

ISSN 1343-4292
CODEN: KISHFC

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 23 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No. 129 2011



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 23 年

Bulletin of National Institute of Health Sciences

No. 129 2011

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129号第一部

特論

大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究	森川 馨	1
再生医療と細胞特性	鈴木和博	27
ノロウイルスの不活化に関する研究の現状	野田 衛, 上間 匡	37

研究論文

ヒト IgG 及びヒト化モノクローナル抗体製剤において様々なストレスにより誘導された凝集体の粒子径及び 相対光散乱強度の動的光散乱による測定	新見伸吾	55
牛肉からの腸管出血性大腸菌 O111検出法の検討	廣井みどり, 大塚佳代子, 飯塚信二, 多賀賢一郎, 杉山寛治, 小西良子, 工藤由起子	61
A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols	松本真理子, 原田友昭, 渋谷 徹, 濱田修一, 本間正充, 広瀬明彦	68

ノート

大型家具からの揮発性有機化合物の放散に関する研究	香川 (田中) 聡子, 古田光子, 柴辻正喜, 神野透人, 西村哲治	76
木製大型家具からの揮発性有機化合物の放散に関する研究－フラックス発生量測定法による放散速度予測－	神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古田光子, 柴辻正喜, 西村哲治	86
火山灰由来原料を配合する洗顔料中の不溶性成分の分析	五十嵐良明, 内野 正, 西村哲治	93
高速液体クロマトグラフィーによるワイン中のナタマイシン分析法について	古庄紀子, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山 浩, 河村葉子	100
有機リン系化合物クロルピリホスの経胎盤・経母乳暴露が発達期のマウス免疫系に及ぼす影響について	中村亮介, 木村美恵, 松岡英樹, 蜂須賀暁子, 中村里香, 中村 厚, 渋谷 淳, 手島玲子	105
医薬品副作用自発報告からみる重篤副作用 4 種の最近の動向	須藤チエ, 東雄一郎, 前川京子, 鹿庭なほ子, 佐井君江, 斎藤嘉朗	111

研究に関する資料

日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較 －「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用－	鈴木穂高, 山本茂貴	118
東京都世田谷区における空間放射線量率について	蜂須賀暁子, 木村美恵, 中村亮介, 手島玲子	129

国立医薬品食品衛生研究所報告第129号第二部

業務報告	135
平成22年度所外研究員等の受け入れ名簿	202
誌上发表 (原著論文)	206
誌上发表 (総説・解説等)	291
単行本	308
行政報告	310
学会発表	318
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	385
各審議会, 委員会等について	396

専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	402
特別講演会	412
平成22年度に行った主な研究課題	413
平成22年度行政試験等の処理状況	427
国立医薬品食品衛生研究所報告第129号人名索引	428
国立医薬品食品衛生研究所報告第129号キーワード索引	435

CONTENTS
Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 129, Part 1**Special Reports**

Analysis of Drug Safety Information Using Large-scale Adverse Drug Reactions Database	Kaoru Morikawa 1
Regenerative medicine and characteristics of stem cells.....	Kazuhiro Suzuki27
Current Topics on Inactivation of Norovirus	Mamoru Noda and Masashi Uema37

Originals

Determination of the particle size and relative light scattering intensity of aggregates of human IgG and humanized monoclonal antibody product induced by various stress using dynamic light scattering	Shingo Niimi55
Detection methods of enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> O111 in beef: A collaborative study	Midori Hiroi, Kayoko Ohtsuka, Shinji Iizuka, Kenichiro Taga, Kanji Sugiyama, Yoshiko Sugita-Konishi, Yukiko Hara-Kudo61
A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols	Mariko Matsumoto, Tomoaki Harada, Tohru Shibuya, Shuichi Hamada, Masamitsu Honma and Akihiko Hirose68

Notes

Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Large Furniture	Toshiko Tanaka-Kagawa, Mitsuko Furuta, Masayoshi Shibatsuji, Hideto Jinno and Tetsuji Nishimura76
Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Wood Furniture – Estimation of Emission Rate by Passive Flux Sampler –	Hideto Jinno, Toshiko Tanaka-Kagawa, Mitsuko Furuta, Masayoshi Shibatsuji and Tetsuji Nishimura86
Analysis of volcanic-ash-based insoluble ingredients of facial cleansers	Yoshiaki Ikarashi, Tadashi Uchino and Tetsuji Nishimura93
Analytical Method for Natamycin in Wine using High-Performance Liquid Chromatography	Noriko Furusho, Hiroki Kubota, Kyoko Sato, Hiroshi Akiyama and Yoko Kawamura 100
Effects of transplacental and trans-breast milk exposure to the organophosphate compound chlorpyrifos on the developing immune system of mice	Ryosuke Nakamura, Yoshie Kimura, Hideki Matsuoka, Akiko Hachisuka, Rika Nakamura, Atsushi Nakamura, Makoto Shibutani and Reiko Teshima 105
Current movements of four serious adverse events induced by medicinal drugs based on spontaneous reports in Japan	Chie Sudo, Yu-ichiro Azuma, Keiko Maekawa, Nahoko Kaniwa, Kimie Sai and Yoshiro Saito 111

Technical Data

Food-Poisoning Bacterial Contamination on Food: A Comparison between European Countries and Japan	Hodaka Suzuki and Shigeki Yamamoto 118
Study of radiation dose rate in air at Setagaya in Tokyo	Akiko Hachisuka, Yoshie Kimura, Ryosuke Nakamura and Reiko Teshima 129

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No. 129, Part 2

Annual Reports of Divisions	135
Researchers List in Fiscal Year 2010	202
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	206
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	291
Title of Scientific Books	308
Scientific Reports to Governmental Agencies	310
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	318
Meeting Reports Related to Regulatory Science	385
Committee Members List in Fiscal Year 2010	396
Other Relative Activities	402
Special Seminars	412
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2010	413
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2010	427
Author Index	428
Subject Index	435

大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究

森川 馨

Analysis of Drug Safety Information Using Large-scale Adverse Drug Reactions Database

Kaoru Morikawa

The worldwide situations of drug safety have changed dramatically. Drugs are used based on the evaluation of safety data collected in clinical practice worldwide. US Food Drug Administration collects spontaneous reports and requires manufacturers to report adverse drug reactions (ADRs) of US marketed drugs occurring worldwide. These worldwide data are available through the Adverse Event Reporting System (AERS) (about 4.1 million reports on about 3,073,340 patients, for 13 years; 1997.4th qr.~2010.4th qr.). The current issues are how to analyze and utilize such large-scale safety data. Potential biases should always be kept in mind, because AERS is based on spontaneous reports. However, its huge volumes and exhaustiveness allow for sufficient scientific evaluation with the aid of current IT technology. Therefore, analysis of large-scale ADR database becomes a new research area not only from the medical science but also from the statistical viewpoint. In this report, I introduce some case studies in which we analyzed the AERS data on psychotropics including antipsychotics, antiepileptics, and antidepressants. Antipsychotics caused ADRs specific to each drug, and, in combination therapy, increased the incidences of diabetes mellitus, pancreatitis, and neuroleptic malignant syndrome; antiepileptics caused AEs (adverse events) including serious skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), congenital anomaly, and closed-angle glaucoma; and antidepressants caused AEs including serotonin syndrome, suicidal events, and congenital anomaly, and AEs occurring at a higher incidence for other indications, drugs often used in the elderly and AEs in combination therapy.

We have analyzed ADRs associated with concomitant drug therapies using Bayesian approach. In the analysis we faced difficulties of overdispersion and we have to estimate a number of parameters, given a large number of target drugs as well as ADRs. In addition, ADR reports are not collected from uniform populations, we also have to consider the variations in the target populations. So, we use Bayesian statistics. Bayesian analysis has become feasible with advances in computer technologies and the Markov chain Monte Carlo (MCMC) methods. It allows us to analyze ADRs associated with concomitant drug therapies and estimate the ADR signals for each drug.

Therefore, the analysis and evaluation of large-scale ADR database can provide important safety information in clinical practice and the studies on ADR database are the most important issues in ensuring the postmark safety of pharmaceutical products.

Keywords: drug safety information, large-scale adverse drug reactions database, Adverse Event Reporting System, antipsychotics, diabetes mellitus, Bayesian statistics

To whom correspondence should be addressed:

Kaoru Morikawa; Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;

Tel: +81-3-3700-9540; Fax: +81-3-5717-7180; E-mail: morikawa@nihs.go.jp

はじめに

国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)で医薬品、食品、化学物質に関する安全情報の仕事に10年間取り組んできたが、本稿では特に医薬品の安全性、有効性における現在の課題と国衛研で行ってきた大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究について紹介したい。

2002年、厚生労働省(厚労省)の研究機関再編に伴い、国立公衆衛生院(現国立保健医療科学院)の衛生薬学部から国衛研・化学物質情報部に転任して来た。国衛研では、国立公衆衛生院で学んだEBM(evidence based medicine)の研究を是非したいと考え赴任した。翌年2003年、血液製剤、クロイツフェルト・ヤコブ病による健康被害、牛海綿状脳症など医薬品や食品の安全性に関わる問題が相次いだことから、国衛研に安全情報部が設置され、医薬品、食品、化学物質の特に海外の安全情報に関する業務と研究に従事することになった。

安全情報部は、医薬品、食品、化学物質の安全性に関わる海外情報を、研究者の立場から科学的根拠にもとづいて収集・評価し、迅速かつ適切な安全情報を厚労省の担当部局に提供することを目的に設置された。海外からの重要な安全情報をエビデンスにもとづいていち早く収集・評価することが仕事であり、科学にもとづいた社会に役立つ仕事ができるよう努力してきた。安全情報部は設立から9年になるが、これまで「医薬品安全性情報」(隔週発行、年間26号、約700ページ)、「食品安全情報」(隔週発行、年間26号、約1300ページ)を発行し、厚労省、医薬品医療機器総合機構、食品安全委員会等に情報を提供する共に Web 上で広く一般に公開してきた。現在、これらの安全情報は国立病院、医師会、またインターネット上でも広く利用されている。国の研究機関が発信する情報であることから、エビデンスにもとづいた科学的な内容であることを最も重要と考え、毎号の発行に当たり、データの妥当性、統計的評価等を部内で十分に検討し、信頼性の高い情報の発信に努めてきた。

1. 医薬品の安全性、有効性における課題—医薬品の適正使用と代替エンドポイントにもとづく迅速承認—

最初に、現在世界で問題とされている医薬品の2つの重要な課題をあげておきたい。1つは医薬品の使用の問題であり、もう一つは代替エンドポイントにもとづく迅速承認の問題である。最初の医薬品使用に関する問題として、ここでは抗精神病薬の使用について述べる。抗精神病薬は、高齢者での死亡事例など医薬品の使用に関わる問題が大きく取り上げられてきたにもかかわらず、米国での医薬品の売り上げ(2008年)において抗精神病薬は、脂質改善薬、プロトンポンプ阻害薬を抜き1位にな

っている¹⁾。抗精神病薬の使用に関しては、カナダでの大規模コホート研究^{2,3)}により、高齢者での抗精神病薬の使用による死亡の増加および重篤な有害事象のリスクが報告され⁴⁾、FDAをはじめ各国の規制機関からこれまで安全情報が出されてきた。抗精神病薬の使用については、高齢者での適応外使用が多いこと、また定型、非定型を問わず抗精神病薬による死亡のリスクが高いことが示されている。また、他の精神科領域の医薬品である抗てんかん薬においてもこれまで自殺、先天性異常、ステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)等の重篤な皮膚障害について安全情報が出されている⁵⁾。こうした医薬品の使用のあり方は、世界的にも大きな問題となっている。なお、これら抗精神病薬、抗てんかん薬など向精神薬の有害事象については、本稿の「大規模副作用症例報告データベースの解析」のところで詳しく述べる。

もう一つの重要な医薬品に関わる問題は、代替エンドポイントにもとづく迅速承認の問題である⁶⁾。迅速承認は有用な医薬品をいち早く患者さんに届けることを目的に行われるようになったが、迅速承認後の臨床試験で全生存期間の延長など真のエンドポイントで有効性が示されないなどの事例が報告されている。血管新生因子に対するモノクローナル抗体である bevacizumab は、paclitaxel との併用による乳癌への適用において全生存期間で対照群に対して有効性が示されず、米国で適応が削除されている。しかしこの適応の削除の背景には、bevacizumab 治療で死亡⁷⁾や静脈血栓塞栓症⁸⁾、また出血、穿孔などの多くの有害事象が報告されている背景がある。同様の事例として、白血病再発患者への治療を適用として迅速承認された抗 CD33モノクローナル抗体 gemtuzumab がある。Gemtuzumab は、市販後確認試験のエンドポイントで生存期間の延長が認められず、また gemtuzumab 併用群で死亡が多かったため、試験は早期に中止され2010年6月に市場から撤退している⁹⁾。1992年の迅速承認制度開始から2008年までに90種類の医薬品が迅速承認されているが、初期には抗 HIV 薬の承認に有効に利用されたが、2000年以降は抗がん剤の迅速承認が多くなっている。米国連邦議会行政監査局(Government Accountability Office)も代替エンドポイントにもとづく迅速承認の問題を取り上げFDA に対し指摘を行っている¹⁰⁾。また、心血管有害事象で大きな問題となった糖尿病薬 rosiglitazone も代替エンドポイントで承認されている(rosiglitazone は迅速承認ではない)こと¹¹⁾も含め、代替エンドポイントおよび迅速承認の在り方とその科学性が現在大きな問題となっている¹²⁾。なお、bevacizumab に関する大規模副作用症例報告データベースを用いた解析結果については本稿の最後に記載した。

2. グローバルに集められた大規模副作用報告データの解析の重要性

前節では、向精神薬と抗がん剤での有害事象の例をあげたが、医薬品の安全性は、有効性と異なり、医療現場での医薬品使用の膨大な安全性データがあって初めて科学的な検討が可能になる。医薬品の有害事象は、発生頻度が低く、また時間を経過して生じる有害事象もあるため、大規模かつ長期に収集されたデータが必要になる。また、市販後の実際の臨床現場での医薬品の使用は複雑であり、併用、適応外使用などの問題もある。また、医薬品の使用も臨床試験のように特定の患者集団ではなく、高齢者、妊婦、子供、また併存疾患を持つなど高リスクグループである患者集団での安全性も知る必要がある。したがって、患者の背景因子、使用法、期間等も考慮した解析を行うためには長期に収集された大規模な副作用データが必要になる。このような背景から、大規模副作用報告データの解析が重要となる。

今後の医薬品の安全性確保には、大規模データとしてグローバルに集められたデータの解析や関連データとのリンケージが必須であり、新しい重要な研究領域である。一方、実際の副作用報告データには、誤った報告や誤分類や種々のバイアスが内在していることにも十分な注意が必要である。また、こうした大規模データを解析するには、従来の統計学では解析できない多くの難問を解決する必要がある。以下、本稿では、これまで大規模副作用症例報告データベースの解析で得られた研究結果¹³⁻¹⁵⁾と現在取り組んでいるベイズ統計(解析モデルのパラメータに確率分布を考える)を用いた併用医薬品データからの有害事象の解析について述べる。

3. 大規模副作用症例報告データベースの解析

以下、本稿では、大規模副作用症例報告データベースの解析事例として、これまで行ってきた解析のうち主に向精神薬での解析結果を示す。

3.1 研究方法

本研究では、米国FDAが公開している大規模副作用報告データベース Adverse Event Reporting System (AERS: 13年分報告数約410万件, 1997年4thQTR~2010年4thQTR; 3,073,340症例)を用いて、医薬品の有害事象を検討した。解析にあたり、最初に1997年第4四半期より四半期毎に公開されているデータを統合し、期間をまたがった重複症例を最新情報へ置き換える、また欠損データを持つ症例のデータクリーニング等を実施する。以下では、このようにしてデータクリーニングを行ったデータを用いて解析を行った。データベースの解析には主に Oracle 10g を用いた。図1に AERS データ

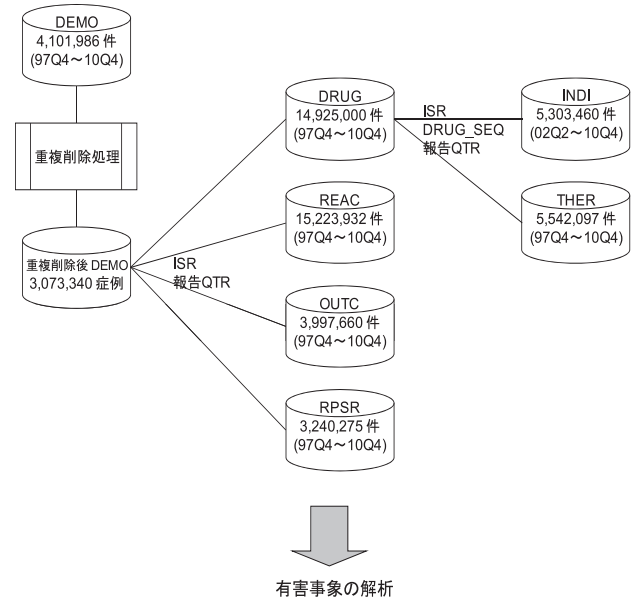


図1. AERS のファイル構造

ベースのファイル構造を示した。AERS データベースは、7つのファイル(DEMO, DRUG, INDI, THER, REAC, OUTC, RPSR)から構成され、それぞれのファイルはISR(報告番号)によりリレーションされている。各ファイルの内容を簡単に紹介すると、DEMO ファイルには性、年齢、副作用の発現日、報告日、報告企業名、副作用発生国などの基本情報が含まれている。またDRUGには、医薬品名、投与ルート、投与量、被疑薬としての可能性などの情報、REACには Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) による副作用名、OUTCには症例の転帰(死亡、入院など)、RPSRには副作用情報源、INDIには MedDRA による適応症、THERには投与開始日と終了日および治療期間などの情報が記載されている。ただし、各項目には未記載の部分も多い。データを解析するにあたっては、先に述べたようにデータのクリーニングと共に追加報告等を考慮し、症例にもとづく最新データとする必要がある。これらの作業はデータの質を高める上で重要な部分であり、また手間のかかる作業でもある。

AERS データに含まれるデータ数の概要を図1に示した。DEMO ファイルの13年分の総報告数は4,101,986件であり、フォローアップなど追加報告等の重複を最新データに置き換えた後の報告症例数は3,073,340件となる。この総報告症例数約307万件に対して使用された医薬品の総数はDRUG ファイルの約1,493万件であり、また報告された副作用の総数はREAC ファイルの約1,522万件である。従って、1症例の副作用報告当たり併用薬が平均5剤、また併発している副作用が5つ報告されて

表 3. Risperidone における有害事象報告 (頻度順)

頻度順	Reac	有害事象名	n ₁₁	n ₁₂	n ₂₁	n ₂₂	PRR	χ ²
1	diabetes mellitus	糖尿病	2,240	28,998	20,750	3,021,352	10.51	17,534.32
2	weight increased	体重増加	1,487	29,751	43,520	2,998,582	3.33	2,375.63
3	type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	1,412	29,826	4,773	3,037,329	28.81	29,309.60
4	drug interaction	薬物相互作用	1,201	30,037	40,253	3,001,849	2.91	1,477.40
5	somnolence	傾眠	977	30,261	32,752	3,009,350	2.91	1,198.31
6	tremor	振戦	936	30,302	39,360	3,002,742	2.32	692.64
7	confusional state	錯乱状態	929	30,309	40,530	3,001,572	2.23	626.17
8	agitation	激越	917	30,321	23,349	3,018,753	3.82	1,855.32
9	suicide attempt	自殺企図	861	30,377	15,808	3,026,294	5.3	2,867.43
10	neuroleptic malignant syndrome	悪性症候群	820	30,418	3,453	3,038,649	23.13	14,047.37
11	aggression	攻撃性	775	30,463	15,372	3,026,730	4.91	2,309.25
12	overdose	過量投与	747	30,491	33,176	3,008,926	2.19	479.26
13	psychotic disorder	精神病性障害	727	30,511	8,591	3,033,511	8.24	4,277.53
14	sedation	鎮静	725	30,513	14,967	3,027,135	4.72	2,036.01
15	suicidal ideation	自殺念慮	698	30,540	21,599	3,020,503	3.15	997.71
16	pancreatitis	膵炎	668	30,570	16,018	3,026,084	4.06	1,487.76
17	extrapyramidal disorder	錐体外路障害	598	30,640	4,141	3,037,961	14.06	6,350.50
18	tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジー	582	30,656	3,398	3,038,704	16.68	7,333.57
19	tachycardia	頻脈	581	30,657	27,137	3,014,965	2.08	324.09
20	blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	560	30,678	16,599	3,025,503	3.29	866.09

表 4. シグナル検出のための2×2分割表 (n: 報告症例数)

	注目有害事象	その他の有害事象	合計
注目薬剤	n ₁₁	n ₁₂	n ₁₊
その他薬剤	n ₂₁	n ₂₂	n ₂₊
合計	n ₊₁	n ₊₂	n ₊₊

次に、分割表の数値を用いて、以下のように PRR を計算する。

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}}$$

この値は、コホート研究でのリスク比に相当する。また、分割表における独立性の検定統計量として χ² 値を算出する。

$$\chi^2 = \frac{n_{++} (|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+}n_{2+}n_{+1}n_{+2}}$$

ここでは有害事象としてのシグナルの判定には、英国 MHRA の基準 (①PRR ≥ 2, ②χ² ≥ 4, ③n₁₁ ≥ 3) を用いた。

次に、具体例で PRR の計算方法を示す。先の抗精神病薬 risperidone (31,238 症例) の有害事象を頻度順にまとめた表 3 から 2 型糖尿病を例に、PRR を計算した結果を表 5 に示した。

$$PRR = \frac{1,412/31,238}{4,773/3,042,102} = \frac{0.0452}{0.00157} = 28.8$$

計算した PRR の値は以下のように解釈できる。Risperidone は総有害事象報告 31,238 症例のうち 2 型糖尿病が

表 5. Risperidone における 2 型糖尿病の分割表

	2型糖尿病	その他の有害事象	合計
Risperidone	1,412	29,826	31,238
その他の薬	4,773	3,037,329	3,042,102
合計			

1,412 件 (4.52%) 報告されており、一方、risperidone を除くその他すべての医薬品での総有害事象報告合計 3,042,102 症例のうち、2 型糖尿病が 4,773 件 (0.157%) 報告されていることから、リスク比が 28.8 倍であると計算できる。副作用報告では個々の医薬品の使用量は分からないが、risperidone では他の医薬品と比べて注目している有害事象 (2 型糖尿病) の報告割合が高いことから該当有害事象は risperidone に特徴的である可能性が高いと考えることができる。このように頻度順の表 3 のデータをもとに個々の有害事象の PRR を計算し、PRR 順に並び替えたものを表 6 に示した。表 6 では、risperidone に特徴的と考えられる有害事象である高プロラクチン血症 (PRR = 124.8)、乳汁漏出症 (30.0)、2 型糖尿病 (28.8)、悪性症候群 (23.1) などが上位に位置し risperidone に伴う有害事象の特徴がよく抽出されていることが分かる。

このようにして各有害事象について PRR を算出するが、実際の有害事象の解析では、有害事象報告数、PRR 値、適応疾患の症状、当該医薬品の薬理学的機序等を考慮に入れて検討を行なう。また、ここではシグナル検出の指標として PRR を用いたが、オッズ比を用いても通常の場合大きな差はない。本稿の後半では、確率比として数学的に定義されるオッズを用いたロジスティック回帰分析を用いた解析を行っているが、前半では理解しやすい PRR (報告率比) を用いた。

表6. Risperidone における有害事象報告 (PRR 順 (件数 ≥ 10))

PRR順	頻度順	Reac	有害事象名	PRR	n ₁₁	n ₁₂	n ₂₁	n ₂₂	χ ²
1	144	exposure to contaminated device	汚染医療機器曝露	1,029.50	74	31,164	7	3,042,095	6,571.07
2	33	hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	124.76	401	30,837	313	3,041,789	21,586.99
3	373	somatoform disorder pregnancy	身体表現性妊娠	61.51	12	31,226	19	3,042,083	437.78
4	416	meige's syndrome	メイジ症候群	57.29	10	31,228	17	3,042,085	348.20
5	123	schizoaffective disorder	統合失調感情障害	35.72	95	31,143	259	3,041,843	2,345.96
6	49	blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	35.63	292	30,946	798	3,041,304	7,198.80
7	206	insulin-requiring type 2 diabetes mellitus	インスリン必要2型糖尿病	35.02	41	31,197	114	3,041,988	996.75
8	338	alcoholic pancreatitis	アルコール性膵炎	34.08	14	31,224	40	3,042,062	333.04
9	195	pleurothotonus	側反弓	33.97	45	31,193	129	3,041,973	1,067.67
10	41	galactorrhoea	乳汁漏出症	30.04	339	30,899	1,099	3,041,003	7,276.58
11	3	type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	28.81	1,412	29,826	4,773	3,037,329	29,309.60
12	416	waxy flexibility	ろう屈症	28.64	10	31,228	34	3,042,068	206.15
13	185	schizophrenia, paranoid type	統合失調症、妄想型	28.24	49	31,189	169	3,041,933	998.02
14	302	diabetic eye disease	糖尿病性眼病変	27.39	18	31,220	64	3,042,038	357.21
15	416	intermittent explosive disorder	間欠性爆発性障害	24.97	10	31,228	39	3,042,063	183.15
16	52	schizophrenia	統合失調症	23.69	288	30,950	1,184	3,040,918	5,036.30
17	46	diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	23.28	317	30,921	1,326	3,040,776	5,458.46
18	10	neuroleptic malignant syndrome	悪性症候群	23.13	820	30,418	3,453	3,038,649	14,047.37
19	247	diabetic gastroparesis	糖尿病性胃不全麻痺	22.47	27	31,211	117	3,041,985	450.13
20	150	metabolic syndrome	代謝症候群	21.68	67	31,171	301	3,041,801	1,080.99

3.4 抗精神病薬における安全情報の解析

次に、AERS データを用いて主な抗精神病薬における有害事象を解析した結果を示した。検討した抗精神病薬のうち2種の定型抗精神病薬および先に示した risperidone を除く非定型抗精神病薬4種を頻度順と PRR 順にまとめた結果を表7～表12に示した(本稿では PRR 表の見やすさを考え、報告が10症例以上の有害事象を記載した)。定型抗精神病薬の chlorpromazine (4,716症例：表7)で高い PRR を示したものは糖尿病関連事象と悪性症

候群 (35.5) であり、haloperidol (14,818症例：表8)では、悪性症候群 (46.7) と錐体外路障害 (41.2) であり、定型抗精神病薬の特徴をよく表していた。一方、非定型抗精神病薬の risperidone (31,238症例) (表3, 表6) では、先に示したように高プロラクチン血症 (124.8)、2型糖尿病 (28.8)、悪性症候群 (23.1)、また他の非定型抗精神病薬である olanzapine (33,864症例：表9) では、糖尿病性昏睡 (52.7) などの糖尿病関連事象と悪性症候群 (23.5)、quetiapine (40,929症例：表10) では、ケトアシ

表7. Chlorpromazine における有害事象報告 (頻度および PRR 順)

頻度順				PRR順 (件数 ≥ 10)					
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	121	糖尿病	439	12.67	1	237	インスリン必要2型糖尿病	54.60	12
2	18	2型糖尿病	333	37.03	2	153	新生児振戦	53.59	21
3	636	発熱	276	2.11	3	273	新生児傾眠	50.44	10
4	23	悪性症候群	221	35.49	4	179	水中毒	46.67	17
5	428	過量投与	186	3.59	5	2	2型糖尿病	37.03	333
6	615	痙攣	173	2.26	6	166	統合失調感情障害	36.90	19
7	222	膵炎	166	6.54	7	273	新生児筋緊張亢進	35.56	10
8	562	薬物相互作用	165	2.60	8	4	悪性症候群	35.49	221
9	242	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	157	6.01	9	44	糖尿病性ニューロパチー	33.30	80
10	224	意識レベルの低下	156	6.49	10	54	糖尿病性昏睡	29.84	68
11	517	傾眠	153	2.97	11	25	肥満	28.82	114
12	374	激越	151	4.07	12	212	弓なり緊張	28.29	14
13	600	振戦	147	2.38	13	44	1型糖尿病	28.24	80
14	255	自殺企図	145	5.71	14	250	糖尿病性足病変	25.56	11
15	645	体重増加	141	2.04	15	212	糖尿	25.03	14
16	629	錯乱状態	136	2.14	16	153	被害妄想	24.80	21
17	196	血中コレステロール増加	132	7.62	17	100	新生児薬物離脱症候群	23.14	35
18	459	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	131	3.37	18	142	新生児筋緊張低下	22.81	23
18	364	昏睡	131	4.17	19	82	統合失調症	22.41	49
20	445	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	130	3.46	20	170	糖尿病性腎症	20.48	18

表 8. Haloperidol における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	304	体重増加	1,078	5.07	1	408	痙攣性発声障害	86.00	10
2	158	糖尿病	913	8.54	2	326	ハンチントン舞蹈病	65.87	15
3	13	錐体外路障害	789	41.23	3	3	悪性症候群	46.74	789
3	7	悪性症候群	789	46.74	4	201	側反弓	46.51	32
5	501	薬物相互作用	675	3.42	5	173	統合失調症、妄想型	44.97	39
6	268	激越	641	5.60	6	130	統合失調感情障害	42.97	61
7	32	2型糖尿病	631	23.45	7	261	製品包装の問題	42.77	23
8	573	錯乱状態	600	3.03	8	3	錐体外路障害	41.23	789
9	653	振戦	513	2.66	9	66	カタトニー	29.84	133
10	629	傾眠	444	2.75	10	296	インスリン必要2型糖尿病	27.12	18
11	354	昏睡	442	4.53	11	225	水中毒	24.55	27
12	641	過量投与	439	2.71	12	164	無言症	24.46	41
13	289	血中クリアチンホスホキナーゼ増加	431	5.32	13	7	2型糖尿病	23.45	631
14	616	頻脈	377	2.85	14	363	情動鈍麻	23.13	13
15	316	意識レベルの低下	372	4.98	15	148	眼球回転発作	22.73	50
16	349	攻撃性	352	4.60	16	58	糖尿病性昏睡	21.12	144
17	171	精神病性障害	349	8.03	17	64	統合失調症	20.67	134
18	619	心停止	348	2.83	18	213	弓なり緊張	20.24	30
19	358	鎮静	335	4.50	19	261	抗コリン作動性症候群	20.03	23
20	395	自殺企図	329	4.16	20	235	歯車様固縮	19.30	26

表 9. Olanzapine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	54	糖尿病	4,175	19.92	1	250	高インスリン症	108.33	35
2	261	体重増加	2,662	5.64	2	225	アセトン血症	92.00	41
3	268	過量投与	1,992	5.60	3	122	統合失調症様障害	79.28	106
4	23	2型糖尿病	1,877	39.11	4	147	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	75.28	78
5	142	肺炎	1,587	9.43	5	47	血中コレステロール異常	74.31	332
6	137	高血糖	1,263	9.63	6	466	頬舌症候群	59.84	10
7	730	高血圧	1,224	2.45	7	29	糖尿病性昏睡	52.73	574
8	376	自殺既遂	1,029	4.35	8	97	糖尿	48.72	133
9	28	糖尿病性ケトアシドーシス	1,010	32.62	9	22	代謝障害	48.25	616
10	791	薬物相互作用	993	2.20	10	148	ケトン尿	43.15	75
11	485	激越	954	3.67	11	466	高浸透圧をとまなう糖尿病	42.74	10
12	42	悪性症候群	886	23.48	12	115	統合失調感情障害	42.08	113
13	190	血中コレステロール増加	874	7.45	13	112	代謝症候群	41.32	116
14	749	傾眠	862	2.35	14	4	2型糖尿病	39.11	1,877
15	104	血中トリグリセリド増加	820	11.80	15	169	統合失調症、妄想型	36.48	63
16	159	精神病性障害	802	8.45	16	215	インスリン必要2型糖尿病	35.58	44
17	370	自殺企図	776	4.38	17	18	肥満	34.35	744
18	26	肥満	744	34.35	18	9	糖尿病性ケトアシドーシス	32.62	1,010
19	372	鎮静	729	4.37	19	405	アルコール性肺炎	31.41	14
20	617	自殺念慮	695	2.89	20	446	関連妄想	28.21	11

ドーシス(102.1), 2型糖尿病(77.6), 糖尿病性ニューロパチー(66.2)などの糖尿病関連事象, clozapine(23,952症例:表11)では, 顆粒球減少症(171.6)などの造血機能障害, 心筋炎(31.8)などの心臓への有害事象であった。また, aripiprazole(17,755症例:表12)では, アカシジア(43.3), 遅発性ジスキネジー(38.1)などの錐体外路系障害の関連事象と2型糖尿病(27.9)などの糖尿病関連事象があげられた。この aripiprazole における糖尿病に関

しては, 後の「医薬品併用における安全情報の解析」の項で再考する。注目すべき特徴的な有害事象としては, chlorpromazine では, 報告数は少ないが高い PRR を示した母体を介した新生児に対する有害事象があげられた(表7)。ここで示した結果は, aripiprazole における糖尿病などの事例を除き, 各医薬品での副作用の特徴を良く表していると考えられた。

表10. Quetiapine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	27	糖尿病	7,251	34.13	1	364	糖尿病性胃障害	111.13	12
2	9	2型糖尿病	3,163	77.55	2	227	アルコール性膵炎	107.77	32
3	64	膵炎	3,005	16.27	3	9	ケトアシドーシス	102.11	1,210
4	420	体重増加	1,954	3.36	4	125	インスリン必要2型糖尿病	87.66	84
5	601	不眠症	1,666	2.33	5	2	2型糖尿病	77.55	3,163
6	455	傾眠	1,369	3.13	6	140	糖尿病性胃不全麻痺	76.18	73
7	262	自殺既遂	1,358	4.81	7	203	糖尿病性眼病変	70.56	40
8	484	過量投与	1,295	2.94	8	346	広場恐怖症を伴うパニック障害	69.15	14
9	6	ケトアシドーシス	1,210	102.11	9	21	糖尿病性ニューロパチー	66.15	775
10	26	糖尿病性ケトアシドーシス	1,204	34.51	10	346	高浸透圧をともなう糖尿病	61.01	14
11	163	高血糖	1,161	7.25	11	25	糖尿病性昏睡	55.61	665
12	137	血中コレステロール増加	1,106	7.96	12	321	空腹時血中ブドウ糖不良	45.59	16
13	702	薬物相互作用	1,102	2.02	13	23	1型糖尿病	41.18	687
14	372	自殺念慮	1,095	3.83	14	353	器質性勃起機能不全	40.13	13
15	283	自殺企図	977	4.61	15	18	肥満	37.92	910
16	77	コントロール不良の糖尿病	924	13.39	16	321	異常体重増加	37.04	16
17	489	激越	922	2.93	17	105	統合失調感情障害	36.58	117
18	21	肥満	910	37.92	18	321	間欠性爆発性障害	35.92	16
19	98	投薬欠落	869	11.12	19	10	糖尿病性ケトアシドーシス	34.51	1,204
20	55	遅発性ジスキネジー	844	19.94	20	1	糖尿病	34.13	7,251

表11. Clozapine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	640	死亡	1,317	2.36	1	97	先行疾患	393.87	99
2	529	肺炎	1,083	3.10	2	38	抗精神病薬濃度増加	191.69	265
3	142	白血球減少症	1,066	9.24	3	4	顆粒球減少症	171.60	961
4	6	顆粒球減少症	961	171.60	4	245	精神医学的評価	147.41	22
5	376	頻脈	906	4.30	5	359	統合失調症、解体型	73.71	11
6	591	薬物相互作用	859	2.69	6	153	抗精神病薬濃度治療量以上	67.31	46
7	678	痙攣	841	2.18	7	178	抗精神病薬濃度治療量以下	60.22	35
8	337	糖尿病	810	4.65	8	375	尿中カテコールアミン増加	41.07	10
9	357	好中球減少症	806	4.48	9	214	精神的機能代償不全	38.05	26
10	170	白血球数増加	734	8.27	10	266	ボディ・マス・インデックス増加	37.80	19
11	46	無顆粒球症	730	21.80	11	137	好酸球数減少	33.03	55
12	289	白血球数減少	711	5.50	12	34	心筋炎	31.77	290
13	122	精神病性障害	709	10.48	13	25	好中球数増加	30.98	382
14	688	傾眠	560	2.15	14	214	多発性漿膜炎	29.55	26
15	704	過量投与	539	2.06	15	266	転倒発作	27.80	19
16	353	鎮静	538	4.52	16	24	流涎過多	23.02	396
17	135	白血球増加症	468	9.66	17	214	側反弓	22.37	26
18	96	好中球数減少	465	12.32	18	11	無顆粒球症	21.80	730
19	461	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	461	3.51	19	48	統合失調症	21.78	215
20	650	心停止	458	2.30	20	208	開腹	21.60	28

表12. Aripiprazole における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順(件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	204	体重増加	1,169	4.59	1	161	妊娠時胆汁うっ滞	60.23	14
2	93	糖尿病	1,133	8.92	2	161	パーキンソン病安静時振戦	51.26	14
3	15	2型糖尿病	864	27.94	3	7	アカシジア	43.29	486
4	360	不眠症	728	2.33	4	5	遅発性ジスキネジー	38.07	721
5	6	遅発性ジスキネジー	721	38.07	5	70	歯車様固縮	37.17	54
6	298	振戦	707	3.07	6	189	食道ジスキネジー	35.12	10
7	5	アカシジア	486	43.29	7	127	インスリン必要2型糖尿病	33.10	25
8	364	傾眠	446	2.31	8	3	2型糖尿病	27.94	864
9	99	ジスキネジー	432	8.73	9	78	統合失調感情障害	27.65	49
10	22	ジストニー	429	22.21	10	78	代謝症候群	26.43	49
11	300	激越	425	3.07	11	19	肥満	23.50	323
12	109	精神病性障害	417	8.06	12	10	ジストニー	22.21	429
13	295	自殺念慮	394	3.10	13	41	統合失調症	21.28	162
14	164	妊娠	385	5.72	14	177	精神的機能代償不全	20.45	12
15	159	血中コレステロール増加	375	5.85	15	137	統合失調症、妄想型	20.30	23
16	245	肺炎	369	3.89	16	37	糖尿病性ニューロパチー	20.12	172
17	361	霧視	356	2.32	17	177	情動鈍麻	17.65	12
18	62	錐体外路障害	327	12.76	18	35	1型糖尿病	17.23	175
19	21	肥満	323	23.50	19	46	よだれ	17.06	127
20	55	悪性症候群	319	13.88	20	109	糖尿	15.92	32

3.5 抗うつ薬における安全情報の解析

抗うつ薬は、検討した向精神薬の中で、抗精神病薬、抗てんかん薬と並び有害事象の報告症例数が最も多かった(表2)。ここでは検討した抗うつ薬のうち paroxetine の有害事象報告を頻度順と PRR 順に集計した結果を表13に示した。Paroxetineでは、頻度順では薬剤離脱症候群、自殺関連事象が多く、PRR 順では、心臓に関連した先天奇形の PRR が高かった。他に抗うつ薬7種(clomipramine, mirtazapine, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, duloxetine, bupropion)を検討したが、抗うつ薬全体では、セロトニン症候群、自殺関連の報告が多く、PRR が高かった。これらの有害事象に加えて、三環系抗うつ薬である clomipramine では、心電図 QT 延長、不整脈等の PRR が高かった。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)である fluoxetine, paroxetine および選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)である venlafaxine, duloxetine では、薬剤離脱症候群、錯乱の報告が多かった。また、clomipramine では報告数は多くないが、新生児に対する有害事象の PRR が高かった。ここでは抗うつ薬で問題になっている自殺関連事象について各抗うつ薬で AERS に

報告されている自殺関連の有害事象の報告数を表14にまとめた。

次に、抗うつ薬の有害事象の中で特に頻度の高かったセロトニン症候群、薬剤離脱症候群、錯乱について検討を行った(表15)。セロトニン症候群の報告に関しては、clomipramine の PRR が29.2と高く、薬物離脱症候群に関しては、SSRIである paroxetineのPRRが31.5、SNRIである venlafaxine が14.1と高い値を示したが、報告が多い錯乱については、抗うつ薬間で PRR はほぼ同じ値であった。図2には、高リスク集団としての高齢者群での有害事象を検討した例として、報告の多い薬物離脱症候群と錯乱の年齢別報告数を比較した結果を示した。ここでは、薬物離脱症候群と錯乱の報告数がほぼ同じ場合として duloxetine, PRR の値がほぼ同じ場合として fluoxetine における薬物離脱症候群と錯乱の年齢別の報告数の分布を示した。ここでは duloxetine と fluoxetine の例を示したが年齢別に見るとすべての抗うつ薬において、錯乱は薬物離脱症候群に比べて高齢者群で多く報告されており、高齢者での抗うつ薬使用に注意が必要であることが分かる。

表13. Paroxetine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	40	薬剤離脱症候群	8,848	31.54	1	583	無脾	248.55	10
2	862	浮動性めまい	5,399	2.66	2	480	右大動脈弓	186.41	15
3	566	不安	4,154	3.83	3	380	先天性大動脈弁閉鎖不全	170.43	24
4	710	うつ病	3,538	3.16	4	464	先天性大動脈閉鎖	159.07	16
5	1048	疲労	3,348	2.01	5	253	先天性大動脈狭窄	149.13	54
6	391	妊娠時の薬物曝露	3,248	5.31	5	533	先天性僧帽弁狭窄	149.13	12
7	727	不眠症	3,192	3.09	7	235	アクティベーション症候群	126.35	61
8	205	自殺念慮	3,173	8.25	8	175	先天性肺動脈狭窄症	88.83	109
9	546	振戦	3,001	4.00	9	137	感電	84.67	155
10	508	錯感覚	2,850	4.24	10	512	右室流出路閉塞	80.78	13
11	669	錯乱状態	2,625	3.36	11	451	右心低形成症候群	70.42	17
12	542	多汗症	2,503	4.03	12	155	胎児循環遺残	54.99	125
13	780	体重増加	2,501	2.92	13	583	大動脈弓離断症	49.71	10
14	369	激越	2,391	5.43	14	249	大動脈二尖弁	44.90	56
15	222	攻撃性	2,207	7.87	15	560	思考吹入	42.06	11
16	828	異常感	1,896	2.77	16	149	肺動脈弁狭窄	41.13	139
17	356	自殺企図	1,678	5.56	17	533	先天性冠動脈奇形	37.28	12
18	283	易刺激性	1,598	6.75	18	512	総動脈幹遺残	35.90	13
19	906	傾眠	1,587	2.45	19	216	左心低形成症候群	32.99	75
20	601	自殺既遂	1,522	3.65	20	181	大動脈縮窄	32.82	101

表14. 抗うつ薬における自殺関連報告数

	自殺念慮		自殺企図		自殺既遂		企図的過量投与		企図的多剤過量投与		銃創	
	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR
Clomipramine	66	2.58	131	6.90	67	2.63	81	5.39	20	6.82	2	1.51
Mirtazapine	454	3.94	496	5.82	608	5.33	230	3.37	97	7.43	29	4.88
Fluoxetine	1,200	4.55	850	4.29	1,134	4.29	523	3.30	113	3.67	69	5.07
Paroxetine	3,173	8.25	1,678	5.56	1,522	3.65	743	2.97	106	2.14	112	5.33
Sertraline	1,419	3.60	884	2.97	910	2.26	584	2.46	89	1.90	48	2.29
Venlafaxine	1,590	6.14	1,088	5.58	1,048	3.95	875	5.69	168	5.59	53	3.84
Duloxetine	826	4.93	440	3.48	437	2.57	122	1.20	50	2.54	31	3.53
Bupropion	1,238	3.95	679	2.85	1,271	4.07	542	2.88	84	2.26	35	2.09

表15. 抗うつ薬における注目有害事象報告数

	セロトニン症候群		薬剤離脱症候群		錯乱状態	
	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR
Clomipramine	120	29.23	60	2.30	172	3.63
Mirtazapine	260	14.36	271	2.28	607	2.82
Fluoxetine	408	9.92	642	2.32	1,095	2.17
Paroxetine	709	11.81	8,848	31.54	2,625	3.36
Sertraline	530	8.88	1,001	2.44	1,566	2.08
Venlafaxine	539	13.66	3,410	14.07	1,253	2.49
Duloxetine	239	8.87	745	4.33	599	1.88
Bupropion	152	2.88	584	1.76	971	1.61

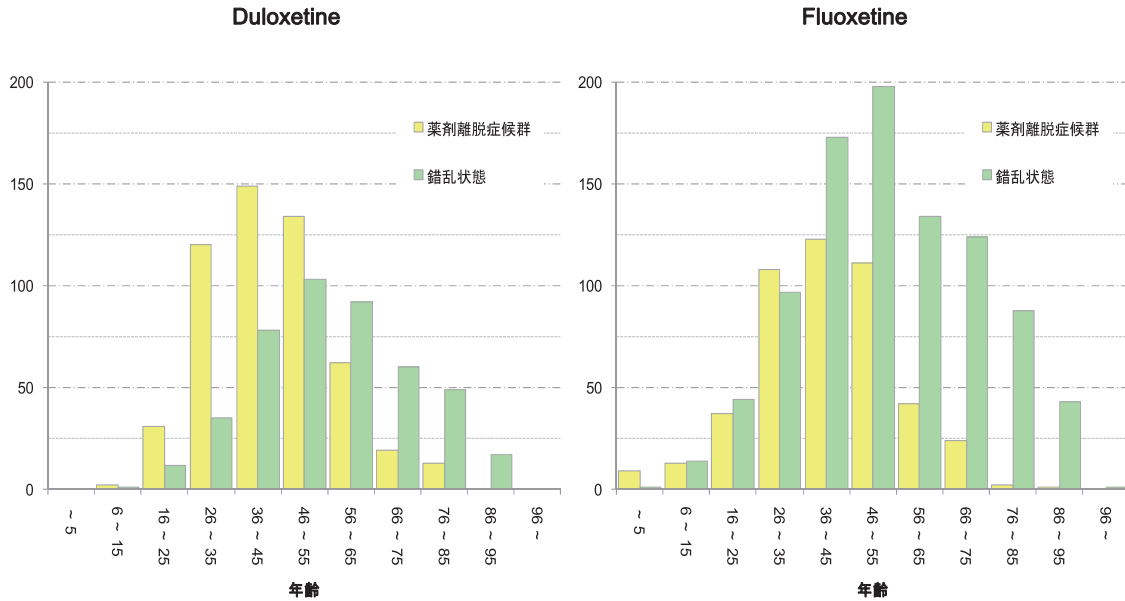


図2. 抗うつ薬 duloxetine, fluoxetine における有害事象別年齢分布(薬剤離脱症候群, 錯乱状態)

3.6 抗てんかん薬における安全情報の解析

検討した6種の抗てんかん薬のうち, valproate, carbamazepine, lamotrigine, topiramate の解析結果を表16~表19に示した. Valproate(表16)でPRRの高い有害事象は先天奇形に関連した報告であった. Carbamazepine(表17), phenytoin, lamotrigine(表18)では, SJSのような重篤な皮膚反応に関する報告数が多く, 特にlamotrigineでは, 発疹やSJSなど皮膚に関連した有害事象が多く報告されていた. その他, valproate(表16)では, 血小板減少や白血球減少などの血液障害, 膵炎, 高アンモニア血症, carbamazepine(表17)では, 抗利尿ホルモン不適合分泌が原因であると考えられる低ナトリウム血症, 肝機能検査値の異常, topiramate(表19)では, 無汗症, 乏汗症などの発汗障害, 閉塞隅角緑内障などの眼科関連の有害事象, gabapentinでは自殺関連の有害事象に特徴がみられた. 重篤な副作用であるSJSについて2010年までにAERSに報告された上位の医薬品の副作用報告症例数を図3に示した. SJSとして報告された副作用症例数の総数は9,896例であり, 抗てんかん薬 lamotrigine での報告は992件あり, SJS報告の中で2番目に多い医薬品であった. また, 他の抗てんかん薬 phenytoin が807件(全医薬品中4位), carbamazepine が468件(同5位)であり, 重篤な皮膚反応の有害事象は抗てんかん薬における注意すべき重要な副作用であることが分かる.

次に, 抗てんかん薬における適応別の有害事象を検討した. 抗てんかん薬に分類した医薬品は, てんかんだけでなく双極性障害や片頭痛などの他の精神疾患にも適応

がある. そこで, AERSに報告された各抗てんかん薬の有害事象を適応別に集計した(図4). Valproate, carbamazepine, phenytoinでは, てんかんへの適応が多かったが, topiramateでは, 片頭痛の適応においてもてんかんとほぼ同程度の有害事象が報告されていた. 一方, lamotrigineでは双極性障害, gabapentinでは疼痛に対する適応で一番多く副作用が報告されていた.

同一の医薬品が異なった適応に用いられた場合に異なる副作用が起きる可能性が考えられる. 抗てんかん薬は図4に示したように異なる適応で用いられていることから, 抗てんかん薬における適応別の有害事象を検討した. ここでは, topiramateにおける適応別の有害事象症例数をまとめた結果を図5に示した. 痙攣, 大発作痙攣の報告はてんかん適応で多く, 一方, うつ病, 頭痛, 片頭痛, 閉塞隅角緑内障, 霧視の報告は片頭痛の適応で多かった. 痙攣, 頭痛などは適応疾患に伴うものと考えられるが, 閉塞隅角緑内障や霧視などの眼科領域の有害事象は, 片頭痛適応での特徴的な有害事象であると考えられた. また, 表20に gabapentinにおける適応別の自殺報告件数を示した. 双極性障害, うつ病適応で自殺関連有害事象の報告の割合が高くなっていった. これら適応別で異なる有害事象の報告は, 異なる診療科(精神科以外)での使用において, 当該医薬品の有害事象が十分に理解なされていないなどの問題と関連すると考えられた. 以上, 大規模副作用報告データの解析は, ここで示したように臨床現場での医薬品の安全性の実態を把握することができることから, 市販後医薬品の安全性確保に今後大きな役割を果たすと考えられる.

表16. Valproate における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	537	痙攣	3,240	5.03	1	49	胎児抗痙攣剤症候群	849.80	399
2	724	薬物相互作用	2,026	3.72	2	345	先天性毛髪障害	124.71	31
3	1005	振戦	1,490	2.78	3	528	先天性屈指症	98.75	15
4	1133	体重増加	1,455	2.42	4	267	先天性口腔奇形	91.47	48
5	1085	錯乱状態	1,424	2.58	5	280	先天性眼瞼奇形	86.90	42
6	896	傾眠	1,387	3.11	6	121	先天性鼻奇形	75.77	158
7	623	糖尿病	1,304	4.35	7	379	斜指症	69.73	26
8	1016	血小板減少症	1,147	2.75	8	420	靱帯弛緩	66.38	22
9	1151	過量投与	1,077	2.37	8	632	陥没乳頭	66.38	11
10	1229	妊娠時の薬物曝露	971	2.15	10	40	高アンモニア血症	63.06	472
11	823	昏睡	912	3.36	11	379	高アンモニア血性脳症	50.89	26
12	1029	激越	877	2.72	12	669	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	48.28	10
13	693	膵炎	853	3.90	13	571	文盲	42.79	13
14	651	鎮静	848	4.14	14	392	非社会的行動	39.36	25
15	155	てんかん	844	13.95	15	62	異形症	39.09	339
16	1073	好中球減少症	827	2.61	16	352	先天性爪障害	37.50	29
17	1070	脱毛症	820	2.62	17	475	微細運動遅延	36.21	18
18	752	攻撃性	774	3.65	17	571	仮性認知症	36.21	13
19	231	2型糖尿病	768	10.27	17	632	アミノ酸代謝障害	36.21	11
20	802	白血球減少症	711	3.42	20	253	低位耳介	35.19	52

表17. Carbamazepine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	336	痙攣	2,569	7.05	1	573	H L A マーカー検査陽性	216.31	10
2	1085	発熱	1,588	2.46	2	389	内眼角贅皮	129.79	17
3	557	薬物相互作用	1,425	4.62	3	530	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	101.97	11
4	1150	状態悪化	976	2.30	4	573	末梢神経除圧	86.52	10
5	918	傾眠	759	2.99	5	177	ヒトヘルペスウイルス6血清学的検査陽性	75.97	48
6	967	妊娠時の薬物曝露	714	2.82	6	573	腹壁嚢胞	61.80	10
7	1200	錯乱状態	685	2.18	7	229	胃洗浄	61.29	34
8	419	低ナトリウム血症	676	6.07	8	123	抗痙攣剤濃度治療量以上	59.33	80
9	118	てんかん	600	16.84	9	69	抗痙攣剤濃度増加	50.01	163
10	914	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	573	3.00	10	500	くる病	47.19	12
11	713	薬物毒性	566	3.70	11	360	内臓損傷	39.77	19
12	601	胎児に影響する母体投与薬剤	552	4.33	12	148	ヒトヘルペスウイルス6感染	36.99	57
13	332	大発作痙攣	510	7.14	13	252	両眼隔離症	32.72	30
14	992	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	509	2.75	14	530	網膜沈着物	32.45	11
15	1224	歩行障害	506	2.13	15	153	リンパ球形態異常	30.44	53
16	389	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	483	6.37	16	286	血中免疫グロブリンM減少	30.32	25
17	883	昏睡	477	3.08	17	477	性器びらん	27.66	13
18	702	自殺企図	471	3.77	18	360	斜頭症	27.10	19
19	379	スティーブンス・ジョンソン症候群	468	6.44	19	317	血中免疫グロブリンA減少	26.94	22
20	1244	激越	384	2.09	20	24	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	26.71	348

表18. Lamotrigine における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	150	発疹	3,516	8.16	1	347	てんかんにおける原因不明の突然死	60.07	12
2	291	痙攣	2,462	5.46	2	395	腹壁嚢胞	50.06	10
3	311	妊娠時の薬物曝露	1,574	5.16	3	189	斜頭症	41.25	31
4	606	薬物相互作用	1,104	2.88	4	304	妊娠時胆汁うっ滞	40.43	15
5	822	そう痒症	1,003	2.03	5	374	網膜沈着物	26.28	11
6	73	スティーブンス・ジョンソン症候群	992	11.71	6	134	抗痙攣剤濃度治療量以上	25.64	50
7	733	傾眠	747	2.38	7	241	身体醜形障害	23.00	21
8	198	リンパ節症	520	7.03	8	329	性器びらん	22.40	13
9	805	霧視	517	2.07	9	395	脳奇形	21.03	10
10	762	激越	515	2.28	10	168	分娩	20.67	35
11	705	自殺念慮	511	2.47	11	395	先天性毛嚢嚢胞	19.84	10
12	88	てんかん	495	11.00	12	395	動揺視	19.47	10
13	608	胎児に影響する母体投与薬剤	455	2.87	13	288	神経管欠損	19.11	16
14	349	大発作痙攣	424	4.76	14	196	鎖肛	18.89	30
15	401	自然流産	393	4.19	15	316	先天性水腎症	18.63	14
16	552	易刺激性	387	3.13	16	395	稗粒腫	16.69	10
17	780	健忘	384	2.21	17	142	前兆	16.58	47
18	718	自殺企図	378	2.44	18	103	生産	16.26	73
19	692	攻撃性	376	2.51	19	395	下顎後退症	15.69	10
20	164	躁病	358	7.78	20	81	複雑部分発作	15.50	97

表19. Topiramate における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	273	痙攣	1,325	5.29	1	100	無汗症	149.61	54
2	526	体重減少	777	3.14	2	205	脈絡膜滲出	137.63	22
3	758	うつ病	652	2.16	3	18	閉塞隅角緑内障	102.11	248
4	527	妊娠時の薬物曝露	535	3.13	4	244	浅前眼房	89.11	17
5	692	薬物相互作用	510	2.42	5	313	ディジョージ症候群	72.73	12
6	593	傾眠	484	2.82	6	44	近視	64.79	147
7	725	錯乱状態	482	2.28	7	129	股関節形成不全	50.70	40
8	781	体重増加	478	2.08	8	329	網膜沈着物	48.48	11
9	679	錯感覚	455	2.46	9	210	斜頭症	45.76	21
10	495	霧視	440	3.24	10	219	乏汗症	44.58	20
11	203	片頭痛	403	6.75	11	273	脈絡膜剥離	27.70	15
12	468	自殺念慮	383	3.39	12	200	胎児奇形	26.71	23
13	551	糖尿病	353	3.02	13	186	口唇口蓋裂	21.26	25
14	794	感覚鈍麻	298	2.03	14	168	口唇裂	20.30	27
15	404	記憶障害	287	3.73	15	168	熱射病	19.47	27
16	73	製品代替の問題	280	13.78	16	159	前兆	17.80	29
17	750	脱毛症	263	2.20	17	176	幽門狭窄	17.27	26
18	3	閉塞隅角緑内障	248	102.11	18	88	複雑部分発作	17.05	61
19	594	胎児に影響する母体投与薬剤	245	2.82	19	149	角膜浮腫	14.37	32
20	169	2型糖尿病	237	7.73	20	261	表出性言語障害	14.23	16

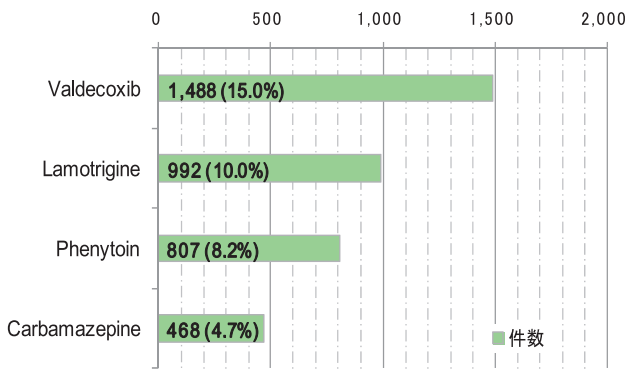


図3. AERSにおけるスティーブンス・ジョンソン症候群の医薬品別報告件数と割合(総報告症例数9,896症例)

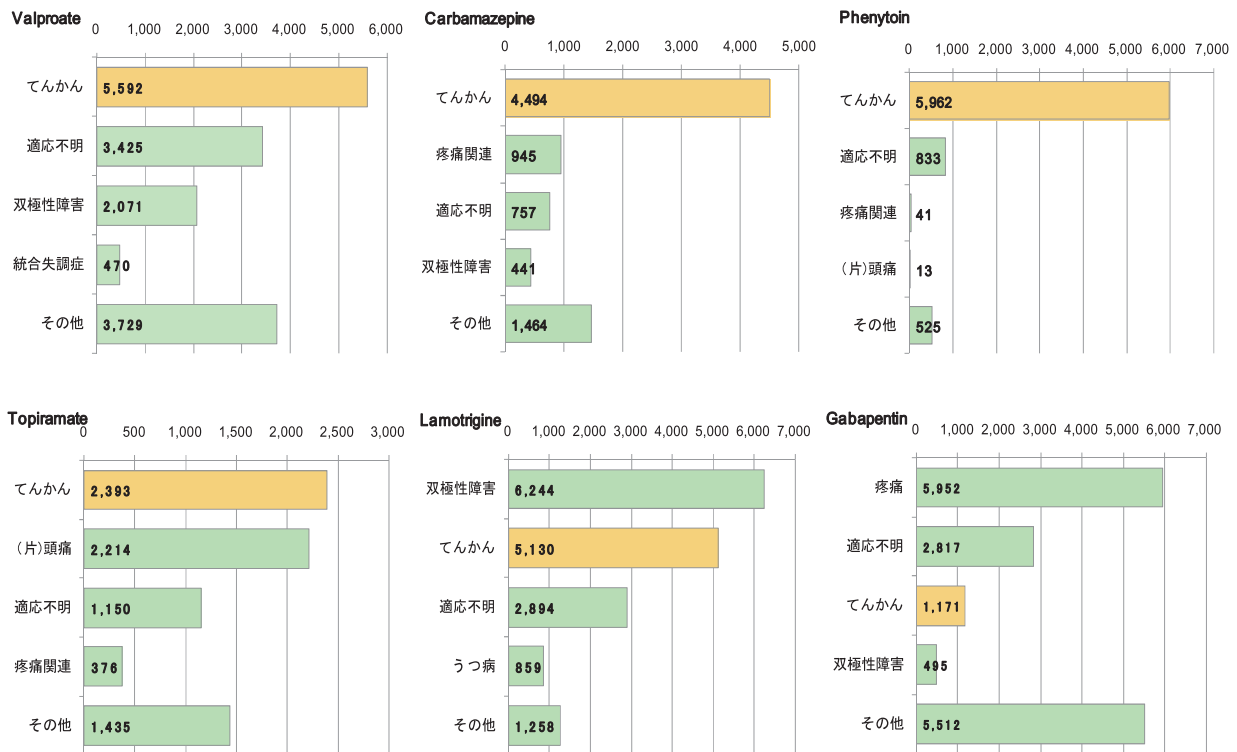


図4. 抗てんかん薬における適応別有害事象報告数

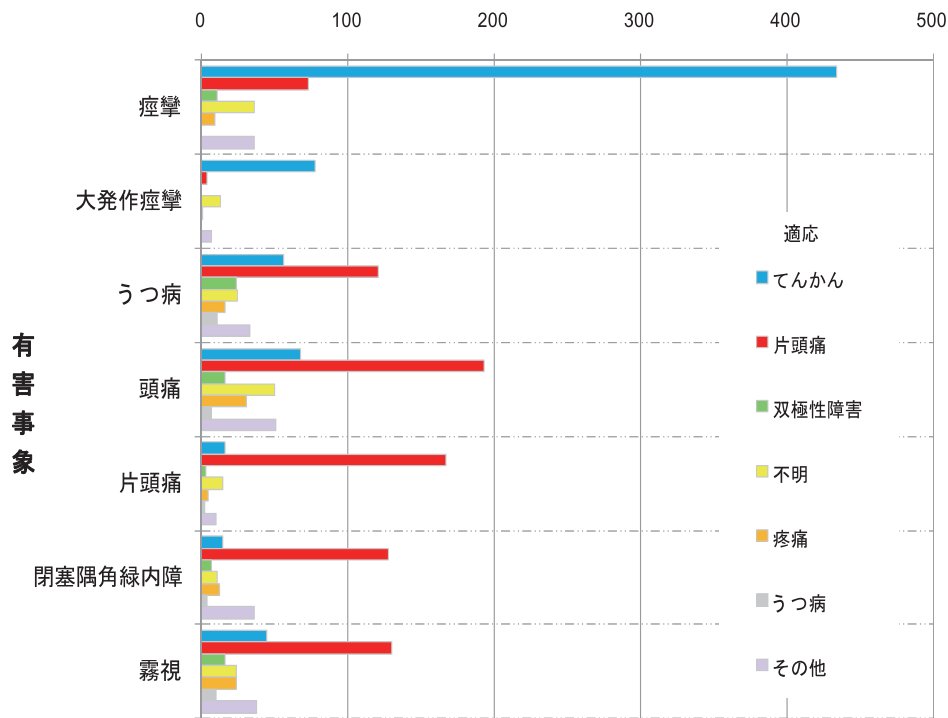


図5. Topiramate における適応別有害事象報告数

表20. Gabapentin における適応別自殺関連報告数

適応	症例数	自殺 関連 計	自殺 関連 %	自殺関連内訳						
				自殺 念慮	自殺 企図	自殺 既遂	自殺 行為	企図的 過量投与	企図的多剤 過量投与	銃創
全症例数	46,664	3,241	6.95	1,198	998	1,147	37	334	86	218
疼痛	1,973	430	21.79	115	154	223	3	36	8	75
双極性障害	495	321	64.85	69	157	141	3	28	6	39
不明確な障害	972	302	31.07	134	116	51		13	2	3
適応症不明の製品使用	1,845	191	10.35	24	12	147		8	10	
うつ病	279	160	57.35	48	90	47	2	17	7	20
末梢性ニューロパチー	1,643	132	8.03	50	49	58	1	13	1	24
神経痛	1,874	110	5.87	54	39	22	3	14	1	5
背部痛	501	104	20.76	41	55	37	1	12	1	10
下肢静止不能症候群	206	74	35.92	30	42	33	1	5		8
片頭痛	206	71	34.47	22	38	25		3	1	8
痙攣	575	70	12.17	20	22	27		12	3	8
糖尿病性ニューロパチー	488	57	11.68	18	26	24	3	10		9
不安	221	57	25.79	21	23	23		5	3	9
記載なし	31,711	1,145	3.61	506	242	319	23	164	42	19

3.7 医薬品併用における安全情報の解析

AERSで報告される副作用報告は、実際の医療現場からの副作用報告であるため、ほとんどの報告で併用医薬品が使用されている。したがって、これまでの解析で示したように、解析対象とした医薬品で報告された有害事象を集計しただけでは、その有害事象が併用医薬品の作用である可能性も考えられ、有害事象が解析対象とした医薬品によるものであるとは言えない場合がある。このように、市販後の医療現場から報告される医薬品の安全性情報の解析においては、併用医薬品の影響を取り除いた解析方法は解決しなければならない本質的な問題である。以下に解析対象とした医薬品で示された有害作用が併用薬によるものであると考えられる事例を示す。

3.7.1 抗精神病薬併用における安全情報の解析

先に示した非定型抗精神病薬 aripiprazole での有害事象の解析結果を表21に再掲した。Aripiprazoleで報告された有害事象は、頻度順では体重増加、糖尿病などの糖尿病関連の有害事象が多く、次いで遅発性ジスキネジー、アカシジアなどの錐体外路に関連した有害事象であった。一方、PRR 順ではPRRが高くかつ頻度が高いものとして、アカシジア、遅発性ジスキネジーがあり、次いで糖尿病の有害事象があげられた。薬理的には aripiprazole はドーパミンの部分アゴニストとしての作用が考えられており、他の非定型抗精神病薬(MARTA

として分類されるolanzapine, quetiapine, risperidone)のような糖尿病関連の有害事象は少ないと考えられることから、ここで得られた結果は、aripiprazoleの薬理的な作用機序とは矛盾していると考えられた。そこで、非定型抗精神病薬で特徴的に見られた有害事象である糖尿病、膵炎、錐体外路障害、悪性症候群について、報告された症例で併用されていた医薬品を検討した。Aripiprazole(図6)では、糖尿病報告1,133症例中、quetiapine, olanzapineの併用の割合がそれぞれ81.8%, 54.0%と高い比率を占めていた。一方、錐体外路障害では最も併用の比率の高いquetiapine, risperidoneでもそれぞれ15.9%, 11.0%と低く、悪性症候群でも同様にquetiapine, risperidoneが併用されている報告の割合は16.3%, 16.0%と低かった。また、膵炎では糖尿病と同じようにaripiprazoleでの報告369症例中、quetiapine, olanzapine, risperidoneの併用の比率が高かった。一方、quetiapine(図7)では、糖尿病、膵炎、錐体外路障害、悪性症候群のいずれにおいても併用の比率は低く、olanzapine(図8)では、quetiapine, risperidoneとの併用比率が幾分高かったが、錐体外路障害、悪性症候群ではいずれも併用の比率が低かった。以上の結果から、aripiprazoleにおける糖尿病は、olanzapine, quetiapine, risperidoneの併用による可能性が高く、一方、錐体外路障害と悪性症候群に関しては、報告された抗精神病薬自身による有害事象である可能性が考えられた。

表21. Aripiprazole における有害事象報告(頻度および PRR 順)

頻 度 順					PRR 順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	204	体重増加	1,169	4.59	1	161	妊娠胆汁うっ滞	60.23	14
2	93	糖尿病	1,133	8.92	2	161	パーキンソン病安静時振戦	51.26	14
3	15	2型糖尿病	864	27.94	3	7	アカシジア	43.29	486
4	360	不眠症	728	2.33	4	5	遅発性ジスキネジー	38.07	721
5	6	遅発性ジスキネジー	721	38.07	5	70	歯車様固縮	37.17	54
6	298	振戦	707	3.07	6	189	食道ジスキネジー	35.12	10
7	5	アカシジア	486	43.29	7	127	インスリン必要2型糖尿病	33.10	25
8	364	傾眠	446	2.31	8	3	2型糖尿病	27.94	864
9	99	ジスキネジー	432	8.73	9	78	統合失調感情障害	27.65	49
10	22	ジストニー	429	22.21	10	78	代謝症候群	26.43	49
11	300	激越	425	3.07	11	19	肥満	23.50	323
12	109	精神病性障害	417	8.06	12	10	ジストニー	22.21	429
13	295	自殺念慮	394	3.10	13	41	統合失調症	21.28	162
14	164	妊娠	385	5.72	14	177	精神的機能代償不全	20.45	12
15	159	血中コレステロール増加	375	5.85	15	137	統合失調症、妄想型	20.30	23
16	245	膵炎	369	3.89	16	37	糖尿病性ニューロパチー	20.12	172
17	361	霧視	356	2.32	17	177	情動鈍麻	17.65	12
18	62	錐体外路障害	327	12.76	18	35	1型糖尿病	17.23	175
19	21	肥満	323	23.50	19	46	よだれ	17.06	127
20	55	悪性症候群	319	13.88	20	109	糖尿	15.92	32

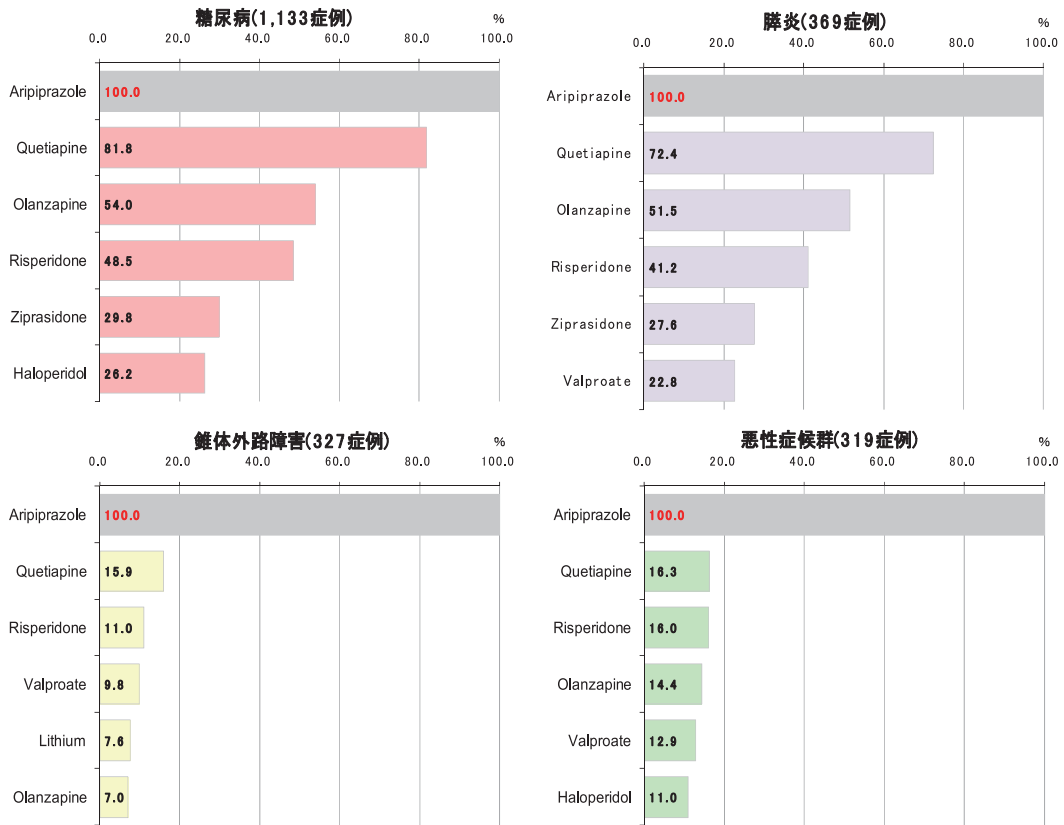


図6. Aripiprazoleの有害事象報告における併用薬の割合



図7. Quetiapineの有害事象報告における併用薬の割合

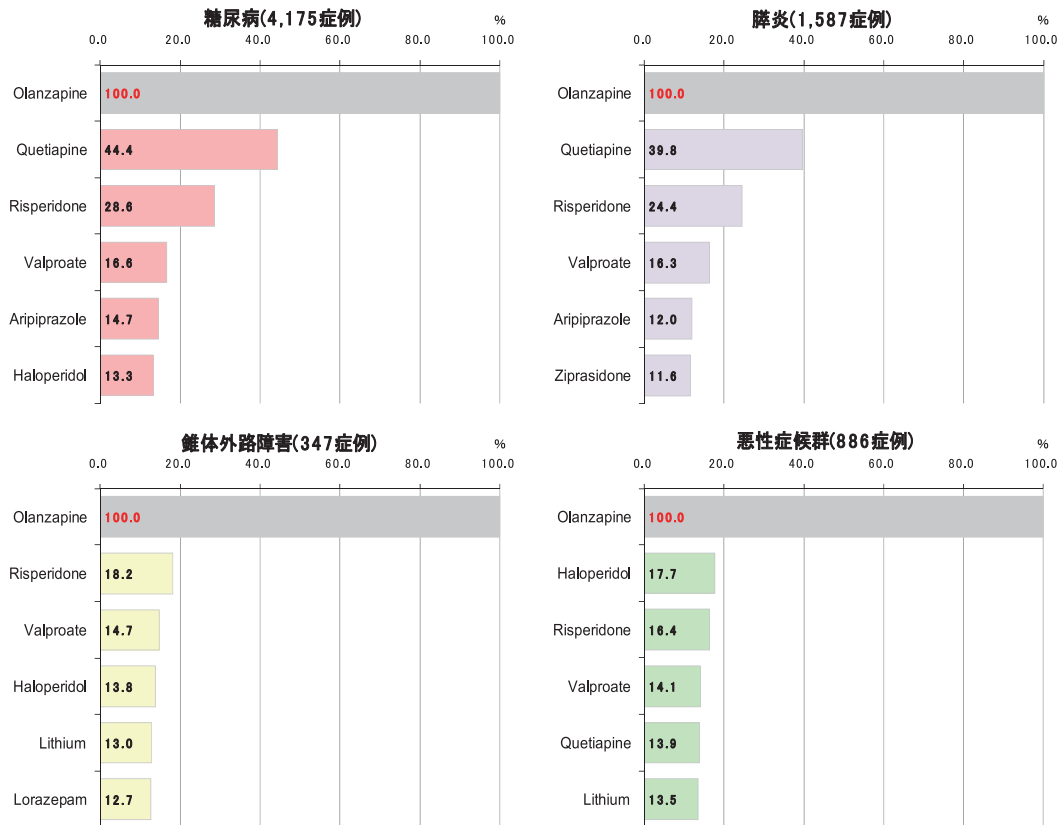


図8. Olanzapineの有害事象報告における併用薬の割合

3.7.2 併用されている抗精神病薬の適応

先の aripiprazole における有害事象の解析から併用されている抗精神病薬の影響が注目されたが、抗精神病薬では多剤併用や高齢者への使用が国際的にも大きな問題になっている。そこで併用の割合の高かった抗精神病薬 olanzapine, quetiapine, risperidone の AERS に報告された症例の適応を図9にまとめた。Olanzapine では、統合失調症の適応は約3割、それ以外は双極性障害、うつ病であり、quetiapine では、主な適応は双極性障害、うつ病であり、統合失調症は2割であった。これらの抗精神病薬の本邦での適応は統合失調症のみであるが、海外では統合失調症以外の適応にも多く使用されていることが分かる。また risperidone では、適用不明の薬剤使用が多いことが分かる。そこで、これら抗精神病薬の副作用報告の年齢分布を検討した。図10に olanzapine, quetiapine, risperidone の副作用報告の年齢分布を示した。Risperidone の副作用報告の年齢分布は、olanzapine, quetiapine と比べて高齢者群にシフトしており、risperidone が高齢者認知症の BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) 治療に用いられた可能性が考えられた。

3.8 MCMC (Markov chain Monte Carlo)法を用いた医薬品併用における安全情報のベイズ推定

以上、AERS のような臨床現場からの医薬品の副作用報告データの解析には、併用を考慮した解析が必要であることを述べた。本節では、医薬品の併用が行われているデータの有害事象の解析として、ベイズ統計を用いたアプローチについて述べる。以下では、併用薬を含むデータを階層ベイズモデルにもとづくロジスティック回帰分析を用いて、各抗精神病薬の有害事象をマルコフ過程連鎖サンプリング (MCMC: Markov chain Monte Carlo) 法によりベイズ推定した。ここで用いた方法のイメージは、併用された有害事象データの連立方程式を解いて、各医薬品の有害事象を推定することを考えている。ただし、元データは市販後の報告データであり必然的にばらつきがあるので、確率分布を考えたゆるい連立方程式を解く(各医薬品の有害事象の報告率に確率分布を仮定する)ことを考える。

最初に、ここで用いたベイズ統計の有用性について述べる。ベイズ統計の有用性は従来から知られていたが、ベイズ統計ではパラメータに確率分布を仮定するためモデルが複雑になりパラメータが高次元になることから、事後分布の積分計算ができなくなるなどの困難があっ

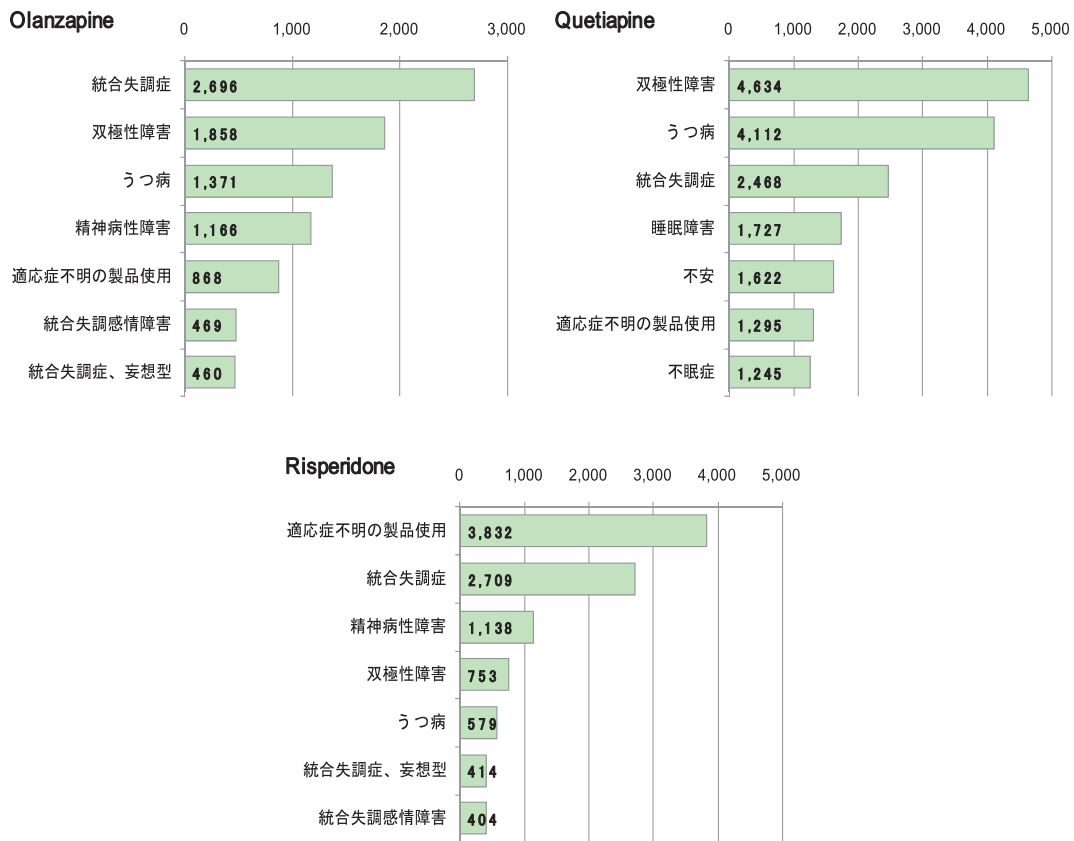


図9. Olanzapine, quetiapine, risperidone の有害事象報告における適応

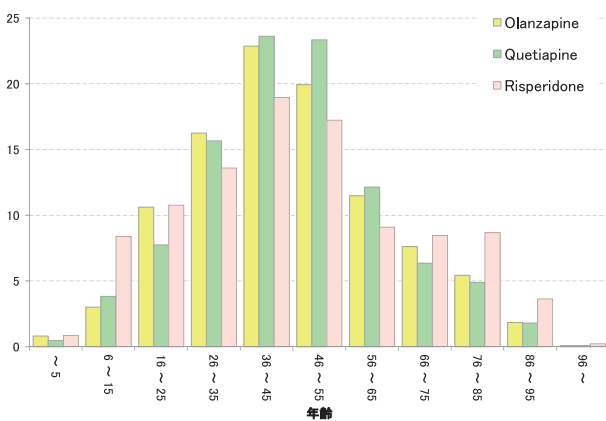


図10. Olanzapine, quetiapine, risperidone における年齢別有害事象報告数

た。しかし、コンピュータ技術の進歩と MCMC 法(乱数を用いた積分計算)等の発展により、複雑なモデルにベイズ統計を用いることが出来るようになった。単純なデータ解析については、これまでの古典的頻度論にもとづいた結果(すなわち線形モデルで正規分布を仮定して最小二乗法で解を求める)でも、ベイズ統計で解を求めても結果は同じになる(ベイズ統計ではパラメータの確率分布を求めることが出来る)。しかし、本研究のようないくつもの共変量(ここでは医薬品の併用)が存在し、かつパラメータに確率分布を考えて解析する必要がある場合(副作用報告は臨床試験のような均一な集団からのデータではないため、対象集団毎のばらつきを考慮する必要がある)には、従来の頻度論にもとづく統計学では解析が困難であり、ベイズ統計を用いる必要がある(頻度論の立場から尤度方程式を立てて最尤解を求める場合、パラメータ数が少し増えれば解法には MCMC 法を用いなくては解くことが出来ず、実質的に MCMC 法を用いたベイズ推定を行なっていることと同じになる)。

次に、AERS に報告された併用データを用いて実際に医薬品の有害事象の解析を考えることにする。有害事象の発現を解析するには、二値の多次元分割表を対数線型

□ ロジスティック解析のモデル

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_i + \sum_{i < j} \gamma_{ij} x_i x_j$$

- 各薬剤の組合せで、同じ副作用報告率 p を仮定
- 実際は、薬剤の組合せにより副作用報告率は異なる。
(報告率のバラツキが *overdispersion* の原因と考えられる)

□ MCMC (Markov Chain Monte Carlo) で解析したベイズモデル

$$\log\left(\frac{p_n}{1-p_n}\right) = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_{i,n} + \sum_{i < j} \gamma_{i,j,n} x_{i,n} x_{j,n}$$

- 薬剤の組合せごとに異なる有害事象報告率(確率分布)を仮定
- β に多変量正規分布を仮定し、超事前分布として逆 *Wishart* 分布を仮定
- 切片項 β_0 には、膨大な数の当該医薬品以外で報告された副作用報告率に対して事前分布として主効果とは異なるブロードな分布を仮定した混合モデルを用いた。

図11. ロジスティック回帰モデルから階層ベイズモデルへ

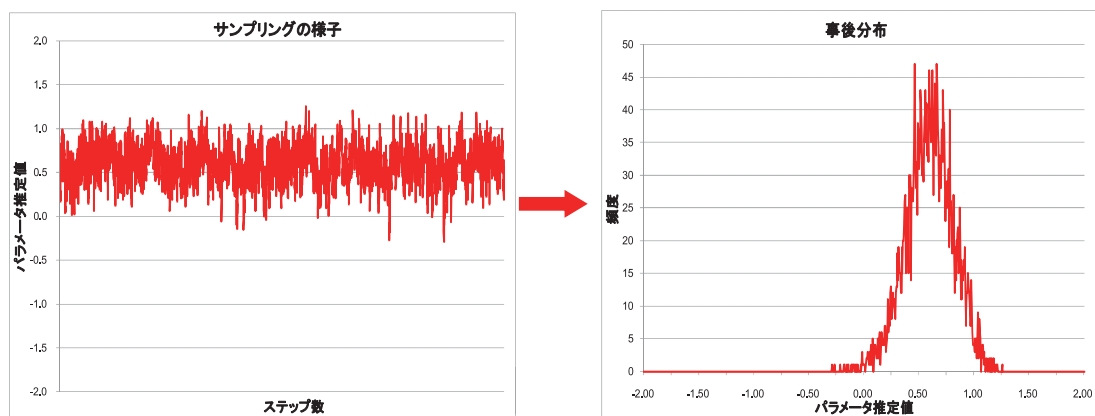


図12. MCMC 法(定常事後分布からの乱数生成)によるパラメータの推定

モデルで解析することが基本となる。これは、カテゴリカル二値データの多変量ロジスティック回帰分析を解くことと同等になる。しかし、AERSのような大きな観測値を持つ計数データの場合、単純に複数のカテゴリカル変数を共変量として多変量ロジスティック回帰分析を行っても通常の共通の誤差を仮定するモデルではすべての変数が有意になってしまう *overdispersion* が起こり、データに対して立てたモデルの解析結果に妥当性がない。そこで、AERS データの解析にあたり統計モデルとして、医薬品の併用における有害事象を個々の医薬品の

主効果と医薬品間の交互作用を考え、事前分布として主効果には多変量正規分布、交互作用には正規分布を仮定した。またバックグラウンドとして観察される当該有害事象で当該医薬品以外の膨大な数の医薬品で報告される低い報告率(回帰の切片項 β_0 に相当する)には、事前分布として前者とは異なる正規分布を仮定した階層ベイズモデルを用いて解析を行った(図11)。解析にあたっては、事前分布として分散の大きい無情報事前分布を仮定し、ここでは Spiegelhalter, D. J. らによって開発された MCMC 法のベイズ統計ソフトである WinBUGS1.4.3¹⁷⁾ を用いて

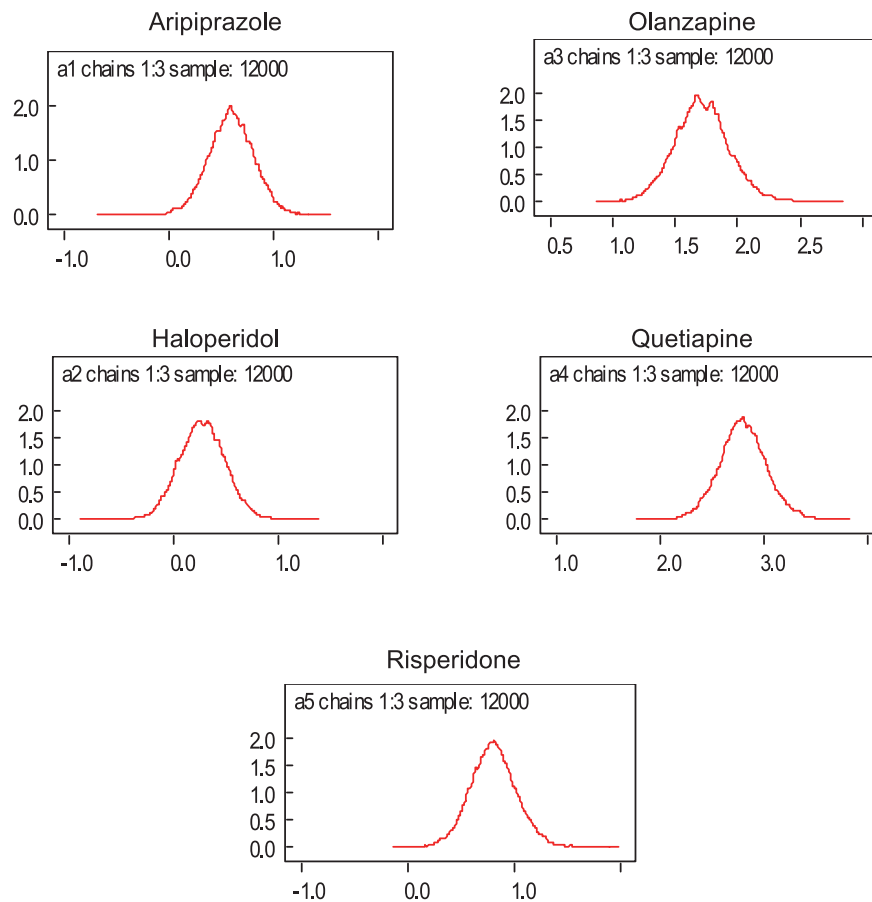


図13. MCMC 法による抗精神病薬の糖尿病報告の対数オッズ比の推定(交互作用なし)

各パラメータを推定した。

ここで用いた乱数を用いてパラメータを推定するMCMC法の概要を図12に示した。図12では、aripiprazoleの対数オッズ比を交互作用を含めないモデルで求めた結果を示した(ここでは乱数のサンプリング回数を少なく表示し、乱数から目的とする事後分布が得られていることを見やすく示した)。先に述べたように事後分布を解析的に求めるには多重積分の計算が必要になるが、MCMC法では、求めたい事後分布(マルコフ連鎖の定常分布)から乱数を発生させることにより、複雑な分布であっても事後分布から多数の乱数サンプルを生成することによりパラメータの分布が推定できる(大数の法則)。図13に抗精神病薬5剤による糖尿病の有害事象の対数オッズ比をMCMC法で用いて求めた結果を示した(ここでは交互作用を考慮していないため aripiprazole と haloperidol においても高い推定値が得られている)。次に、交互作用を考慮した階層ベイズモデル(図14)を用いて解析した結果を示した。用いた統計モデルと仮定した事前分布の条件および単純な解析例を図14に示した。図14に示した統

計モデルを用いて抗精神病薬5剤による糖尿病の有害事象を解析した結果を図15と表22に示した。併用による抗精神病薬間の交互作用を考慮すると各抗精神病薬の対数オッズ比の推定値(中央値[95%信用区間])は quetiapine (3.47 [2.59, 4.36]), olanzapine (2.96 [2.10, 3.83]), risperidone (1.25 [0.34, 2.12])のみが有意となり、aripiprazole, haloperidolで見られた糖尿病は、併用している抗精神病薬 quetiapine, olanzapine, risperidone による影響の可能性が考えられた(図中に示した R_{hat} は求めた確率分布の収束を評価する値あり、1.1未満であれば収束が良好であることを示す)。この結果は、先の3.7.1で示した定性的な解析結果およびこれらの抗精神病薬の糖尿病に関するこれまでの知見と一致するものである。併用を考慮した同様の解析により、糖尿病ケトアシドーシス(図16)に関しては、olanzapine (3.55 [2.43, 4.72]), quetiapine (3.52 [2.33, 4.62])、膵炎(図17)に関しては quetiapine (2.78 [1.76, 3.77])と olanzapine (1.99 [0.99, 2.87])が有意な結果を示した。ここで示した統計モデルとベイズ推定を用いた結果は、

□ 抗精神病薬 aripiprazole と quetiapine

の糖尿病有害事象報告における階層ベイズモデルを用いた解析（単純な解析例として2剤併用の例を示す。

N：総報告数，R：糖尿病報告数

aripiprazole	quetiapine	R	N
0	0	12,423	2,935,635
1	0	77	12,817
0	1	4,333	30,905
1	1	190	1,248

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \beta_{12} \gamma_{12i} (i=1,2,3,4)$$

(ここで, $\gamma_{12i} = x_{1i} \cdot x_{2i}$)

$$\mathbf{p} = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \end{bmatrix} \quad \mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{21} & \gamma_{121} \\ 1 & x_{12} & x_{22} & \gamma_{122} \\ 1 & x_{13} & x_{23} & \gamma_{123} \\ 1 & x_{14} & x_{24} & \gamma_{124} \end{bmatrix} \quad \boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_{12} \end{bmatrix} \quad \text{とおくと} \quad \text{logit}(\mathbf{p}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$$

□ 事前分布、超事前分布と初期値

分布の大きく異なる「主効果」と「切片」項を異なる確率分布とした。

$$\beta_0 \sim N(0, 10^4)$$

$$\boldsymbol{\beta}^0 = (\beta_1, \beta_2) \sim MVN(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \quad (MVN: \text{多変量正規分布})$$

$$\boldsymbol{\mu} \sim MVN(\mathbf{0}, \text{Tau}), \quad \text{Tau} = \begin{bmatrix} 100 & 0 \\ 0 & 100 \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\Sigma} \sim \text{InverseWishart}(\Omega, \text{def}), \quad \text{def} = 2, \quad \Omega = \begin{bmatrix} 10 & 0 \\ 0 & 10 \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\Sigma} \text{の初期値} : \begin{bmatrix} 0.01 & 0 \\ 0 & 0.01 \end{bmatrix}$$

$$\Leftrightarrow \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \sim \text{Wishart}(\Omega^{-1}, \text{def})$$

・なお、交互作用項の事前分布には「切片」項と同様にブロードな正規分布を仮定した。

$$\beta_{12} \sim N(0, 10^4)$$

※Tau：分散共分散行列の逆行列

※InverseWishart：逆Wishart分布（本文での計算では Ω の対角成分が1の場合を用いたが、つねに1ではないので、ここでは分かりやすく10の場合を示した。）

※def：パラメータ数

図14. 階層ベイズを用いた有害事象の推定

併用を考慮しない解析よりも個々の医薬品の有害事象の特徴をよりよく抽出していると考えられた。また、本事例で示したように、解析対象とした元データの分布が大きくゆがんでいる場合には、混合分布モデルなど現実の分布に近い確率分布を考慮に入れて解析する必要がある。

以上、ベイズ統計を用いた解析は、従来は解析が不可能であった複数の医薬品の使用など臨床現場のより複雑

な要因を含むデータの解析を可能にし、医薬品の安全情報の解析に役立つと考えられた。さらにベイズ統計の優れた点として、新たに蓄積・更新されるデータを生かしたベイズ更新ができること、またその時点での新しい医学的知見を取り入れた統計モデルを用いて、より適切な有害事象の解析に繋げていくことが出来ることが考えられる。

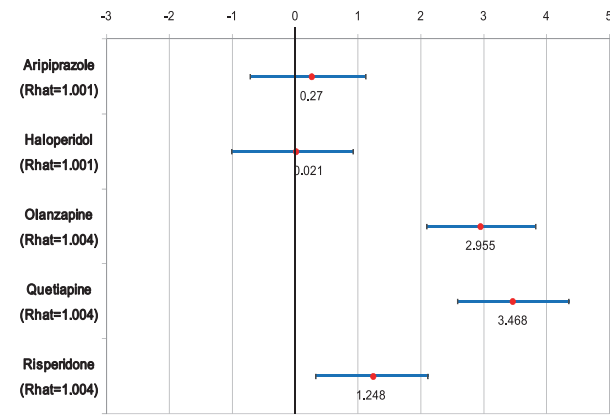


図15. 糖尿病報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定(中央値と95%信用区間)

表22. 糖尿病報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定

	median	2.5%	97.5%	mean	SD
a1(Aripiprazole)	0.270	-0.709	1.131	0.253	0.458
a2(Haloperidol)	0.021	-1.002	0.929	0.009	0.481
a3(Olanzapine)	2.955	2.102	3.834	2.958	0.433
a4(Quetiapine)	3.468	2.592	4.360	3.469	0.442
a5(Risperidone)	1.248	0.335	2.119	1.240	0.446
a1 × a2	0.281	-0.981	1.420	0.265	0.605
a1 × a3	0.115	-0.968	1.294	0.123	0.567
a1 × a4	0.314	-0.790	1.503	0.324	0.577
a1 × a5	-0.133	-1.274	0.977	-0.134	0.571
a2 × a3	-0.268	-1.344	0.860	-0.261	0.561
a2 × a4	0.476	-0.655	1.602	0.479	0.576
a2 × a5	-0.043	-1.190	1.118	-0.046	0.579
a3 × a4	-1.737	-2.853	-0.679	-1.742	0.544
a3 × a5	-0.425	-1.564	0.675	-0.428	0.571
a4 × a5	-0.273	-1.368	0.801	-0.281	0.550
a0	-5.461	-5.478	-5.443	-5.461	0.009

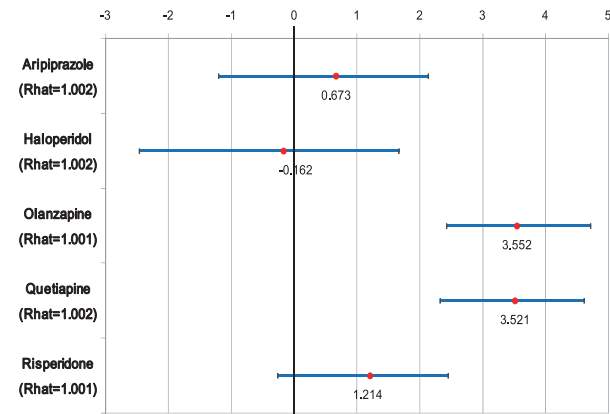


図16. 糖尿病性ケトアシドーシス報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定(中央値と95%信用区間)

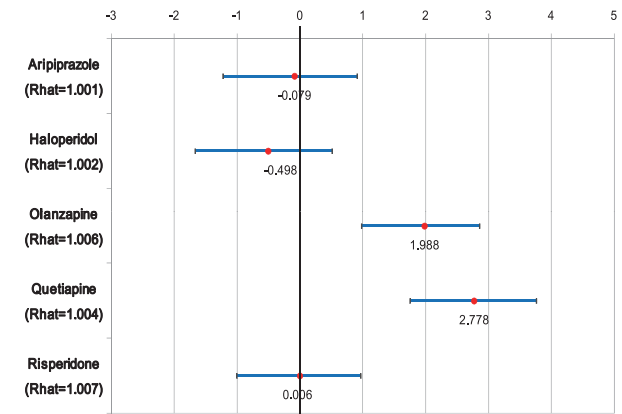


図17. 膵炎報告における抗精神病薬の対数オッズ比の推定(中央値と95%信用区間)

4. 大規模副作用報告データ解析の有用性と意義

医薬品の安全性、有効性における課題で bevacizumab の適応取り消しの背景には安全性の問題があることを述べたが、AERSに報告されている bevacizumab の有害事象を表23にまとめた。報告されている bevacizumab の有害事象報告症例数は17,808件と他の医薬品と比べても多く(血栓症、血球障害に関する報告が多い)、また PRR 順の解析からは各種の消化管穿孔が特徴的であることが分かる。今回、bevacizumab は paclitaxel との併用による乳癌への適応が削除されたが、報告有害事象を適応別にまとめると結腸直腸癌、非小細胞肺癌、乳癌の順で多いことが分かる(図18)。また、図19には適応別に bevacizumab の併用薬を示した。転移性結腸直腸癌では fluorouracil、非小細胞肺癌では carboplatin、乳癌では paclitaxel との併用が多いこと、また bevacizumab は眼科の黄班変性の治療に使われていることが分

かる。このように、大規模副作用症例報告データベースの解析は、医薬品の安全性を考える上においてさまざまな情報を我々にもたらしてくれる。

以上、ここで検討した AERS は自発報告にもとづく副作用データベースであることから、当該医薬品の販売量である分母を知ることができない統計学上の弱点を持つが、報告数410万件、307万症例の世界から集められた膨大なデータは、医薬品の安全性を考える上で貴重な情報である。またこうした大規模データは報告数が多いことから悉皆的な性格を持ち、その解析は医学的にも統計学的にも新しい研究領域である。医薬品の評価において、デザインされた介入試験のみが医薬品の評価ではなく、現在の IT 時代に我々が工夫すれば集めることができる現実の大量データからも精度は落ちるが、科学的な推論は可能であり、その解析(複数の背景要因を含む膨大な大規模データからの科学的な帰納的推論)は、現実

表23 Bevacizumab における有害事象報告 (頻度および PRR 順)

頻度順					PRR順 (件数 ≥ 10)				
頻度順	PRR順	有害事象名	件数	PRR	PRR順	頻度順	有害事象名	PRR	件数
1	702	下痢	1,091	2.16	1	273	悪性神経腫	133.45	14
2	388	脱水	876	4.65	2	121	直腸穿孔	113.42	39
3	202	疾患進行	717	8.80	3	57	網膜色素上皮剥離	109.76	87
4	453	肺塞栓症	526	3.87	4	295	腫瘍穿孔	96.98	13
5	217	悪性新生物進行	515	8.45	5	273	胃腸吻合部漏出	82.83	14
6	704	貧血	467	2.15	6	18	消化管穿孔	82.30	224
7	584	ヘモグロビン減少	450	2.90	7	255	サイトカインストーム	76.26	16
8	240	発熱性好中球減少症	387	7.62	8	111	網膜色素上皮裂孔	74.24	45
9	601	好中球減少症	378	2.78	9	105	硝子体炎	54.18	48
10	448	深部静脈血栓症	369	3.89	10	104	鼻中隔穿孔	53.21	49
11	649	敗血症	366	2.45	11	38	眼内炎	43.20	144
12	517	胸水	308	3.38	12	229	吻合合併症	40.11	18
13	469	全身健康状態低下	282	3.75	13	150	回腸穿孔	33.17	29
14	195	粘膜の炎症	279	9.09	14	295	膀胱穿孔	31.87	13
15	603	白血球数減少	272	2.76	15	189	腸管皮膚瘻	31.32	23
16	668	血小板数減少	265	2.34	16	203	転移性結腸直腸癌	28.15	21
17	533	鼻出血	233	3.29	17	237	吻合部漏出	26.52	17
18	11	消化管穿孔	224	82.30	18	165	女性生殖器瘻	25.64	26
19	717	胃腸出血	215	2.06	19	165	腫瘍壊死	25.35	26
20	709	感染	214	2.12	20	50	可逆性後白質脳症症候群	25.12	106

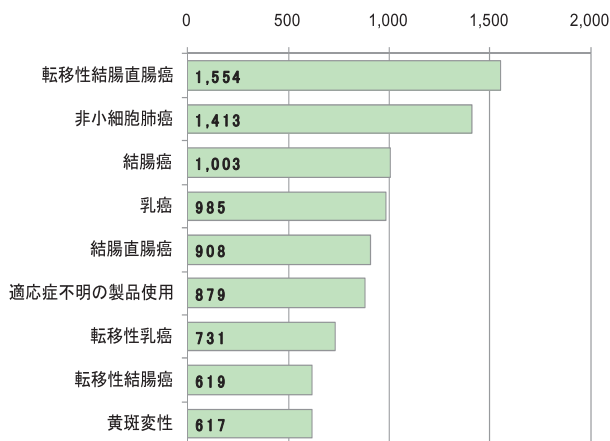


図18. Bevacizumab の有害事象報告における適応(全症例数: 17,808症例)

の市販後の医薬品の安全性確保において重要であるとともに新しい研究分野である。これらの自発報告による副作用データの解析・評価は、世界的にも開発途上の課題であり、研究の推進が強く求められている領域である。また、統計学的にもこうした大規模な観察データの解析は、二値の多次元データにどのような確率分布を考えベイズモデルを立て解析するのか、非常に稀な事象と通常の頻度を併せ持つ大規模データにどのようなデータ空間、多様体空間を考えて解析するかなどデータ解析の面からも興味は尽きない。

5. 今後のレギュラトリー・サイエンスにおける課題

これまで医薬品、食品、化学物質の安全性の仕事をする中で特に考えることは、レギュラトリー・サイエンスとしてこれらの評価を行うには、医学、薬学の知識に加えて、統計学、疫学の知識が必要であることである。レギュラトリー・サイエンスとして、エビデンスにもとづき評価するには、得られたデータを統計学的に評価できると共に、医療現場から得られる疫学データも評価ができる必要がある。

今、世界では大規模な疫学データを用いた解析により、医薬品の安全性、有効性の評価が大きく変わろうとしている。9年前に安全情報部を始めたころは、EBMは臨床治験のメタアナリシスなどの有効性の評価に限られており、医薬品の安全性への適用はむずかしいと考えられていた。しかし、最近では大規模なコホート研究や大規模な行政データとのレコードリンケージにより、医薬品の安全性に関する疫学データが解析され、米国、EUではこれらの解析結果を医薬品の行政施策や規制に生かし、医薬品の安全性を確保しようとする時代になっている。これからの医薬品、食品、化学物質の安全性の研究には、統計学、疫学、数学の知識は必須であり、そのためには、国衛研の中でのしっかりした数理科学の分野の充実が必要であり、今後国衛研はこうした分野でも大きな貢献をしなければいけないと思う。

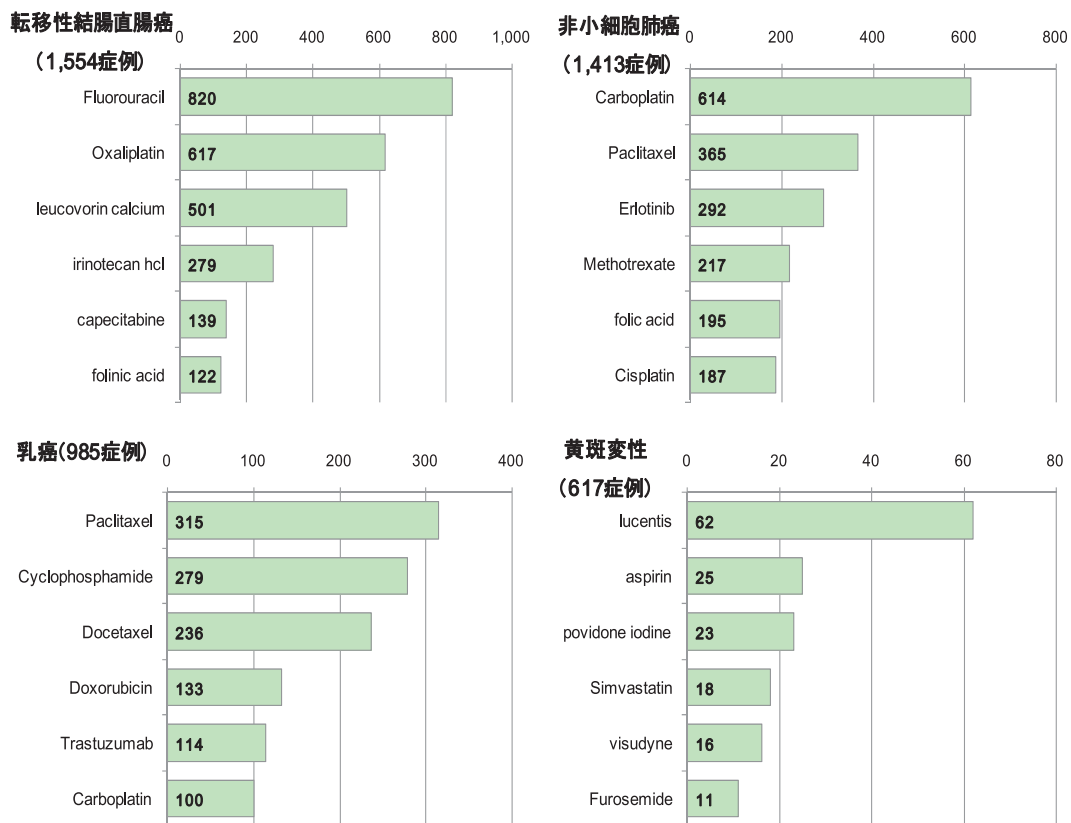


図19. Bevacizumab の有害事象報告における適応別併用薬

終わりに

稿を終えるにあたり、国衛研で医薬品、食品、化学物質の安全性を考える中で、多くのことを学びながら仕事が出来たことに感謝したい。安全情報という重い責務を果たしてこられたのは、一意に安全情報部の皆さんの仕事によるものである。最後に、安全情報部の立ち上げからご協力頂いた山本 都さんをはじめとする安全情報部の皆さん、医薬品を担当して頂いた第1室、食品微生物を担当して頂いた第2室、食品化学物質を担当して頂いた第3室、化学物質を担当して頂いた第4室の安全情報部の皆さんに深く感謝したい。また、データ解析にご協力頂いた牧内隆司さん、石田和也さん、臨床の立場からdiscussionして頂いた吉南病院の長嶺敬彦先生をはじめとする仕事を一緒にして頂いた方々、また国衛研で仕事をするに当たりお世話になった多くの方々に深く感謝したい。

参考文献

- 1) Kuehn B. M.: *JAMA*, **303**, 1582-1584 (2010)
- 2) 大田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: 医学のあゆみ, **235**, 1143-1148 (2010)
- 3) 大田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: 医学のあゆみ, **235**, 1229-1233 (2010)
- 4) Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS: *CMAJ*, **176**, 627-32 (2007)
- 5) 天沼喜美子, 森川 馨: 医薬ジャーナル, **47**, 131-138 (2011)
- 6) Hayes D. F.: *JAMA*, **305**, 506-508 (2011)
- 7) Ranpura V., Hapani S., Wu S.: *JAMA*, **305**, 487-494 (2011)
- 8) Nalluri S. R., Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S.: *JAMA*, **300**, 2277-42285 (2008)
- 9) FDA NEWS RELEASE: June 21, 2010
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>
- 10) GAO report, FDA Needs to Enhance Its Oversight of Drugs Approved on the Basis of Surrogate Endpoints (Sep. 21, 2010), <http://www.gao.gov/new.items/d09866.pdf>
- 11) Rosen C. J.: *N Engl J Med*, **363**, 803-806 (2010)
- 12) Dhruva S. S., Redberg R. F.: *JAMA*, **304**, 2172-2173 (2010)

- 13) 厚生労働科学研究費創薬総合研究推進事業研究成果普及事業, 「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情報の解析」(2008) (主任研究者 森川 馨)
- 14) 厚生労働科学研究費創薬総合研究推進事業研究成果普及事業, 「大規模副作用症例データベースを用いた医薬品安全情報の解析」(2009) (主任研究者 森川 馨)
- 15) 厚生労働科学研究費創薬総合研究推進事業研究成果普及事業, 「大規模副作用症例データベースの解析とファーマコビジランス計画」(2010) (主任研究者 森川 馨)
- 16) Evans S. J., Waller P. C., Davis S.: *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **10**, 483-486 (2001).
- 17) <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>

再生医療と細胞特性

鈴木和博

Regenerative medicine and characteristics of stem cells

Kazuhiro Suzuki

Recently, regenerative medicine has attracted much attention as a newly developed medical technology capable of treating various previously untreatable diseases. Research in this field has been rapidly and competitively conducted, and a large national budget has been disbursed. In particular, great expectations exist for the establishment of iPS cells as a new method that should contribute to regenerative medicine. A new regulatory framework for controlling this new technology is necessary to ensure the efficacy and safety for all people involved, including patients, physicians, and biologic suppliers. An official meeting for the establishment of such a framework was organized by the MHLW between 2009 and 2010. In this article, the discussions held at the meeting and the conclusions that were made are explained. Furthermore, some interesting molecular features of stem cells for regenerative medicine will be introduced.

Keywords: regenerative medicine, regulatory framework, stem cells

1. 再生医療とは

再生医療は、患者の細胞や組織を体外で培養して増殖・分化させた後、患者に戻して様々な疾患を治療する方法である¹⁾。図1では、骨髓液に含まれる間葉系幹細胞および造血幹細胞の例を示した。細胞の提供者（ドナー）は、現在は患者本人の場合が多いが、角膜などのように、他人の細胞が使用できる場合もある。なお、培養を伴わない臓器移植や輸血などは、通常、「再生医療」には含めない。

再生医療は以前には不可能と思われてきた医療のため「夢の医療」とも言われるが、その現実味が出てきたことから、近年社会的に大きな注目を集めている。その理由としては、(1)他に治療法のない重篤な疾患（心臓病や神経疾患など）に対する新たな治療法として期待できる、(2)移植治療のための臓器は供給が少ないが、それに代わる治療資材を提供できる可能性がある、(3)体外での人為的な細胞培養・分化の実現など、急速に進展するバイオサイエンスの応用として関心もたれる、(4)iPS細胞（人工多能性幹細胞）が樹立され、多様な細胞を試験

管内で誘導できる可能性がある、(5)国の科学技術政策の主要な柱として大きな予算が運用されている、(6)あらたな産業分野として経済効果が期待できる、などであろう。日本が国際的に競争できる分野としての期待も大きい。この数年、総合科学技術会議の提言や各省の科学技術関連施策において、つねに最重要課題のひとつとなっている。また2011年度からは文部科学省、厚生労働省、経済産業省が共同で「再生医療実現化ハイウェイ構想」を打ち出して予算化し、実用化の加速を目指した大きなプロジェクトがスタートした。

具体的に進展がある分野のひとつとして、心疾患の治療例がある。大阪大学のグループは、筋芽細胞で作成した細胞シートを機能低下した心臓に適用し、心機能の回復に成功した²⁾。患者の骨髓等から間葉系幹細胞などの体性幹細胞を採取して培養し、増殖させてから心臓の不全部位に注入し、心機能の回復に成功した例も複数の施設で行われ、成功したと報告されている^{3,4)}。一方、東京女子医大のグループは口腔粘膜細胞等に由来する細胞シートを角膜、心筋組織や食道などの障害に適用して治療に成功している⁵⁾。いずれも少数の臨床研究例であることや、その治療法が有効であることのメカニズムが十分解明されたわけではない点は注意を要する。心疾患に適用した筋芽細胞シートは、当初の予想とは異なり、投与した細胞自体がもつ物理的な収縮機能ではなく、投与細胞由来のサイトカインがレシピエントの心筋に対して治

To whom correspondence should be addressed:

Kazuhiro Suzuki; Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel & Fax: +81-3-3700-9373; E-mail: ksuzuki@nihs.go.jp

療効果があったことよることが明らかになった。心臓に注入した幹細胞も、心筋に分化したのか、あるいはサイトカインを分泌して機能しているのかは今後の検討課題となっている⁹⁾。メカニズムの解明は、科学に基づいた医療を行っていくためには必須であり、また更なる研究開発の進展にも寄与することになる。

ここで重要なのは細胞の取り扱いである。いずれの場合も、体外で細胞を培養しているが、細胞の採取から培養・分化誘導などを経て患者に投与されるプロセスにおいては、感染性因子の混入が生じる可能性があるため、高度な安全管理が必須となる。カビや細菌は直ちに分かることが多いが、ウイルスやマイコプラズマ等にも十分な注意を払わなければならない。また、上記の成功例はいずれも臨床研究として特別な予算と計画のもとに高度な専門家チームが行ったもので、保険適用にもなっていないことなどとともに、まだ一般に普及可能な段階ではない。現時点で過剰な期待をするべきではないが、意欲的な研究者や臨床家が新しい治療法を目指してチャレンジし、確かな実績を積み重ねつつある。米国では既にジェロン社が脊髄損傷の治療にヒト胚性幹細胞を臨床応用しているため、その結果も注意深く見守りたい。

他方、日本では一部に公的な規制を受けない自由診療の形で、美容整形などともに「再生医療」が行われている実態もある。様々な事故やトラブルも起きて、再生医療学会は2011年1月に公的な規制から外れた「医療」は受けないう、注意喚起の声明を出すに至った。

2. 再生医療の規制

再生医療は医療のひとつとして、当然、従来からの医療に関する一般的な法的規制を受ける。また、再生医療に用いる製品は生きている細胞を含むという特殊性があり、従来の医薬品や医療機器とは別の規制が必要との認識から、2000年12月に、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(1314号指針)がまとめられた。背景として、まだ経験したことがない先端的な領域であること、治療対象となり得る疾患の組織は多種多様なこと、使用が想定される細胞も由来や分化程度など様々であること、さらには重篤かつ稀少な疾患を対象とすることが多いこと、などから、規制も一律ではなく「ケースバイケース」で柔軟にかつ科学的に考えるという精神が強調されている。2000年の時点でこの薬事法の規制が実現したことは意義があった。2006年9月に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」は臨床家に対するガイドラインだが、この薬事法指針1314号を広く援用し、安全性を重視した指針となっている。その後、2008年には自己と他家を区別した改訂指針が出され、感染性因子や免疫原性に関する注意事項が科学的に整理された。さらに現在では、多能性幹細胞(ES/iPS細胞)の臨床応用も社会的な認知が進んだことを背景に、指針案が公表されている。細胞提供者が患者本人の場合と他人(他家)の場合、細胞も多能性幹細胞と体性幹細胞の場合を区別して整理し、それぞれの注意事項をまとめている。「細胞組織加工製品」という独特の薬事法用語も、再生医療規制の領域で定着した観がある。この分野の急速な進展に

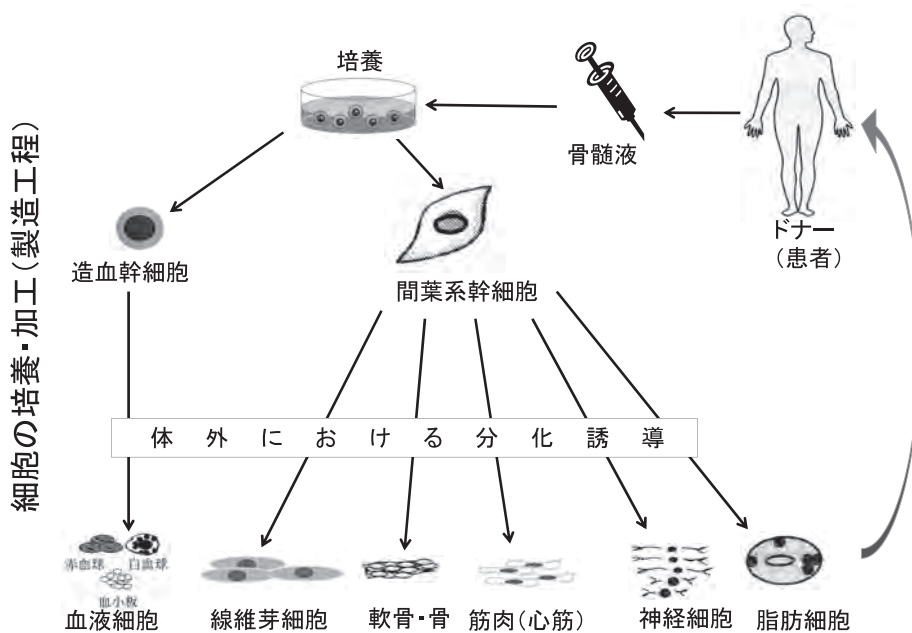


図1 再生医療の概念図（骨髓細胞利用の例）

呼応してガイドラインは常に改訂が検討されており、その流れは今後も続くと思われる。

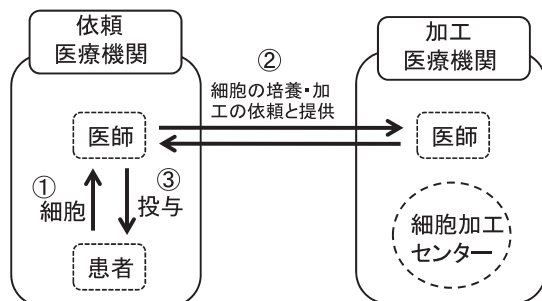
一方、小泉内閣の「規制緩和」拡大の中で、再生医療の現場で薬事法が足枷になっているという議論が起こった（2008年末の規制改革会議の提言）。すなわち、患者の細胞を医療機関の間で運搬すると薬事法の規制がかかることになり、その規制項目を全て、現場の医師に遵守させるのは現実的ではないという。そこで厚生労働省は2009年4月に「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」を立ち上げた⁷⁾。以下、筆者も委員となったこの検討会の議論を紹介したい。検討会の期間は当初より二年間と設定され、メンバーとしては、医師や関連分野の専門家だけでなく、製薬会社、患者団体、弁護士等まで含む幅広い構成で、事務局は1年目を厚生労働省医政局研究開発振興課、2年目を同省医薬食品局審査管理課が担当し、医薬品医療機器総合機構や経済産業省、文部科学省の再生医療関連分野担当者もオブザーバー参加するという大規模な会であった。多数用意された傍聴席も企業関係者等で毎回満席であった。

1年目の検討事項としては、患者の細胞を採取した医療機関が、その細胞をどのように扱えば、薬事法には拘束されずに、かつ安全に、医療に使えるかについて議論した。実際には、製造業のかかわらない医療機関同士であれば可能であるという大枠で、安全性が担保される要件について討議を重ねた（図2-(1)）。この場合、細胞は患者自身の自己細胞のみで他家由来の細胞は含まない。当時、長いこと基礎研究を重ねてきて、異動後この種の規制に携わってまだ2年弱程度の筆者には、大規模な会議にもかかわらず何ともスケールの小さい細かなテーマ設定と思われた。しかし会を重ねていくうちに、実に多

くの問題が浮き彫りになっていった。細胞の取り扱いにはできるだけGMPレベルの安全性を確保した方がよい、というまっとうな議論の一方で、自由診療関係者の委員からは細胞の培養を依頼する先として、医療法のもとで民間業者も可能とできるのではないかと。一方、IRB審査を経て臨床研究として行われている実験的治療も、成功例は大々的に報じられるが、その陰でうまくいかない例がたくさんあること、先進医療として認められれば一部保険適用にはなるものの、現行の保険制度では経済的な手当として大きな限界があり著しく予算不足であること、など普段あまり意識していない深い問題があることが実感させられた。治療結果の評価についても多くの議論があり、時々見られるメディアなどへの公表とは別に、第三者の専門家による客観的な評価が必要とされた。衛研にとって身近な薬事承認を受けた唯一の製品である培養皮膚（商品名ジェイス）は、火災時などの重症熱傷患者が対象だが、患者一人に保険で使えるのは30枚までと限られており、多くの場合、その製造ベンチャー企業が救命に必要な追加枚数を自主負担していること、その輸送には無菌性は勿論、温度（10度から25度の間）や時間（56時間以内の使用）など、厳密に管理されていることなど、技術的なことにまで議論は及んだ。結局、再生医療が行えるレベルの医療機関同士を前提として、患者に直接の責任を持つ主治医が、他の医療機関に属する経験十分な医師に細胞の培養や薬物処理などの加工を委託することは可能であるとし、その細胞取り扱い専用細胞加工センター（CPC）において細胞の品質を確保するためのいくつもの要件を満たして行うこととされた。2010年3月に発出された局長通知（ガイドライン）では、生々しい議論は漂白されて、抽象的で一般的な表現にはなっているが、複数の医療機関が関与する場合でも医療としては一体の体制をとるべきであることや、臨床研究として行われる医療も治験を目指すことを前提に行われるべきと、当然ながら安全性重視、薬事規制尊重の立場をとっている。

2年目は、1年目より広範囲に現行規制上の問題を洗い出し、国際動向も踏まえて、今後の規制のあり方全般を課題とした。特に、再生医療や遺伝子治療など先端的な医療技術を応用した製品については、治験審査の前の段階で主として安全性をチェックする「確認申請」が課せられているが、日本固有の制度でもあり、見直しが狙いに乗せられた。当部の佐藤陽治室長が5回にわたる海外調査の結果を報告したり、欧米の規制当局者を招いて説明を聞き議論を重ねて、各国が再生医療の実用化・製品化に前向きに努力をしていることが明らかになった。日本では、これほどiPS細胞がメディアに取り上げられ、国に予算手当てされても、再生医療全体としては、

平成21年度の検討課題：



再生・細胞医療の共同での診療（薬事規制の対象外）

図2 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」の課題

(1)複数医療機関の共同での診療における細胞の取り扱い（21年度）

開発研究予算の面でも、審査に当たる人材の量や質の面でも、制度の面でも、全体のインフラが米国やEUととともに競争できるレベルではないことを認識させられた。もちろん、日本は日本のスタイルで先端医療の実現を図るしかないが、バイオサイエンスの基礎研究のすそ野が広がっていない文化的な違いとさえ思えた。また2年目は製薬企業委員からの発言も多く、審査が遅いことや基準が分かりにくいことなどが厳しく指摘された。最初から保険適用を目指さず自由診療の正当化・拡大を図る立場と、保険収載を目指して薬事審査を積極的に受けようとする立場は根本的に異なるはずだが、検討会では両者ともPMDAや厚生労働省に対して批判的という、妙に足並みが揃った印象があったかもしれない。はじめから保険適用を目指さない自由診療は厳しく規制し、保険収載を目指して薬事審査（客観的な評価）を受けようとする企業は応援するという、両者を区別した原則的な立場をとりたい。真に国民全体に普及するには、保険制度を前提とするのが当然だから。

最終回の2011年2月18日の検討会では、韓国のベンチャー企業が京都に開設した施設で死亡事故が起こったこと、それが影響力の大きいNatureのNewsに取り上げられたことが大きな話題となった⁸⁾。日本の医療制度においては、現在でも公的な規制が届かない「医師の裁量権」領域が厳然とあり、そこに国外の企業が観光とセットした「医療ツーリズム」を組んで富裕層相手に不透明な「医療」を行い、商売をする余地が生まれている。検討会では、当然ながら厳しい規制をかける必要性が強調された。座長自ら厚生労働省による実態把握を糺したが、現在に至るも国（行政）によってどのような対応がなされたのかは不明である。政治性も帯びるこの領域だが、行政が毅然とした態度を取れないことは情けないと言わざるを得ない。薬事規制を緩める方向で見直すより、医師法・医療法を、国民の安全が守られるよう見直す方が先であろう。

確認申請は、開発者にとっては治験審査並みの高いハ

平成22年度の検討による制度変更:

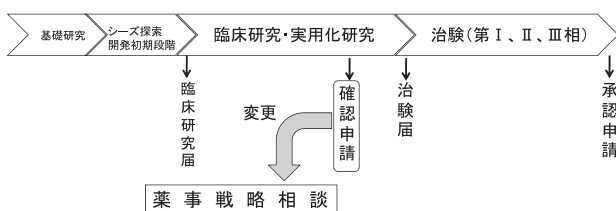


図2 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」の課題

(2)確認申請から薬事戦略相談へ (22年度)

ードルに見えるという。多くの議論の末、「安全性を早い段階で担保したい」という確認申請の精神は、開発早期の段階から規制側と相談できる新たな仕組みを創設することで活かされると集約された。その相談制度を薬事戦略相談という（図2-(2)）。治験のプロトコールも、この相談内容に含まれる。また、医療機器か医薬品かの分類によって経済的負担が異なるので開発側には早期に明確にしてほしいという要望もあったが、両者で異なる審査基準があるわけではなく、また研究途上の分野の製品故、審査中にProof of Concept (POC) が変わってくる場合もあり得るので（例えば、先述の心筋治療において当初は細胞シートの収縮力という物理的な機能が想定されていたが、その後の研究で作用本体は細胞シートが放出するサイトカインであることが明らかになったように）、全ての製品につき最初から明確に類分けするのは困難な場合もあろう。確認申請は、1999年に創設されて以来、13件の申請を受け、このうち9件を確認してきたが、2011年夏には廃止となり代わって薬事戦略相談が立ち上がる運びとなった。「懇談会」も併設され、実際どのような分野を主な相談対象に選定するかといった基本方針をまとめる。

一方、最終報告書には審査側と学会がともに開発状況や問題点を把握し共有することが重要であることも盛り込まれ、意見交換の場を設定することが有用とされた。実際、2011年3月の再生医療学会では国立衛研が主催して、具体的な事例をあげての意見交換会が開かれ、予想を大幅に上回る大盛況であった。再生医療の関係者は実用化への関心が高い。少しでもスムーズに有効で安全な新製品が出てくることを期待したい。

なお、規制関連に詳しい情報サイトとして、2011年3月から当部の細胞治療担当の第二室において、「多能性幹細胞安全情報サイト」をスタートした（<http://www.nih.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>）。日本では胚性幹細胞の利用に関しては制限が多かったが、今般それも見直されているので、あらたな規制がととのい次第、情報発信する予定である。また、上記の検討会の全ての資料や議事録は<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008zaj.html>に公開されている。

3. 再生医療に用いられる細胞

1) 細胞の種類と分化

再生医療に用いる細胞としては、皮膚や軟骨のように機能的な分化を終えた細胞を体外で増殖させる場合もあるが、一般的には傷んだ組織の再生に繋がる分化能をもつ細胞がイメージされよう。すなわち、未分化の状態でも増殖能をもつ細胞であり、生物学的には幹細胞と呼ばれ

る。幹細胞は全ての組織に分化できる多能性幹細胞と、特定の組織への分化に限定された体性幹細胞（組織幹細胞）とに大別される。前者には、初期胚の内部細胞塊から樹立する胚性幹細胞（ES細胞）と、人為的な細胞誘導で作成する人工多能性幹細胞（iPS細胞）があり、後者の例としては造血幹細胞、間葉系幹細胞、神経幹細胞など各組織に少量含まれる未分化状態の前駆細胞がある。幹細胞は、他の一般的な体細胞と異なり、テロメラーゼを発現して、細胞分裂に際してテロメアの長さを維持している。

iPS細胞は2006年にマウスの系で4種の転写因子遺伝子を繊維芽細胞に導入することによって樹立され⁹、翌年にはヒトの細胞でも樹立に成功した¹⁰。その樹立過程は、分化を終えた細胞の分化プログラムがリセットされるように観察されることからリプログラミングと呼ばれる。iPS細胞のゲノムDNAのメチル化パターンはES細胞と類似し、細胞ひとつから個体発生まで可能なことがマウスで示されている。当初はレトロウイルスを利用してため、宿主のゲノムにランダムに挿入されてしまうことから、遺伝子治療の副作用として知られる「がん化の危険性」が指摘され、実際、移入した多くのマウスでがん化したことが報告された。そこで、宿主DNAを傷つけない方法がいろいろ工夫され、相次いで報告されている。ゲノムには挿入されにくいプラスミド¹¹やゲノムに挿入されないセンダイウイルス¹²を使う方法、転写因子をコードする核酸ではなく転写因子そのもの（タンパク質）を使う方法¹³、さらにはマイクロRNAを使う方法¹⁴などである。他方、ラットのiPS細胞を脾臓欠損マウスの初期胚に注入することにより、マウスの体内にラットの脾臓を作ることに成功したと報告され¹⁵、三次元の臓器を作成する方法として注目されている。iPS細胞に関する報告は、誘導効率の上昇に成功したとする論文も含めて、枚挙にいとまがないほどである。本稿執筆中には、未受精卵細胞の転写因子 Glis 1 の遺伝子を利用することにより、発がんリスクの低いiPS細胞を高効率で作ることができると報告された¹⁶。

一方、iPS細胞の実用化には、その都度、患者由来のiPS細胞を作成して「よいiPS細胞株」を選ぶより、細胞をバンクにストックしておくことが有効と考えられている。組織適合性抗原HLAが偶然一致する確率は数万分の一とされるが、バンク化にはHLAのクラスIのAとB、およびクラスIIのDR抗原に関するhomozygoteのドナーを選んで数十株程度樹立すれば80%の日本人をカバーできると計算されている^{17,18}。ただ、リプログラミングの過程でゲノムコピー数の変化¹⁹、遺伝子の突然変異²⁰、エピジェネティック変化²¹が生じやすいことが報告され、現在は目的に応じた質のよいiPS細胞の選抜・

樹立が重要な課題となっている。日本では加齢性黄斑変性の網膜症への臨床応用が近いと期待されている²² (http://www.kcegh.gr.jp/~ophthal/frame/f_topics.html)。一方、最近iPS細胞は自己由来でも免疫系による排除を受けることがマウスの系で報告された²³。iPS細胞によって形成されたテラトーマへのT細胞の浸潤を中心にES細胞と比較・観察したもので、その一般性などは今後検証されようが、「質のよい細胞」を選ぶ場合の参考になる報告ではある。先述のGlis 1の報告といい、iPS細胞の品質の問題が、バイオサイエンス研究の最先端において大きな関心事となっている。

なお、iPS細胞は、再生医療への応用のみでなく、in vitroで扱える疾患モデル細胞としても、医薬品の効果や安全性を検討する試験系細胞としても重要である。また、細胞の分化過程において転写因子の発現が別の転写因子の発現調節にかかわるというカスケード機構の解析に好適であり、その分野の基礎研究の進展が期待される。iPS細胞を経ないで直接分化させる「ダイレクトリプログラミング」も研究されているが、単に短時間で分化細胞を調製できるだけでなく、分化機構解明への貢献が期待される。

もっとも早くから研究の進んだ幹細胞として、造血幹細胞がある。種々の血液疾患や放射線障害などのケースに行われる骨髄移植は、この造血幹細胞の機能に依存したものである。図3に示すように、造血幹細胞は自己増殖能をもつとともに、あらゆる血液細胞に分化できる。その分化は、そのステージに応じた種々のサイトカインや転写因子によって調節されていることが明らかになっている。筆者は自然免疫の食細胞について基礎研究をした経験があるが、転写因子PU.1のレポーターベクターを組み込んだCFU-GM相当のHL-60細胞をクロニングし、好中球様に分化させると、その過程でPU.1活性が一過性に上昇した後、元のレベルに戻るのを観察した^{24,25}。外から加えたG-CSFの顕著な分化促進効果とともに、in vitroでも分子レベルで血液細胞の分化を再現したり解析することが可能であることを体験的に理解できた。造血幹細胞については、このような整った分化図が描かれているが、他の多くの幹細胞については不明な点が多い。再生医療の本格化をバックグラウンドとして、発生・分化の解析が進んでおり、当部の安田主任研究官らは新たな心筋分化調節因子AW551984を見いだし、Wnt/ β -cateninシグナルと転写因子Nkx2.5の発現を繋げるものであることを明らかにした²⁶。非常に競争の激しい分野であり、このような分子レベルの知見が今後急速に蓄積されるのは確実である。

2) 細胞の運動制御シグナル

iPS細胞の写眞は必ず凝集している。ES細胞も含めて、一般に多能性幹細胞は細胞同士が強く結合して相互作用しつつ分化・増殖していく。人為的に細胞をばらばらに分離すると、ブレッピングと呼ばれる激しい細胞膜運動を起こして死んでしまい、in vitroでの取り扱いが困難であることが知られていた。最近、ROCK阻害剤処理により細胞を処理すると、分離細胞の生存率が著しく向上することが分かった²⁷⁾。ROCK阻害剤により、ブレッピングが抑えられた結果であり、細胞同士が結合している場合は、やはりブレッピングが抑えられた状態になっている。ほとんど全ての細胞は、細胞運動を制御する情報伝達系をもち、置かれた環境に応じて正あるいは負の調節を行って、自己の運動および種々の細胞応答を実行している。

ROCK阻害剤とは、様々な細胞運動のシグナルにおいて中心的な役割を果たすことが明らかになっている低分子量Gタンパク質RhoのエフェクターであるRho-kinase (Rhoによって活性化されるタンパク質リン酸化

酵素)を特異的に阻害する薬剤で、具体的にはY-27632などである。図4に示すように、ROCKはミオシン軽鎖、ERMタンパク質、中間径フィラメントなど多くの細胞骨格系タンパク質のリン酸化を亢進し、細胞運動を活性化する²⁸⁾。また、筆者が研究経験のあるLIMキナーゼ/コフィリン系に対しても、その上流で作用しアクチン細胞骨格の調節にも関与する²⁹⁻³²⁾。ROCK阻害剤は、このような細胞運動の制御シグナルの大本を抑えることにより、ブレッピングという激しい「死のダンス」から細胞を救ったものと考えられる。また、細胞を分離することにより生じた「細胞解離シグナル」は、AbrというGTP交換促進タンパク質を介してRhoに伝えられることが、RNAiの手法を用いた実験から示唆されている²⁷⁾。

細胞骨格系は細胞内で極めて高密度にネットワークを作り、細胞質が単なる水ではなくセミソリッドと呼ばれるゾル状態を生み出している。単に細胞運動の制御だけでなく、細胞内輸送、サイトカイン産生などの細胞応答³³⁾、さらには転写制御にまで深く関わるシステムで、

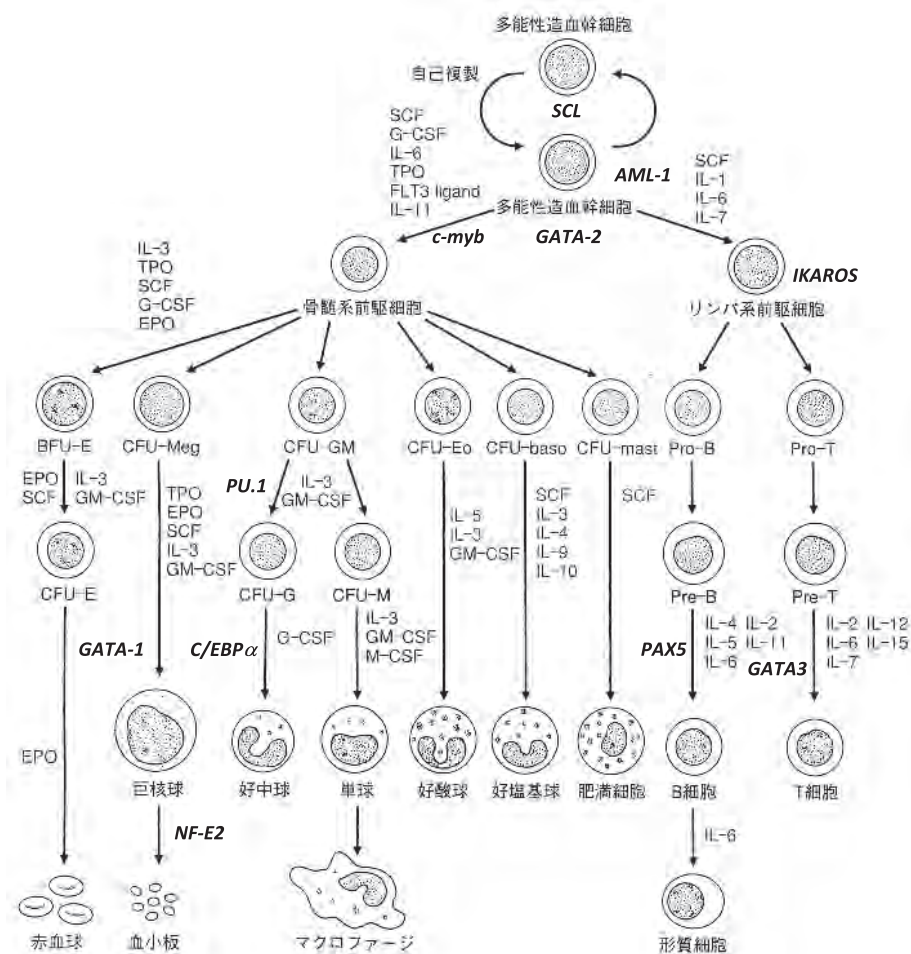


図3 造血幹細胞の分化とその制御因子 (サイトカインは標準表記で、転写因子は大文字イタリックで示す)

遺伝子発現は核内アクチン細胞骨格に依存している³⁴⁾。前項で記した β -catenin も、もともと細胞骨格タンパク質として知られていたものが、シグナル分子としても機能することが明らかになった例である。再生医療に用いられる細胞は、増殖や分化が正常に行われることが必須であり、細胞骨格/シグナル伝達システムが正常に機能しなければ使えない。再生医療に用いる細胞の研究は、学術的な基礎研究としても、品質管理というレギュラトリーサイエンスとしても、両面で興味深い。

3) 幹細胞ニッチ

現在のところ実際に臨床で使われている細胞としては、間葉系幹細胞や造血幹細胞などの体性幹細胞が多い。それらは生体の各組織において、量的にはわずかな細胞として、特定の決まった領域に存在していることが明らかになりつつある。すなわち、幹細胞の特徴である増殖能と分化能の両方を維持する環境で、体性幹細胞が必要に応じて増殖や分化をするよう高度なコントロールを受ける微小環境であり、ニッチ (Niche) と呼ばれる。外部から生体に投与した幹細胞は、そのニッチに遊走する場合も多く (ホーミングと呼ばれる)、またニッチから離脱して然るべき領域に移動するなど、幹細胞が運動することが前提となる。事実、先述の Rho ファミリーに属する cdc42 を欠損した造血幹細胞はニッチへの定着や接着が障害されている³⁵⁾。以前、ニッチは仮説にすぎなかったが、近年、蛍光標識法などを利用して *in vivo* でも細胞を個別に特定する手法が開発され、ニッチの構成細胞やニッチ機能を担う分子群が明らかにされ

てきた。特に、造血幹細胞については、骨髄中での局在や動態について解析が進んでいるので、ここではその概略を紹介する。

一般に幹細胞は酸化ストレスなどに感受性が高く、大量の放射線被曝は造血幹細胞の障害をもたらすことも周知のところとなっている。細胞の代謝回転、組織再生に重要な幹細胞は、生体内ではこのようなストレスを受けにくい環境に存在している。血液細胞という比較的寿命の短い細胞を大量に供給する造血システムは、最も堅牢な組織である骨の内部に構築されている。骨髄中では血管は血管内皮細胞一層のみからなる類洞構造を形成し、血管内への細胞の進入が容易な構造となっている。造血幹細胞は、この類洞血管の内皮細胞に接して存在し、一部は分化して血流に入るが、この領域は血流に近いため酸化ストレスやカルシウム濃度が比較的高く、幹細胞は分化しやすいと考えられる。骨髄中には、血管から離れた領域として内骨膜領域があり、そこには骨形成を担う骨芽細胞が多く存在する。造血幹細胞は、この骨芽細胞に結合して静止期 (G_0 期) を保っていることが明らかにされた。血流からの酸化ストレスを受けにくく、静止状態を保持するのに適していると考えられている。すなわち、造血幹細胞は骨髄中の二つの領域、血管性ニッチと内骨膜ニッチの両方に存在し、両領域間を移動すると考えられている (図5)³⁶⁾。最近、いずれの領域においてもケモカイン CXCL12 (SDF-1) を高発現している細網細胞 (CXCL12-abundant reticular cell: CAR cell) が造血幹細胞のケモカイン受容体 CXCR4 を介して結合していることが明らかになり、CAR cell は、血管性ニッチ

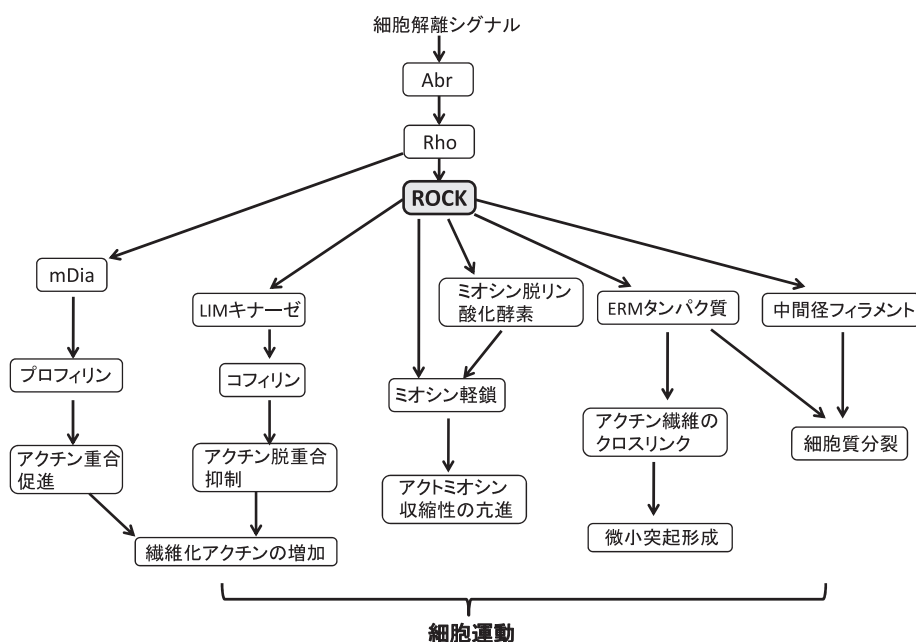


図4 細胞運動の制御シグナル (ROCK を中心として)

においては血管内皮細胞と、内骨膜ニッチでは骨芽細胞と結合していることが示された。内骨膜ニッチにおいては、造血幹細胞は骨芽細胞とインテグリンやカドヘリンを介して結合し、多くは静止期を保っている。トロンポポエチン (THPO) やアンジオテンシン-1 (Ang-1) などのサイトカインが、幹細胞のそれぞれの特異的受容体 MPL や Tie2 を介した刺激により静止状態や結合程度の調節をしている可能性が示唆されている。また、骨芽細胞に作用して間接的に幹細胞の数や機能を制御する因子もある (PTH, Wnt, BMP など)。

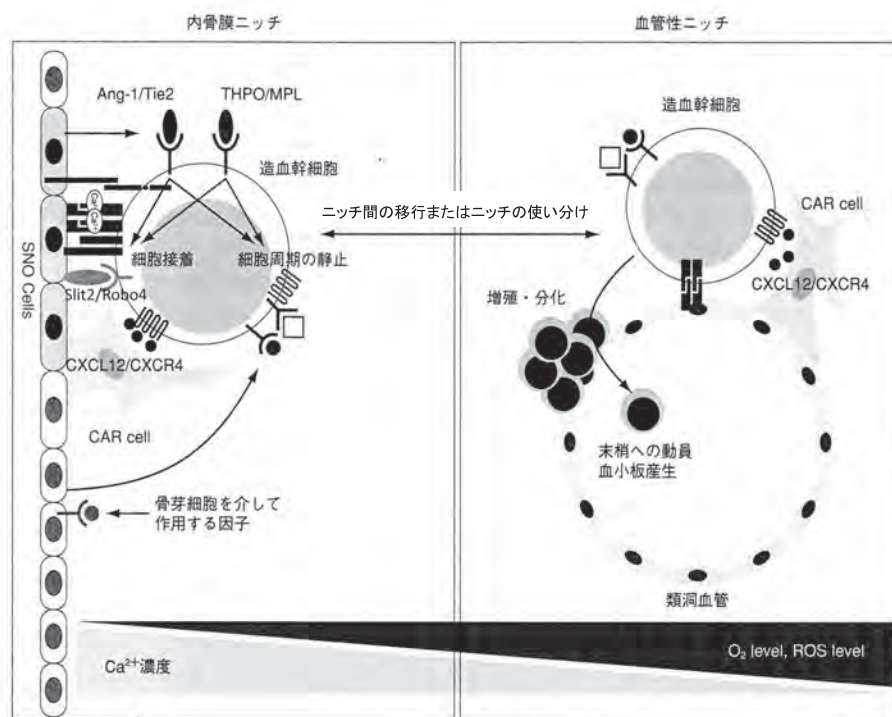
このような特別な微少環境で保持されているというのは幹細胞の重要な特性の一つである。幹細胞は不均等分裂して、一方は未分化の性質を保持し、他方は分化していくと考えられているが、その独特の分裂様式もこのニッチの環境が支えている可能性がある。造血幹細胞のニッチに関しては、図5のようなモデル図を描くことが可能な段階になってはいるが、生理的な状態での細胞の動態制御機構に関してはまだ不明な点が多く、今後の研究の進展が期待される。ニッチの分子的理解は、幹細胞生物学的に興味深いだけでなく、幹細胞を制御する手法の開発や、ニッチの異常による疾患の解明・治療にも役に立つ。実際、CXCR4の阻害剤 Mozobil は2008年に米国において血液中への造血幹細胞の動員促進薬として承認されている。また最近では、上皮増殖因子受容体シグナ

ルの阻害剤エルロチニブも、cdc42の阻害を介して造血幹細胞の末梢血液中への動員を促進すると報告された³⁷⁾。

おわりに

筆者は、かねてより血液細胞の分化にも関心を寄せて基礎研究を行っていた。細胞の分化を人為的にコントロールできる時代になって、再生医学が興隆してくる状況には関心を寄せてきた。遺伝子細胞医薬部に異動してからは、規制の立場からも仕事をするようになった。再生医療は先端的で広範な分野だけに、既存の規制や枠組みでは対応できない部分が多い。新たな枠組み作りの議論を通して、思いのほか広範な問題を把握・理解することができた。この分野は基礎研究の進展があつてこそ先端医療であることを実感している。本文でも述べたように、新たな基礎研究成果が続々と報告されており、関心は一層深くなっていく。規制に関しては、異なる立場から入り組んだ議論となって出口が探しにくいこともあるが、科学的立場に立ち返って、常識的に普通に考えるという基本が案外有効であるように思える。

本稿は、遺伝子細胞医薬部、代謝生化学部、機能生化学部での研究経験をもとに書いた。各部において、ともに研究してきた多くの職場仲間には深く感謝している。特に、前遺伝子細胞医薬部長の山口照英博士には、約24



新井文用「幹細胞とニッチ」(実験医学増刊2008 Vol.26, P.86)より改変

図5 造血幹細胞ニッチ

年間、白血球の基礎研究から再生医療の規制に関することまで、実に多くの面でご協力いただいた。記して感謝したい。(2011年6月28日 脱稿)

参考文献

- 1) 実験医学増刊「再生医療の最前線2010」(中辻憲夫, 中内啓光監修, 羊土社)
- 2) 澤 芳樹:「細胞シートによる心筋症治療」, 日本臨床, **68**, 719-725 (2010)
- 3) 永谷憲歳, 北村惣一郎:「心不全」, 日本臨床, **66**, 978-983 (2008)
- 4) 杉崎弘江, 竹内 純:「心臓再生医療を目指した幹細胞・前駆細胞からの利用状況と応用戦略」, 実験医学増刊, **28**(2), 62-69 (2010)
- 5) 松浦勝久, 岡野光夫:細胞シート工学からみた再生医療, 再生医療, **10**(1), 12-24 (2011)
- 6) Loffredo, F. S., Steinhauser, M. L., Gannon, J. and Lee, R. T.: *Cell Stem Cell*, **8**, 389-398(2011)
- 7) 規制動向調査報告書「多能性幹細胞 -再生医療ならびに医薬品創製への活用と規制の動向-」(ヒューマンサイエンス振興財団 平成22年3月)
- 8) *Nature*, **468**, 485(2010)
- 9) Takahashi, K. and Yamanaka, S.: *Cell*, **126**, 663-676 (2006)
- 10) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S.: *Cell*, **131**, 861-872 (2007)
- 11) Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S.: *Science*, **322**, 949-953(2008)
- 12) Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M.: *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.*, **85**, 348-62 (2009)
- 13) Zhou, H., Wu, S., Young, J. J., Zhu, S., Han, D. W., Lin, T., Trauger, S., Bien, G., Yao, S., Zhu, Y., Siuzdak, G., Schöler, H. R., Duan, L., Ding, S.: *Cell Stem Cell*, **4**, 381-384(2009)
- 14) Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura M, Mimori K, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M.: *Cell Stem Cell*, **8**, 633-638(2011)
- 15) Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Ibata M, Sato H, Lee YS, Usui J, Knisely AS, Hirabayashi M, Nakauchi H: *Cell*, **142**, 787-799(2010)
- 16) Maekawa, M., Yamaguchi, K., Nakamura, T., Shibukawa, R., Kodanaka, I., Ichisaka, T., Kawamura, Y., Mochizuki, H., Goshima, N., and Yamanaka, S.: *Nature*, **474**, 225-229(2011)
- 17) Nakatsuji N, Nakajima F, Tokunaga K.: *Nat. Biotechnol.*, **26**, 739-740 (2008)
- 18) Okita, K., Matsumura, Y., Sato, Y., Okada, A., Morizane, A., Okamoto, S., Hong, H., Nakagawa, M., Tanabe, K., Tezuka, K., Shibata, T., Kunisada, T., Takahashi, M., Takahashi, J., Saji, H., Yamanaka, S.: *Nat. Methods*, **8**, 409-412(2011)
- 19) Hussein SM, Batada NN, Vuoristo S, Ching RW, Autio R, Närvä E, Ng S, Sourour M, Hämäläinen R, Olsson C, Lundin K, Mikkola M, Trokovic R, Peitz M, Brüstle O, Bazett-Jones DP, Alitalo K, Lahesmaa R, Nagy A, Otonkoski T.: *Nature*, **471**, 58-62(2011)
- 20) Gore A, Li Z, Fung HL, Young JE, Agarwal S, Antosiewicz-Bourget J, Canto I, Giorgetti A, Israel MA, Kiskinis E, Lee JH, Loh YH, Manos PD, Montserrat N, Panopoulos AD, Ruiz S, Wilbert ML, Yu J, Kirkness EF, Izpisua Belmonte JC, Rossi DJ, Thomson JA, Eggan K, Daley GQ, Goldstein LS, Zhang K.: *Nature*, **u471**, u63-67(2011)
- 21) Lister R, Pelizzola M, Kida YS, Hawkins RD, Nery JR, Hon G, Antosiewicz-Bourget J, O'Malley R, Castanon R, Klugman S, Downes M, Yu R, Stewart R, Ren B, Thomson JA, Evans RM, Ecker JR.: *Nature*, **u471**, u68-73(2011)
- 22) Jin ZB, Okamoto S, Mandai M, Takahashi M.: *J. Genet.*, **u88**, u417-424(2009)
- 23) Zhao, T., Zhang, Z. -N., Rong, Z., Xu, Y.: *Nature*, **474**, 212-215(2011)
- 24) Watanabe, H., Adachi, R., Kusui, K., Hirayama, A., Kasahara, T., and Suzuki, K.: *Int. Immunopharmacol.*, **3**, 1601-1608(2003)
- 25) Suzuki, K., Adachi, R., Hirayama, A., Watanabe, H., Otani, S., Watanabe, Y., and Kasahara, T.: *Brit. J. Haematol.*, **130**, 681-690(2005)
- 26) Yasuda, S., Hasegawa, T., Hosono, T., Sato M, Watanabe, K., Ono, K., Shimizu, S., Hayakawa, T., Yamaguchi, T., Suzuki, K., and Sato, Y.: *Biochem. J.*, **437**, 345-355(2011)
- 27) Ohgushi M, Matsumura M, Eiraku M, Murakami K, Aramaki T, Nishiyama A, Muguruma K, Nakano T, Suga H, Ueno M, Ishizaki T, Suemori H, Narumiya S, Niwa H, Sasai Y.: *Cell Stem Cell*, **7**, 225-239(2010)
- 28) Amano, M., Nakayama, M., and Kaibuchi, K.: *Cytoskeleton*, **67**, 545-554(2010)
- 29) Suzuki, K., Yamaguchi, T., Tanaka, T., Kawanishi,

- T., Nishimaki-M., T., Yamamoto, K., Tsuji, T., Irimura, T., Hayakawa, T., and Takahashi, A.: *J. Biol. Chem.*, **270**, 19551-19556 (1995)
- 30) Matsui, S., Matsumoto, S., Adachi, R., Kusui, K., Hirayama, A., Watanabe, H., Ohashi, K., Mizuno, K., Yamaguchi, T., Kasahara, T., and Suzuki, K.: *J. Biol. Chem.*, **277**, 544-549 (2002)
- 31) Adachi, R., Takeuchi, K., and Suzuki, K.: *J. Biol. Chem.*, **277**, 45566-45571 (2002)
- 32) Maekawa M, Ishizaki T, Boku S, Watanabe N, Fujita A, Iwamatsu A, Obinata T, Ohashi K, Mizuno K, Narumiya S.: *Science*, **285**, 895-898 (1999)
- 33) 「細胞骨格と接着」(編集: 貝淵弘三他, 共立出版, 2006年)
- 34) Wu, J. I. and Crabtree, G. R.: *Science*, **316**, 1710-1711 (2007)
- 35) Yang, L., Wang, L., Geiger, H., Cancelas, J. A., Mo, J., and Zheng, Y.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 5091-5096 (2007)
- 36) 長澤丘司, 杉山立樹: 「造血幹細胞ニッチ」, 再生医療, **8**(2), 16-23 (2009)
- 37) Ryan, M. A., Nattamai, K. J., Xing, E., Schleimer, D., Daria D, Sengupta, A., Köhler, A., Liu, W., Gunzer, M., Jansen, M., Ratner, N., Le Cras, T. D., Waterstrat, A., Van Zant, G., Cancelas, J. A., Zheng, Y., Geiger H.: *Nat. Med.*, **16**, 1141-1146 (2010)

ノロウイルスの不活化に関する研究の現状

野田 衛[#], 上間 匡

Current Topics on Inactivation of Norovirus

Mamoru Noda[#] and Masashi Uema

Human norovirus is the most important foodborne virus in Japan. According to the statistics of food poisoning by the Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW), the number of patients infected with norovirus has accounted for half of all the patients with food poisoning in recent years. One of the most important measures for the control of infectious diseases is establishing of techniques for inactivating pathogens. For the prevention of food poisoning caused by norovirus, MHLW recommends that foods be subjected to heat treatment at 85°C for 1 min or more; moreover, it recommends the use of sodium hypochlorite to inactivate (disinfect) this virus. However, application of these treatments is not always feasible because heat results in denaturation and sodium hypochlorite can be toxic to the human body and can cause discoloration. Therefore, it is necessary to develop and improve the efficacy of disinfectants and physiochemical treatments against the virus. Human norovirus cannot be propagated in cell culture or in a small animal. This matter is the greatest hindrance for testing the stability of this virus in environments or for evaluating the efficacy of disinfectants, heat treatment, pH treatment, ultraviolet or gamma irradiation, high hydrostatic pressure treatment, and other methods for the inactivation of the virus. Hence, some viruses such as human enterovirus, feline calicivirus, or mouse norovirus have been used as surrogates of human norovirus. The data on inactivation and stability of surrogate viruses are exclusively used as the data of human noroviruses. In recent years, some attempts to distinguish between infectious and non-infectious virus particles by genetic methods such as polymerase chain reaction have been made. These methods include pretreatments by RNase for digesting viral RNAs from non-intact or destroyed virus particles, or addition of a reagent such as ethidium monoazide for inhibiting PCR amplification of viral RNAs from them, before RNA extraction. Non-intact virus particles, which may represent virus particles with some damage(s) in the structural protein(s), are not necessarily synonymous with non-infectious virus particles. However, the results of methods using these treatments, compared to the results of traditional methods without these treatments, seem to be more correlated to the amount of the infectious virus particles. Although many disinfectants or physiochemical treatments have been reported, traditional techniques such as removal of virus particles by washing in running water, heat treatment, or disinfection by sodium hypochlorite are still important control measures. Establishment of control measures for human norovirus and successful propagation of the virus in cell culture are strongly desired.

Keywords: norovirus, inactivation, disinfectant, food, environment

[#] To whom correspondence should be addressed:

Mamoru Noda; Division of Biomedical Food Research, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, 158-8501, Japan; Tel: +81-3700-9104; FAX: +81-3700-9527; E-mail: mamoronoda@nihs.go.jp

1. はじめに

ノロウイルスは我が国において最も重要な食品媒介性ウイルスである。厚生労働省の食中毒統計に基づく過去数年の病因物質別の報告数をみると、事例数ではカンピロバクターに次いで第二位か第一位、患者数では全食中毒患者の約半数を占めており、本ウイルスの制御は食品

衛生対策上重要な課題のひとつとなっている。食中毒予防の基本のひとつは、その病原体の殺菌・消毒法の確立にある。ノロウイルスの不活化に有効な方法として、厚生労働省は85℃、1分以上の加熱処理、次亜塩素酸ナトリウムの使用を推奨しているが、加熱による熱変性、次亜塩素酸ナトリウムの漂白作用や人体に対する影響から、必ずしもあらゆる場面で使用できる訳ではなく、それらに替る有効な殺菌・消毒法の開発が求められている。一方、ヒトノロウイルスは細胞培養や小動物で増殖させることができないため、ヒトノロウイルスに対する薬剤の有効性評価、物理化学的処理に対する抵抗性、環境や食品での生存性等を調べることができない。そのため、現在それらの研究はネコカリシウイルス等の代替ウイルスを用いて行われている。近年では、感染性ウイルスと非感染性ウイルスとを区別するための遺伝子検査法の開発が進んでいる。

本稿では、ノロウイルスを中心として、A型肝炎ウイルスなど食品媒介性ウイルスの不活化法、生存性などに関する研究の現状について概観する。

2. ノロウイルスの不活化、生存性等の研究の歴史と現状

ウイルスに対する熱、pHなどの物理化学的作用や殺菌・消毒薬等に対する抵抗性および環境における生存性を調べるためには、生きた(感染性のある)ウイルス量を定量的に測定する必要がある。感染性ウイルス量の測定方法には本来の宿主である動物あるいはそのウイルスに感受性のある実験動物あるいは培養細胞を用いる方法があるが、一般に簡便で定量性の高い培養細胞を用いる方法が利用される。しかし、ヒトノロウイルスはこれまで培養細胞での培養が成功していないため、培養細胞による方法は実施することができない。そのため、これまでノロウイルスの不活化等に関する研究は、①ボランティアによるヒトの糞便由来ノロウイルスの感染実験、②ノロウイルスに近縁な代替ウイルスによる培養細胞での実験等により行われてきた。

ボランティア感染実験は糞便由来のヒトノロウイルスを含むジュースをボランティアに飲ませ、嘔吐、下痢等の胃腸炎症状の発症の有無を調べるもので主に米国で行われてきた^{1,2)}。感染性のあるノロウイルスの有無を直接的に知ることができるが、再現性や定量性に欠けるなどの問題点がある。また近年ノロウイルスに対する感受性に個体差が認められることが明らかになっており³⁾、その発見以前の研究の実験結果には疑問点が残る。

一方、分類学的に近縁なウイルスは互いに類似した物理化学的性状を示すことが多いことから、種々のウイルスによる不活化実験の結果からノロウイルスの抵抗性等が類推され、またノロウイルスの抵抗性等を知る目的で

培養できないヒトノロウイルスに替わり、種々のウイルスが不活化実験等に利用されてきた。研究初期においては同じヒトの腸管系ウイルスでありエンベロープを持たない1本鎖RNAウイルスであるポリオウイルス、コクサッキーウイルスおよびエコーウイルスなどのエンテロウイルスが用いられていたが、1990年代後半になると、ノロウイルスと同じカリシウイルス科に属し細胞培養での培養に成功したネコカリシウイルスが主に利用されるようになった。現在のノロウイルスに対する加熱や消毒剤等に対する抵抗性は、主にこのネコカリシウイルスのデータに基づいており、米国の環境保護庁(Environmental Protection Agency, EPA)の抗微生物剤部局(Antimicrobials Division)は抗ウイルス効果試験法として、ノロウイルスの不活化試験にネコカリシウイルスを用いるプロトコルを作成している(http://epa.gov/op-pad001/pdf_files/initial_virucidal_test.pdf)。また、ノロウイルスと同様に二枚貝等を介して感染し、食品媒介性ウイルスとして重要なA型肝炎ウイルスに関するデータが利用される場合もある。

2004年、マウスノロウイルスが、ヒトノロウイルスと同じノロウイルス属に属するウイルスとして初めて培養細胞での分離・増殖が報告された⁴⁾ことから、マウスノロウイルスを用いた不活化実験等が行われはじめた。また、ヒトノロウイルスはヒト以外ではチンパンジーが感受性動物として報告されていたが、2006年にブタにおけるヒトノロウイルスの感染が報告⁵⁾されたことから、今後ヒトノロウイルスのブタに対する感染性を指標とした実験も行われるものと思われる。

近年、感染性ウイルスを検出するための遺伝子検査法の開発に関する報告がなされているが、このことに関しては詳しく後述する。

一方、ヒト結腸癌由来株化細胞であるCaCo₂細胞の3次元立体培養法によりヒトノロウイルスの増殖が確認されたとする報告⁶⁾がなされたが、その後の研究報告はなく、他のグループの追試報告もみられない。しかし、本報告では、CaCo₂細胞の3次元培養法はノロウイルスの感染性試験に有用と述べられており、今後の研究動向が注目されている。

3. 物理化学的要因、消毒剤等による不活化

3.1 加熱

ウイルスは一般的に加熱に弱く、加熱処理はウイルスの不活化に最も有効な手段である。ネコカリシウイルスを用いた実験では、56℃・60分、70℃・5分、煮沸・1分で、それぞれ検出限界(7.5log₁₀)以下となり⁷⁾、東京都健康安全研究センターのデータでは60℃・5分以上、65℃・3分以上の加熱で、70℃以上では設定温度到

達時点で検出限界（ $4 \log_{10}$ ）以下となっている（<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2007/11/DATA/20hb1401.pdf>）. Duizerらによるネコカリシウイルスおよびイヌカリシウイルスを用いたデータでは、 $20^{\circ}\text{C} \cdot 1$ 週間、 $37^{\circ}\text{C} \cdot 24$ 時間、 $56^{\circ}\text{C} \cdot 8$ 分、 $71.3^{\circ}\text{C} \cdot 1$ 分で $3 \log_{10}$ 減少し、 4°C では2週間の観察で $1 \log_{10}$ 以下しか減少していない⁸⁾. マウスノロウイルスとネコカリシウイルスを用いた $1 \log_{10}$ 低下に必要な時間を比較したデータでは、それぞれ 56°C で3.5分、6.7分、 63°C で25秒、25秒、 72°C で9.9秒、7秒で⁹⁾、マウスノロウイルスはネコカリシウイルスと比較して、特に低温加熱（ 56°C ）に対し抵抗性が強い傾向が示唆されている. スキムミルク等に添加したA型肝炎ウイルスを用いた実験では、 $85^{\circ}\text{C} \cdot 30$ 秒以内で検出限界（ $5 \log_{10}$ ）以下に、 $80^{\circ}\text{C} \cdot 74.4$ 秒（1.24分）で $5 \log_{10}$ 減少している¹⁰⁾.

ノロウイルスの構造タンパク質を発現して作製したノロウイルス様粒子（VLP）の抗体に対する結合性をELISA法で調べた実験によると 72°C 前後の加熱処理で少なくとも 10^3 程度の抗原性の減少が観察されている¹¹⁾.

Hewittら¹²⁾は、ノロウイルスおよびA型肝炎ウイルスの加熱による不活化試験の代替ウイルスとしてのマウスノロウイルスの有用性を感染価およびリアルタイムPCR法によるRNA定量値を指標として検討した. 感染価を指標としたマウスノロウイルスとA型肝炎ウイルスの比較では、水およびミルクにおいて、 63°C および 72°C での熱感受性はD値（値が $1 \log_{10}$ 低下するのに必要な時間）および経時的な感染価の推移において同様な傾向を示した. 一方、ノロウイルスを含め、RNA定量値を指標として加熱による経時変化をみると、ノロウイルスはマウスノロウイルスやA型肝炎ウイルスと比較して定量値の低下が少なく、特に 63°C の水においてその傾向が顕著であった. これらの結果から、HewittらはヒトノロウイルスはマウスノロウイルスやA型肝炎ウイルスと比較して熱に対して抵抗性が強く、代替ウイルスを用いての評価には注意が必要であると考察している.

3.2 紫外線、 γ 線

紫外線照射はカキの浄化用の海水の殺菌処理等に常用されている. リン酸緩衝液中のネコカリシウイルス、A型肝炎ウイルス、ポリオウイルス1型、大腸菌ファージMS2および大腸菌ファージ ϕ X174を用いた紫外線による不活化実験では、 $1 \log_{10}$ 減少に必要な紫外線照射量は、それぞれ47.85, 36.50, 24.10, 23.04, 15.48mWs/cm²で、ネコカリシウイルスが最も不活化されにくかった¹³⁾. 他の報告ではネコカリシウイルス、イヌカリシウイルス、大腸菌ファージMS2の $3 \log_{10}$ 減少に必要な

紫外線照射量は、それぞれ120, 200, 650J/m²で、大腸菌ファージMS2、イヌカリシウイルス、ネコカリシウイルスの順に紫外線に耐性であり、ウイルスが含まれる溶液中の蛋白質の濃度には特に影響を受けなかったと報告されている¹⁴⁾. また、滅菌済み下水二次流出水に添加したネコカリシウイルス、ポリオウイルス、大腸菌ファージMS2および大腸菌の $4 \log_{10}$ 減少に必要な紫外線照射量は、それぞれ19.04, 27.51, 62.50, 5.32mWs/cm²で、ネコカリシウイルスが大腸菌に次いで、紫外線照射に感受性であったとする報告もある¹⁵⁾. これらの結果の違いの原因は現時点では不明である.

γ 線照射に関しては、ネコカリシウイルス、イヌカリシウイルス、大腸菌ファージMS2の比較実験で $3 \log_{10}$ 減少に必要な γ 線照射量は、低濃度の蛋白質存在下で、それぞれ500, 300, 100Gyでネコカリシウイルスおよびイヌカリシウイルスは大腸菌ファージMS2より耐性であること、および高濃度蛋白質存在下ではいずれの微生物もほとんど γ 線で不活化されなかったことが報告されている¹⁴⁾.

3.3 pH

感作時間30分のpH安定性試験で、イヌカリシウイルスはpH5以下およびpH10以上で、ネコカリシウイルスはpH2以下およびpH10以上で検出限界（ $5 \log_{10}$ ）以下に、ネコカリシウイルスはpH9、イヌカリシウイルスはpH6で $4 \log_{10}$ 程度感染価が低下し、ネコカリシウイルスはイヌカリシウイルスと比較して、アルカリ側で不安定、酸性側で安定している傾向があった. イヌカリシウイルスおよびネコカリシウイルスの両方が検出限界（ $5 \log_{10}$ ）以下になる条件はpH2以下およびpH10以上であった⁸⁾.

マウスノロウイルスとネコカリシウイルスを用いた実験（ 37°C 、30分間の感作）では、ネコカリシウイルスはpH2以下およびpH10で $4 \log_{10}$ 以上、pH3で $3 \log_{10}$ 以上、pH4およびpH7~pH9で $2 \log_{10}$ 程度不活化されたのに対し、マウスノロウイルスはpH2~pH9で $1 \log_{10}$ 以下、pH10で $1.8 \log_{10}$ 程度しか低下せず、マウスノロウイルスはpH2~pH10の範囲で不活化されにくかった⁹⁾.

3.4 消毒剤

3.4.1 次亜塩素酸ナトリウム

次亜塩素酸ナトリウムはノロウイルスの不活化に有効な薬剤として最も常用されている. ネコカリシウイルスを用いた実験では、5,000ppm以上の次亜塩素酸ナトリウムの1分間の作用で検出限界（ $5 \log_{10}$ ）以下に不活化された⁷⁾. 100~1,000ppmの濃度では供試した製品ある

いは報告により違いがみられ、1,000ppm・1分間の作用で $2.5 \log_{10}$ 程度しか不活化しないと報告から、200ppm・30秒間の作用で $5 \log_{10}$ 以上不活化されるとする報告もある^{7,16,17)}。

ネコカリシウイルスおよびイヌカリシウイルスを用いた実験では、両ウイルスとも10分間の作用で3,000ppm以上では検出限界 ($5 \log_{10}$) 以下に不活化され、30ppm以下では $1 \log_{10}$ 以下の減少であったが、300ppmではネコカリシウイルスは10分から30分の作用で $2 \log_{10}$ 以下の減少にとどまったのに対し、イヌカリシウイルスでは10分で $3 \log_{10}$ 以上、30分で $4 \log_{10}$ 以上減少し、両ウイルスの次亜塩素酸ナトリウムに対する抵抗性に違いが認められている⁸⁾。

A型肝炎ウイルスを用いた低濃度の次亜塩素酸ナトリウムによる実験では、10mg/L・30分の作用で、検出限界 (約 $5 \log_{10}$) 以下に不活化されている¹⁸⁾。

3.4.2 アルコール類

アルコール類のうち消毒・殺菌に最も一般的に利用されているエタノールでは、50%・3分、70%・3分、80%・5分、75%・5分の作用でネコカリシウイルスが $4 \log_{10}$ 以上不活化されたとする報告^{17,19)}がある一方、10~100%の濃度、1、3、10分間の作用で効果を比較し、すべての条件で $2.3 \log_{10}$ (99.49%) 以下の減少しかなかったとする報告もみられる²⁰⁾。また、ネコカリシウイルスおよびイヌカリシウイルスを用いて70%エタノールの効果を経時的に調べた実験では、8分で $2 \log_{10}$ 以下、30分で $3 \log_{10}$ 、60分で $5 \log_{10}$ 以上の減少がみられ、エタノールの効果にはある程度の作用時間が必要とする報告もある⁸⁾。

1-プロパノールではネコカリシウイルスは、50%・30秒、70%・30秒、80%・3分で $4 \log_{10}$ 以上の減少、2-プロパノールでは、50%・3分、70%・5分の作用で $4 \log_{10}$ 以上の減少がみられた¹⁹⁾。一方、エタノールと同様に10~100%の濃度で、1、3、10分間の作用で効果を比較し、すべての条件で $2.8 \log_{10}$ (99.84%) 以下の減少しかなかったとする報告もある²⁰⁾。

ネコカリシウイルスに対してエタノール、1-プロパノールおよび2-プロパノールの最も不活化効果の高い濃度は、それぞれ67%、60%、58%とされている¹⁹⁾。その有効性は試験管内では1-プロパノール>エタノール>2-プロパノールの順だが、指先に付着させたネコカリシウイルスを用いた場合では70%エタノール>70%1-プロパノール>70%2-プロパノールの順と報告されている¹⁹⁾。70%エタノールと70%1-プロパノールの効果を指先に付着させたネコカリシウイルスを用いて比較した別の報告でも同様の結果が得られている²¹⁾。

以上のようにアルコールの不活化効果に関しては報告によりかなり違いが認められている他、種々のアルコール製剤についても有効性が認められるものとあまり認められないものが報告されている^{17,21)}。一方Di Martinoら²²⁾は、ネコカリシウイルスの種々の臨床分離株を用いて、70%エタノール、70%2-プロパノール、70%エタノールと30%2-プロパノールの両方およびクロラミン (2,500 μ g/ml) に対する抵抗性を調べ、薬剤の種類、作用時間に加え、ウイルス株によっても感受性に違いがあることを示している。

エタノールにアルカリ性のトリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミンを加えるとネコカリシウイルスに対する不活化効果の増強が観察されている¹⁷⁾。

3.4.3 その他の消毒剤等

炭酸水素ナトリウム (重曹) では、10% (pH8.3) 濃度・10分の作用によりネコカリシウイルスは検出限界 ($4 \log_{10}$) 以下となっている²³⁾。また1%重層に1.3%グルタルアルデヒドまたは活性化ジアルデヒドを併用することにより、 $4 \log_{10}$ 程度の不活化効果が観察されている²³⁾。

第四級アンモニウム塩はネコカリシウイルスに対し不活化効果はみられなかった⁷⁾。第四級アンモニウム製剤のFormulation R-82は256倍希釈液で、ネコカリシウイルスに対し10分間の作用で $6 \log_{10}$ 程度減少し、1,000ppmの次亜塩素酸ナトリウムに匹敵する不活化効果があった²⁴⁾。

過酢酸では、0.05~0.1%濃度・30秒の作用により、ネコカリシウイルスは $4 \log_{10}$ 以上の減少がみられている¹⁷⁾。

二酸化塩素はネコカリシウイルスに対して不活化効果がみられ、15 $^{\circ}$ C・pH8がその作用効果が高く、 $4 \log_{10}$ の減少に必要な濃度は0.18mg/L \times 分以下 (15秒の作用で $4.15 \log_{10}$ 以上の減少) であり、ネコカリシウイルスはアデノウイルス40型より二酸化塩素に対し耐性であった²⁵⁾。

ヨード剤はネコカリシウイルスに対し不活化作用がみられ、0.8%濃度・1分間の作用で検出限界 ($5 \log_{10}$) 以下⁷⁾に、10%ポビオンヨードで30秒以内に $3 \log_{10}$ 以上減少した¹⁶⁾。

グルタルアルデヒドはネコカリシウイルスに対し不活化作用を持ち、0.5%濃度・1分間の作用で検出限界 ($5 \log_{10}$) 以下となり⁷⁾、3%グルタルアルで30秒以内に $3 \log_{10}$ 以上の減少を示した¹⁶⁾。

オキシドール (通常3%の過酸化水素を含む) はネコカリシウイルスに対し効果がなかったとする報告¹⁶⁾があ

一方、1.5%過酸化水素水の20~40分の作用で4~5 log₁₀程度感染価が減少したとする報告²⁶⁾もみられる。

炭酸ナトリウム (0.5%濃度, 60秒作用) および過酸化ナトリウム (1%濃度, 40秒作用) で4 log₁₀以上のネコカリシウイルスの感染価の減少が認められているが、それぞれ他のネコカリシウイルス株と比較して耐性を示す株も認められている²⁶⁾。

ネコカリシウイルスに対し2~3 log₁₀程度の感染価の減少が報告されている消毒剤等としては、強酸性電解水、クレゾール石鹼液、塩化ベンザルコニウム、中性洗剤などがある^{16,17,27)}。アルカリ性洗剤 (pH11.7以上) や洗浄機洗剤 (pH11.43) など、アルカリ性の洗剤にもネコカリシウイルスに対し不活化効果が観察されている¹⁷⁾。

Poschetto ら²⁸⁾は、有機物存在下での有機酸、アルデヒド、ハロゲン化合物、過酸化物による不活化について調べた。有機酸 (55~60%ギ酸, 7%グリオキシル酸含有)、アルデヒド (22~25%グルタルアルデヒド, 12%オリゴマー含有)、ハロゲン化合物 (12%次亜塩素酸 Na)、過酸化物 (14~16%過酢酸, 22~24%過酸化水素, <15%酢酸) によるネコカリシウイルスの不活化は、アルデヒドを除き、有機物が含まれると不活化効果は減少した。

Beekes ら²⁹⁾は、SDS、水酸化ナトリウム、1-プロパノール (n-プロパノール) を含む配合物の不活化効果をプリオン、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、カリシウイルス (マウスノロウイルスを含む)、細菌 (*Enterococcus faecium* および *Mycobacterium avium*)、真菌 (*Aspergillus niger*) を用いて調べた。ウイルスに対する効果を見ると、20分の作用で単体のエタノールまたはプロパノールは上記のウイルスに対して有意な不活化効果がみられなかったが、20%n-プロパノールあるいは50%エタノールを SDS および水酸化ナトリウムの混合物として使用したところ、カリシウイルス、A型肝炎ウイルス (追加の有機負荷物として10%FCSを添加)、ポリオウイルス (追加の有機負荷物として10%FCSを添加、または添加なし) に対して4 log₁₀以上の不活化効果が観察された。これらの結果およびプリオンや細菌に対する不活化試験の結果、0.2%SDS、0.3%水酸化ナトリウム、20%n-プロパノールの配合物が優れていると結論している。

3.5 静水圧処理, 高圧ホモジナイゼーション

静水圧処理 (Hydrostatic Pressure Treatment) は、液体中で200~600MPa程度の圧力を加えることにより殺菌する方法であり、種々の細菌やウイルスに対してその有用性が報告されている。本法の大きな特徴は、蛋白

変性が起こりにくいことであり、食品中の微生物の殺菌や輸血用血液中のウイルスの不活化などへの応用が期待されている³⁰⁾。もう一つの特徴として、静水圧処理に対する抵抗性は分類学的な近縁性と必ずしも一致しないことが挙げられる³⁰⁾。このことは一般に分類学的に近縁なウイルス同士は加熱や消毒剤等に対し類似した抵抗性を示す場合が多いことと対照的であり、静水圧処理に関しては代替ウイルスでの結果は必ずしもヒトのノロウイルスに当てはまらない可能性があることを念頭におく必要がある。

ネコカリシウイルスを用いた実験では、200MPa・4分 (0℃以下, 50℃) または250MPa・2分 (0℃以下, 50℃) の条件で4 log₁₀以上³¹⁾、275MPa・5分間 (約21℃) で7 log₁₀以上³²⁾の感染価の低下が認められている。また、マウスノロウイルスによる実験では、350MPa・5分 (5℃) で5.56log₁₀の感染価の低下が認められ、またカキ中のマウスノロウイルスにおいても400MPa・5分・5℃の条件で4.05log₁₀の減少が認められている³³⁾。A型肝炎ウイルスでは、450MPa・5分 (約21℃) で7 log₁₀以上の感染価の低下が認められ³²⁾、カキ中のA型肝炎ウイルスでは、400MPa・1分 (20℃以下) で3 log₁₀以上の感染価の低下が認められている³⁴⁾。培地の替わりに海水中でA型肝炎ウイルスの静水圧処理を行うと不活化されにくくなることから、海水中の塩分がウイルスの保護作用を示すことが推察されている³²⁾。以上のネコカリシウイルス、マウスノロウイルス、A型肝炎ウイルスの静水圧処理に対する抵抗性は、ポリオウイルスやコクサッキーA9型ウイルスなどと比較して、弱い傾向にある³²⁾。

Buckow ら³⁵⁾は、ネコカリシウイルスをモデルとして静水圧処理による不活化を検討した。75℃・2分の加熱および450MPa・15分の静水圧処理の結果に基づきパラメータを設定し、500MPaまでの種々の圧力および5~75℃の温度での不活化条件を明らかにし、食品の静水圧処理による不活化の有用性を報告している。

Shimazaki ら³⁶⁾は異なる4種類のA型肝炎ウイルスを用いて加熱および静水圧処理による不活化効果を調べた。細胞馴化したKRM238 (サブゲノタイプIIIB)、KRM003 (IIIB)、KRM031 (IA)、TKM005 (IB) のHAV株を使用し、60℃で最長10時間の加熱処理した結果、3~5 log₁₀感染価が減少した。KRM238およびTKM005は他の2株よりも不活化されにくかった。420MPa (25~30℃で1分間加圧し、直ちに除圧するサイクルの3回繰り返しの高静水圧処理では3~5 log₁₀減少し、KRM031が他の株と比較して不活化されやすかった。

Grove ら³⁷⁾は、塩分を含む緩衝液中のA型肝炎ウイルスの高静水圧処理による不活化のデータを基に、モデル

化を試みた。不活化のデータにはバラツキがみられたが、対数線形モデルを用いることにより、特定の処理条件で補間が可能で、モデル式を作成できた。そこで、塩分濃度を15g/Lまたは30g/Lに調整したマガキ乳剤にA型肝炎ウイルスを接種して、そのモデルを評価した。375MPa以上の高静水圧処理の場合、マガキ乳剤中では緩衝液中と比較して、A型肝炎ウイルスは不活化されやすく、そのため、375MPa以上の高静水圧処理においては、本モデルは安全性が担保できるフェイルセーフ（実際の不活化の程度より少ない不活化であると予測する）の結果を予測した。このことから、本モデル式は、高静水圧処理によるカキの安全性を把握するための有益なモデルになる可能性があると考えられている。塩分に関しては、30g/Lの濃度と比較して、15g/Lの濃度においてA型肝炎ウイルスの不活化効果は高い傾向にあり、特に緩衝液中で顕著であった。

Louら³⁸⁾は培地および新鮮農産物に接種したマウスノロウイルスの高静水圧処理による不活化を検討した。400MPa、2分間、4℃の高圧処理でマウスノロウイルスは $5 \log_{10}$ 以上減少した。ウイルスの生存性は圧力、pHおよび食品の成分に影響し、20℃より4℃の場合が不活化されやすく、さらに酸性（pH4）より中性（pH7）の環境で不活化されやすかった。食品にウイルスを添加した場合の不活化効果は培地の場合より低く、不活化の程度は食品の種類（pH）により異なったことから、食品には高静水圧処理による不活化に対して保護作用があると述べている。高静水圧処理による不活化の原因は主にウイルスRNAの分解（degradation）ではなくカプシド蛋白質の破壊（disruption）によった。しかし、高静水圧処理はカプシド蛋白質の分解（degradation）は起こさず、抗原性は保持したままであった。以上から農産物中のノロウイルスの不活化に高静水圧処理が有用であると報告している。

高圧ホモジナイゼーションとは、近年開発した殺菌処理の一手法で、高静水圧処理とは異なるものであり、元々バルブ式ホモジナイゼーションに由来する。バルブ式ホモジナイゼーションは非熱的処理法の1つで、液体食品を強制的に狭い管（オリフィス）に通す方法である。20MPa以下の低圧ホモジナイゼーションは、1900年にAuguste Gaulinによって発明されて以来、牛乳の脂肪分離（クリーミング）を防止する目的で、乳業界で広く用いられてきた。1900年代初期には約150MPaに達するホモジナイザーが開発され、さらに現在の技術では400MPaのホモジナイズ圧が可能となっている（高圧ホモジナイゼーション）。高圧ホモジナイゼーションにかけられた液体食品には、高静水圧、剪断応力、乱流、キャビテーション、衝突、温度といった複数の物理現象が

加わる。高静水圧処理が比較的低圧（<400MPa）での連続処理法で分単位の長い作用時間を要するバッチ処理であるのに対して、高圧ホモジナイゼーションは曝露時間が秒単位と短い連続処理である。

高静水圧処理によるウイルス等の不活化に関するデータは多く認められるが、高圧ホモジナイゼーションによる不活化の報告はこれまでみられなかった。D'Souzaら³⁹⁾はヒト腸管系ウイルスの代替ウイルスとしてマウスノロウイルスおよびMS2大腸菌ファージを用いて高圧ホモジナイゼーション処理に対する影響を調べた。ホモジナイゼーション圧力を0、100、200、250、および300MPa（ホモジナイザーの最大圧力）として処理を行ったところ、曝露温度はそれぞれ24、46、63、70、75℃となった（時間は2秒未満）。MS2が接種量（約6 log PFU）から約3 log PFU不活化されたのは、ホモジナイゼーション圧300MPa・75℃の条件だけであった。また、マウスノロウイルスは300MPaで約0.8 log PFU不活化された。これらの結果を既報の高静水圧処理による不活化の結果と比較すると、MS2バクテリオファージは600MPa・2℃・5分間の処理と同等以上であったが、マウスノロウイルスは350MPa・2℃・5分間での高静水圧処理よりも不活化の程度は低かった。今後の研究に進展が期待される。

3.6 マイクロバブル

マイクロバブルとは、水中で発生する気泡のうち発生時の直径が10マイクロメートル～数十マイクロメートル以下の微細な気泡をいい、有害物質の分解除去技術や殺菌技術のひとつとして注目されている。ノロウイルスとネコカリシウイルスをそれぞれオゾンナノバブル水（電解質イオンを含む水中でオゾンのマイクロバブルを強制的に圧壊して作製したもので、オゾンと同等以上の酸化力を長期間維持可能な状態にしたもの）と混合した後、マイクロバブル処理あるいはバブリングによるオゾンの追加供給を行うと、感染性ウイルスは検出されず（ネコカリシウイルス）、RT-PCR法による遺伝子検出も陰性化した⁴⁰⁾。人工的にネコカリシウイルスをカキに取り込ませた後、オゾンナノバブル水中で6時間処理すると、殻付きカキおよびむき身カキの中のネコカリシウイルスの感染価は約 $2 \log_{10}$ 低下し、カキ自体は生きてままで、白色化（体内の外來性有機物の分解除去によると推定）したと報告されている⁴⁰⁾。

3.7 超音波

Suら⁴¹⁾は、PBSまたはオレンジジュースに添加したネコカリシウイルスF9株、マウスノロウイルス、バクテリオファージMS2に対する超音波による不活化効果

を検討した。10⁶PFU/mL以下あるいは10⁴PFU/mL以下のウイルスを含むPBSまたはオレンジジュースを超音波破砕機プローブを氷冷サンプルに挿入して20kHzで破砕（30秒ごとにオン、オフをくりかえす方法で破砕、最大30分）ウイルス不活化効果を検証した。ブランクアッセイによる感染価測定により判定した結果、不活化効果はウイルスの種類や、希釈率、希釈媒体に依存し、10⁴PFU/mL以下の力価では、PBSで希釈した場合に検出限界以下となる時間は、ネコカリシウイルスが5分、バクテリオファージMS2が10分、マウスノロウイルス1型が30分であった。オレンジジュースで希釈した場合は、ネコカリシウイルスは15分で検出限界以下となったが、マウスノロウイルスは30分の超音波破砕後でわずかに1.55log₁₀（97.24%）の不活化にとどまった。10⁶PFU/mLのウイルス液の場合は、PBSで希釈した場合でも30分の超音波破砕で、ネコカリシウイルスが2.67log₁₀（99.79%）、バクテリオファージMS2が4.62log₁₀（99.998%）、マウスノロウイルスが0.07log₁₀（0%）の不活化効果となった。このことから、超音波破砕だけではウイルスの不活化効果は不十分であり、他の加熱や加圧、抗微生物剤との組み合わせが必要である、と報告している。

4 環境、食品中での生存性と不活化

4.1 水環境中における生存性と不活化

下水処理時における塩素消毒を想定した不活化実験で、滅菌処理済下水一次流出水中におけるネコカリシウイルスは30mg/L（ppm）・5分間の作用で、4log₁₀以上感染価が低下したと報告されている¹⁵⁾。ポリオウイルスは同じ濃度の次亜塩素酸ナトリウムを30分作用しても2.85log₁₀の低下にとどまっていることから、ネコカリシウイルスはポリオウイルスと比較して次亜塩素酸ナトリウムで不活化されやすいとしている。

Baeら⁴²⁾は、地上水(surface water)と地下水(ground water)における生存性をマウスノロウイルス、ネコカリシウイルス、ポリオウイルス、MS2ファージを用いて調べた。感染価とPCR法による遺伝子定量を行った結果、25℃においてネコカリシウイルスは感染価および遺伝子定量値の減少が顕著であり、他のウイルスと比較して生存性が低くノロウイルスの代替ウイルスとして適さないとともに、マウスノロウイルスは生存性が高く重回帰分析でもノロウイルスと有意な違いはなかったことから、地上水や地下水における生存性試験ではマウスノロウイルスがノロウイルスの代替ウイルスとして適当であることを示した。

飲料水中の次亜塩素酸ナトリウムによる不活化効果をノロウイルスのボランティア投与で調べた報告では、他

のウイルス（ポリオウイルス、ロタウイルス）が3.75～6.25mg/L・30分の作用で検出限界（1～4log₁₀）以下に不活化されたのに対し、ノロウイルスでは10mg/L・30分間の作用でも8名中1名が発症（抗体価上昇は0名）したことから、同条件で完全には不活化されず、ノロウイルスはポリオウイルス、ロタウイルスと比較して塩素に耐性であるとしている²⁾。一方、Shinら⁴³⁾は、塩素要求フリー（chlorine demand-free）の水およびクロロフォルム処理、フィルター処理で精製したウイルス粒子を用いて、ノロウイルスの塩素に対する抵抗性を厳密に調べた。短い増幅産物（197～260bp）と長い増幅産物（494～1,033bp）が得られる2種類のRT-PCRで不活化効果を判定した結果、1mg/Lあるいは5mg/Lの通常の水道水の不活化に使用される塩素濃度でノロウイルスは対照としたポリオウイルス、MS2ファージと比較して、MS2よりは抵抗性であるがポリオウイルスよりは感受性であり、これまでの報告ほどノロウイルスは塩素に対し耐性ではなく、適切な塩素処理で飲料水のノロウイルスの汚染は制御できると述べている。

Kahlerら⁴⁴⁾は、異なる3条件の原料水中のヒトアデノウイルス2型、コクサッキーウイルスB5型、エコーウイルス1型、マウスノロウイルスの塩素処理による不活化効果について検討した。塩素濃度0.2または1mg/L、水温5または15℃でそれぞれのウイルスに対する不活化効果を検討したところ、マウスノロウイルスに対して最も高い不活化効果を示し、コクサッキーウイルスB5型に対して最も弱かった。水温15℃（pH7）のほうがより早く効果がみられ、また原料水の性状により効果に違いがみられた。CT値＝塩素濃度（mg/l）×処理時間（min）として3log₁₀の不活化に要するCT値を比較した結果、塩素濃度0.2mg/L・水温5℃・pH7の条件でマウスノロウイルスは0.016～0.023、ヒトアデノウイルス2型は0.035～0.99、エコーウイルス1型は0.49～0.84、コクサッキーウイルスB5型は3.2～5.2となり、他と比較してコクサッキーウイルスB5型は原料水の状態によっては最大200倍の処理時間を要した。このことは、USEPAの原料水処理に関するガイドライン（Guidance manual for compliance with the filtration and disinfection requirements for public water systems using surface water sources）に示されるものより4倍高いCT値であった。

Cromeansら⁴⁵⁾は、飲料水中のヒトアデノウイルス（2型、40型、41型）、エンテロウイルス（コクサッキーウイルスB3型、B5型、エコーウイルス1型、11型）、マウスノロウイルスに対する、塩素、モノクロラミンによる不活化効果を処理前後の感染価を測定することで検討した。塩素処理に対して（濃度0.2mg/L、水温5℃の条

件), $3 \log_{10}$ の不活化時のCT値 ($\text{mg} \cdot \text{min}/\text{L}$)はマウスノロウイルスが0.02未満で最も塩素感受性であり, 次いでアデノウイルス (0.01~0.12), エコーウイルス (0.97~1.3), コクサッキーウイルス B3型 (1.1~1.4), コクサッキーウイルス B5型 (5.5~7.6) の順で, コクサッキーウイルス B5型が最も耐性であった. モノクロラミン (1 mg/L , 5°C) に対しては, エコーウイルス1型が最も高感受性でCT値15~18, マウスノロウイルスも感受性が高い (70~78) のに対して, アデノウイルス2型やエコーウイルス11型はCT値1,000以上で感受性が低かった. また, モノクロラミン処理については, 塩素処理よりもウイルス間の感受性に大きな差があり, 飲料水のリスク管理や処理システムの構築について有用な知見を報告している.

上記2つの報告ではいずれも飲料水における塩素処理に対して供試ウイルスの中でコクサッキーウイルス B5型が最も抵抗性が強いことを示している. このことから飲料水中の塩素の不活化に対してはコクサッキーウイルス B5型を指標として用いることで効率的にウイルス学的な安全性を試験できる可能性がある.

Kitajima ら⁴⁶⁾は飲料水中のヒトノロウイルス, マウスノロウイルス, ポリオウイルス1型の塩素による不活化について検討した. 浄水施設で採取した塩素フリーの飲料水に3種類のウイルスを接種し, 0.1または0.5 mg/L の濃度の塩素を添加した結果, プラークアッセイによる感染性ウイルス測定では, マウスノロウイルスは塩素濃度0.1 $\text{mg}/\text{L} \cdot 120$ 分または0.5 $\text{mg}/\text{L} \cdot 0.5$ 分の処理で4 \log_{10} の不活化効果を示し, ポリオウイルス1型では0.1 $\text{mg}/\text{L} \cdot 120$ 分で3.84 \log_{10} , 0.5 $\text{mg}/\text{L} \cdot 2$ 分で4.65 \log_{10} の不活化効果を示した. 一方, リアルタイム RT-PCR で遺伝子検出を行った結果ではマウスノロウイルスは塩素濃度0.1 $\text{mg}/\text{L} \cdot 120$ 分で0.04 \log_{10} , 0.5 $\text{mg}/\text{L} \cdot 2$ 分で1.15 \log_{10} となり, ヒトノロウイルス (0.1 \log_{10} , 0.8 \log_{10}) と大きな差はみられなかった. また, 感染性ウイルスの減少はウイルス RNA の減少よりも大きかったことから, リアルタイム RT-PCR で検出されるウイルスは必ずしも感染性ウイルスを検出しているとは言えず, 飲料水における適切な塩素処理はノロウイルスのリスク低減に効果があると報告している.

Lim ら⁴⁷⁾はマウスノロウイルスと, 大腸菌ファージ MS2 に対する塩素および二酸化塩素による不活化効果について感染価測定 (プラークアッセイ) とショートおよびロングテンプレートの2種類のリアルタイム RT-PCR を用いて比較検討した. プラークアッセイによる感染価測定では, 塩素処理による $3 \log_{10}$ の不活化時のCT値 ($\text{mg} \cdot \text{min}/\text{L}$)はマウスノロウイルスで0.245 (5°C, 塩素濃度0.193 mg/L), 0.179 (20°C, 0.184 mg/L), 大腸菌フ

ァージ MS2 では0.360 (5°C, 0.174 mg/L), 0.142 (20°C, 0.172 mg/L)であった. 二酸化塩素処理による $3 \log_{10}$ 不活化時のCT値はマウスノロウイルス0.147 (5°C, 0.288 mg/L), 0.055 (20°C, 0.255 mg/L), 大腸菌ファージ MS2 では0.207 (5°C, 0.174 mg/L), 0.071 (20°C, 0.178 mg/L)となった. USEPA Guidance manual for virus disinfection では5°Cの条件で塩素濃度8 mg/L , 二酸化塩素33.4 mg/L でCT値が6 (塩素), 17.1 (二酸化塩素)であり, 今回の実験ではガイドラインよりも十分低容量でウイルスの不活化が確認できたことから, EPA のガイドラインはノロウイルス不活化に十分有効な処理濃度を示していると考えられる. 一方でリアルタイム RT-PCR による測定では, マウスノロウイルス, 大腸菌ファージ MS2 とともに, 塩素, 二酸化塩素処理によって遺伝子検出量の低下がほとんどみられなかった. また, マウスノロウイルスは大腸菌ファージ MS2 よりも塩素や二酸化塩素処理に高感受性であったので, モニタリング指標として MS2 を用いることは可能であると報告している.

Lim ら⁴⁸⁾はマウスノロウイルスのオゾンによる不活化についてプラークアッセイによる感染性ウイルス検出と, リアルタイム RT-PCR による遺伝子検出により検討した. マウスノロウイルスの不活化には, 温度よりも, pH が大きく影響し, pH5.6よりも pH7 の条件でより不活化効果が高いことが示された (オゾン濃度は1 mg/L). 不活化時におけるCT値 ($\text{mg} \cdot \text{min}/\text{L}$)は0.3 (2 \log_{10}), 1.2 (3 \log_{10})で USEPA guidance は0.6 (2 \log_{10}), 0.9 (3 \log_{10})であり, 2 \log_{10} 不活化において, USEPA ガイドラインは十分有効であるが, 3 \log_{10} 不活化については, 今回の実験結果より, USEPA よりも高いCT値となるように見直す必要が示唆された. 過去の報告において, $3 \log_{10}$ 不活化のCT値はアデノウイルス (0.04~0.10 $\text{mg}/\text{L} \cdot \text{min}$), ポリオウイルス (0.37 mg/L , 10s), A型肝炎ウイルス (5 \log_{10} , 1 mg/L , 60s)であり, 今回のマウスノロウイルス (1.18 $\text{mg}/\text{L} \cdot \text{min}$)と比較すると低い傾向にあることから, ノロウイルスは他の腸管系ウイルスよりも高濃度のオゾン処理が必要だと考えられ, 加えて処理する水の状態 (酸化物などの不純物の含有量等)も考慮すべきであると報告している.

Park ら⁴⁹⁾は飲料水中のマウスノロウイルス, ネコカリシウイルス, エコーウイルス12型と大腸菌ファージ MS2 に対する紫外線 (254nm) による不活化効果を検討した. ペトリディッシュにウイルス液を入れ, 紫外線照射後に感染性ウイルスをプラークアッセイで測定することにより不活化効果を検討した. 培養上清中のウイルスに対しては, 4 \log_{10} 不活化時にマウスノロウイルス29

mJcm⁻², エコーウイルス12型30mJcm⁻², ネコカリシウイルス25mJcm⁻², 大腸菌ファージ MS2が70mJcm⁻²の紫外線照射が必要であった。また, 細胞内のエコーウイルス12型は上清中に比べて, およそ2.8倍紫外線に対して抵抗性を示した。ヒトノロウイルスの代替えとしてはネコカリシウイルスよりもマウスノロウイルスやエコーウイルス12型がより適切と考えられ, 細胞の有無や指標とする代替ウイルスの性状を踏まえた上で飲料水中のヒトノロウイルスに対する紫外線照射による不活化について, 効果的な方法を考慮すべきであると述べている。

Love ら⁵⁰⁾はヒトアデノウイルス2型, ポリオウイルス3型, バクテリオファージ (MS2, Q-Beta SP, Fi, M13, PRD1, Phi-X174) とカリフォルニアアバロン湾で採取した大腸菌ファージを用いて, 太陽光シミュレータによる不活化効果を検討した。ウイルスはPBSまたは海水で希釈し, 実験室内で最大12時間, 太陽光シミュレータで照射し, 感染性ウイルス量を計測した結果, もっとも抵抗性を示したのはアデノウイルス2型とMS2であり, 太陽光による不活化が病原体除去の主要な機序となる淡水での汚染指標としてMS2が有用であることを示した。

De Gussemme ら⁵¹⁾は, *Lactobacillus fermentum* の菌体表面の銀粒子が抗ウイルス効果を示すという点に注目し, ポリフッ化ビニリデン (PVDF) 膜に固定化した銀による飲料水中のウイルス不活化について検討した。バクテリオファージUZ1に対する不活化効果は, 2,500 mg/m²の銀ナノ粒子をコートしたPVDF膜を使用し, 3.1L/m³hの流速でウイルス液を処理した場合に3.4log₁₀の不活化効果を示した。また, フィルター濾過により, 溶出銀の濃度は271μg/Lから飲料水の基準100 μg/Lまで低減できた。このシステムを用いて毎時75L/m²の流速でPVDF膜処理を行えば, 3log₁₀のウイルス不活化効果が小スケールで期待できるとしている。

Shirasaki ら⁵²⁾は, 凝集セラミックマイクロフィルター処理によるノロウイルスの除去効果を, リコンビナントノロウイルス様粒子とバクテリオファージQ-beta, MS2を用いて検討した。凝集剤としてPAClを1.08mg-Al/Lで使用した場合に, 4log₁₀以上のノロウイルス様粒子の除去効果が確認でき, USEPAの求める4log₁₀の除去・不活化を満たした。Q-betaとMS2に関しては2log₁₀または1log₁₀程度ノロウイルス様粒子よりも低いが, 除去効果を示したことから, 感染性ノロウイルスについてはさらなる検討の必要があるが, 凝集セラミックマイクロフィルターを用いたウイルス除去が飲料水の浄化に有用であり, MS2をノロウイルスの代替指標に使用できることが示唆されたと報告している。

Hu ら⁵³⁾は, Ag-AgI/Al₂O₃の光触媒作用を利用した飲

料水中の腸管病原微生物の不活化について検討した。ピーカー内で, 菌希釈液に粉末Ag-AgI/Al₂O₃ (0.2g/L)を入れて, 420nm<の可視光を照射し, コロニー形成能を計測することで不活化効果を検討したところ, *S.dysenteriae* (pH7.25, 10分), *E.coli* (pH7.25, 60分)ともに8log₁₀の不活化効果が示された。また, Ag-AgI/Al₂O₃の不活化効果は, 水中に存在するHCO₃⁻・SO₄²⁻により増強されたことから, 病原微生物と銀ナノ粒子間, 無機陰イオンと銀ナノ粒子間の電子移動が, フリーラジカルを形成し, 細菌を不活化する, というメカニズムについて報告している。

二酸化チタン (TiO₂) は, 紫外線によって-OH, O₂⁻, HO₂⁻, H₂O₂等のフリーラジカルを放出し, その強力な酸化力により殺菌作用を示すとされている。Lee ら⁵⁴⁾は, 25mJ/cm²の紫外線照射によりマウスノロウイルスは二酸化チタン存在下で3.6log₁₀, 非存在下で3.3log₁₀の減少を示し, 紫外線照射および二酸化チタンの併用の有用性を報告した。

Katz ら⁵⁵⁾は下水汚泥のアルカリ処理による不活化において雄菌特異的バクテリオファージ2 (MS2) が, A型肝炎ウイルス (HM-175/18f株) あるいはレオウイルス (T1Lang株) の指標になるかを調べた。4℃におけるレオウイルス, 28℃におけるレオウイルスおよびA型肝炎ウイルスの不活化率は, すべての計測時点においてMS2の不活化率とほぼ同じであった。4℃の場合0.1時間および2時間の処理ではMS2はA型肝炎ウイルスよりも速く不活化されたが, 12時間および24時間の処理ではほぼ同じように不活化された。この結果からMS2のようなファージが, 腸内ウイルスの28℃におけるアルカリ安定化処理時の残存性をモニタリングする指標となりうると考察している。

Charles ら⁵⁶⁾は, 地下水におけるヒトの腸管系ウイルス (アデノウイルス, エンテロウイルス, ノロウイルス) の汚染指標としての大腸菌ファージの有用性を評価するため, 感染価およびリアルタイムPCR法によるRNA定量値を比較した。12℃の地下水において, 感染価に基づくウイルスの安定性は, 安定性の高い順に大腸菌ファージΦX174>アデノウイルス2型>大腸菌ファージPRD1>ポリオウイルス3型>コクサッキーウイルスB1型であった。PCRによるRNA検出による順序は, GIIノロウイルス>アデノウイルス>GIノロウイルス>エンテロウイルスであった。これらの結果から, 地下水のヒト腸管系ウイルスの汚染指標としては安定性の高い大腸菌ファージやアデノウイルスが適していると考察している。

4.2 食品中における生存性と不活化

近年特に欧米においては新鮮な、あるいは冷凍した野菜・果物によるノロウイルス集団発生が問題となっている。Butotら⁵⁷⁾はA型肝炎ウイルス、ノロウイルス、ロタウイルスおよびネコカリシウイルスを用いて生鮮野菜・果物における生存性と不活化法を検討した。ブルーベリー、ラズベリー、イチゴ、バジル、パセリを用いた-20℃、2日間の凍結保存により、イチゴにおいてネコカリシウイルスの生存性が減少(2.7log₁₀)した以外、感染価(ノロウイルスはリアルタイムPCRによる遺伝子定量のみ)の減少は概ね1log₁₀以下で、顕著な減少は観察されなかった。90日間の観察では、A型肝炎ウイルスとロタウイルスはほぼ同様な動態を示し、ロタウイルスがブルーベリーとバジルで凍結後2日目以降に1log₁₀減少した以外ほとんど感染価の減少は観察されなかった。ノロウイルスのGIとGIIの比較ではGIIの生存性が低い傾向にあり、GIIはブルーベリーでは90日間で2.3log₁₀の減少が観察された。これらの生鮮農産物からのウイルスの除去効果の検討では、冷水および温水を用いた場合GIノロウイルスが洗浄後不検出であったことを除き、概ね1.5log₁₀以内の減少で、ほとんどのウイルスは除去されなかった。200ppmの塩素水による洗浄では、ネコカリシウイルスで特に除去効果が大きく、GI、GIIのノロウイルス、A型肝炎ウイルスでもブルーベリー、イチゴ、バジルで有意に減少したが、ラズベリー、パセリではノロウイルス、A型肝炎ウイルスで顕著な減少は観察されなかった。塩素水による洗浄においてA型肝炎ウイルスは他のウイルスと比較して、抵抗性が強かった。ラズベリーとパセリの二酸化塩素による洗浄では、5、10、25、50ppmの1分間の作用でほとんど減少効果はなく、10分の作用でも2log₁₀以下の減少にとどまり、ウイルスの除去の困難性を示した。

Mattisonら⁵⁸⁾は、ネコカリシウイルスを用いて、レタス、イチゴ、ハム、およびステンレスにおける生存性を調べた。10%糞便乳剤のろ過液で作製したウイルス液を付着・乾燥後、4℃または室温で7日間観察した結果、4℃での生存性が高い傾向にあり、イチゴを除き、レタス、ハム、およびステンレスでは7日目まで感染性ウイルスが検出された。特に、ハムでの生存性が高く、乾燥しにくいあるいはハムの成分がウイルスの保護作用があるなどの理由からハムはウイルスの感染性保持に適した環境であると考察している。

Hewittら⁵⁹⁾は、ニュージーランドの緑イ貝(*Green shell mussel, Perna canaliculus*)を用いて煮沸および蒸し焼きによる不活化を検討した。供試した6ロット50個体の緑イ貝は煮沸により、加熱開始後170秒で中心温度90℃(ニュージーランドでは90℃・90秒の加熱がウイル

スの不活化に推奨されている)に達し、210秒で殻が開いたことから、殻が開いた時点ではウイルスの不活化には十分ではないことを示唆した。また、180秒の蒸し焼きでは中心温度は63度で、A型肝炎ウイルスは1.5log₁₀の減少、180秒間の煮沸水への浸漬では中心温度92℃で、A型肝炎ウイルスは検出されなかった。これらの結果から、煮沸水での3分間の浸漬をウイルスの不活化に推奨している。加熱によるカキの内部温度の変化を調べた別の報告では、室温に戻したカキの煮沸水中での中心温度は1分間で78℃・1分30秒で88℃⁶⁰⁾に達したと報告されている。また、湯温104℃で中心温度が80℃を超えるために必要な時間は冷蔵カキで2分、冷凍カキで3~4分であったとする報告がある⁶¹⁾。

Baertら⁶²⁾は、集団発生の原因となっているラズベリーについて、加熱による殺菌効果をマウスノロウイルス、大腸菌、および*B.fragilis* HSP40に感染するファージB40-8を用いて調べた。ラズベリーピューレに各微生物を汚染させた場合、65℃・30秒の加熱でそれぞれ1.86, 2.77, 3.89log₁₀、75℃・15秒の加熱で2.81, 3.61, 3.44log₁₀の感染価の減少が認められた。さらにマウスノロウイルス、B40-8ファージについて加熱後、4℃・24時間冷蔵保存した結果、感染価の低下は認められなかった。

Baertら⁶³⁾は、玉ねぎ、ほうれん草における洗浄による除去および生存性等についてマウスノロウイルスを用いて調べた。表面汚染させた輪切り玉ねぎの飲料水(portable water)による1回の洗浄(100mlの水による25秒の攪拌)で0.39log₁₀の減少、ほうれん草では1回の洗浄(10gのほうれん草を350mlの水で2分間攪拌)で1.01log₁₀、3回の洗浄で1.26log₁₀の減少であった。一方、4.98±0.21log₁₀PFU/mlを含む水から輪切り玉ねぎには3.21±0.58log₁₀PFU、ほうれん草(10g)には3.74±0.28log₁₀PFUのマウスノロウイルスが移行した。水およびほうれん草洗浄水における生存性を調べた結果、飲料水では7日間でほとんど感染価は減少せず、ほうれん草洗浄水では6日目までほとんど感染価の減少はなかったが、6~7日目にかけて0.67log₁₀の減少があった。

また、過酢酸によるマウスノロウイルスの不活化効果を飲料水(pH8.18)あるいは脱ミネラル水(demineralized water, pH5.62)で希釈した液で調べたところ、20ppmの過酢酸の5分の作用で脱ミネラル水(pH4.13)では2.88±0.25log₁₀PFU、飲料水(pH7.70)では2.41±0.18log₁₀PFU不活化され、最大の不活化は150ppmの過酢酸を含む脱ミネラル水(pH3.58)を用いた場合で、4.29±0.15log₁₀の減少であった。ほうれん草の湯煎(ほうれん草50gを80℃または90℃の飲料水に1分間浸漬後、速やかに1分間4℃で冷却)では不検出となった。この時点のほうれん草のペルオキシダーゼ活性を

みると80℃では35.6%, 90℃では78.8%が失活しており, この活性を指標に利用することができる」と報告している。また, きざんだ (shredded) 玉ねぎおよびぶち切り (chopped) ほうれん草に汚染させたマウスノロウイルスの-21℃における生存性は6カ月間でほとんど変動はなかった。過酢酸は殺菌消毒薬として使用され, 主に医療器具の滅菌, 殺菌, 消毒に0.2~0.3%の濃度で用いられている。ほとんど全ての細菌, 真菌, 芽胞, ウイルスに対しグルタルアルデヒドと同等かそれ以上の効果を示すが, グルタルアルデヒドと異なり, 人体に対する影響が少ない。分解生成物は酢酸, 過酸化水素で, 過酸化水素は最終的に水と酸素に分解されるため, 実質的にはほぼ無害である。また, 過酢酸は炭疽菌に代表される芽胞にも有効であり, グルタルアルデヒド, ホルムアルデヒド, 次亜塩素酸ナトリウム, 過酸化水素とともに世界保健機関 (WHO) が炭疽菌の消毒薬として推奨するもののひとつとなっている。

Fino ら⁶⁴⁾は, いちご, 青ネギ, レタスに付着する A 型肝炎ウイルス, アイチウイルス, ネコカリシウイルスの紫外線による不活化を検討した。240mWs/cm²の照射で, レタスでは4.5~4.6log₁₀, 青ネギでは2.5~5.6 log₁₀, イチゴでは1.9~2.6log₁₀の減少で, レタスの表面が最も不活化されやすく, ストロベリー-の表面が最も不活化されにくかった。40, 120, あるいは240mWs/cm²の照射量で, 不活化効果に大きな違いはなかった。

Butot ら⁶⁵⁾は, ベリーおよびハーブの表面に存在する可能性がある腸管系ウイルスの不活性化に関するフリーズドライ, フリーズドライ+加熱, スチームブランチングの有効性を判定するためのモデル実験を行った。A 型肝炎ウイルスおよびネコカリシウイルスの不活性化は, ウイルス培養および定量的 RT-PCR で評価し, ノロウイルスの生残性は定量的 RT-PCR のみで評価した。ブラックベリー, ブルーベリー, ラズベリー, イチゴ, バジル, パセリを用いて最適化された条件でフリーズドライ処理を行った結果, 供試した野菜において A 型肝炎ウイルス RNA の定量値はほとんど減少しなかった (<1.3log₁₀units) が, HAV の感染性は1.2~2.4log₁₀程度減少した。ノロウイルスではバジルの場合を除いて, 全体的に GI よりも GII のノロウイルスに対して有意に (P<0.05) 有効であった。GII ノロウイルスの場合, 最も不活性化の程度が大きかったのはフリーズドライのハーブ (バジル, パセリ) とブルーベリーであり, 平均で2.7log₁₀unit 減少した。リアルタイム RT-PCR 検出結果に基づく, ノロウイルスと比較して A 型肝炎ウイルスは定量値の減少が少ない傾向にあった。

ブルーベリー, ラズベリー, ブラックベリーおよびイチゴを用いてフリーズドライ処理の後, 80, 100, 120℃

で20分間, オープンによる仕上げの乾燥の影響を調べた。A 型肝炎ウイルスの感染性は, 80℃の加熱では2 log₁₀未満の減少, 100℃ではブルーベリーで検出された他は, 検出限界以下となり, 120℃では全て検出限界となった。RNA 量を指標にすると, 80℃では A 型肝炎ウイルス, ノロウイルスとも1 log₁₀未満の減少, 100℃では A 型肝炎ウイルスと GII ノロウイルスは検出されたが, GI ノロウイルスは検出されなかった。120℃では GI ノロウイルスに加えイチゴを除き A 型肝炎ウイルスも検出限界以下となったが, GII ノロウイルスは依然検出された。

バジル, チャイブ, ミントおよびパセリを用いて95℃あるいは75℃で2.5分間のスチームブランチングによる効果を調べた結果, 95℃では A 型肝炎ウイルス, ノロウイルスとも対照と比べて有意に (P<0.05) 減少し, パセリでの A 型肝炎ウイルス, チャイブでのネコカリシウイルスを除き, A 型肝炎ウイルスおよびネコカリシウイルスの感染価は3 log₁₀以上減少した。ノロウイルスの RNA 定量値はハーブの種類により異なり, 最も大きく減少したのはミントであり, ウイルス力価は3 log₁₀ unit 以上減少した。75℃の条件では A 型肝炎ウイルスの不活性化の程度はかなり小さくなり, チャイブの場合を除いて平均で2 log₁₀の減少であった。GI ノロウイルスの RNA の減少幅は, ミントを除いて95℃の場合とほぼ同じであった。

Mormann ら⁶⁶⁾は, 各種の食品の表面あるいは内部にノロウイルスを接種し通常の調理のための熱処理, 食品の貯蔵・保存のための冷蔵, 冷凍, 酸性化, および中程度の熱処理によるノロウイルスの不活化効果を RNase 処理後の定量 PCR 法で調べた。食品を調理するために消費者によって普通に行われる熱処理 (ベーキング, クッキング, ロースティング) では, ウイルス RNA 定量値の有意な減少が起こったが, 一般に, 貯蔵および保存のために行われる処理 (例: 冷蔵, 冷凍, 酸性化 (≧pH4.5) および中程度の熱処理 (パstryゼーション)) ではウイルス RNA 定量値の減少はほとんど観察されなかった。

Baert ら⁶⁷⁾はみじん切りにした Iceberg lettuce (日本の通常のレタス) に接種したマウスノロウイルスおよび *B.fragilis* 感染ファージ B40-8の次亜塩素酸ナトリウムおよび過酢酸の不活化効果を調べた。マウスノロウイルスに対して, 水道水による洗浄と比較してさらに1 log₁₀の減少をもたらすためには200ppm の次亜塩素酸ナトリウムあるいは250ppm の過酢酸が必要であった。B40-8に対してはどの処理によっても1 log₁₀の減少はみられなかった。B40-8ファージはマウスノロウイルスと比較して耐性が強いため, 次亜塩素酸ナトリウムまたは過酢酸に

よるみじん切りレタスの汚染除去の指標として有用としている。

Casteel ら⁶⁸⁾は、イチゴ、チェリートマトおよび結球レタスに接種した A 型肝炎ウイルスおよび指標ウイルスである大腸菌ファージ MS2 の塩素による不活化効果を調べた。これらの野菜を約 10~20ppm の塩素で作用すると、A 型肝炎ウイルスおよび大腸菌ファージ MS2 は 90~99% 程度が不活化され、99% 以上の場合もみられた。イチゴに両ウイルスを接種し約 200ppm の遊離塩素溶液で作用すると、A 型肝炎ウイルスは 5 分、大腸菌ファージ MS2 は 3 分で $2 \log_{10}$ 以上の感染価の減少がみられた。MS2 と A 型肝炎ウイルスの不活性動態は近似していたことから、実験室または実際の現場において殺菌の有効性を測定する際の処理指標および代替ウイルスとして使用できる可能性があることを述べている。

Shieh ら⁶⁹⁾は、低温保存中のホレンソウにおける A 型肝炎ウイルスの生存性を調べた。ホレンソウに A 型肝炎ウイルスを接種し、5℃で 4 週間保存した結果、 $1 \log_{10}$ 以上減少し、接種量の 6.75% が残存した。D 値は 28.6 日と計算された。一方、2% 血清加 PBS 中の A 型肝炎ウイルスは、同じ保存条件下において、7 週間にわたって一定の状態が残存した。ほうれん草からのウイルスの回収には 2% 血清加 PBS (-) が有効であった。

Casteel ら⁷⁰⁾は商業ベースにおけるイチゴ表面に付着したウイルスの不活化を目的として、代替ウイルスとして大腸菌ファージ MS2 を接種したイチゴを、次亜塩素酸ナトリウムの添加有りまたは無しで稼働させた水洗浄ユニットによる不活化効果を調べた。イチゴに付着した MS2 は、洗浄水中の遊離塩素濃度が $\leq 2, 20, 200$ ppm の条件でそれぞれ 68%, 92%, 96% 不活化された。また、遊離塩素濃度が ≤ 2 ppm の洗浄水中で MS2 が検出されたが、20ppm または 200ppm の遊離塩素濃度を含む水では検出されなかった。

Su ら⁷¹⁾は、レタスおよびカラシ (pepper) に接種したネコカリシウイルス F9 株およびマウスノロウイルスに対するリン酸 3 ナトリウムの不活化効果を調べた。すなわち、乾燥したレタスおよびハラペニョ (メキシコ唐辛子) に $\leq 7 \log_{10}$ または $\leq 5 \log_{10}$ のネコカリシウイルス、マウスノロウイルスを接種し、2% または 5% リン酸 3 ナトリウムあるいは 200mg/L 次亜塩素酸ナトリウムを 15 秒または 30 秒作用させた後の感染価を比較した。 $\leq 5 \log_{10}$ のウイルス量を接種した場合、ネコカリシウイルスはすべて検出限界以下となったが、マウスノロウイルスは 2% リン酸 3 ナトリウムあるいは 200mg/L 次亜塩素酸ナトリウムでは $\leq 2 \sim 3 \log_{10}$ の低下、5% リン酸 3 ナトリウムでは検出限界以下となった。 $\leq 7 \log_{10}$ のウイルス量を接種した場合、ネコカリシウイルスは 2% リン酸

3 ナトリウムが $> 5 \log_{10}$ の減少であったのに対し 200mg/L 次亜塩素酸ナトリウムでは $\leq 1.4 \log_{10}$ の低下にとどまり、マウスノロウイルスは、2% リン酸 3 ナトリウムでは $\leq 2 \sim 3.4 \log_{10}$ の減少、200mg/L 次亜塩素酸ナトリウムでは $< 1.3 \log_{10}$ の減少、5% リン酸 3 ナトリウムでは検出限界以下となった。以上の結果および 5% リン酸 3 ナトリウム処理でレタス等に視覚的に変化がないことから、5% リン酸 3 ナトリウムは次亜塩素酸ナトリウムの代替になると報告した。

4.3 環境中における不活化

Hudson らは⁷²⁾、ホテルの室内、船室、事務室等の様々な場所に乾燥状態で存在するウイルスの不活化方法としてのオゾンガスの有用性をネコカリシウイルスを用いて検討した。不活化は、オゾン発生装置を用いてオゾンガスを発生させ、濃度が 20~25ppm に達してから 20 分間その濃度を維持した後、加湿器を 5 分間作動させた。その後、オゾン発生装置と加湿器を止め、さらに 10 分間放置した後、スクラバー (除ガス装置) を 15 分間作動し、オゾンガスを除去させた。ホテルにおいて、バスルーム、ベッド、机の上に置かれたネコカリシウイルス (プラスチック上で乾燥させたウイルス) は $3.7 \log_{10}$ 以上の減少を示した。船室のベッド、机、隣接するバスルームにおける実験 (オゾン発生 15 分、加湿 4 分、放置なし、除ガス 15 分) では、感染性ウイルスは検出されなかった (5.37×10^3 以上の減少)。プラスチック以外に、布 (Fabric)、綿織物 (Cotton)、カーペットに塗布したウイルスを用いて、机の上側や下側、壁、窓、床に設置したウイルスの不活化を行った結果、いずれも有効に不活化され、オゾンガスによる室内に乾燥状態で残留するノロウイルスの不活化に有用であることを示した。

Lee ら⁵⁴⁾は、マウスノロウイルスを用いて種々の環境での生存性を調べた。ガーゼやおむつの中で 18℃ または 30℃ では 1 日で $3 \log_{10}$ 以上減少したが、4℃ では 30 日で $2 \log_{10}$ (ガーゼ)、40 日で $2 \log_{10}$ 以下 (おむつ) の減少に止まり、-20℃ では $2 \log_{10}$ 未満 (ガーゼ)、 $1 \log_{10}$ 未満 (おむつ) の減少であった。糞便中の生存性を 40 日間観察した結果、4℃ が最も安定で $1 \log_{10}$ 未満の減少、-20℃ と 18℃ では $4 \log_{10}$ の減少で、30℃ では 24 時間で $5 \log_{10}$ 以上の減少が認められた。0.5M あるいは 1M の塩化ナトリウム存在下で、72 時間後にそれぞれ $1.5 \log_{10}$ 、 $2.5 \log_{10}$ の減少を認めた。一方、リアルタイム PCR では、定量値の減少はほとんど観察されなかった。

Park ら⁷³⁾は、ステンレスおよびセラミックタイル (孔あり) における生存性を MS2 ファージおよびノロウイルスを用いて調べた。MS2 ファージの感染価はウイル

ス液接種後3時間の乾燥で約 $2 \log_{10}$ (ステンレス2.5%, セラミックタイル1.1%) 減少後, $25^{\circ}\text{C} \cdot 2$ 日間ですらに $1.5 \log_{10}$ 減少したが, MS2ファージおよびノロウイルスのRT-PCRのコピー数は接種ウイルス量と比較して24時間後までは変化せず, 2日後に $1 \log_{10}$ 減少した。

Park ら⁷³⁾は次亜塩素酸 (HOCl) を電気化学的に発生させる装置を利用して生成した次亜塩素酸による不活化を, ヒトノロウイルスおよび代替ウイルスとしてMS2ファージ, マウスノロウイルスを用いて検討した。セラミックス製タイル (孔あり) とステンレスに汚染させた3種類のウイルスは20~200ppmの次亜塩素酸溶液の10分間 (以下) の作用で, 感染価およびウイルスコピー数は少なくとも $3 \log_{10}$ 減少した (ヒトノロウイルスは遺伝子検出のみ実施)。水溶液中では20秒の作用で, 感染価および遺伝子検出は, 少なくとも $3 \log_{10}$ 減少した。また, 閉鎖室内に霧状に噴霧した場合を想定した実験として, 1%糞便を含む3種のウイルス混合液を塗布し, 乾燥させたセラミックタイルを水平方向, 垂直方向に設置し, 180~200ppmの遊離塩素を1時間噴霧させた。その結果, 感染価では $3.5 \log_{10}$ 以上, 遺伝子検出では概ね $5 \log_{10}$ 以上の低下が観察され, 有用性が確認されたと報告している。

Belliot ら⁷⁴⁾は, マウスノロウイルスを用いて医療機関で使用される消毒薬に対する抵抗性を調べた。マウスノロウイルスは, アルコール, アルコールハンドラボ, ブリーチ, ポビドンヨードに基づく消毒薬に感受性を示した。

Magulski ら⁷⁵⁾は, 医療器具等の表面に存在するノロウイルスの不活化のモデルとしてステンレス表面に接種したマウスノロウイルスを用いて, 過酢酸, グルタルアルデヒド, 種々のエタノール, 炭酸カルシウム (300 ppm, pH7.0) の不活化効果を調べた。清浄な条件下で, 各種濃度の過酢酸あるいはグルタルアルデヒドを作用させた結果, 過酢酸では1,000ppm, 1,500ppmで, グルタルアルデヒドでは2,500ppmで $4 \log_{10}$ 以上の感染価の減少が認められた。エタノール, 1-プロパノール, 2-プロパノールについて, 清浄条件下 (不活化試験時の濃度で0.03%の牛血清アルブミンを含む) での不活化効果には差が認められた。最も有効なアルコールは1-プロパノールで, 30%の1-プロパノールは5分間の作用で $4 \log_{10}$ 程度, 40%, 50%, 60%の1-プロパノールは $6 \log_{10}$ 程度の感染価の減少がみられた。エタノールは, 50%で $4 \log_{10}$ 程度, 55%, 60%で $6 \log_{10}$ 程度の減少であった。2-プロパノールは使用した最高濃度である60%で $3 \log_{10}$ 程度の減少にとどまった。有機物汚染の影響を比較するため, 清浄条件と不浄条件 (不活化試験時で

0.15%の牛血清アルブミンと0.15%の赤血球を含む) の両方で, 3種類のアルコールの不活性化効果を比較した結果, 40%および60%の2-プロパノール, エタノール, 1-プロパノールの不活化効果はそれぞれほぼ同様であった。

Terpstra ら⁷⁶⁾は, 金属表面で乾燥させたウイルスの生存性と不活化方法を検討した。エンベロープウイルス (ヒト免疫不全ウイルス, ウシウイルス性下痢症ウイルス, 仮性狂犬病ウイルス), およびエンベロープを持たないウイルス (イヌパルボウイルス, A型肝炎ウイルス) を, 培地中あるいは血漿中で4時間乾燥させた結果, A型肝炎ウイルス, イヌパルボウイルスのエンベロープを持たないウイルスの感染価はほとんど低下しなかった。その後室温で放置すると, 7日までは約 $1 \log_{10}$ の減少に止まったが, 28日目では $4 \sim 5 \log_{10}$ 程度感染価が減少した。一般的な消毒剤として使用されている80%エタノール (エンベロープウイルスのみ試験されている), 0.1N水酸化ナトリウム, 0.1%次亜塩素酸塩の不活化効果を培地および血漿中で調べた結果, A型肝炎ウイルスに注目すると, いずれの条件でも検出限界 ($5 \sim 6 \log_{10}$) 以下になることはなかった。培地中では0.1%次亜塩素酸塩の不活化効果が高く, 1分間の作用で $5 \log_{10}$ 以上の不活化が認められた。血漿中でも0.1%次亜塩素酸塩の不活化効果が高かったが, 1分間の作用ではほとんど効果はなく, 10分間の作用で $5 \log_{10}$ 程度の不活化が認められた。

Morino ら⁷⁷⁾は, 硬い表面に存在するウイルスの不活化のモデルとして, 二酸化塩素ガスの有用性をガラスシャーレ上に接種したネコカリシウイルスF9株を用いて調べた。低濃度の二酸化塩素ガス (平均0.08ppm, $0.22 \mu\text{g/L}$) により, 0.5%牛胎児血清存在下 (湿った状態) でネコカリシウイルスは45~55%相対湿度, 6時間の作用で, 2%牛胎児血清 (濃度は乾燥させる前のウイルス浮遊液のもの) 存在下で乾燥させたネコカリシウイルスは75~85%相対湿度, 10時間の作用で, それぞれ $> 3 \log_{10}$ 減少した (温度はいずれも 20°C)。 $< 0.3 \text{ ppm}$ の二酸化塩素ガス (平均0.26ppm, $0.73 \mu\text{g/L}$) では5%牛胎児血清存在下で乾燥させたネコカリシウイルスは75~85%相対湿度, 20°C , 24時間の作用で検出限界 ($4 \log_{10}$ 以上) 以下となったが, 45~55%の相対湿度では高濃度 (平均8 ppm, $22.4 \mu\text{g/L}$) の二酸化塩素ガスでも, 20°C , 24時間の作用でほとんど感染価の低下は観察されなかった。これらの結果から乾燥条件下におけるネコカリシウイルスの二酸化塩素ガスによる不活化には湿度が重要な役割を担っていると考察している。

Girard ら⁷⁸⁾はステンレス表面へのノロウイルスの吸着に対するpHと相対湿度の影響およびそれに吸着したウ

イルスの不活化に対する家庭用消毒剤の影響をヒトノロウイルスおよびマウスノロウイルスを用いて調べた。ヒトノロウイルスの吸着は pH に依存しなかったが、マウスノロウイルスは pH 9 かつ相対湿度が低い (25%) 場合吸着率が低下した。ステンレスに吸着させたヒトノロウイルスの不活化には 3% 次亜塩素酸ナトリウムが効果的で 10 分間の作用で RT-PCR 法による遺伝子検出で $3 \log_{10}$ 以上の減少を示したが、第四級アンモニウム化合物やエトキシ化アルコールでは $1 \log_{10}$ 以下の減少にとどまった。マウスノロウイルスは次亜塩素酸ナトリウムにより感染価および遺伝子検査で $4 \log_{10}$ 以上の減少が観察され、ヒトノロウイルスより感受性であった。

Sauerbrei ら⁷⁹⁾は、2 種類の市販のポピドンヨード剤 (Betaisodona[®], Betaseptic Mundipharma[®]) の消毒効果をドイツのガイドラインに従って調べた。有機物存在下および非存在下で、Betaisodona[®] はワクチニアウイルス、ウシウイルス性下痢症ウイルス、ポリオウイルス SV40 に対して 0.5 分間の作用で、アデノウイルス 5 型に対して 3 ~ 5 分の作用で、それぞれ $\geq 4 \log_{10}$ の減少を示し、最も耐性であったポリオウイルス 1 型に対しては 60 分以上が必要であった。一方、Betaseptic Mundipharma[®] はいずれのウイルスに対しても 5 分以下で $\geq 4 \log_{10}$ の減少を示した。以上のことから、Betaseptic Mundipharma[®] が皮膚のウイルスの消毒剤として適していると結論している。

Baert ら⁸⁰⁾は、豚スラリー (豚の排泄物を噴霧可能な浮遊液にしたもの) における加熱による嫌氣的消化によるウイルスの不活化を調べた。ブタノロウイルスの不活化のモデルとしてマウスノロウイルスを用いて調べた結果、37°C の低温加熱、52 度の加熱による嫌氣的消化を 7 日、13 日行った結果、少なくとも $4 \log_{10}$ のウイルス感染価の低下がみられた。一般的なウイルスのモデルとして *Bacteroides fragilis* 感染フェージ B40-8 を用いた場合は 7 日目で $2.5 \log_{10}$ 減少した。ウイルス量の減少は温度とウイルスの環境 (豚スラリー、殺菌あるいはオートクレーブ滅菌した豚スラリー、滅菌水道水) に依存した。

Wei ら⁸¹⁾は、種々の家畜の糞 (manure) および下水汚泥 (biosolid) 中のマウスノロウイルスおよび A 型肝炎ウイルスの 20°C あるいは 4°C における生存性を 60 日間にわたり調べた。RNA 量についてみると、アルカリ条件 (pH10.3, pH12.0) の下水汚泥において両ウイルスの RNA 量は 0 日で速やかに検出限界 (約 $3 \log_{10}$) 以下となった。A 型肝炎ウイルス RNA は下水汚泥 (pH 7.7) や液体の牛糞の中で 20°C・60 日間で有意に定量値が減少したが、4°C では安定であった。マウスノロウイルス RNA はペレットにしたトリの床敷き、下水汚泥の中では 20°C で不安定であったが、液体の牛糞では両温度

でさらに不安定であった。一方、感染価でみると 4°C あるいは 20°C の 60 日間の観察で、マウスノロウイルスでは種々のトリの床敷きやブタの糞の中で保存環境による有意な違いは観察されなかったが、A 型肝炎ウイルスは、硫酸アルミニウムで処理したトリの床敷きと比較してブタの糞や未処理のトリの床敷きの中では高い感染性を維持し、保存環境による生存性に違いがみられた。以上から、農地の土壌の改良のための堆肥や下水汚泥の適応はウイルスのリスクを伴うが、そのリスクはウイルスの種類や堆肥の種類により異なることを示した。

4.4 手指における不活化

Lages ら⁸²⁾はネコカリシウイルスを用いて、9 種類の手指用消毒剤の 30 秒あるいは 2 分間の作用による消毒効果を比較した。99.5% のエタノールは 62% エタノール、70% あるいは 91% イソプロピルアルコールを含むエタノール性殺菌剤 (sanitizer) と比較して効果的であった。10% ポピドンヨード (1% の有効ヨードを含む) を含む消毒剤 (antiseptics) は 30 秒の作用で $2.67 \log_{10}$ の減少を示し、いずれのエタノールに基づく殺菌剤、非アルコールの殺菌剤および抗菌性 (antimicrobial) 石鹼と比較して高い不活化効果を示した。トリクロサン含有の抗菌性石鹼は最も低い効果を示し、石鹼を用いない手洗いと同様の結果であった。これらのことから、エタノール含有の手指用消毒剤およびトリクロサン含有抗菌用石鹼ではノロウイルスの予防に不十分であることを示した。

Macingara⁸³⁾は、ポリクオータニウムポリマー (第四級アンモニウム塩のカチオン系ポリマー) と有機酸を含む新しいアルコール性の手指消毒剤の有効性を、ヒトロタウイルス、ポリオウイルス、およびヒトノロウイルスの代替ウイルスとしてネコカリシウイルスとマウスノロウイルス等を用いて調べた。試験管内では、それらのウイルスは 30 秒の作用で $3 \log_{10}$ 以上の減少が認められたが、fingerpad 法 (指の腹部: 爪の反対側にウイルスを接種し有効性判定を行う方法) では、30 秒の作用によりマウスノロウイルスで $2.48 \log_{10}$ 、アデノウイルス、ロタウイルスで $3 \log_{10}$ 以上、ポリオウイルスで $2.98 \log_{10}$ 、A 型肝炎ウイルスで $1.32 \log_{10}$ の減少であった。

Liu ら⁸⁴⁾は、ノロウイルスを用いて、ノロウイルスを汚染させた手指でのエタノール、液体抗菌石鹼、および水洗いによる不活化および除去効果を調べた。不活化の効果は、RNase 処理後の定量 PCR 法⁸⁵⁾で評価した。試験管内での実験で 160 ppm 以上の濃度の次亜塩素酸ナトリウムは RNA 定量値の減少が認められたが、エタノールは濃度にかかわらず効果が低く、 $0.5 \log_{10}$ 程度の減少にとどまった。ASTM (米国材料試験協会) の標準手指法 (fingerpad method)、およびその改良法 (手こす

りを行う)で、指に付着させたノロウイルスは液体抗菌石鹼処理(減少量は $0.67 \sim 1.20 \log_{10}$)および水洗いのみ(減少量は $0.58 \sim 1.38 \log_{10}$)で比較的大きく定量値が減少したのに対し、アルコール性手指用消毒剤は比較的低効果で、 $0.14 \sim 0.34 \log_{10}$ の減少にとどまったとして、従来からのアルコール性手指用消毒剤はノロウイルスに対しては比較的低効果であることを確認した。

森ら⁸⁶⁾はネコカリシウイルスを用いて、手洗いによるウイルス除去効果についてウイルス感染価と遺伝子量を指標にアルコール、クルルヘキシジン、第四級アンモニウム塩、成分としてヨード化合物、トリクロサン、フェノール誘導体を含むハンドソープを用いて検討した。その結果、流水によるすすぎのみでもウイルス量が100分の1程度に減少し、さらに手洗い時にハンドソープを使用することによりウイルス量の減少傾向が強まったことを報告している。

4.5 食物成分の殺ウイルス活性

Iwasawa⁸⁷⁾らは、ぶどうの皮や種子に含まれるポリフェノール的一种であるプロアントシアニジンの抗ウイルス活性をネコカリシウイルスおよびコクサッキーウイルスA7型を用いて調べた。10秒間の作用で、 $2 \log_{10}$ 以上のウイルス不活性化効果を示すためにはネコカリシウイルスに対して 1 mg/ml 、コクサッキーウイルスA7型に対して 10 mg/ml 以上のプロアントシアニジンが必要であった。

5. 遺伝子検査に基づく感染性ウイルス検出法

ウイルスの生存性や消毒剤の不活化効果の判定はウイルスの感染性を調べることが唯一直接的な評価方法(感染性試験法)であるが、近年、感染性試験法以外の代替え試験法の開発やそれらを用いた消毒剤等の不活化効果判定法に関する報告がみられる。Nuanualsuwanら⁸⁸⁾は、A型肝炎ウイルス、ポリオウイルス1型、およびネコカリシウイルスを用いて、紫外線照射、塩素処理、加熱処理を行ったウイルスを蛋白分解酵素、RNaseで消化した後、RT-PCR法で検出することにより、未処理のウイルス粒子(感染性ウイルス)と処理したウイルス粒子(不活化ウイルス)を区別できる可能性を示した。本報告の中で、25%糞便存在下での不活化効果を酵素処理を用いたRT-PCR法で評価した結果、感染価を指標とした場合と比較し、より高濃度あるいは長時間の作用時間を必要としており、実際にはより低濃度、短時間の作用で効果があると考察している。また、ノロウイルスはネコカリシウイルスと比較して、これらの薬剤に対して抵抗性である可能性を示唆している。

一方、Baertら⁸⁹⁾はNuanualsuwanらが報告した酵素

処理をマウスノロウイルスの加熱処理による不活化の判定に用いているが、感染性の有無とリアルタイムPCRによる遺伝子検出には相関性はなかったと報告している。一方、マウスノロウイルスRNAを細胞にトランスフェクトすると感染性粒子が回収されるが、熱処理を行った場合は、回収されなかった。また、マウスノロウイルスの熱による不活化では 80°C 、150秒が必要であることを報告している。

Toppingら⁸⁵⁾は、加熱によるウイルス粒子の構造的変化により粒子外部に露出したウイルスRNAをRNase処理で分解した後、逆転写、リアルタイムPCRを行い、RNAのコピー数を調べた。その遺伝子定量値が感染性を指標とした方法と相関性が認められたことから、ウイルスの不活化評価法に応用できる可能性があることを報告した。また、ヒトノロウイルスGII.4はネコカリシウイルスFC-9株と比較して同じ不活化効果を得るのに 13.3°C 高い温度を必要としたことから、ヒトノロウイルスはネコカリシウイルスより熱に対し抵抗性であることを述べている。

Lamhoujebら⁹⁰⁾は、Nuanualsuwanら⁸⁸⁾の酵素処理とリアルタイムNASBA法を用いてレタスと七面鳥をモデルとして調理済み食品(ready to eat foods)中のウイルスの生存性を調べた。レタスや七面鳥に添加されたノロウイルスは冷蔵保存で少なくとも10日間生存することが示された。また、加熱処理、酵素処理に対してネコカリシウイルスはノロウイルスと比較して抵抗性が弱く、代替ウイルスとして適切ではないことを示している。

一方、別の遺伝子検査を用いた不活化試験のアプローチとして、Rudiら⁹¹⁾は、細胞の生死の判定に利用するエチジウムモノアザイドとリアルタイムPCR法を組合せ、生きた細胞のみを検出する方法を報告した。この方法はエチジウムモノアザイドが死滅した細胞のみで細胞内に侵入し、光照射処理によりエチジウムモノアザイドとDNAが共有結合し、PCR法によるDNA増幅が阻害されるのに対して生きた細胞ではエチジウムモノアザイドが細胞内に侵入しないためDNA増幅が阻害されないことを原理としている。Rudiらは*Campylobacter*を用いて実験を行っているが、Soejimaら⁹²⁾は大腸菌や*Klebsiella oxitica*を用いて同様のことを報告している。Fittipaldiら⁹³⁾はプロピジウムモノアザイド・リアルタイムPCR法による感染性を持つバクテリオファージT4の鑑別法を報告した。 85°C の加熱処理および蛋白分解酵素(Protease OB)処理においてプロピジウムモノアザイドの前処理で感染性粒子と非感染性粒子の鑑別はできなかったが、 110°C の加熱の場合は鑑別可能であった。Kimら⁹⁴⁾はエチジウムモノアザイド処理をRNAウイルスの検出に適応した。ポリオウイルスを加熱処理後、プラッ

ク法による感染価とエチジウムモノアザイド処理後のRT-リアルタイムPCRによる定量値を比較した結果、予備的な実験ではあるが両者に相関性がみられ、感染性ウイルスの環境からの検出に適應できる可能性があるとして報告した。これらの遺伝子検査に基づく感染性ウイルス粒子の鑑別検出法が実際の感染性ウイルス量をどの程度反映するのか、今後の研究の進展が期待される。

6. おわりに

研究の進展により物理化学的処理による不活化条件や各種消毒剤の有効性など、ノロウイルスの不活化に関するデータが蓄積されつつある。しかし、多くの消毒剤や物理化学的処理が報告されてきたにも関わらず、流水によるウイルス粒子の洗浄除去、加熱処理、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒など古典的な方法は依然重要な制御方法として位置づけられている。またヒトノロウイルスが培養できないことから、ヒトのノロウイルスを用いての直接的な実験ができないという大きな問題は依然残されたままである。ヒトノロウイルスの制御方法の確立と本ウイルスの培養細胞での増殖の成功が強く望まれている。

参考文献

- 1) Dolin, R., Blacklow, N. R., DuPont, H., Buscho, R. F., Wyatt, R. G., Kasel, J. A., Hornick, R. and Chanock, R. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **140**, 578-583 (1972)
- 2) Keswick, B. H., Satterwhite, TK., Johnson, P. C., DuPont, H. L., Secor, S. L., Bitsura, J. A., Gary, G. W. and Hoff, J. C.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **50**, 261-264 (1985)
- 3) Tan, M. and Jiang, X.: *Trends Microbiol.*, **13**, 285-293 (2005)
- 4) Wobus, C. E., Karst, S. M., Thackray, L. B., Chang, K. O., Sosnovtsev, S. V., Belliot, G., Krug, A., Mackenzie, J. M., Green, K. Y. and Virgin, H. W.: *PLoS. Biol.*, **2**, 2076-2084 (2004)
- 5) Cheetham, S., Souza, M., Meulia, T., Grimes, S., Han, M. G. and Saif, L. J.: *J. Virol.*, **80**, 10372-10381 (2006)
- 6) Straub, T. M., Höner zu Bentrup, K., Orosz-Coghlan, P., Dohnalkova, A., Mayer, B. K., Bartholomew, R. A., Valdez, C. O., Bruckner-Lea, C. J., Gerba, C. P., Abbaszadegan, M. and Nickerson, C. A.: *Emerg. Infect. Dis.*, **13**, 396-403 (2007)
- 7) Doultree, J. C., Druce, J. D., Birch, C. J., Bowden, D. S. and Marshall, A.: *J. Hosp. Infect.*, **41**, 51-57 (1999)
- 8) Duizer, E., Bijkerk, P., Rockx, B., De Groot, A., Twisk, F. and Koopmans, M.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 4538-4543 (2004)
- 9) Cannon, J. L., Papafragkou, E., Park, G. W., Osborne, J., Jaykus, L. A. and Vinjé, J.: *J. Food Prot.*, **69**, 2761-2765 (2006)
- 10) Bidawid, S., Farber, J. M., Sattar, S. A. and Hayward, S.: *J. Food Prot.*, **63**, 522-528 (2000)
- 11) 貞升健志, 森 功次, 猪又明子, 小西浩之, 小杉有希: *食品衛生研究*, **57**, 41-47 (2007)
- 12) Hewitt, J., Rivera-Aban, M. and Greening, G. E.: *J. Appl. Microbiol.*, **107**, 65-71 (2009)
- 13) Nuanualsuwan, S., Mariam, T., Himathongkham, S. and Cliver, D. O.: *Photochem. Photobiol.*, **76**, 406-410 (2002)
- 14) De Roda Husman, A. M., Bijkerk, P., Lodder, W., Van Den Berg, H., Pribil, W., Cabaj, A., Gehringer, P., Sommer, R. and Duizer, E.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 5089-5093 (2004)
- 15) Tree, J. A., Adams, M. R. and Lees, D. N.: *J. Appl. Microbiol.*, **98**, 155-162 (2005)
- 16) 山崎謙治, 大竹 徹: 第26回日本食品微生物学会講演要旨集, **108** (2005)
- 17) 丸山 勉, 西尾 治, 中村明子, 古田太郎: ノロウイルス対策現場 その感染症と食中毒, 幸書房 (2006)
- 18) Li, J. W., Xin, Z. T., Wang, X. W., Zheng, J. L. and Chao, F. H.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 4951-4955 (2002)
- 19) Gehrke, C., Steinmann, J. and Goroncy-Bermes, P.: *J. Hosp. Infect.*, **46**, 49-55 (2004)
- 20) Malik, Y. S., Maherchandani, S. and Goyal, S. M.: *Am. J. Infect. Control*, **34**, 31-35 (2006)
- 21) Kampf, G., Grotheer, D. and Steinmann, J.: *J. Hosp. Infect.*, **60**, 144-149 (2005)
- 22) Di Martino, B., Ceci, C., Di Profio, F. and Marsilio, F.: *Arch. Virol.*, **155**, 2047-2051 (2010)
- 23) Malik, Y. S. and Goyal, S. M.: *Int. J. Food Microbiol.*, **109**, 160-163 (2006)
- 24) Jimenez, L. and Chiang, M.: *Am. J. Infect. Control*, **34**, 269-273 (2006)
- 25) Thurston-Enriquez, J. A., Haas, C. N., Jacangelo, J. and Gerba, C. P.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 3100-3105 (2005)
- 26) 高木弘隆, 杉山和良: *医学と薬学*, **57**, 311-312 (2007)
- 27) 森 功次, 林 志直, 秋場哲哉, 野口やよい, 吉田靖子, 甲斐明美, 山田澄夫, 酒井沙知, 原 元宣: *感染症誌*, **81**, 249-255 (2007)
- 28) Poschetto, L. F., Ike, A., Papp, T., Mohn, U., Böhm, R.

- and Marschang, R. E. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 5494-5500 (2007)
- 29) Beekes, M., Lemmer, K., Thomzig, A., Joncic, M., Tintelnot, K. and Mielke, M. : *J. Gen. Virol.*, **91**, 580-589 (2010)
- 30) Grove, S. F., Lee, A., Lewis, T., Stewart, C. M., Chen, H. and Hoover, D. G. : *J. Food Prot.*, **69**, 957-968 (2006)
- 31) Chen, H., Hoover, D. G. and Kingsley, D. H. : *J. Food Prot.*, **68**, 2389-2394 (2005)
- 32) Kingsley, D. H., Hoover, D. G., Papafragkou, E. and Richards, G. P. : *J. Food Prot.*, **65**, 1605-1609 (2002)
- 33) Kingsley, D. H., Holliman, D. R., Calci, K. R., Chen, H. and Flick, G. J. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 581-585 (2007)
- 34) Calci, K. R., Meade, G. K., Tezloff, R. C. and Kingsley, D. H. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 339-343 (2005)
- 35) Buckow, R., Isbarn, S., Knorr, D., Heinz, V. and Lehmacher, A. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 1030-1038 (2007)
- 36) Shimasaki, N., Kiyohara, T., Totsuka, A., Nojima, K., Okada, Y., Yamaguchi, K., Kajioka, J., Wakita, T. and Yoneyama, T. : *Vox Sang.*, **96**, 14-19 (2009)
- 37) Grove, S. F., Lee, A., Stewart, C. M. and Ross, T. : *J. Food Prot.*, **72**, 1434-1442 (2009)
- 38) Lou, F., Neetoo, H., Chen, H. and Li, J. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **77**, 1862-1871 (2011)
- 39) D'Souza, D. H., Su, X., Roach, A. and Harte, F. : *J. Food Prot.*, **72**, 2418-2422 (2009)
- 40) 高橋正好 : 微細気泡の最新技術, 株式会社エヌ・ティイー・エス, 43-49 (2006)
- 41) Su, X., Zivanovic, S. and D'Souza, D. H. : *Foodborne Pathog. Dis.*, **7**, 1055-1061 (2010)
- 42) Bae, J. and Schwab, K. J. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 477-484 (2008)
- 43) Shin, G. A. and Sobsey, M. D. : *Water Res.*, **42**, 4562-4568 (2008)
- 44) Kahler, A. M., Cromeans, T. L., Roberts, J. M. and Hill, V. R. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 5159-5164 (2010)
- 45) Cromeans, T. L., Kahler, A. M. and Hill, V. R. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 1028-1033 (2010)
- 46) Kitajima, M., Tohya, Y., Matsubara, K., Haramoto, E., Utagawa, E. and Katayama, H. : *Lett. Appl. Microbiol.*, **51**, 119-121 (2010)
- 47) Lim, M. Y., Kim, J. M. and Ko, G. : *Water Res.*, **44**, 3243-3251 (2010)
- 48) Lim, M. Y., Kim, J. M., Lee, J. E. and Ko, G. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 1120-1124 (2010)
- 49) Park, G. W., Linden, K. G. and Sobsey MD. : *Lett. Appl. Microbiol.*, **52**, 162-167 (2011)
- 50) Love, D. C., Silverman, A. and Nelson, K. L. : *Environ. Sci. Technol.*, **44**, 6965-6970 (2010)
- 51) De Gusseme, B., Hennebel, T., Christiaens, E., Saveyn, H., Verbeken, K., Fitts, J. P., Boon, N. and Verstraete, W. : *Water Res.*, **45**, 1856-1864 (2011)
- 52) Shirasaki, N., Matsushita, T., Matsui, Y., Urasaki, T., Oshiba, A. and Ohno, K. : *Water Sci. Technol.*, **61**, 2027-2034 (2010)
- 53) Hu, X., Hu, C., Peng, T., Zhou, X. and Qu, J. : *Environ. Sci. Technol.*, **44**, 7058-7062 (2010)
- 54) Lee, J., Zoh, K. and Ko, G. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 2111-2117 (2008)
- 55) Katz, B. D. and Margolin, A. B. : *J. Appl. Microbiol.*, **103**, 2225-2233 (2007)
- 56) Charles, K. J., Shore, J., Sellwood, J., Laverick, M., Hart, A. and Pedley, S. : *J. Appl. Microbiol.*, **106**, 827-837 (2009)
- 57) Butot, S., Putallaz, T. and Sánchez, G. : *Int. J. Food Microbiol.*, **126**, 30-35 (2008)
- 58) Mattison, K., Karthikeyan, K., Abebe, M., Malik, N., Sattar, S. A., Farber, J. M. and Bidawid, S. : *J. Food Prot.*, **70**, 500-503 (2007)
- 59) Hewitt, J. and Greening, G. E. : *J. Food Prot.*, **69**, 2217-2223 (2006)
- 60) Slomka, M. J. and Appleton, H. : *Epidemiol. Infect.*, **121**, 401-407 (1998)
- 61) 小山田正, 石村智加子, 和田征二, 梶谷晴樹 : 広島市第15回生活衛生関係業績発表会演題集 (平成13年度), 48-51 (2002)
- 62) Baert, L., Uyttendaele, M., Van Coillie, E. and Debevere, J. : *Food Microbiol.*, **25**, 871-874 (2008)
- 63) Baert, L., Uyttendaele, M., Vermeersch, M., Van Coillie, E. and Debevere, J. : *J. Food Prot.*, **71**, 1590-1597 (2008)
- 64) Fino, V. R. and Kniel, K. E. : *J. Food Prot.*, **71**, 908-913 (2008)
- 65) Butot, S., Putallaz, T., Amoroso, R. and Sánchez, G. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **75**, 4155-4161 (2009)
- 66) Mormann, S., Dabisch, M. and Becker, B. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 536-545 (2010)
- 67) Baert, L., Vandekinderen, I., Devlieghere, F., Van Coillie, E., Debevere, J. and Uyttendaele, M. : *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.*, **73**, 97-101 (2008)
- 68) Casteel, M. J., Schmidt, C. E. and Sobsey, M. D. : *Int.*

- J. Food Microbiol.*, **125**, 267-273 (2008)
- 69) Shieh, Y. C., Stewart, D. S. and Laird, D. T.: *J. Food Prot.*, **72**, 2390-2393 (2009)
- 70) Casteel, M. J., Schmidt, C. E. and Sobsey, M. D.: *J. Water Health*, **7**, 244-250 (2009)
- 71) Su, X. and D'Souza, D. H.: *Foodborne Pathog. Dis.*, doi: 10.1089/fpd.2010.0763 (2011) [Epub ahead of print]
- 72) Hudson, J. B., Sharma, M. and Petric, M.: *J. Hosp. Infect.*, **66**, 40-45 (2007)
- 73) Park, G. W., Boston, D. M., Kase, J. A., Sampson, M. N. and Sobsey, M. D.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 4463-4468 (2007)
- 74) Belliot, G., Lavaux, A., Souihel, D., Agnello, D. and Pothier, P.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 3315-3318 (2008)
- 75) Magulski, T., Paulmann, D., Bischoff, B., Becker, B., Steinmann, E., Steinmann, J., Goroncy-Bermes, P. and Steinmann, J.: *BMC Infect. Dis.*, **9**, 107 (2009)
- 76) Terpstra, F. G., van den Blink, A. E., Bos, L. M., Boots, A. G., Brinkhuis, F. H., Gijsen, E., van Remmerden, Y., Schuitemaker, H. and van't Wout, A. B.: *J. Hosp. Infect.*, **66**, 332-338 (2007)
- 77) Morino, H., Fukuda, T., Miura, T., Lee, C., Shibata, T. and Sanekata, T.: *Biocontrol Science*, **14**, 147-153 (2009)
- 78) Girard, M., Ngazoa, S., Mattison, K. and Jean, J.: *J. Food Prot.*, **73**, 400-404 (2010)
- 79) Sauerbrei, A. and Wutzler, P.: *Lett. Appl. Microbiol.*, **51**, 158-163 (2010)
- 80) Baert, L., De Gussem, B., Boon, N., Verstraete, W., Debevere, J. and Uyttendaele, M.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 2013-2017 (2010)
- 81) Wei, J., Jin, Y., Sims, T. and Kniel, K. E.: *Foodborne Pathog. Dis.*, **7**, 901-906 (2010)
- 82) Lages, S. L., Ramakrishnan, M. A. and Goyal, S. M.: *J. Hosp. Infect.*, **68**, 159-163 (2008)
- 83) Macinga, D. R., Sattar, S. A., Jaykus, L. A. and Arbogast, J. W.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 5047-5052 (2008)
- 84) Liu, P., Yuen, Y., Hsiao, H. M., Jaykus, L. A. and Moe, C.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 394-399 (2010)
- 85) Topping, J. R., Schnerr, H., Haines, J., Scott, M., Carter, M. J., Willcocks, M. M., Bellamy, K., Brown, D. W., Gray, J. J., Gallimore, C. I. and Knight, A. I.: *J. Virol. Methods*, **156**, 89-95 (2009)
- 86) 森 功次, 林 志直, 野口やよい, 甲斐明美, 大江 香子, 酒井沙知, 原 元宣, 諸角 聖: 感染症誌, **80**, 496-500 (2006)
- 87) Iwasawa, A., Niwano, Y., Mokudai, T. and Kohno, M.: *Biocontrol Sci.*, **14**, 107-111 (2009)
- 88) Nuanualsuwan, S. and Clive, D. O.: *J. Virol. Methods*, **104**, 217-225 (2002)
- 89) Baert, L., Wobus, C. E., Van Coillie, E., Thackray, L. B., Debevere, J. and Uyttendaele, M.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 543-546 (2008)
- 90) Lamhoujeb, S., Fliss, I., Ngazoa, S. E. and Jean, J.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 3349-3355 (2008)
- 91) Rudi, K., Moen, B., Drømtorp, S. M. and Holck, A. L.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 1018-1024 (2005)
- 92) Soejima, T., Iida, K., Qin, T., Taniai, H., Seki, M., Takade, A. and Yoshida, S.: *Microbiol. Immunol.*, **51**, 763-775 (2007)
- 93) Fittipaldi, M., Rodriguez, N. J., Codony, F., Adrados, B., Peñuela, G. A. and Morató, J.: *J. Virol. Methods*, **168**, 228-232 (2010)
- 94) Kim, K., Katayama, H., Kitajima, M., Tohya, Y. and Ohgaki, S.: *Water Sci. Technol.*, **63**, 502-507 (2010)

ヒト IgG 及びヒト化モノクローナル抗体製剤において様々なストレスにより誘導された凝集体の粒子径及び相対光散乱強度の動的光散乱による測定

新見伸吾

Determination of the particle size and relative light scattering intensity of aggregates of human IgG and humanized monoclonal antibody product induced by various stress using dynamic light scattering

Shingo Niimi

To evaluate the usefulness of dynamic light scattering for the analysis of aggregates in the manufacturing process of monoclonal antibody and its final product, the particle size and relative light scattering intensity of aggregates of human IgG and humanized monoclonal antibody product induced by various stress such as stirring, increasing temperature, shaking and freeze-thaw were determined using dynamic light scattering. It was found that 1.3% of relative light scattering intensity as the minimum range and the range of particle size from 28.91nm to 3,000nm of aggregates induced were determined by dynamic light scattering. These findings indicate that dynamic light scattering is useful for the in-process control tests of aggregates during the manufacturing and evaluation tests of aggregates for final products including the formulation and the storage. Some points well taken at the application of dynamic light scattering are discussed from the viewpoint of its merits and demerits.

Keywords: aggregates, monoclonal antibody products, dynamic light scattering

1. はじめに

タンパク質性医薬品において目的物質由来不純物である凝集体は目的物質に比べて活性が低下するだけでなく免疫原性の原因となる可能性が懸念されている^{1,2)}。したがって、その上限値は可能な限り低く設定し、厳密に管理する必要がある。特に抗体医薬品では、精製工程にプロテイン A クロマトグラフィーで酸性溶液（約 pH 3）による溶出が含まれているため、凝集体が生成されやすい³⁾。また、1回の投与量が多く一般的に数十 mg/ml の高濃度で処方されるため、製剤化、保存の過程で凝集体が産生されやすい可能性がある⁴⁾。凝集体の分析には一般的にサイズ排除クロマトグラフィーが用いられているが、1-50nm の粒子径を有する凝集体までしか分離できない⁵⁾。一方、動的光散乱では 1 nm~5 μm の粒子

径を有する凝集体が分析可能である⁵⁾。本研究においては、ヒト IgG 及びヒト化モノクローナル抗体製剤において各種ストレスにより誘導された凝集体をモデルとして用い、動的光散乱で分析することにより、抗体医薬品で誘導される可能性のある凝集体の粒子径及び相対光散乱強度を測定し、凝集体の評価方法としての動的光散乱の有用性について考察した。

2. 研究方法

(1) サンプルの調製

研究試薬として市販されているヒト IgG の凍結乾燥品を 25mM クエン酸ナトリウム (pH6.0), 125mM 塩化ナトリウムに溶かし、0.45μm のフィルターで滅菌後、4℃に保存した。実験開始時に上記緩衝液で 0.25 mg/ml に希釈した。ヒト化モノクローナル抗体製剤溶液を 4℃で保存した。実験開始時に上記緩衝液で 0.1mg/ml に希釈した。

(2) 市販のヒト IgG のストレス条件

市販のヒト IgG は、①温度 (4℃, 25℃, 37℃で 1 日, 65℃で 15分) ②常温での回転子による攪拌 (ガラス

To whom correspondence should be addressed:

Shingo Niimi; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 235; Fax: +81-3-3700-9084; E-mail: niimi@nihs.go.jp

バイアル中200rpmで1時間, 2時間) ③常温での巡回による振とう (ガラスバイアル及びポリプロピレンチューブ中320rpmあるいは640rpmで6時間) ④-85℃の冷凍庫で凍結及び常温水中で融解の凍結融解 (3回, 5回, 6回) のストレスで処理した. なお, ③及び④の実験においては, 凝集体のうちストレスにより新たに誘導されたものだけを測定するために, 無処理サンプルを12,000rpmで5分遠心し, 凝集体を沈殿として除いてから用いた.

(3) ヒト化モノクローナル製剤のストレス条件

ヒト化モノクローナル抗体製剤溶液は, ①温度 (65℃で10分, 15分) ②常温での回転子による攪拌 (ガラスバイアル中200rpmで1時間, 2時間, 3時間, 5時間) ③常温での巡回による振とう (ガラスバイアル及びポリプロピレンチューブ中640rpmで3時間, 6時間, 9時間) ④上記と同じ条件の凍結融解 (2回, 4回, 8回) のストレスで処理した.

(4) 凝集体の測定

サンプルの粒子径 (nm) 及びその相対光散乱強度 (%) は Malvern 社の Zetasizer Nano-ZS により測定した. なお, 測定された相対光散乱強度は, 小さい分子よりも大きい分子のほうが高い⁶⁾. したがって, 測定された相対光散乱強度は定量的ではない.

3. 研究結果

Fig. 1に市販のヒト IgG において保存温度が凝集体の

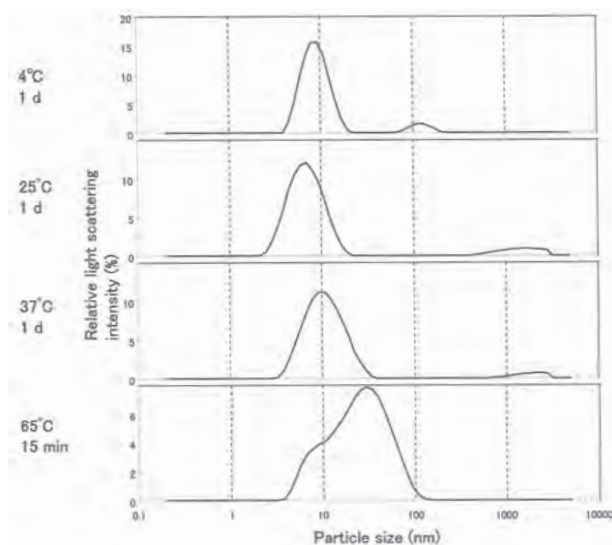


Fig. 1 Effect of increasing temperature on the induction of aggregates in human IgG using polypropylene tube as the container

Human IgG solution was transferred to polypropylene tube and incubated at 4, 25 or 37°C for 1 d, or at 65°C for 15 min. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

誘導に及ぼす作用を示す. 4℃1日保存で9.047nmの単量体が約93%, 123.9nmの凝集体が7.2%検出された. データは示していないがサンプルの調製直後でも同様の結果が得られた. 25℃で1日保存すると凝集体の示すピークが1,535nmにシフトし, 同様な結果が37℃1日でも得られた. 65℃15分の処理では単量体のほとんどが28.91nmの凝集体に誘導された.

Fig. 2にヒト化モノクローナル抗体製剤において保存温度が凝集体の誘導に及ぼす作用を示す. コントロールでは6.01nmの単量体が検出され, 凝集体は検出されなかった. 65℃10分の処理により1,987nmの凝集体が2.5%誘導され, 15分の処理により325nmの凝集体が12.9%誘導された.

Fig. 3に市販のヒト IgG において攪拌が凝集体の誘導に及ぼす作用を示す. 1時間の攪拌により, 主に234.9

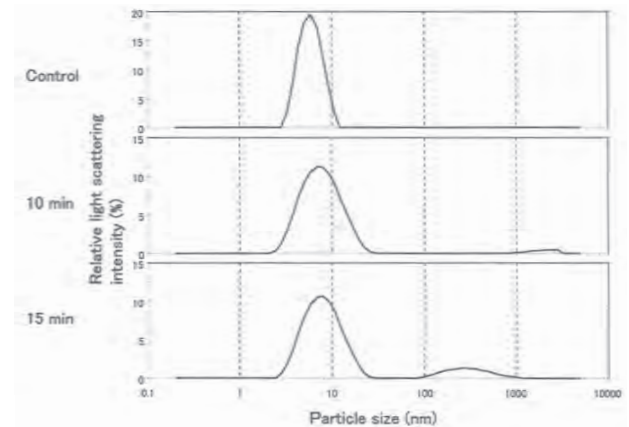


Fig. 2 Effect of increasing temperature on the induction of aggregates in humanized antibody product using polypropylene tube as the container

Humanized antibody product solution was transferred to polypropylene tube and incubated at 65°C for 10 or 15 min. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

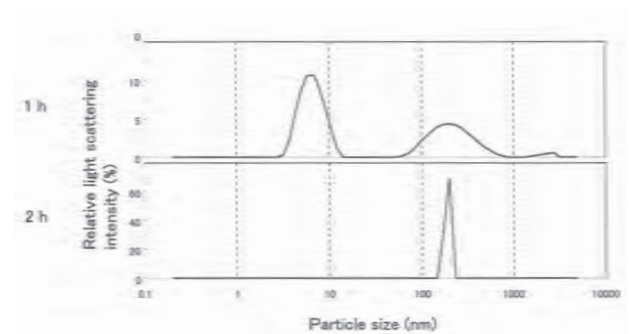


Fig. 3 Effect of stirring on the induction of aggregates in human IgG using glass vial as the container

Human IgG solution was transferred to glass vial and stirred at 200 rpm and ordinary temperature for 1 or 2 h. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

nmの凝集体が40.5%誘導され、2時間では単量体の全てが189.6nmの凝集体に誘導された。

Fig. 4にヒトモノクローナル抗体製剤において攪拌が凝集体の形成に及ぼす作用を示す。2時間の攪拌により、434nmと2,723nmの凝集体がそれぞれ16.9%と4.8%誘導された。3時間では560nmの凝集体が35.8%が誘導され、5時間では単量体の全てが880nmの凝集体に誘導された。

Fig. 5に市販のヒトIgGにおいて旋回による振とうが

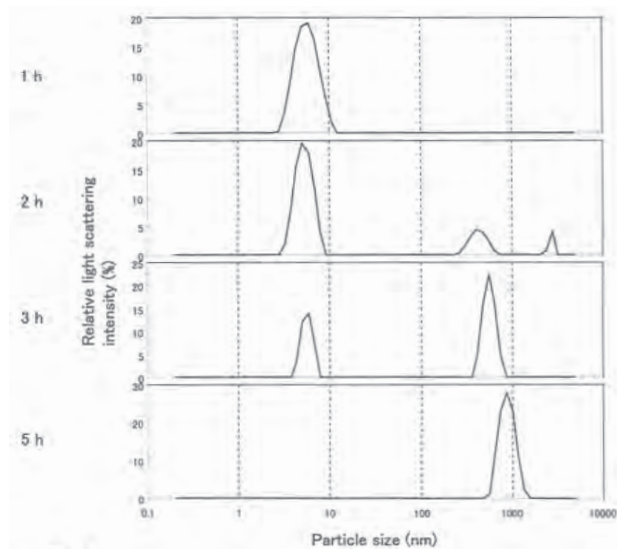


Fig. 4 Effect of stirring on the induction of aggregates in humanized monoclonal antibody product using glass vial as the container

Humanized monoclonal antibody product solution was transferred to glass vial and stirred at 200 rpm and ordinary temperature for 1, 2, 3 or 5 h. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

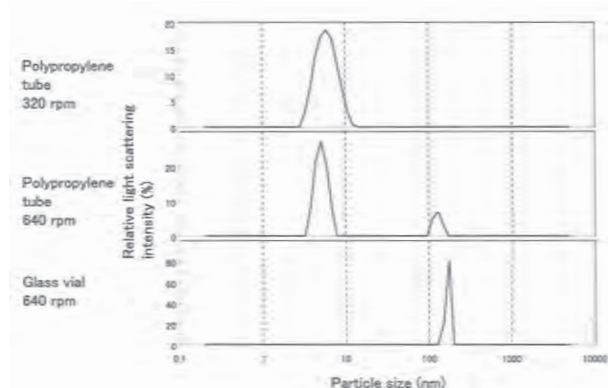


Fig. 5 Effect of shaking on the induction of aggregates in human IgG using polypropylene tube or glass vial as the container

Human IgG solution was transferred to polypropylene tube or glass vial and shaken at 320 or 640 rpm, and ordinary temperature for 6 h. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

凝集体の誘導に及ぼす作用を示す。ポリプロピレンチューブにおいて320rpm 6時間では凝集体は誘導されなかったが、640rpmでは126nmの凝集体が15.3%誘導された。一方、ガラスバイアルでは640rpmで単量体の全てが165.5nmの凝集体に誘導された。

Fig. 6.1及び6.2にヒトモノクローナル抗体製剤において旋回による振とうが凝集体の誘導に及ぼす作用を示す。ポリプロピレンチューブでは、3時間で2,099nmの凝集体が6.1%誘導されたが、その後9時間までほと

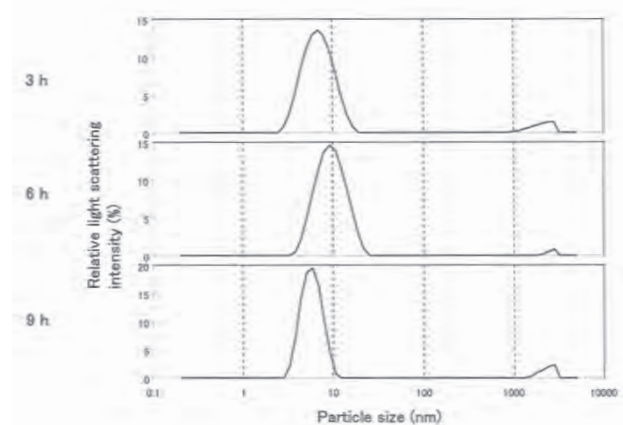


Fig. 6.1 Effect of shaking on the induction of aggregates in humanized monoclonal antibody product using polypropylene tube as the container

Humanized monoclonal product solution was transferred to polypropylene tube and shaken at 640 rpm and ordinary temperature for 3, 6 or 9 h. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

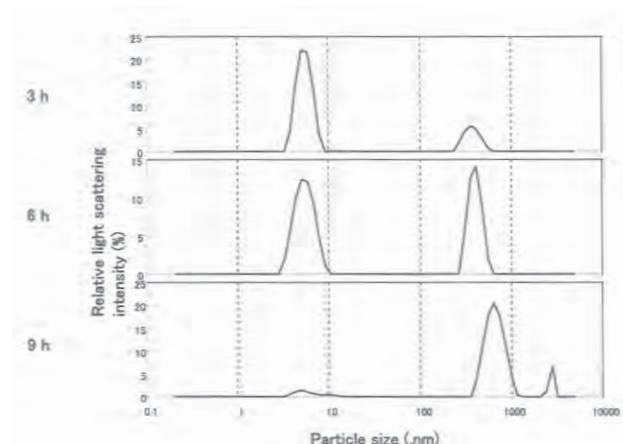


Fig. 6.2 Effect of shaking on the induction of aggregates in humanized monoclonal antibody product using glass vial as the container

Humanized monoclonal product solution was transferred to glass vial and shaken at 640 rpm and ordinary temperature for 3, 6 or 9 h. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

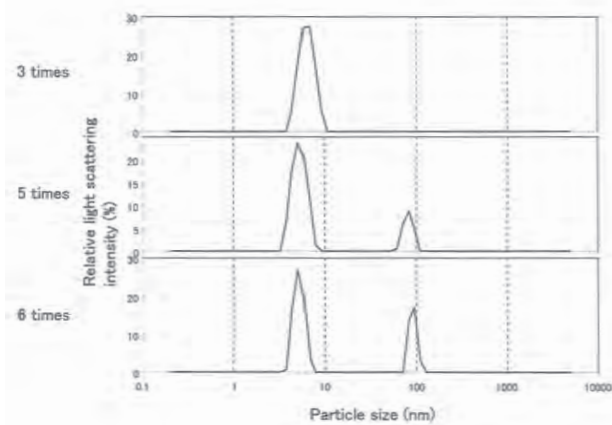


Fig. 7 Effect of freeze-thaw on the induction of aggregates in human IgG using polypropylene tube as the container. Human IgG solution was transferred to polypropylene tube, frozen in the freezer at -85°C and then thawed in water at ordinary temperature. The freeze-thaw process was repeated 3, 5 or 5 times. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

んど増加は見られなかった。一方、ガラスバイアルでは、3時間で378nmの凝集体が19.9%誘導され、6時間ではほぼ同様なピークの凝集体がさらに23.2%誘導された。9時間では659nm及び2,772nmの凝集体がそれぞれ86.5%及び7.8%誘導された。

Fig. 7に市販のIgGにおいて凍結融解が凝集体の誘導に及ぼす作用を示す。5回の凍結融解により81.42nmの凝集体が20.3%誘導され、6回でほぼ同様なピークの凝集体がさらに13.4%誘導された。

Fig. 8にヒト化モノクローナル抗体製剤において凍結融解が凝集体の誘導に及ぼす作用を示す。4回の凍結融解により608nmと1,882nmの凝集体がそれぞれ3.9%及び9.8%誘導された。凝集体の粒子径及びその相対光散乱強度は8回の凍結融解でもほとんど変わらなかった。

4. 考察

様々なストレスにより誘導される凝集体について、相対光散乱強度は定量的ではないが最小1.3%、粒子径は最小28.91nm、最大約3,000nmが動的な光散乱により測定された。ヒトIgGの 65°C 15分のストレスを除いて、誘導された凝集体の粒子径が100nm以上であることは注目すべき点である。その理由は、50nm以上の粒子径の凝集体は「1. はじめに」で述べたようにサイズ排除クロマトグラフィーでは分離できないからである。1nm~5 μm の粒子径を有する凝集体が動的な光散乱により測定可能であるため⁷⁾、以下のような免疫原性の誘導に關与する可能性が示唆されている粒子径の凝集体も動的な光散乱により測定できる。タンパク質医薬品の凝集に

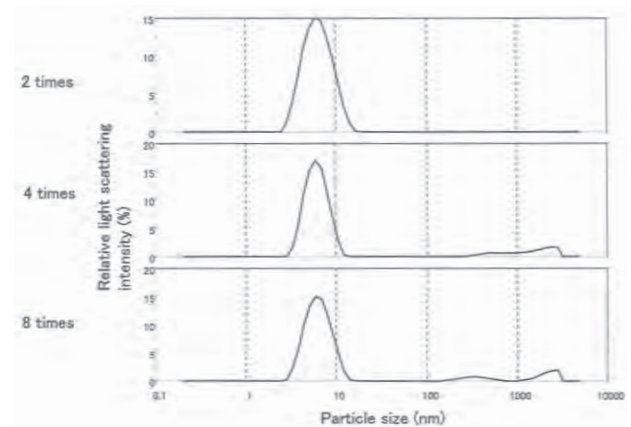


Fig. 8 Effect of freeze-thaw on the induction of aggregates in humanized monoclonal antibody product using polypropylene tube as the container. Humanized monoclonal antibody product solution was transferred to polypropylene tube, frozen in the freezer at -85°C and then thawed in water at ordinary temperature. The freeze-thaw process was repeated 2, 4 or 8 times. The particle size and relative light scattering intensity were measured by dynamic light scattering.

より誘導された二量体及び三量体は免疫原性を誘導しにくい、それ以上の数の分子から構成される凝集体は免疫原性を誘導しやすいことが示唆されている¹⁾。注射剤に含まれる10 μm 以上の凝集体を含む不溶性微粒子については日本薬局方で試験法が設定されている。しかし、肉眼では見ることでできない特に粒子径0.1~1 μm の凝集体を含む微粒子は、粒子径及びその個数について、日本を含め世界的に薬局方で試験法が設定されていない。アメリカのFDA及び医者品業界において、このような微粒子は免疫原性が懸念されるため分析が今後必要であるとの認識で一致しているが、その具体的な方法論について統一的な見解は得られていない^{8,9)}。これは例えば、広い測定範囲、定量性、高分解能、高感度、タンパク質の凝集体とタンパク質以外の微粒子の識別、操作中における凝集体の解離の防止、簡便な操作性、多検体処理能等、凝集体の粒子径及びその数の分析に必要な全ての条件を満たす単一の方法が存在しないためであり、最適な方法の組み合わせについては結論が得られていない。

動的な光散乱の長所は測定可能な粒子径の範囲が広いことに加えて、吸光度の測定と同様にサンプルをセルに入れてレーザー光源を照射し直接測定できるという点である。後者の点はサイズ排除クロマトグラフィーで問題となっている、サンプルが移動相により希釈され凝集体が解離する懸念、凝集体がカラム担体と相互作用し回収率が低下する懸念を回避できる優れた特徴である。また、測定に要する時間は数分程度の短時間であることも動的な光散乱の長所である。したがって、動的な光散乱は凝集体

の工程内管理試験，製剤化および貯蔵を含めた最終産物の評価試験に有用と考えられる。一方，短所としては，市販IgGの65℃15分で誘導される二相性の凝集体から示されるように，単量体と二量体及び三量体を区別して検出することは困難である。また，「2. 研究方法 (4)

凝集体の測定」で述べた理由により，同じ質量でも単量体に比べ凝集体のほうが相対光散乱強度は高く測定され，凝集体は定量的に測定されない。一方，サイズ排除クロマトグラフィーでは紫外外部吸収に基づいた定量的な分析が可能である。したがって，凝集体の管理及び評価試験としては，動的光散乱だけでなくサイズ排除クロマトグラフィーも設定し，お互いの短所を補う必要があると思われる。例えば動的光散乱で測定された凝集体の相対光散乱強度は，質量に基づく相対量よりも過大評価されていることを踏まえたうえでの参考値とし，凝集体の粒子径を規格値として設定する。凝集体の含量はサイズ排除クロマトグラフィーで測定された値を用いるといった規格試験法の設定を考慮する必要がある。

本研究で用いた各種ストレスによる凝集体の誘導機構を以下に示す。攪拌と振とうによる凝集体の誘導は，せん断による疎水性領域の表面への曝露，静電的な相互作用による容器表面への吸着，空気との疎水的な相互作用による疎水性領域の表面への曝露により，タンパク質の立体構造が壊れることが原因により起こる。攪拌の場合はそれらに加えて溶液内に生じた空隙及び泡による衝撃波の発生が加わりやすい。凍結融解による凝集体の誘導は，低温により疎水性領域の溶解性の増加，氷と溶液の境界面及び容器表面に対する吸着の増加，凍結の間に起こる溶液のpHの低下等によりタンパク質の立体構造が壊れることが原因により起こる。加熱による凝集体の誘導は，タンパク質の運動が激しくなり，折りたたみ構造に緩みが生じてほどけてしまい，複雑に絡み合うことが原因により起こる。

実験結果の中で特に興味深いものについて以下に考察する。市販ヒトIgGには凝集体が含まれていた。この原因として凍結乾燥により凝集体が誘導された可能性が考えられる。その相対光散乱強度は25℃1日の保存で変化はみられないが，粒子径は10倍以上増加した。なお，先に述べた理由から，粒子径が10倍以上増加した凝集体の質量に基づく相対量は保存前に観察された凝集体の相対量よりも低いことは留意すべき点である。このような大きな粒子への凝集は，先に述べたように免疫原性の懸念を増加させる可能性がある。したがって，免疫原性のリスクを低減する観点から，製造工程で誘導され精製工程で完全には除去されなかった凝集体あるいは凍結乾燥による製剤化の過程で誘導された凝集体を含有するタンパク質医薬品製剤は低温で保存する必要性が示された。

様々なストレスにより誘導された凝集体の相対光散乱強度について，同じストレス条件で分子量がほぼ同じと推定される市販IgGとヒト化モノクローナル抗体製剤を比較すると，定量的ではないもののヒト化モノクローナル抗体のほうが凝集体は誘導されにくい傾向が観察された。したがって，凝集体の誘導されやすさは各抗体により異なる。この原因については不明であるが，製造方法の違い，一次構造及び高次構造の違いの可能性等が考えられる。浸とうによるストレスでは，市販IgG及びヒト化モノクローナル抗体製剤の両方において，誘導された凝集体の含量は，ポリプロピレンチューブに比べガラスバイアルのほうが顕著に高かった。凝集体の誘導は容器との疎水的な相互作用により促進されることから¹⁰⁾，一般的にポリプロピレンチューブよりも疎水性の高いことが知られている未処理のガラスバイアルでは凝集体の誘導がより促進されたものと考えられる。したがって，抗体医薬品において凝集体の誘導を防ぐ観点から，特に輸送等において振とうが起きる可能性がある場合，疎水性の高い保存容器は避ける必要があることが再確認された。

謝 辞

本研究は平成22年度厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究事業，研究課題名「抗体医薬品の製造方法，品質特性解析及び試験法の開発」，研究代表者川崎ナナの研究助成金によって実施された。凝集体の分析に際し，Malvern社のZetasizer Nano-ZSを使用させて頂いた薬品部第四室加藤くみ子室長に感謝します。

参考文献

- 1) Rosenberg, A. S.: *AAPS J*, **8**, (3), E501-507 (2006)
- 2) Schellekens, H.: *Nephrol Dial Transplant*, **20 Suppl 6**, vi3-9 (2005)
- 3) Shukla, A. A., Hubbard, B., Tressel, T., Guhan, S. and Low, D.: *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **848**, (1), 28-39 (2007)
- 4) Treuheit, M. J., Kosky, A. A. and Brems, D. N.: *Pharm Res*, **19**, (4), 511-516 (2002)
- 5) den Engelsman, J., Garidel, P., Smulders, R., Koll, H., Smith, B., Bassarab, S., Seidl, A., Hainzl, O. and Jiskoot, W.: *Pharm Res*, **28**, (4), 920-933 (2011)
- 6) Rescic, J., Vlachy, V., Jamnik, A. and Glatter, O.: *J Colloid Interface Sci*, **239**, (1), 49-57 (2001)
- 7) Mahler, H. C., Friess, W., Grauschopf, U. and Kiese, S.: *J Pharm Sci*, **98**, (9), 2909-2934 (2009)
- 8) Carpenter, J. F., Randolph, T. W., Jiskoot, W., Crommelin, D. J., Middaugh, C. R., Winter, G., Fan, Y. X., Kirshner, S., Verthelyi, D., Kozlowski, S.,

- Clouse, K. A., Swann, P. G., Rosenberg, A. and Cherney, B.: *J Pharm Sci*, **98**, (4), 1201-1205 (2009)
- 9) Singh, S. K., Afonina, N., Awwad, M., Bechtold-Peters, K., Blue, J. T., Chou, D., Cromwell, M., Krause, H. J., Mahler, H. C., Meyer, B. K., Narhi, L., Nesta, D. P. and Spitznagel, T.: *J Pharm Sci*, **99**, (8), 3302-3321 (2010)
- 10) Sharma, B.: *Biotechnol Adv*, **25**, (3), 318-324 (2007)

牛肉からの腸管出血性大腸菌 O111 検出法の検討

廣井みどり^{*1}, 大塚佳代子^{*2}, 飯塚信二^{*3}, 多賀賢一郎^{*4},
杉山寛治^{*1}, 小西良子, 工藤由起子[#]

Detection methods of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 in beef: A collaborative study

Midori Hiroi^{*1}, Kayoko Ohtsuka^{*2}, Shinji Iizuka^{*3}, Kenichiro Taga^{*4},
Kanji Sugiyama^{*1}, Yoshiko Sugita-Konishi, Yukiko Hara-Kudo[#]

To establish a detection method for enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O111 in meat, a single-laboratory evaluation and a collaborative study were conducted focusing on comparisons of the efficiencies in combination with enrichment, a direct plating method and a plating method with immunomagnetic separation (IMS-plating method) using various agar media for EHEC O111, loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay targeting the Verocytotoxin (VT) gene as a molecular detection method. On a single-laboratory evaluation, enrichment in modified EC at 36°C was inferior to that in modified EC supplemented with novobiocin (NmEC) and mEC at 42°C to isolate EHEC O111 by plating methods. On a collaborative study, there were no significant differences between combinations of enrichment in NmEC at 42°C-LAMP assay and enrichment in mEC at 42°C-LAMP assay. The combinations of enrichment in NmEC at 42°C-direct plating and enrichment in NmEC at 42°C-IMS-plating were superior to combinations of enrichment in mEC at 42°C-direct plating and enrichment in mEC at 42°C-IMS-plating ($p < 0.05$). There were no significant differences among the six different agar media by the direct plating and IMS-plating methods. As a result, it was suggested that the following methods are adequate for detection of EHEC O111 in beef: combinations of enrichment in NmEC at 42°C, and direct plating and IMS-plating methods, or LAMP assay as a screening assay to detect VT gene followed by direct plating and IMS-plating methods.

Keywords: enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111, beef, LAMP assay, direct plating method, IMS-plating method

1. はじめに

平成23年4月に富山県等において焼肉チェーン店でユッケ等を食して発生した腸管出血性大腸菌 O111 (EHEC O111) による食中毒事件では、5月27日16時現

在、有症者169人、そのうち4人が死亡する大きな被害がみられた¹⁾。腸管出血性大腸菌の主な病原因子であるベロ毒素 (VT) の産生またベロ毒素遺伝子の保有が本菌の重要な特徴であり、また本菌には多数の血清型があることが報告されている²⁾。国立感染症研究所病原微生物検出情報によると、我が国で腸管出血性大腸菌による食中毒を含めた感染症患者の主な血清群は、O157およびO26であるが、O111も例年比較的多く²⁾、2010年は36例が報告されている。2011年5月の時点で、厚生労働省が示している食品からの腸管出血性大腸菌の検出法は、血清群 O157および O26のみであり³⁾、食中毒調査や汚染実態調査等において、食品からの EHEC O111 の検出法、特に食肉を対象とした方法について多機関での検討を行い適切な方法を示すことが必要とされた。また、適

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yukiko Hara-Kudo; Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel & Fax: +81-3-3-3700-9497; E-mail: ykudo@nihs.go.jp

^{*1} Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

^{*2} Saitama Institute of Public Health

^{*3} Yokohama Quarantine Station, Center for Inspection of Imported Foods & Infectious Diseases, Yokohama

^{*4} Kobe Quarantine Station, Center for Inspection of Imported Foods & Infectious Diseases, Kobe

切な方法を確立することによって、食中毒での原因食品の究明や汚染食品の解明などが効果的に行われるものと考えられる。

近年、EHEC O111に適した新たな分離培地の開発など試験技術の発展が報告されていることから、これらを含め、EHEC O111の検出法について、増菌培養法および分離培養法の検討を早急に行うことが求められた。本研究では、対象食品をユッケ等に使用される牛肉とし、増菌培養法、分離培養法および遺伝子検査法について、単一機関での評価を行った後に多機関評価を行った。

2. 方法

2-1 単一機関での評価

菌株：EHEC O111 2株（菌株番号 ESC4：VT1型およびVT2型陽性、菌株番号富山110512：VT2型陽性）を試験に供した。

検体作製：市販牛肉（国産）を無菌的に細断し、25gずつストマッカー袋に分配した。各菌株をトリプトソイブイオン（TSB：オキシド）10mlにて36℃18時間培養後、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で 10^7 希釈した。 10^7 希釈菌液を接種菌液とし、0.2mlをストマッカー袋に分配した牛肉検体に接種した。ストマッカー袋の外から手

で良く菌液と検体を馴染ませ、これを菌接種検体とした。また、接種菌数を確認するために、 10^7 希釈菌液を0.2mlずつトリプトソイ寒天培地（TSA：オキシド）10枚に塗抹し36±1℃で24時間培養してコロニー数を測定した。

増菌培養：各株ごとに2検体ずつに225mlのmodified EC培地（mEC培地：オキシド）またはノボビオン加mEC培地（NmEC培地：栄研化学）を加え、1分間のストマッカー処理を行った。mEC培地を加えた検体は42±1℃または36±1℃で、NmEC培地を加えた検体は42±1℃で22時間培養した。

Loop-mediated amplification（LAMP）法：増菌培養液から、アルカリ熱抽出法で調製したDNA抽出液を鋳型DNAとしてLoopamp腸管出血性大腸菌検出試薬キット（栄研化学）を用いて、ベロ毒素遺伝子を検出した。操作法はキットの取扱説明書に従った。また、リアルタイム濁度検出には、Loopampリアルタイム濁度測定装置（LA-320C：栄研化学）を用いた。

免疫磁気ビーズ法：免疫磁気ビーズ O111「生研」（デンカ生研）を用い、取扱説明書に従い、1mlの増菌培養液を用いてEHEC O111の濃縮を行った。

塗抹法：増菌培養液10μlおよび免疫磁気ビーズ法による濃縮液20μlをソルビトールマッコンキー（SMAC）寒天培地（オキシド）、セフィキシム・亜テルル酸カリウム（CT）添加SMAC（CT-SMAC）寒天培地（オキシド）、CT添加ソルボスマッコンキー（CT-SBMAC）寒天培地（日水製薬および極東製薬工業）、クロモアガー STEC（関東化学）、XM-EHEC寒天培地（日水製薬）、Vi EHEC寒天培地（栄研化学）およびCIX寒天培地（極東製薬工業）に画線した。36±1℃にて18～24時間培養後、各寒天培地上に生育したコロニーのうち色調などの形態的特長からEHEC O111と思われるコロニーを最大数10コロニーまでを釣菌し、*E.coli* O111-F「生研」（デンカ生研）または病原大腸菌免疫血清 O111（デンカ生研）を用いて、凝集反応を試験した。

2-2 多機関評価

参加機関：厚生労働省検疫所2機関および地方衛生研究所2機関の計4機関において検討した。

菌株：EHEC O111（菌株番号 ESC4）を用いた。

検体作製：VT遺伝子陰性であることが確認された市販牛肉（オーストラリア産）を無菌的に細断し、25gをストマッカー袋に量り採った。菌非接種、低菌数接種、高菌数接種の3種類の菌接種レベルの試料とするための検体を、各24検体作製し、乱数表を用いて無作為に検体番号を付与した。また、各機関でO111株を接種し陽性コ

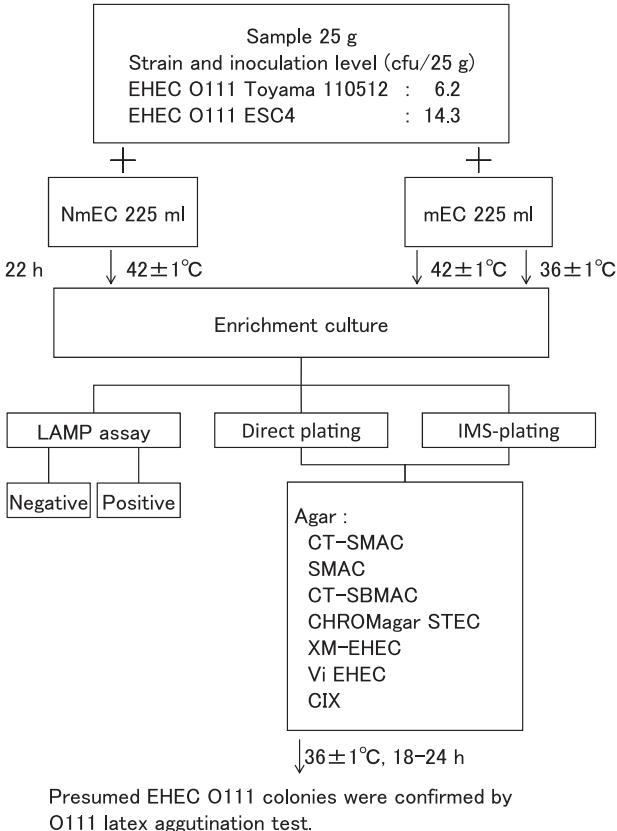


Fig. 1 Schematic overview of the detection of EHEC O111 in beef sample by plating methods and LAMP method on a single-laboratory evaluation.

ントロールとするための菌非接種検体（4 検体）を作製した。接種菌液の作製のために、TSB10ml にて 37℃ で 18 時間培養した菌液を 3 ml および PBS27ml を 50ml 容の三角フラスコに入れ、スターラーで 1 分間混和した。この混合液を 10^{-7} まで 10 倍階段希釈し、さらにこれを 2 倍希釈した。これを接種菌液とし、低菌数用には 0.1 ml、高菌数用には 0.5ml ずつ検体に接種した。袋の外から手で良く菌液と検体を馴染ませ、空気を抜いて上部をヒートシールし、これを菌接種検体とした。また、接種菌数を確認するために、接種菌液を TSA24 枚に 0.1ml ずつ塗抹し、 $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で 24 時間培養してコロニー数を測定した。作製した検体間に小型温度記録計を挟んでバイオセーフティー対応送付容器に入れ、冷蔵下で各機関へ送付した。

陽性検体は、各機関においてトリプトソイ斜面培地にて $36 \pm 1^\circ\text{C}$ にて 18~20 時間培養した EHEC O111（菌株番号 ESC 4）のコロニーの一部を白金線にて生理食塩水 1 ml に浮遊し、これを生理食塩水にて 10 から 100 倍希釈した 0.1ml を陽性用検体に接種して作製された（約 $10^3 \sim 10^4$ cfu/25g）。袋の外から手で良く菌液と検体を馴染ませ、これを上記検体と同様に mEC 培地 225ml にて増菌培養した。また、実際の接種菌数の確認のため接種菌液をさらに 100 倍希釈し、その 0.1ml を 10 枚の TSA 培

地に塗抹した。培養後、生育したコロニー数から接種菌数を算出した。

増菌培養：各菌数レベルの検体について、NmEC 培地および mEC 培地の各増菌培地について 3 検体ずつ 225 ml の増菌培地を加え、1 分間のストマッカー処理を行い、 $42 \pm 1^\circ\text{C}$ で 22 時間培養した。

LAMP 法、免疫磁気ビーズ法および塗抹法：単一機関評価と同様の手法によって、LAMP 法、免疫磁気ビーズ法および塗抹法を行った。寒天培地には、CT-SMAC 寒天培地、CT-SBMAC 寒天培地、CIX 寒天培地、クロモアガー STEC、XM-EHEC 寒天培地および Vi EHEC 寒天培地を使用し、各種培地につき 2 枚ずつに塗抹した。

統計解析：試験結果を集計し、検出方法別に感度及び特異性を算出した。その後、統計解析ソフト Stat View（ヒューリンクス）を用い、Student-Newman-Keuls 法による統計学的解析を行った。

3. 結果

3-1 単一機関評価

検体（25g）への接種菌数は、ESC 4 株が 14.3cfu、富山 110512 株が 6.2cfu であった。

LAMP 法における感度および特異性は 3 つの増菌方法のいずれの増菌培養によっても 1.000（4/4）であった（Table 1）。直接塗抹法では、感度は、 42°C での NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養では全 7 種類の寒天培地について 1.000（4/4）であったが、 36°C での mEC 培地による増菌培養では、EHEC O111 が検出できない寒天培地が認められ、4 検体すべての寒天培地から EHEC O111 が検出されたのは CIX 寒天培地および CT-SMAC 寒天培地のみであった（Table 1）。クロモアガー STEC、XM-EHEC 寒天培地および CT-SBMAC 寒天培地では、いずれの検体からも EHEC O111 が検出されなかった。特異性は、いずれの増菌培養および寒天培地によっても 1.000（4/4）であった。

免疫磁気ビーズ塗抹法では、感度は、 42°C での NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養では全種類の寒天培地について 1.000（4/4）であったが（Table 1）、 36°C での mEC 培地による増菌培養では、4 検体すべての寒天培地から EHEC O111 が検出されたのは CIX 寒天培地、SMAC 寒天培地および CT-SMAC 寒天培地のみであった。それ以外の寒天培地の感度は直接塗抹法より免疫磁気ビーズ塗抹法で検出率が高い結果であった。特異性は、いずれの増菌培養および寒天培地によっても 1.000（4/4）であった。また、コロニー分離において CT-SBMAC 寒天培地は集落の鑑別が難しく O111 と疑われるコロニーが多い傾向であった。

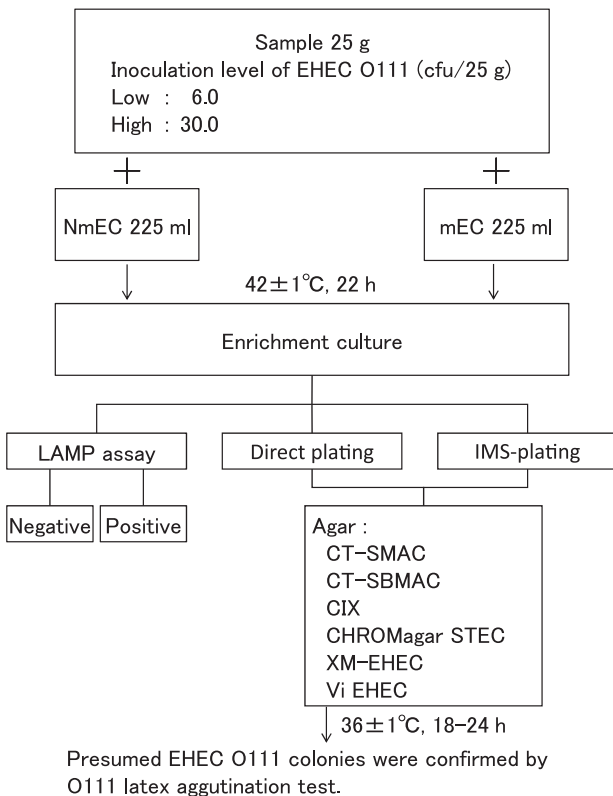


Fig. 2 Schematic overview of the detection of EHEC O111 in beef sample by plating methods and LAMP method on a collaborative study.

Table 1 Sensitivity and specificity of detection methods for EHEC O111^a on a single-laboratory evaluation

Method	Sensitivity			Specificity		
	NmEC(42°C) ^b	mEC(42°C)	mEC(36°C)	NmEC(42°C)	mEC(42°C)	mEC(36°C)
LAMP assay	1.00(4/4) ^c	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4) ^d	1.00(4/4)	1.00(4/4)
Direct plating						
CIX	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
CHROMagar STEC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.00(0/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
XM-EHEC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.00(0/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
Vi-EHEC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.25(1/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
SMAC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.75(3/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
CT-SMAC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
CT-SBMAC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.00(0/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
IMS-plating						
CIX	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
CHROMagar STEC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.50(2/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
XM-EHEC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.75(3/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
Vi-EHEC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.50(2/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
SMAC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
CT-SMAC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)
CT-SBMAC	1.00(4/4)	1.00(4/4)	0.75(3/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)	1.00(4/4)

^a Inoculation level: Toyama110512 strain: 6.2 CFU/25g, ESC4 strain: 14.3 CFU/25g.

^b Enrichment broth (temperature).

^c Number of positive samples/number of samples inoculated with EHEC O111 (each strain was inoculated in two samples).

^d Number of negative samples/number of samples uninoculated with EHEC O111.

Table 2 Sensitivity and specificity of detection methods for EHEC O111 on a collaborative study

Method	Sensitivity				Specificity	
	NmEC(42°C) ^a		mEC(42°C)		NmEC(42°C)	mEC(42°C)
	Low level ^b	High level ^b	Low level	High level		
LAMP assay	0.917(11/12) ^c	1.000(12/12)	0.917(11/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12) ^c	1.000(12/12)
Direct plating						
CIX	0.917(11/12) ^d	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.750(9/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
CHROMagar STEC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
XM-EHEC	0.833(10/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
Vi-EHEC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
CT-SMAC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
CT-SBMAC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.833(10/12)	0.750(9/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
IMS-plating						
CIX	0.917(11/12) ^d	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
CHROMagar STEC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
XM-EHEC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.917(11/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
Vi-EHEC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.917(11/12)	0.917(11/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
CT-SMAC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.833(10/12)	0.833(10/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)
CT-SBMAC	0.917(11/12)	1.000(12/12)	0.833(10/12)	0.750(9/12)	1.000(12/12)	1.000(12/12)

^a Enrichment broth (temperature).

^b Low level: 6.0 CFU/25g, high level: 30.0 CFU/25g.

^c Number of positive samples/number of samples inoculated with EHEC O111.

^d There were significant difference betw agars at low and high inoculation levels.

3-2 多機関評価

検体 (25g) への低菌数接種菌数は6.0cfu, 高菌数接種菌数は30.0cfuであった。

検体の輸送時の温度は, 梱包後に速やかに下がり, ほぼ0-5℃に保たれて配送された。到着後, 梱包された

まま試験開始まで保管され, 梱包から約24時間後に開梱し増菌培養された。培養開始後約2時間で検体は41.5℃に到達し増菌温度は41.5-42.5℃であった。また, 陽性用検体への接種菌数は検体あたり約10⁴cfuであった。陽性検体の結果は, いずれの機関においても, LAMP

Table 3 The numbers of non-*E.coli* O111 colonies with similar morphological characteristics to EHEC O111 on medium from samples uninoculated with EHEC O111

Enrichment ^a	Plating method	Medium					
		CIX	CHROMagar STEC	XM-EHEC	Vi EHEC	CT-SMAC	CT-SBMAC
NmEC	Direct plating	25 ^b	6	6	13	25	24
	IMS-plating	30	12	14	22	33	24
mEC	Direct plating	25	18	7	12	31	24
	IMS-plating	28	12	2	12	24	18

^a Enriched at 42°C.

^b The numbers of non-*E.coli* O111 colonies but suspected as EHEC O111.

法、直接塗抹法および免疫磁気ビーズ塗抹法において陽性であった。

LAMP 法における感度は、低菌数接種検体での NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養は 0.917 (11/12) であったが、高菌数接種検体での NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養は 1.000 (12/12) であった (Table 2)。また、特異性は NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養において 1.000 (12/12) であった。

直接塗抹法において、感度は高菌数接種検体での NmEC 培地による増菌培養ではすべての寒天培地について 1.000 (12/12) であったが、低菌数接種検体での NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養では、0.833 (10/12) から 0.917 (11/12) を示した (Table 2)。また、LAMP 法によってベロ毒素遺伝子が検出された検体でも、寒天培地の種類によって陰性となるものが認められた。高菌数接種検体での mEC 培地による増菌培養では、最も感度が低かったのは CIX 寒天培地と CT-SBMAC 寒天培地の 0.750 (9/12) であり、それ以外の寒天培地は 0.833 (10/12) であった。また、特異性は NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養において 1.000 (12/12) であった。

免疫磁気ビーズ塗抹法において、低菌数接種検体での NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養では、0.833 (10/12) から 0.917 (11/12) を示した。高菌数接種検体では NmEC 培地による増菌培養における感度は直接塗抹法と同様にすべての寒天培地について 1.000 (12/12) であった (Table 2)。一方、mEC 培地による増菌培養では、最も感度が低かったのは CT-SBMAC 寒天培地の 0.750 (9/12) であり、それ以外の培地は 0.750 (9/12) から 0.917 (11/12) であった。特異性は NmEC 培地および mEC 培地による増菌培養において 1.000 (12/12) であった。

Student-Newman-Keuls 法による統計学的解析を低菌数および高菌数接種検体での結果を総合して行ったところ、NmEC 培地および mEC 培地の培地の違いによる検出率の比較では、LAMP 法において増菌培地の種類に

よる検出結果に有意差はなかったが、直接塗抹法 (寒天培地全種での結果を総合) および免疫磁気ビーズ塗抹法 (寒天培地全種での結果を総合) においては mEC 培地より NmEC 培地での増菌培養法が有意に高かった ($p < 0.05$) (Table 2)。また、LAMP 法、直接塗抹法 (寒天培地全種での結果を総合) および免疫磁気ビーズ塗抹法 (寒天培地全種での結果を総合) での検出結果の比較では、いずれの増菌培地を使用した場合にも有意差はなかった。さらに、寒天培地の種類による検出結果の比較では、増菌培地および塗抹法のいずれの組み合わせにおいても有意差はなかった。

非接種検体での EHEC O111 と疑われたが O111 の凝集試験で否定されたコロニーの数については (Table 3)、NmEC 増菌培養後の直接塗抹法による分離時はクロモアガー STEC および XM-EHEC 寒天培地が同数で最も少なく、NmEC 増菌培養後の免疫磁気ビーズ塗抹法による分離時はクロモアガー STEC が最も少なかったが、mEC 増菌培養後の直接塗抹法および免疫磁気ビーズ塗抹法による分離時は、XM-EHEC 寒天培地が最も少なかった。寒天培地ごとに合計すると、XM-EHEC 寒天培地が最も少なく、次いでクロモアガー STEC、Vi EHEC、CT-SBMAC 寒天培地、CIX 寒天培地、CT-SMAC 寒天培地の順であった。

4. 考察

単一機関評価では、特異性は LAMP 法、直接塗抹法および免疫磁気ビーズ法において、いずれの増菌培養および寒天培地によっても 1.000 であったが、感度は、mEC 培地での 36°C 培養が mEC 培地および NmEC 培地での 42°C 培養よりも、直接塗抹法および免疫磁気ビーズ塗抹法を用いた菌の分離において劣っていた。一方、遺伝子検出法のひとつである LAMP 法ではいずれの増菌培養法においても感度は 1.000 (100%) であったことから、増菌培養液中に EHEC O111 は増殖していた可能性が考えられた。Blais ら⁴⁾によって、NmEC 培地では 37°C よりも 42°C での培養が牛ひき肉の菌叢を抑制し、大腸菌 O157:H7 を良好に増殖させることが報告されてお

り、本研究でも、42℃培養によって競合する細菌の発育が抑制され、EHEC O111の寒天培地上での発育が阻害されにくかったため、鑑別が容易になった可能性が考えられた。また、EHEC O111は、亜テルル酸に対して耐性であることが報告されており⁵⁾、今回もCT-SBMAC寒天培地およびCT-SMAC寒天培地から検出可能であった。今回mEC培地での36℃培養では、クロモアガーSTEC、XM-EHEC寒天培地、Vi EHEC寒天培地、SMAC寒天培地およびCT-SBMAC寒天培地において、直接塗抹法で検出できた検体数よりも、免疫磁気ビーズ塗抹法で検出できた検体数が増加し、免疫磁気ビーズ塗抹法による検出率の上昇の効果が認められた (Table 1)。Fratamicoら⁶⁾はEHEC O111の検出法の検討において、直接塗抹法による検出率が市販の免疫磁気ビーズを用いた塗抹法による検出率を上回り、免疫磁気ビーズの親和力の低さを示唆する報告を行っているが、今回我々はFratamicoらの用いた免疫磁気ビーズとは異なる製造会社の製品を使用しており、上記のような現象は確認されなかった。

以上のことから、牛肉からのEHEC O111の検出にはmEC培地による36℃培養は適さず、NmEC培地およびmEC培地での42℃増菌培養が適していることが確認された。また、免疫磁気ビーズを用いると検出率が向上する傾向が認められた。

多機関評価は、単一機関だけでは得られない、機関ごとの機材や手法などの詳細の差異を含めた評価が得られることから評価結果の信頼性が高い。本研究では4機関ではあったが多機関評価を行った。その結果、NmEC培地での42℃増菌培養によって、LAMP法での感度が低菌数で0.917、高菌数で1.000であった。遺伝子検査法によるNmEC増菌培地からのペロ毒素遺伝子の検出は、牛ひき肉およびアルファルファからEHEC O157およびEHEC O26を分離する際に効果的な方法である⁷⁾と報告されているが、EHEC O111の分離にも有用であることが確認された。また、直接塗抹法および免疫磁気ビーズ塗抹法でのEHEC O111分離結果は、いずれの寒天培地においてもLAMP法のVT遺伝子検出結果とほぼ一致していたが、低菌数接種検体において直接塗抹法で分離できない寒天培地が1種類認められたため、EHEC O111の分離には2種類以上の寒天培地を用いることが必要と考えられた。さらに、NmEC培地での増菌培養では、高菌数接種検体での検出率は低菌数接種検体よりも高い傾向であったが、mEC培地での増菌培養では、逆に低菌数接種検体での検出率は高菌数接種検体よりも高い傾向であった。これはmEC培地中にEHEC O111以外の多数の細菌が増殖し、分離培地上での生育時にEHEC O111に競合し生育を阻害した可能性が考えら

れ、高菌数接種と低菌数接種の差が大きくなかったのではないかと思われる。Auvrayら⁸⁾は、EHEC O111を含むEHECの分離において免疫磁気ビーズ塗抹法で除去できない競合菌があることから選択性の優れる分離培地の必要性を示していたが、EHEC O111分離のために近年に改良された各種寒天培地上でも免疫磁気ビーズ塗抹法を行ってもEHEC O111に類似するコロニーが生育することが今回の検討によって判明した。このことから、増菌培地からのペロ毒素遺伝子検出によってスクリーニングを行った後に直接塗抹法および免疫磁気ビーズ塗抹法を行うことによって、EHEC O111の分離が省力化されると考えられた。加えて、塗抹法によるEHEC O111の分離において、42℃でのNmEC培地での増菌培養はmEC培地での増菌培養よりも有意に優れていることが認められた。42℃での増菌培養がEHEC O111以外の微生物の増殖を抑制し、偽陰性を減少させることはDrysedaleら⁹⁾が報告しているが、NmEC培地での42℃増菌培養法は、mEC培地での42℃増菌培養法よりもさらにノボジオシンによって増菌培地中の競合する細菌の増殖を抑制することによって、寒天培地上の競合する細菌の数を減少させEHEC O111の検出率を上げたと考えられる。しかし、Kankiら¹⁰⁾の報告によると、O157以外のEHECについてカイワレ大根からの検出や冷凍によって損傷した菌の検出の場合にはNmEC培地での42℃増菌培養法は、modified TSBやuniversal pre-enrichment brothでの増菌に比べて劣るとされていることから、牛肉以外の食品や冷凍による損傷菌が存在することが予想される検体では、さらに検討が必要と考えられる。

多機関で比較検討されたEHEC O111の検出方法はこれまでに報告がなかったため、食中毒事例での原因食品究明や汚染流通食品の解明には、各機関が妥当と考える方法によって検出が行われていたが、本研究で得られた有効な検出方法を使用して究明や解明が行われることによって機関ごとの結果が比較できることが考えられる。それによって食中毒の拡大や発生の防止が迅速に行われることが期待される。

本研究の結果から、牛肉からEHEC O111を検出する場合においては、NmEC培地での42℃培養を行い、O111選択分離用寒天培地を用いた直接塗抹法および免疫磁気ビーズ塗抹法によって菌分離を行うか、あるいはペロ毒素遺伝子を標的とした遺伝子検出で陽性となった菌培養液検体について上記の菌分離培養方法で菌分離を行うことが妥当と考えられた。

謝 辞

本研究は厚生労働省食品等試験検査費の助成を受けて実施された。

参考文献

- 1) 飲食チェーン店での腸管出血性大腸菌食中毒の発生について(第15報), 厚生労働省プレスリリース (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001dpi2-att/2r9852000001dpm2.pdf>)
- 2) Infectious Diseases Surveillance Center, National Institute Infectious Diseases, Symptoms associated with EHEC infection, by serotype, 2010, *Infect. Agents Surv. Rep.*, **32**, 127 (2011)
- 3) 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, 平成18年11月2日
- 4) Blais, B. W., Booth, R. A., Phillippe, L. M. and Yamazaki, H.: *J. Food Microbiol.*, **36**, 221-225 (1997)
- 5) Orth, D., Grif, K., Dierich, M. P. and Würzner, R.: *J. Res. Microbiol.*, **158**, 105-111 (2007)
- 6) Fratamico, P. M., Bagi, L. K., Cray, W. C. Jr., Narang, N., Yan, X., Medina, M. and Liu, Y.: *Foodborne Pathog. Dis.*, **8**, 601-607 (2011)
- 7) Hara-Kudo, Y., Konishi, N., Ohtsuka, K., Hiramatsu, R., Tanaka, H., Konuma, H. and Takatori, K.: *Int. J. Food Microbiol.*, **122**, 156-161 (2008)
- 8) Auvray, F., Lecureuil, C., Taché, J., Leclerc, V., Deperrois, V. and Lombard, B.: *Lett. Appl. Microbiol.*, **45**, 646-651 (2007)
- 9) Drysdale, M., MacRae, M., Strachan, N. J. C., Reid, T. M. S. and Ogden, I. D.: *J. Appl. Microbiol.*, **97**, 220-224 (1997)
- 10) Kanki, M., Seto, K., Harada, T., Yonogi, S. and Kumeda, Y.: *Lett. Appl. Microbiol.* **53**, 167-173 (2011)

A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols

Mariko Matsumoto, Tomoaki Harada, Tohru Shibuya^{*1}, Shuichi Hamada^{*2},
Masamitsu Honma and Akihiko Hirose[#]

A chemical category is a group of chemicals whose toxicological properties are expected to be similar or follow a regular pattern as a result of structural similarity. The category approach is beneficial for decreasing in the resource of risk assessment for huge amount of unevaluated existing chemicals, and also in the use of all kinds of animal tests including even *in vivo* genotoxicity tests from a point of view of the animal welfare. The present paper reports the results of *in vivo* micronucleus tests of *o*-*sec*-butylphenol (CAS: 89-72-5) and 2-isopropyl-5-methylphenol (CAS: 89-83-8) and discusses genotoxic potential of seven alkylphenols, *o*-*sec*-butylphenol, 2-isopropyl-5-methylphenol, *p*-*sec*-butylphenol (CAS: 99-71-8), 2-*tert*-butylphenol (CAS: 88-18-6), 2, 4-di-*tert*-butylphenol (CAS: 96-76-4), 4-*tert*-butylphenol (CAS: 98-54-4) and 6-*tert*-butyl-*m*-cresole (CAS: 88-60-8) by the category approach. Based on the negative results of *in vivo* micronucleus tests, it can be concluded that these category chemicals are not likely clastogenic *in vivo*. Further *in vivo* micronucleus assays on untested substances may not be required by using the category approach, but further supporting information such as physicochemical profiles and (Q) SAR predictions may be necessary to strengthen the rationale for the category approach.

Keywords: category approach, alkylphenol, genotoxicity

Introduction

A chemical category is a group of chemicals whose toxicological properties are expected to be similar or follow a regular pattern as a result of structural similarity. A category approach is used in many chemical programmes such as the OECD High Production Volume (HPV) programme¹⁾, the US HPV Challenge programme²⁾ and the EU Existing Substances programme³⁾. The overall data set can allow the estimation of the hazard for the untested endpoints. Data gap filing can be done from one or more tested chemicals to an untested chemical. The category approach is effective for hazard identification and hazard estimation, and it is beneficial for decreasing in the resource of risk assessment for

huge amount of unevaluated existing chemicals, and also in the use of all kinds of animal tests including even *in vivo* genotoxicity tests from a point of view of the animal welfare.

Structurally similar alkylphenols shown in Table 1 are listed in the most recent OECD HPV List of chemicals to be investigated for environment and human health effects⁴⁾ and were selected as target substances for the Safety Examination of Existing Chemicals in Japan in order to obtain reliable information in compliance with the OECD Test Guidelines and in accordance with the principles for GLP⁵⁾. Of these chemicals, 4-*tert*-butylphenol (CAS: 98-54-4) and 6-*tert*-butyl-*m*-cresole (CAS: 88-60-8) were already assessed under the OECD HPV programme⁶⁾. In the OECD HPV programme, screening information data sets (SIDS) for at least two different genotoxic endpoints have been required for the initial assessment⁷⁾, and the Ames assays and *in vitro* chromosome aberration assays for these chemicals were performed.

Table 1 shows summary results of genotoxicity studies of the branched alkylphenols. All the chemicals showed negative results in the Ames assays with and

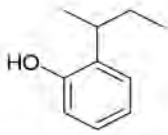
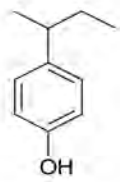
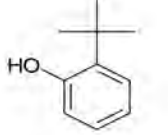
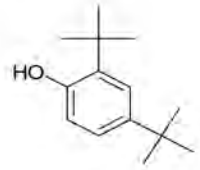
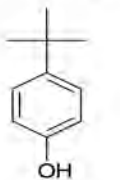
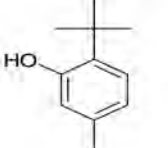
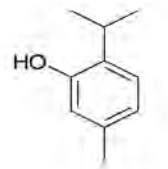
[#] To whom correspondence should be addressed:

Akihiko Hirose; Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9878; Fax: +81-3-3700-1408; E-mail: hirose@nihs.go.jp

^{*1} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, Present address, "Tox21" Laboratory, Japan

^{*2} Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Ibaraki, Japan

Table 1 Summary results of genotoxicity studies of branched alkylphenols conducted under the Safety Examination of Existing Chemicals in Japan

Substance name (CAS No.)	Structure	S9	Ames	In vitro Chromosome Aberration		In vivo micronucleus
<i>o</i> - <i>sec</i> -Butylphenol (89-72-5)		w/o with	- -	[C] ^{a)} + +	[P] ^{b)} - -	[current study]
<i>p</i> - <i>sec</i> -Butylphenol (99-71-8)		w/o with	- -	± ±	- -	
2- <i>tert</i> -Butylphenol (88-18-6)		w/o with	- -	- +	- +	- ^{e)}
2,4-di- <i>tert</i> -Butylphenol (96-76-4)		w/o with	- -	- +	- -	
4- <i>tert</i> -Butylphenol ^{c)} (98-54-4)		w/o with	- -	- +	+ +	-
6- <i>tert</i> -Butyl- <i>m</i> -cresole ^{c)} (88-60-8)		w/o with	- -	- +	- -	- ^{d)}
2-Isopropyl-5-methylphenol (89-83-8)		w/o with	- -	- +	- -	[current study]

^{a)} [C] : Clastogenicity ; ^{b)} [P] : Polyploidy ; ^{c)} The initial assessment of the chemical was already assessed under the OECD HPV programme ;

^{d)} The in vivo micronucleus test was carried out by the Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan. ; ^{e)} The result from the German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Alstoffe: BUA)²¹⁾

without metabolic activation. On the other hand, an equivocal result on *p*-*sec*-butylphenol (CAS: 99-71-8) and positive results on the other six chemicals were observed for clastogenicity in the *in vitro* chromosome aberration assays with and/or without metabolic activation. Polyploidy was also observed for 2-*tert*-butylphenol

(CAS: 88-18-6) and 4-*tert*-butylphenol with and/or without metabolic activation. However, *in vivo* micronucleus tests on 4-*tert*-butylphenol (not publically available) and 6-*tert*-butyl-*m*-cresole⁶⁾ showed negative results, and these findings seem to suggest that these branched alkylphenols can be non-genotoxic *in vivo* although *in*

in vitro genotoxicity is equivocal.

These branched alkylphenols are widely used as antioxidants in rubbers, plastics, foods and oils to inhibit or slow oxidative process, and they are also used as intermediates for synthesis of resins, plasticizers, surface-active agents, perfumes and other products⁸⁾. Consumer exposure to these branched alkylphenols can occur through the use of products containing these chemicals. The similarities in structure, use and *in vitro* genotoxicity seem to support grouping these chemicals into one category. To ascertain robustness of the chemical category of these branched alkylphenols on genotoxicity, additional *in vivo* micronucleus tests were assessed on 2-isopropyl-5-methylphenol (CAS: 89-83-8) as a target of isopropyl substitutions and *o*-sec-butylphenol (CAS: 89-72-5) as a target of *sec*-butyl substitutions. The present paper reports the results of *in vivo* micronucleus tests of 2-isopropyl-5-methylphenol and *o*-sec-butylphenol and discusses genotoxic potential of these chemicals by the category approach.

Materials and Methods

In vivo micronucleus test in mouse bone marrow

The test was performed according to the Guideline for Screening Mutagenicity Testing of Chemicals, Japan and OECD TG 474⁹⁾ and in compliance with GLP requirements⁵⁾. 2-Isopropyl-5-methylphenol (Purity > 98%; Lot No. CAN1119) was obtained from Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan and cyclophosphamide (CAS No. 50-18-0; Lot No. 73H0846) obtained from Sigma Chemical Co. was used as a positive control. Crj: BDF1 mice, 8-weeks of age, from Charles River Laboratories, Japan were used after more than 1 week acclimatization. Mice were housed in a temperature- and humidity-controlled room (23 ± 1°C; 55 ± 5%) with a light-dark (12 h-12 h) cycle. In a dose finding study, 5 male and 5 female mice were singly given 2-isopropyl-5-methylphenol by gavage at 500, 750, 1000, 1250, 1750 or 2000 mg/kg bw, in which deaths were observed at 1500 and 1750 mg/kg bw in females while no death was observed in males for four days (data not shown). Subsequently, a single dose of 2-isopropyl-5-methylphenol at 1500-2000 mg/kg bw caused deaths in males in a preliminary study (data not shown); therefore, 1250 mg/kg bw was set as the highest dose in the main test. Sampling time was set at 24 h after administration according to the preliminary study, in which no differ-

ences were observed in a sampling time of 24, 48, or 72 h.

Mice (5/sex/dose) were received single oral gavage administration of 2-isopropyl-5-methylphenol at 0 (control: olive oil), 156.3, 312.5, 625, or 1250 mg/kg bw. Positive control mice (5/sex) received single oral doses of cyclophosphamide at 50 mg/kg bw. All groups of mice were killed 24 h after treatment. Bone marrow samples were prepared according to the method of Schmid^{10,11)} for the control, 312.5, 625, or 1250 mg/kg bw groups. Samples were stained with 0.04 mg/mL acridine orange. According to the method of Hayashi et al.¹²⁾, the incidence of micronuclei was determined. Two thousand polychromatic erythrocytes (PCE) for each animal were observed for the incidence of micronucleated erythrocytes, and the proportion of PCE among the total erythrocyte population was also determined from a sample of 500 total erythrocytes for each animal.

Data were analyzed using the Fisher's exact test with Bonferroni correction for group mean comparisons¹³⁾. Dose-dependent increases of the number of micronucleated polychromatic erythrocyte per total number of PCE (MNPCE) was detected using the Cochran-Armitage test¹⁴⁾. Proportion of PCE among the total erythrocyte population was analyzed by the t-test with Bonferroni correction.

In vivo micronucleus test in rat bone marrow

The test was performed according to OECD TG 474⁹⁾ and Guideline for Genotoxicity Tests on Drugs¹⁵⁾, and in compliance with GLP requirements⁵⁾. *o*-sec-Butylphenol (Purity 99.15%) was obtained from Honshu Chemical Industry, Japan and cyclophosphamide monohydrate (CAS No. 6055-199-2; Lot No. 036K1225) obtained from Sigma-Aldrich Co. was used as a positive control. Crl: CD (SD) rats, 7-weeks of age, from Charles River Laboratories, Japan were used after one week of acclimatization. Rats were housed in a temperature- and humidity-controlled room (21.8-22.9°C; 46.6-62.2%) with a light-dark (12 h-12 h) cycle. The animals were given commercial food and water *ad libitum*. In a dose finding study, 3 male and 3 female rats were given *o*-sec-butylphenol by gavage at 150, 300, 600, 1200 mg/kg bw once a day for two days (24 h interval), in which deaths were observed at 1200 mg/kg bw/day and clinical changes were observed at 600 mg/kg bw/day in both sex (data not shown). Therefore, 600 mg/kg bw was set as the highest dose.

Table 2 Results of the micronucleus test in mice after gavage dose of 2-isopropyl-5-methylphenol (CAS: 89-83-8)

Dose	Number of mice	MNPCE (%) ^{a)}	PCE/ (PCE+NCE) (%) ^{b)}
<i>Male</i>			
0 mg/kg (Solvent control: olive oil)	5	0.12 ± 0.08 ^{c)}	48.6 ± 8.6
312.5 mg/kg	5	0.20 ± 0.10	55.7 ± 5.4
625 mg/kg	5	0.19 ± 0.16	48.2 ± 12.3
1250 mg/kg	5	0.15 ± 0.12	53.6 ± 10.5
50 mg/kg (Positive control: CP)	5	1.57 ± 0.70*	45.6 ± 13.1
<i>Female</i>			
0 mg/kg (Solvent control: olive oil)	5	0.17 ± 0.14	63.8 ± 4.8
312.5 mg/kg	5	0.14 ± 0.07	60.6 ± 8.0
625 mg/kg	5	0.15 ± 0.09	62.8 ± 4.8
1250 mg/kg	5	0.11 ± 0.04	64.2 ± 8.2
50 mg/kg (Positive control: CP)	5	1.43 ± 0.35*	54.9 ± 6.2

PCE: Polychromatic erythrocyte, MNPCE: Micronucleated PCE, NCE: Normochromatic erythrocyte, CP: Cyclophosphamide

*: Significantly different from the solvent control (P<0.01)

^{a)}: Number of micronucleated polychromatic erythrocytes/ total number of polychromatic erythrocytes observed.

^{b)}: Number of polychromatic erythrocytes/ total number of erythrocytes observed.

^{c)}: Values are given as mean ± S. D.

All rats were weighed prior to dosing and preparation of bone marrow samples. Clinical signs of toxicity were observed at 1 and 3 h after treatment, and prior to dosing and preparation of bone marrow samples. Rats (5/sex/dose) were received oral gavage administration of *o*-sec-butylphenol twice with 24 h intervals at 0 (control: corn oil), 75, 150, 300 or 600 mg/kg bw. Positive control rats (5/sex) received two oral doses of cyclophosphamide (24 h intervals) at 20 mg/kg bw/day.

All groups of rats were killed 24 h after last treatment. One femur was removed from each rat, and bone marrow cells were flushed out with 10% neutral buffer formalin. Excess serum was removed by centrifugation. Bone marrow samples were stained with 0.05 w/v% acridine orange. According to the method of Hayashi et al.¹²⁾, the incidence of micronuclei was determined. Two thousand PCE for each animal were observed for the incidence of micronucleated erythrocytes, and the proportion of PCE among the total erythrocyte population was also determined from a sample of 1000 total erythrocytes for each animal.

Data were analyzed using the Kastenbaum and Bowman's method¹⁶⁾ for group mean comparisons. Dose-dependent increases of the MNPCE were detected using the Cochran-Armitage test¹⁷⁾. Body weight and proportion of PCE among the total erythrocyte population were analyzed by the MiTOX® (Mitsui Engineering & Shipbuilding Co., Ltd).

Results

In vivo micronucleus test in mouse bone marrow after gavage dose

Table 2 shows a result of the micronucleus test in mice after gavage doses of 2-isopropyl-5-methylphenol. There were no deaths at any doses of 2-isopropyl-5-methylphenol although signs of toxicity were observed at 1250 mg/kg bw. A frequency of MNPCE was not significantly increased in males and females up to the dose of 1250 mg/kg bw while a frequency of MNPCE was significantly increased in the positive controls in both sexes. Proportion of PCE among the total erythrocyte populations was not changed in any dosing groups.

In vivo micronucleus test in rat bone marrow after gavage dose

Table 3 shows a result of the micronucleus test in rats after gavage doses of *o*-sec-butylphenol. One male showed diarrhea, and two males showed ataxic gait and a decrease in locomotor activity at 600 mg/kg bw/day. Four females showed ataxic gait and three of them also showed a decrease in locomotor activity at 600 mg/kg bw/day. One female in the 300 mg/kg bw/day group died before the sampling due to the incorrect administration. Body weights were not statistically changed in both sexes at any doses. A frequency of MNPCE was not changed in females at any doses. On the other hand, gavage dose of *o*-sec-butylphenol significantly increased a frequency of MNPCE compared to the solvent control

Table 3 Results of the micronucleus test in rats after gavage dose of *o*-*sec*-butylphenol (CAS: 89-72-5)

Dose	Number of mice	MNPCE (%) ^{a)}	PCE/(PCE+NCE) (%) ^{b)}
<i>Male</i>			
0 mg/kg (Solvent control: corn oil)	5	0.06 ± 0.08 ^{c)}	51.0 ± 5.2
150 mg/kg	5	0.10 ± 0.05	54.7 ± 3.4
300 mg/kg	5	0.14 ± 0.09	52.9 ± 5.1
600 mg/kg	5	0.20 ± 0.05 ^{*d)}	56.6 ± 1.4
20 mg/kg (Positive control: CP)	5	5.45 ± 1.25 [*]	44.7 ± 5.1
<i>Female</i>			
0 mg/kg (Solvent control: corn oil)	5	0.11 ± 0.05	55.0 ± 5.7
150 mg/kg	5	0.13 ± 0.08	57.0 ± 3.5
300 mg/kg	4 ^{e)}	0.10 ± 0.07	53.8 ± 5.8
600 mg/kg	5	0.11 ± 0.04	52.7 ± 3.0
20 mg/kg (Positive control: CP)	5	3.19 ± 1.30 [*]	25.8 ± 4.0 [*]

PCE: Polychromatic erythrocytes, MNPCE: Micronucleated PCE, NCE: Normochromatic erythrocyte, CP: Cyclophosphamide

*: Significantly different from the solvent control (P<0.05)

^{a)}: Number of micronucleated polychromatic erythrocytes/ total number of polychromatic erythrocytes observed.

^{b)}: Number of polychromatic erythrocytes/ total number of erythrocytes observed.

^{c)}: Values are given as mean ± S. D.

^{d)}: The frequency of MNPCE (0.20±0.05%) was within background control data from 2001 to 2007 of the laboratory (Mean ± 3SD=0.13 ± 0.24%; n=449).

^{e)}: One female in the 300 mg/kg bw/day group died before the sampling due to the incorrect administration.

at 600 mg/kg bw/day in males. Proportion of PCE among the total erythrocyte populations was not changed.

Discussion

Equivocal results on *in vitro* genotoxicity of branched alkylphenols were obtained in the previous studies. Müller and Sofuni¹⁸⁾ indicated that some chemicals produce chromosome aberration *in vitro* but do not produce positive results in Ames assays. The clastogenic response of such chemicals is often associated with high cytotoxicity¹⁹⁾, high osmolality and pH extremes²⁰⁾. There are also chemicals that show positive results in the *in vitro* chromosome aberration tests but negative in the rodent micronucleus tests. The numerical proportions of positive results in the Ames assays, *in vitro* chromosome aberration assays and *in vivo* micronucleus assays were reported to be 7.7% (23/298), 28.9% (77/266) and 6.7% (19/283), respectively in pharmaceutical chemicals¹⁸⁾. To ascertain if genotoxic potential of branched alkylphenols can be expressed in animals, additional *in vivo* micronucleus tests were performed on 2-isopropyl-5-methylphenol and *o*-*sec*-butylphenol.

After gavage doses of 2-isopropyl-5-methylphenol, a frequency of MNPCE was not significantly increased in males and females up to 1250 mg/kg bw while a frequency of MNPCE was significantly increased in the

positive controls in both sexes. Proportion of PCE among the total erythrocyte populations was not changed; indicating inhibition of bone marrow cell proliferation was not induced under the test conditions. These results indicate that 2-isopropyl-5-methylphenol does not induce genotoxic effects *in vivo*.

After gavage doses of *o*-*sec*-butylphenol, a frequency of MNPCE was not changed in females at any doses. In contrast, dose of *o*-*sec*-butylphenol significantly increased a frequency of MNPCE compared to the solvent control at 600 mg/kg bw/day in males. However, the frequency of MNPCE (0.20±0.05%) was within background control data from 2001 to 2007 of the laboratory (Mean ± 3SD=0.13 ± 0.24%; n=449). Therefore, the increase in MNPCE was considered to be due to low MNPCE in the control group. Proportion of PCE among the total erythrocyte populations was not changed; indicating inhibition of bone marrow cell proliferation was not induced under the test conditions. These results indicate that *o*-*sec*-butylphenol does not induce genotoxic effects *in vivo*.

The previous assessments under the HPV programme also showed that gavage doses of 6-*tert*-butyl-m-cresole up to 125 mg/kg bw, the maximum tolerated dose, did not induce micronucleus in bone marrow cells nor suppress their proliferation in ICR mice⁶⁾, and 4-*tert*-butylphenol did not induce micronucleus in bone

Table 4 The category approach on genotoxicity of alkylphenols

Substance name	Molecular weight	Log Kow ^{a)}	Ames	In vitro Chromosome Aberration	In vivo micronucleus
<i>o</i> -sec-Butylphenol	150.22	3.27	negative	positive	negative (current study)
<i>p</i> -sec-Butylphenol	150.22	3.08	negative	equivocal	negative (read across)
2- <i>tert</i> -Butylphenol	150.22	3.31	negative	positive	negative ^{b)}
2, 4-di- <i>tert</i> -Butylphenol	206.32	5.19	negative	positive	negative (read across)
4- <i>tert</i> -Butylphenol	150.22	2.4-3.4	negative	positive	negative
6- <i>tert</i> -Butyl- <i>m</i> -cresole	164.24	4.11	negative	positive	negative ^{c)}
2-Isopropyl-5-methylphenol	150.22	3.3	negative	positive	negative (current study)

^{a)}Data from NITE (2010)³¹ and OECD (2010)⁶⁾.

^{b)}Data from BUA (2003)²¹⁾.

^{c)}Data from OECD (2010)⁶⁾.

marrow cells nor suppress their proliferation at up to the maximum tolerated dose of 50 mg/kg bw in ICR mice (not publically available). In addition, the German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Alstoffe: BUA) also stated that 2-*tert*-butylphenol does not induce any micronuclei in the bone marrow of mice at toxic dosages *in vivo*, while it is non-mutagenic in bacteria but is clastogenic *in vitro* in mammalian cells²¹⁾.

There are numerous reasons why activity shown *in vitro* may not be observed *in vivo*; for example, lack of absorption, inability of the active metabolite to reach DNA, rapid detoxication and elimination²²⁾. There are only a few data available on toxicokinetics for the whole body of these branched alkylphenols, but no direct information in the target cells of bone marrow. 4-*tert*-Butylphenol was rapidly excreted as glucouronide and sulfate conjugates in urine and feces in rats^{23,24)}. In workers handling 4-*tert*-butylphenol, most of the chemical was excreted within 24 hours, and metabolites in the urine was correlated with exposure levels of the chemical²⁵⁾. 2-Isopropyl-5-methylphenol is readily absorbed from the intestine and excreted rapidly as glucouronide and sulfate conjugates in humans, dogs, rabbits and rats²⁶⁻²⁸⁾. After a single dose of 2-isopropyl-5-methylphenol, peak plasma concentrations were reached after 2 hours and eliminations half-life was 10.2 hours in humans. Sulphate and glucronide conjugates of 2-isopropyl-5-methylphenol, but not free 2-isopropyl-5-methylphenol, were corrected in urine.

The physicochemical properties and chemical structure can be used to make some predictions regarding

the ADME of substances. A range of Log Kow of these category chemicals is 2.4-5.19 (Table 4), which suggests that the substances could readily absorbed and distributed in physiological fluids²⁹⁾. The alkylphenols are expected to have slightly higher acid dissociation constants (pKa) than phenol (pKa 10.0 at 25°C); therefore, will not be ionized significantly at physiological pH's³⁰⁾. Alkylphenols which contains phenol moieties are likely to undergo Phase II conjugation and systemic exposure to unchanged substance may be limited²⁹⁾. Based on available data, the rapid conjugation and excretion of these chemicals may explain why genotoxicity was not observed *in vivo* although *in vitro* clastogenicity was increased with S9 mix. However, there is a possibility that active metabolites did not reach the target cells of born marrow at high concentration and could react to chromosomes in hepatic cells. An *in vivo* genotoxic assay for hepatic cells may be useful for further evaluation.

In the present paper, we showed that 2-isopropyl-5-methylphenol and *o*-sec-butylphenol were not clastogenic *in vivo* under the test conditions, and existing data also showed that 6-*tert*-butyl-*m*-cresole, 4-*tert*-butylphenol and 2-*tert*-butylphenol were not clastogenic *in vivo*^{6,21)}. Based on the weight of evidence, it can be concluded that these branched alkylphenols are not genotoxic *in vivo* (Table 4). The use of the category approach is useful to identify common or trend properties of members of the category and to use measured data to similar untested chemicals without further testing to fill data gap. In conclusion, further *in vivo* micronucleus assays on *p*-sec-butylphenol and 2,4-di-*tert*-butylphenol may not be required by using the category approach, but further supporting information such as physicochemical profiles and (Q)

SAR predictions may be necessary to strengthen the rationale for the category approach.

Acknowledgements

The studies were supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The *in vivo* micronucleus tests were performed at the Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, Japan for 2-isopropyl-5-methylphenol and Mitsubishi Chemical Safety Institute, Japan for *o*-sec-butylphenol.

References

- 1) OECD. MANUAL FOR INVESTIGATION OF HPV CHEMICALS. CHAPTER3: DATA EVALUATION (2005); Available from: <http://www.oecd.org/dataoecd/13/15/36045203.pdf>.
- 2) US EPA. High Production Volume (HPV) Challenge Guidance Documents. (2009); Available from: <http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/general/guidocs.htm>.
- 3) EC. Technical Guidance Document Chapter5 Use Categories. (2009); Available from: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/tgd/>.
- 4) OECD. The 2007 OECD List of High Production Volume Chemicals. (2009); Available from: <http://www.oecd.org/dataoecd/32/9/43947965.pdf>.
- 5) OECD. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 1 (1981)
- 6) OECD. OECD Integrated HPV Database. (2010); Available from: <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>.
- 7) OECD. MANUAL FOR INVESTIGATION OF HPV CHEMICALS. CHAPTER4: INITIAL ASSESSMENT OF DATA (2003); Available from: <http://www.oecd.org/dataoecd/35/38/31179717.pdf>.
- 8) HSDB. Hazardous Substances Data Bank, searched by CAS numbers. (2007); Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
- 9) OECD. OECD Guideline For Testing of Chemicals, No.474, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (adopted 21st July 1997) (1997)
- 10) Schmid, W.: *Mutat. Res.*, **31**, 9-15 (1975)
- 11) Schmid, W., The micronucleus test for cytogenetic analysis, in "Chemical Mutagens", A. Hollaender, Editor, Plenum Press: New York (1976)
- 12) Hayashi, M. Sofuni, T. and Ishidate, M., Jr.: *Mutat. Res.*, **120**, 241-7 (1983)
- 13) Yoshimura, K. and Ohashi, Y., Statistical analysis for toxicology data (Japanese) (1992), Tokyo: Chijin Shokan.
- 14) Yoshimura. Statistical Analysis for Toxicology and Pharmacology (Japanese) (1987), Tokyo: Scientist Inc.
- 15) MHLW. Guideline for Genotoxicity Tests on Drugs (Iyakushin No.1604) (1999)
- 16) Kastenbaum, M. A. and Bowman, K. O.: *Mutat. Res.*, **9**, 527-49 (1970)
- 17) SAS Institute Inc., SAS/ STAT Software: Changes and Enhancements, through Release 6. 11 (1996)
- 18) Müller, L. and Sofuni, T.: *Environ Mol. Mutagen.*, **35**, 202-5 (2000)
- 19) Galloway, S. M.: *Environ Mol. Mutagen.*, **35**, 191-201 (2000)
- 20) Scott, D. Galloway, S. M. Marshall, R. R. Ishidate, M., Jr. Brusick, D. Ashby, J. and Myhr, B. C.: *Mutat. Res.*, **257**, 147-205 (1991)
- 21) BUA. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals (BUA) 2-tert-Butylphenol BUA Report 231. (2003)
- 22) UK COM. Guidance on a Strategy for Testing of Chemicals for Mutagenicity. (2000); Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4005790.
- 23) Koster, H. Halsema, I. Scholtens, E. Knippers, M. and Mulder, G. J.: *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2569-75 (1981)
- 24) Freitag, D. Geyer, H. Kraus, A. Viswanathan, R. Kotzias, D. Attar, A. Klein, W. and Korte, F.: *Ecotoxicol. Environ Saf.*, **6**, 60-81 (1982)
- 25) Norwegian Pollution Control Authority, Summary Risk Assessment Report, P-tert-butylphenol, CAS #: 98-54-4, EINECS#: 202-679-0. (2008)
- 26) Williams, R. T., Detoxication mechanisms, Chapman and Hall: London. pp. 300-301 (1959)
- 27) Austgulen, L. T. Solheim, E. and Scheline, R. R.: *Pharmacol. Toxicol.*, **61**, 98-102 (1987)
- 28) Takada, M. Agata, I. Sakamoto, M. Yagi, N. and Hayashi, N.: *J. Toxicol. Sci.*, **4**, 341-50 (1979)
- 29) OECD. Manual for investigation of HPV chemicals, Chapter5, Annex2: Toxicokinetics considerations.

-
- (2010) ; Available from : <http://www.oecd.org/dataoecd/60/27/1947541.pdf>.
- 30) US EPA. Alkylphenols Category, section one, Development of Categories and Test Plans (HPV Challenge program) (2010)
- 31) NITE. Chemical Risk Information Platform. (2010) ; Available from : <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>.

大型家具からの揮発性有機化合物の放散に関する研究

香川 (田中) 聡子, 古田光子*, 柴辻正喜*, 神野透人#, 西村哲治

Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Large Furniture

Toshiko Tanaka-Kagawa, Mitsuko Furuta*, Masayoshi Shibatsuji*,
Hideto Jinno# and Tetsuji Nishimura

Indoor air pollution by volatile organic compounds (VOCs), which may cause a hazardous influence on human being such as sick building (sick house) syndrome, has become a serious problem. In this study, VOCs emitted from nine pieces of home furniture, three sets of dining tables, three sets of chest of drawers and three sofas, were analyzed as potential sources of indoor air pollution by large chamber test method (JIS A 1911). Based on the emission rates of total VOC (TVOC), the impacts on the indoor TVOC was estimated by the sample model with a volume of 20 m³ and ventilation frequency of 0.5 times/h. The estimated TVOC increment values were exceeded the provisional target value for indoor air (400 µg/m³) in three sets of dining tables, one set of chest of drawer and one sofa. The estimated increment of formaldehyde were exceeded the guideline value (100 µg/m³) in one set of dining table, two sets of chest of drawers and one sofa. These results revealed that VOC emissions from furniture may influence significantly indoor air quality. Also, in this study, to establish the alternative method for large chamber test methods, emission rates from representative three parts of furniture unit were evaluated using the small chamber and emission rate from full-sized furniture was predicted. Emission rates of TVOC and formaldehyde predicted by small chamber test were 3~46% and 6~252% of the data obtained using large chamber test, respectively.

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

1. はじめに

室内空気中の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。このような化学物質に関する安全対策への取り組みとして、化学物質の室内濃度指針値について「シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 (厚生労働省)」の中間報告書¹⁾に基づき、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。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²⁾。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ているが、それらの製品から放散される化学物質の室内空気への負荷については情報が限られている。本研究では、平成19年度に実施した試験によって揮発性有機化合物の放散量が高いことが示された³⁾、ダイニングテーブル、タンス、ソファを試験対象とし、製品間のそれぞれ使用材料の類似した異なる3製品、計9製品について先ず大形チャンバー (5.5 m³) による放散試験を実施し、総揮発性有機化合物 (TVOC) 量、並びに formaldehyde 及び acetaldehyde 等指針値設定物質を含む64物質を定量した。定量対象化合物以外の未同定物質については、デコンポリューション・シミラリティー検索等の解析を実施し、暫定的同定を行った。

* To whom correspondence should be addressed:

Hideto Jinno; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 257; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: jinno@nihs.go.jp

#厚生労働省, Ministry of Health, Labour and Welfare

さらに、多岐にわたる大型家庭用品から放散される化学物質を迅速かつ効率的に把握するための評価法の確立が今後の重要な課題として位置づけられることから、全体からの放散量の把握に加え、上記の製品を素材や加工方法等を考慮して3区分の部品に分割して各部分からの放散量を小形チャンバー法により調査し、その結果から製品個体当たりの放散速度を推計した。

2. 実験方法

2.1 試験試料

試験試料：ダイニングテーブル、タンス、ソファー3種類の大型家具についてそれぞれ3製品、計9製品を調査対象とした。今回の調査では多種多様な家具類を網羅的に試験することが不可能なため、使用材料、形状、色等の類似する製品について、生産国（製造国）の異なる

製品、及びシックハウス対策として、formaldehydeの放散を抑えた家具に貼付される室内環境配慮マーク等の表示のある製品が含まれるように市販品より選定し購入した。本調査で対象とした試料の概要をTable 1に示す。

2.2 放散試験

2.2.1 大形チャンバー法による放散試験

Table 1に示す製品について、5.5 m³チャンバーを使用して大形チャンバー法(JIS A 1911)に準拠して放散試験を実施した。チャンバー内を温度28℃、湿度50%に設定し、換気回数が1時間当たり0.5回になるように純空気を供給した。検体をチャンバー内に設置し24時間後より放散ガスをサンプリングした。アルデヒド類の測定用捕集管としてはGL-Pak mini AERO DNPHを用いた。

Table 1 The specifications for samples investigated in this study

Sample No.	Sample	Product information	Furniture parts tested by small chamber methods	Parts area in the furniture (m ²)
1	Dining Table & Chairs#1	◇ made in China	① top plate (the right side)	0.900
			② top plate (the reverse side)	0.900
			③ seat	0.756
2	Dining Table & Chairs#2	◇ made in China ◇ ≥F☆☆☆	① top plate (the right side)	0.960
			② top plate (the reverse side)	0.960
			③ seat	0.846
3	Dining Table & Chairs#3	◇ made in Japan ◇ Indoor environmentally conscious design	① top plate (the right side)	0.900
			② top plate (the reverse side)	0.900
			③ seat	1.055
4	Chest#1	◇ made in China	① drawer front panel	1.024
			② side panel	0.678
			③ drawer bottom panel	1.610
5	Chest#2	◇ made in Japan	① drawer front panel	1.232
			② side panel	1.246
			③ drawer bottom panel	2.013
6	Chest#3	◇ made in Japan ◇ Indoor environmentally conscious design	① drawer front panel	1.224
			② side panel	1.208
			③ drawer bottom panel	2.336
7	Sofa#1	◇ made in China	① seat	0.505
			② urethane foam	1.224*
			③ bottom	0.719
8	Sofa#2	◇ made in Japan	① seat	0.780
			② urethane foam	1.653*
			③ bottom	0.873
9	Sofa#3	◇ made in Japan ◇ Indoor environmentally conscious design	① seat	0.708
			② urethane foam	1.334*
			③ bottom	0.626

An area of the test piece provided small chamber test methods is 0.044 m².

*The total surface area of seat and bottom

また、VOC測定用としては3層(Tenax TA/Carbograph 1 TD/Carboxen1000)の捕集管 TO-17/2 (Markes) を用いた。尚、アルデヒド類については1000 mL/minの流速で30 Lの放散ガスを、VOCについては100 mL/minの流速で2 Lの放散ガスをサンプリングした。

2.2.2 小形チャンバー法による放散試験

大形チャンバー法による放散試験が終了したサンプルについて、それぞれについて Table 1 に記載した3箇所を切り出して試験片を作成し、20 Lチャンバーを使用して小形チャンバー法 (JIS A 1901) に準拠して放散試験を実施した。大形チャンバー法による放散試験と同様にチャンバー内温度は28℃、湿度は50%に設定し、換気回数が1時間当たり0.5回になるように純空気を供給し、検体をチャンバー内に設置し24時間後より放散ガスをサンプリングした。アルデヒド類の測定用捕集管としてはGL-Pak mini AERO DNPHを、また、VOC測定用としてはTO-17/2 (Markes) を用いた。尚、アルデヒド類については167 mL/minの流速で10 Lの放散ガスを、VOCについては167 mL/minの流速で1 Lの放散ガスをサンプリングした。

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

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

加熱脱着装置付 GC/MS の分析条件

加熱脱離 (島津製作所 (株) 製 TDTS-2010)

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

GC/MS (島津製作所 (株) 製 GC/MS-QP2010)

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

測定対象化合物としては、平成15年度及び平成16年度に国立医薬品食品衛生研究所において実施した「室内空气中の揮発性有機化合物に関する全国調査」の結果より室内空気中で高頻度に検出される化学物質として選定した70種のVOC³⁾のうち、*n*-hexane から *n*-hexadecane の

間の保持時間に溶出される62物質とした。これら物質を2 ng-250 ngの範囲で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³⁾。デコンボリューション解析には AnalyzerPro (SpectralWorks) を使用し、シミラリティー検索のためのマススペクトルライブラリーとして、NIST 05及びFFNSC GC/MS 香料ライブラリー (島津製作所) を用いた。

2.4 高速液体クロマトグラフ (HPLC) によるアルデヒド類の定量

DNPH カートリッジ内のカルボニル化合物 DNPH 誘導体は、アセトニトリルを用いて溶解して脱離させ、Agilent 社製 HPLC (HP-1000) を用いて以下に示した条件で行った。

Column : Inertsil ODS-SP (4.6 mm×250 mm)
Mobile phase : 48:52, acetonitrile : water
Flow rate. : 1.2 mL/min
Detection : UV at 360 nm

2.5 解析

2.5.1 放散速度

大形チャンバー法による測定結果から次式により各検体について単位試料当たりの放散速度を算出した。

<計算式>

$$EFu = C \times n \times V_L \times U^{-1}$$

EFu : 単位試料当たりの放散速度 (μg/unit/h)
C : チャンバー内の VOC の濃度 (μg/m³)
= 測定対象物質の質量 (ng)/空気捕集量 (L)
n : 換気回数 (回/h)
V_L : 大形チャンバーの容積 (m³)
U : 試料の個数 (unit)

小形チャンバー法による測定結果から次式により各検体について単位面積当たりの放散速度を算出した。

<計算式>

$$EFa = C \times n \times V_s \times A_{Test}^{-1}$$

EFa : 単位面積当たりの放散速度 (μg/m²/h)
C : チャンバー内の VOC の濃度 (μg/m³)
= 測定対象物質の質量 (ng)/空気捕集量 (L)
n : 換気回数 (回/h)
V_s : 小形チャンバーの容積 (m³)
A_{Test} : 試験片の面積 (m²)

小形チャンバー法で得られた各部位の放散速度から次式より単位試料当たりの放散速度を推算した。

<計算式>

$$EFu_e = (EFa① \times A_{Parts}① + EFa② \times A_{Parts}② + EFa③ \times A_{Parts}③) \times U^{-1}$$

EFu_e : 単位試料当たりの推算放散速度 (μg/unit/h)

EFa : 単位面積当たりの放散速度 (μg/m²/h)

A_{Parts} : 部位面積 (m²)

U : 試料の個数 (unit)

①, ②, ③はそれぞれ各製品の主要部位

2.5.2 気中濃度増分予測値

大形チャンバー法による試験結果より次式により気中濃度増分値 ΔC (μg/m³) を算出した。

<計算式>

$$\Delta C = (EFu \times U) \times (nR \times VR)^{-1}$$

ΔC : 気中濃度増分予測値 (μg/m³)

EFu : 単位試料当たりの放散速度 (μg/unit/h)

U : 試料の個数 (unit)

nR : 室内空気モデル内の換気回数 (0.5 回/h)

VR : 室内空気モデル内の体積 (20 m³)

3. 結果と考察

3.1 大形チャンバー法による放散試験

今回の調査では、ダイニングテーブル (椅子付き)、タンス及びソファを対象として、それぞれ3銘柄ずつの計9製品について大形チャンバー法による放散試験を実施し、アルデヒド類及び揮発性有機化合物の放散量を評価した。Fig. 1に、容積20m³、換気回数0.5回/hの部屋に各試料を設置した場合のTVOC及びアルデヒド類の気中濃度増分予測値を示す。formaldehydeに関して、気中濃度増分予測値が室内濃度指針値 (100 μg/m³) を超えた製品は、ダイニングテーブルが3製品中1製品、タンスが3製品中2製品であり、ソファは全て指針値を大きく下回った (Fig. 1)。また, acetaldehyde についてはいずれの製品群でも指針値 (48 μg/m³) を超えるものは存在しなかった (Fig. 1)。一方, TVOC についてはダイニングテーブル全3製品, タンス1製品, ソファ1製品で気中濃度増分予測値が400 μg/m³を超過し, それ以外の製品についても予測値は全て暫定目標値の50%を超えていた (Fig. 1)。個別に定量した62物質の放散速度及び気中濃度増分予測値をそれぞれ Table 2 及び Table 3 に示す。本調査で対象としたいずれの製品からも toluene, ethylbenzene, xylene,

styrene が比較的放散速度の高い化合物として検出されたほか, ダイニングテーブル#1からは可塑剤であるTXIB, ダイニングテーブル#3, タンス#1及びタンス#3からは butyl acetate が主要な放散化合物として検出された。また, タンス#3からの放散化学物質として α-pinene や代替溶剤として用いられる cyclohexane 及び methylcyclohexane が顕著な放散速度を示した。

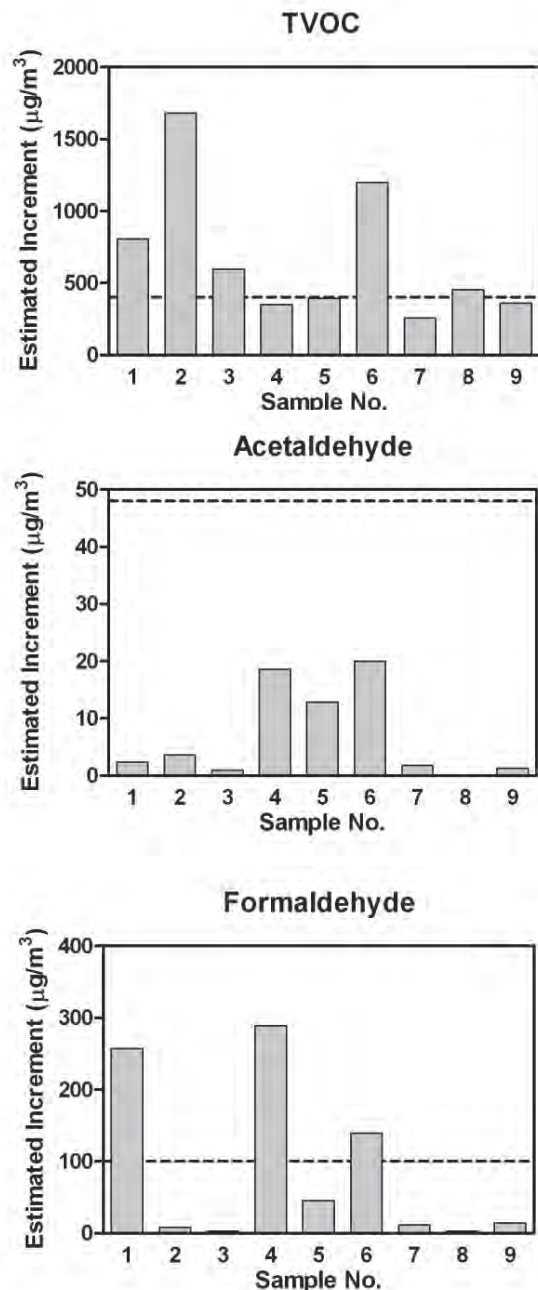


Fig.1 The estimated increment evaluated from emission rate of TVOC and aldehydes from furniture. Emission rate of these compounds was measured by large chamber test method. Broken lines; The guideline values for indoor air concentration set up by Ministry of Health, Labour and Welfare (μg/m³)

Table 2 Emission rate of 62 volatile organic compounds from furniture measured by large chamber test method

	Emission Rate (µg/unit/h)								
	Sample No.								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>n</i> -Hexane									
Chloroform		45.6							
2,4-Dimethylpentane/Methylcyclopentane									
Methylcyclopentane/2,4-Dimethylpentane									
1,1,1-Trichloroethane									
1-Butanol		249.0	38.7	62.7		97.5	16.1	10.5	18.4
Benzene									
1-Methoxy-2-propanol		145.0	34.2	20.7		31.6			11.6
Carbon tetrachloride									
Cyclohexane						480.2			
2-Methylhexane		4.7							
3-Methylhexane									
Trichloroethylene									22.5
2,2,4-Trimethylpentane									
<i>n</i> -Heptane									
Methylisobutylketone	16.3	15.8	39.5	15.2	13.7				33.5
Methylcyclohexane				8.8	8.9	1864.8			
Isobutyl acetate	11.7		161.1		2.8				
Toluene*	835.3	522.7	101.9	123.9	127.8	558.2	440.6	1009.9	872.9
1,4-Dimethylcyclohexane									
Butyl acetate	137.6		706.2	233.9	116.2	601.9	25.6	56.4	149.9
<i>n</i> -Octane								7.7	
Tetrachloroethylene			4.1						3.6
1,4-Dimethylcyclohexane									
Ethylbenzene*	92.6	746.2	44.0	82.0	21.8	32.9	21.2	5.4	25.0
<i>m, p</i> -Xylene*	72.1	815.9	44.5	78.0	59.3	26.8	31.4	4.7	24.8
2-Methyloctane							20.4		
3-Methyloctane									
Styrene*	5.7	141.2	34.1	127.2	98.5		11.1	7.4	11.4
<i>o</i> -Xylene*	29.8	513.6	35.0	33.9	27.8	7.4	14.8		9.9
<i>n</i> -Nonane		18.3						14.8	4.7
Isopropylbenzene	3.6	100.6	2.8		3.0	10.1			
3,5-Dimethyloctane									
α -Pinene		179.6		3.4	25.8	1849.0			33.9
<i>n</i> -Propylbenzene	24.8	238.6			22.6	29.7			
(+/-)-Camphene						80.2			
Phenol			41.7	18.3	8.1		7.9	19.2	16.4
1,3,5-Trimethylbenzene	32.1	137.2		4.6	18.0	75.5			
2-Methylnonane								13.4	
α -Methylstyrene									
2-Ethyltoluene	34.9	169.0		3.2	24.5	69.5			
β -Pinene					5.4	32.5			3.3
2-Pentylfuran	4.0			12.0	2.6				
1,2,4-Trimethylbenzene	233.8		8.5	16.0	130.0	394.3	4.3		12.3
<i>n</i> -Decane								204.3	29.0
1,4-Dichlorobenzene									
3-Carene		24.1			2.9	382.9			3.9
1,2,3-Trimethylbenzene	54.4	113.3	5.7	4.7	23.1	117.4			
Limonene			4.5			186.1			3.4
1-Methyl-3-propylbenzene	14.0	15.9	2.8		5.4	15.9			
<i>n</i> -Butylbenzene					1.7				
<i>n</i> -Undecane		9.2	3.3			5.3	7.0	85.4	20.2
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	13.6	18.3	22.8		4.5	47.1			
1,3,5-Trichlorobenzene									
Camphor		3.6		5.2	5.5	36.2		4.8	
Naphthalene	15.9	56.5	12.8	3.7	5.8	79.5		2.8	
<i>n</i> -Dodecane	11.8	11.8	4.6	2.2	1.9	10.1	32.4	174.0	40.4
<i>n</i> -Tridecane	35.2	10.8	8.1	4.2		8.5	49.0	6.1	3.7
<i>n</i> -Tetradecane	49.0	10.8	11.4	4.1	6.1	8.2	24.4	71.9	56.5
<i>n</i> -Pentadecane	31.4	5.2	5.8	4.2	5.0	2.2	6.8		
TXIB	478.4	42.7	14.3	14.1	77.4	17.3	12.1	12.9	247.4
<i>n</i> -Hexadecane	10.7	2.9	3.9	4.5	7.2	8.3	5.4	3.9	7.8

A blank cells: Values were under the limit of quantitation (2.8 µg/unit/h).

*: The compounds for which the guideline values have been set by the Ministry of Health, Labour and Welfare.

Table 3 Estimated increment of 62 volatile organic compounds caused by furniture

	Estimated Increment ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)								
	Sample No.								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>n</i> -Hexane									
Chloroform		4.6							
2,4-Dimethylpentane/Methylcyclopentane									
Methylcyclopentane/2,4-Dimethylpentane									
1,1,1-Trichloroethane									
1-Butanol		24.9	3.9	6.3		9.7	1.6	1.0	1.8
Benzene									
1-Methoxy-2-propanol		14.5	3.4	2.1		3.2			1.2
Carbon tetrachloride									
Cyclohexane						48.0			
2-Methylhexane		0.5							
3-Methylhexane									
Trichloroethylene									2.2
2,2,4-Trimethylpentane									
<i>n</i> -Heptane									
Methylisobutylketone	1.6	1.6	3.9	1.5	1.4				3.3
Methylcyclohexane				0.9	0.9	186.5			
Isobutyl acetate	1.2		16.1		0.3				
Toluene* ($260 \text{ mg}/\text{m}^3$)	83.5	52.3	10.2	12.4	12.8	55.8	44.1	101.0	87.3
1,4-Dimethylcyclohexane									
Butyl acetate	13.8		70.6	23.4	11.6	60.2	2.6	5.6	15.0
<i>n</i> -Octane								0.8	
Tetrachloroethylene			0.4						0.4
1,4-Dimethylcyclohexane									
Ethylbenzene* ($3800 \text{ mg}/\text{m}^3$)	9.3	74.6	4.4	8.2	2.2	3.3	2.1	0.5	2.5
<i>m, p</i> -Xylene* ($870 \text{ mg}/\text{m}^3$)	7.2	81.6	4.5	7.8	5.9	2.7	3.1	0.5	2.5
2-Methyloctane							2.0		
3-Methyloctane									
Styrene* ($220 \text{ mg}/\text{m}^3$)	0.6	14.1	3.4	12.7	9.9		1.1	0.7	1.1
<i>o</i> -Xylene* ($870 \text{ mg}/\text{m}^3$)	3.0	51.4	3.5	3.4	2.8	0.7	1.5		1.0
<i>n</i> -Nonane		1.8						1.5	0.5
Isopropylbenzene	0.4	10.1	0.3		0.3	1.0			
3,5-Dimethyloctane									
α -Pinene		18.0		0.3	2.6	184.9			3.4
<i>n</i> -Propylbenzene	2.5	23.9			2.3	3.0			
(+/-)-Camphene						8.0			
Phenol			4.2	1.8	0.8		0.8	1.9	1.6
1,3,5-Trimethylbenzene	3.2	13.7		0.5	1.8	7.5			
2-Methylnonane								1.3	
α -Methylstyrene									
2-Ethyltoluene	3.5	16.9		0.3	2.5	7.0			
β -Pinene					0.5	3.2			0.3
2-Pentylfuran	0.4			1.2	0.3				
1,2,4-Trimethylbenzene	23.4		0.9	1.6	13.0	39.4	0.4		1.2
<i>n</i> -Decane								20.4	2.9
1,4-Dichlorobenzene									
3-Carene		2.4			0.3	38.3			0.4
1,2,3-Trimethylbenzene	5.4	11.3	0.6	0.5	2.3	11.7			
Limonene			0.5			18.6			0.3
1-Methyl-3-propylbenzene	1.4	1.6	0.3		0.5	1.6			
<i>n</i> -Butylbenzene					0.2				
<i>n</i> -Undecane		0.9	0.3			0.5	0.7	8.5	2.0
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	1.4	1.8	2.3		0.5	4.7			
1,3,5-Trichlorobenzene									
Camphor		0.4		0.5	0.6	3.6		0.5	
Naphthalene	1.6	5.7	1.3	0.4	0.6	8.0		0.3	
<i>n</i> -Dodecane	1.2	1.2	0.5	0.2	0.2	1.0	3.2	17.4	4.0
<i>n</i> -Tridecane	3.5	1.1	0.8	0.4		0.8	4.9	0.6	0.4
<i>n</i> -Tetradecane	4.9	1.1	1.1	0.4	0.6	0.8	2.4	7.2	5.7
<i>n</i> -Pentadecane	3.1	0.5	0.6	0.4	0.5	0.2	0.7		
TXIB	47.8	4.3	1.4	1.4	7.7	1.7	1.2	1.3	24.7
<i>n</i> -Hexadecane	1.1	0.3	0.4	0.4	0.7	0.8	0.5	0.4	0.8

A blank cells: Values were under the limit of quantitation ($0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

*: The compounds for which the guideline values have been set by the Ministry of Health, Labour and Welfare.

The values in parentheses signify the guidelines for indoor air.

¹⁾: as Xylene

Table 4 The tentatively identified compounds emitted from furniture

Sample No.	Rt ¹⁾ (min)	Components	Estimated increment (µg/m ³) ²⁾
1	5.187	2-Methyl-1-propanol	197
	5.843	Unknown1 (Acetic acid)	121
	8.727	Toluene	93
	12.940	2-Butoxyethanol	52
	33.463	Unknown (2-Methylpropanoic acid anhydride)	52
	16.277	1,3,5-Trimethylbenzene	24
	9.327	Hexanal	17
	3.823	Methyl acetate	14
	10.497	4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone	13
	31.387	2,4,6-Tris (1,1-dimethylethyl)-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one	13
	9.877	Butyl acetate	12
	11.747	Ethylbenzene	11
	5.867	3,4-Dimethyldihydrofuran-2,5-dione	10
	2	11.460	Unknown (1-Methoxy-2-propyl acetate)
16.277		Unknown (1,3,5-Trimethylbenzene)	154
9.870		Butyl acetate	151
12.020		Xylene	87
12.250		Cyclohexanone	86
12.607		2-Ethoxyethyl acetate	85
11.740		Ethylbenzene	73
11.463		Unknown (1-Methoxy-2-propyl acetate)	72
12.813		Xylene	53
29.540		Longifolene	52
8.717		Toluene	51
6.870		Acetic acid	48
15.143		1-Ethyl-2-methylbenzene	39
4.913		Unknown (Dimethyl carbonate)	37
14.903		Propylbenzene	24
15.770		1-Ethyl-2-methylbenzene	16
14.607		3,6,6-Trimethylbicyclo [3.1.1] hept-2-ene	15
5.870		1-Butanol	14
12.630		Styrene	14
29.747		Caryophyllene	13
15.403	1,3,5-Trimethylbenzene	13	
13.900	(1-Methylethyl)-benzene	10	
3	11.450	1-Methoxy-2-propyl acetate	282
	12.237	Cyclohexanone	88
	9.867	Butyl acetate	61
	11.453	Unknown (1-Methoxy-2-propyl acetate)	29
	8.403	N,N-Dimethylformamide	24
	4.803	Acetic acid	16
	8.687	2-Methylpropyl acetate	14
	16.023	Tetramethylbutanedinitrile	11
	8.727	Toluene	10
4	4.860	Acetic acid	181
	9.313	Hexanal	65
	12.593	2-Ethoxyethyl acetate	62
	29.540	Longifolene	23
	9.863	Butyl acetate	21
	4.917	Ethyl acetate	13
	12.630	Styrene	12
	8.727	Toluene	12
	6.487	Pentanal	12
	5.190	2-Methyl-1-propanol	11

5	6.147	Acetic acid	111
	29.770	Caryophyllene	43
	5.880	1-Butanol	15
	5.200	2-Methyl-1-propanol	14
	16.287	1,3,5-Trimethyl-benzene	13
	8.740	Toluene	12
	3.833	Methyl acetate	11
	9.890	Butyl acetate	10
6	11.433	Unknown (1-Methoxy-2-propyl acetate)	157
	14.597	α -Pinene	156
	4.783	Acetic acid	141
	15.223	3-Methoxybutyl acetate	106
	7.767	Methylcyclohexane	104
	4.907	Ethyl Acetate	67
	8.720	Toluene	50
	9.853	Butyl acetate	48
	16.257	1,3,5-Trimethylbenzene	35
	17.093	3-Carene	33
	27.733	3-Hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl isobutyrate	29
	3.823	Methyl acetate	28
	17.627	d-Limonene	24
	12.913	2-Butoxyethanol	22
	27.297	(1-Hydroxy-2,4,4-trimethylpentan-3-yl) 2-methylpropanoate	21
	18.180	Unknown (2,3-Dimethoxy-2-methylbutane)	20
	13.183	3-Methoxy-3-methylbutanol	15
	32.047	d-Cadinene	14
15.127	1-Ethyl-2-methylbenzene	13	
29.493	α -Gurjunene	11	
29.740	Caryophyllene	10	
7	8.710	Toluene	40
	29.530	Longifolene	27
	12.230	Cyclohexanone	24
	31.373	2,4,6-Tris (1,1-dimethylethyl)-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one	14
8	12.233	Cyclohexanone	192
	8.720	Toluene	95
	16.690	Decane	25
	23.047	Dodecane	22
	19.953	Undecane	10
9	3.867	Methylenechloride	187
	12.250	Cyclohexanone	101
	8.737	Toluene	76
	4.577	2-Butanone	55
	31.400	2,4,6-Tris (1,1-dimethylethyl)-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one	25
	8.650	N,N-dimethylformamide	20
	33.477	Unknown (2-Methylpropanoic acid anhydride)	16
	11.460	1-Methoxy-2-propyl acetate	15
9.883	Butyl acetate	11	

The compounds emitted from furniture were identified tentatively by TD-GC/MS and deconvolution analysis. The table showed the compounds of the estimated increment that exceeded 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

¹⁾ Retention time

²⁾ μg as toluene equivalent

最も高い TVOC の放散が認められたダイニングテーブルは formaldehyde 対策 (F☆☆☆クラス以上の材料を使用) に加えて「有機溶剤対策 (トルエン, キシレ

ン, エチルベンゼンなど有害な有機溶剤をほとんど含まない非トルエン・キシレン塗料 (社団法人・日本塗料工業会の呼称) を使用)」、「VOC 対策 (厚生労働省が定め

たいくつかの有害物質の空气中濃度指針値をクリアできるように、該当物質を含む原材料をほとんど使用していない」と表示されているにもかかわらず、他製品と比較しても toluene, xylene 及び ethylbenzene の放散速度が高く (Table 2, Table 3), 家具の品質表示の妥当性を再考する必要があると考えられる。また、デコンポリューション解析の結果から暫定的に同定された化合物として、定量対象化合物以外に、2-butoxyethanol や 2-ethoxyethyl acetate のようなグリコールエーテル類が検出された (Table 4)。グリコールエーテル類は塗料や印刷インキ等の溶剤、界面活性剤、化粧品原料等とし

て多用されており、ある種のグリコールエーテル類には動物実験において多量摂取による生殖毒性や中枢神経系に対する影響も報告されていることから、室内環境中での暴露実態を把握することが重要であろう。

3.2 小形チャンバー法による放散試験

今回の調査では、大形チャンバー法による放散試験終了後に主要な 3 部位について小形チャンバー法による放散試験を行い、小形チャンバー法を用いて実際の大型家具からの放散化学物質及び放散速度を予測出来るか否かについて評価した。Table 5 は TVOC 及びアルデヒド

Table 5 Emission rate of TVOC and aldehydes from furniture estimated small chamber test methods

Sample No.	Emission Rate per Furniture Unit ¹⁾ (A)	Emission Rate per Representative Parts Area ²⁾			Estimated Emission Rate ³⁾ (B)	((B)/(A)) × 100 ⁴⁾
		①	②	③		
TVOC						
1	8060	127	186	47	318	4
2	16818	3240	4628	265	7777	46
3	5973	668	789	113	1430	24
4	3520	619	33	30	705	20
5	3958	693	69	9	958	24
6	11966	2603	1357	68	1800	15
7	2584	55	92	8	146	6
8	4539	72	68	2	169	4
9	3604	35	74	3	125	3
Acetaldehyde						
1	24	<5	<5	<5	—	—
2	36	80	133	<5	205	564
3	10	45	69	<5	103	1067
4	186	7	14	7	28	15
5	128	30	13	<5	53	42
6	200	<5	44	<5	53	26
7	18	<5	<5	<5	—	—
8	<7	<5	<5	<5	—	—
9	13	<5	<5	<5	—	—
Formaldehyde						
1	2570	143	79	9	206	8
2	85	89	134	<5	215	252
3	33	<5	<5	<5	—	—
4	2890	5	48	78	163	6
5	457	115	<5	40	222	49
6	1390	<5	16	171	420	30
7	119	<5	10	<5	12	10
8	27	<5	<5	<5	—	—
9	143	<5	<5	61	38	27

¹⁾: Emission rate per furniture unit (µg toluene eq/unit·h; TVOC, µg/unit·h; aldehydes) was evaluated by a large chamber test method.

²⁾: Emission rate per representative area of furniture (µg/unit·h; TVOC, µg/m²·h; aldehydes) was evaluated by a small chamber test method.

³⁾: Estimated emission rate (µg toluene eq/unit·h; TVOC, µg/unit·h; aldehydes) was calculated from representative parts area and its emission rate evaluated by small chamber test method.

⁴⁾: Percentage (%) of estimated emission rate to actual measurement value of emission rate.

類について、小形チャンバー法により測定した主要部位の放散速度と製品の各部位の面積を基に単位製品あたりの放散速度を予測し、この予測値を大形チャンバー法で測定した放散速度に対する割合(%)で示したものである。その結果、小形チャンバー法による放散速度の予測値は、TVOCについては大形チャンバー法の3~46%、formaldehydeについては6~252%、acetaldehydeについては15~1067%であり、9製品中2製品を除き全て大形チャンバーによる測定値の方が小形チャンバー法による予測値に比べて大きい値となった(Table 5)。

小形チャンバー法は、シックハウス対策のために建材・施工剤からの汚染物質の放散量を測定する方法として規格化された方法であり、実際に鈴木らは木製家具等に使用される木質材料からのホルムアルデヒドの放散量について大形チャンバー法による放散試験の結果と、小形チャンバー法による測定結果に高い相関性のあることを報告している⁵⁾。しかし、複数の素材及び接着・施工剤から構成される構造の複雑な家庭用品について小形チャンバー法により精度の高い予測方法を確立するためには、製品内で局所的に使用される可能性のある部材、例えば接着剤等が化学物質の放散源となっている場合を想定し、1製品について小形チャンバー法で測定する箇所を増やすことが望ましいが、費用対効果の観点から問題が多い。また、小形チャンバー法を適用するには製品を平面として所定の大きさに裁断することが必要であり、小形チャンバー法を適用できる製品中の部位は極めて限られる。今後、大型家具をはじめとする様々な家庭用品からの放散化学物質並びにその放散速度を評価するための簡便かつ迅速な方法を確立する必要があると考えられる。

謝 辞

本研究は、平成20年度厚生労働省化学物質安全対策費(家庭用品等試験検査費)により行われた。

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) Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Furukawa, Y., Nishimura, T.: Volatile organic compounds (VOCs) emitted from furniture and electrical appliances. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **128**, 71-77 (2010)
- 4) 神野透人ら:家庭用品から放散される揮発性有機化合物の測定方法に関する研究.平成17年度厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業分担研究報告書(2006)
- 5) 鈴木昌樹, 朝倉靖弘, 石井 誠:大形チャンバー法による木製家具からのホルムアルデヒド放散量測定.日本建築学会環境系論文集, **615**, 39-44 (2007)

木製大型家具からの揮発性有機化合物の放散に関する研究 －フラックス発生量測定法による放散速度予測－

神野透人[#], 香川 (田中) 聡子, 古田光子*, 柴辻正喜*, 西村哲治

Volatile Organic Compounds (VOCs) Emitted from Wood Furniture － Estimation of Emission Rate by Passive Flux Sampler －

Hideto Jinno[#], Toshiko Tanaka-Kagawa, Mitsuko Furuta*,
Masayoshi Shibatsuji* and Tetsuji Nishimura

The aim of this study was to evaluate aldehydes and other volatile organic compounds (VOCs) emission from furniture, which may cause hazardous influence on human being such as sick building/sick house syndrome. In this study, VOCs emitted from six kinds of wood furniture, including three set of dining tables and three beds, were analyzed by large chamber test method (JIS A 1911). Based on the emission rates of total VOCs (TVOC), the impacts on the indoor TVOC was estimated by the simulation model with volume of 20 m³ and ventilation frequency of 0.5 times/h. The estimated increment of formaldehyde were exceeded the guideline value (100 µg/m³) in one set of dining table and one bed. The estimated TVOC increment values were exceeded the provisional target value for indoor air (400 µg/m³) in two sets of dining tables and two beds. These results revealed that VOC emissions from wood furniture may influence significantly indoor air quality. Also, in this study, to establish the alternative method for large chamber test methods, emission rates from representative five areas of furniture unit were evaluated by passive sampling method using flux sampler and emission rate from full-sized furniture was predicted. Emission rates predicted by flux passive sampler were 10~106% (formaldehyde) and 8~141% (TVOC) of the data measured using large chamber test, respectively.

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

1. はじめに

室内環境化学物質に起因すると考えられる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。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が¹⁾、居住者によって家庭内に持ち込まれる家庭用品には多種多様な化学物質が使用されており、それらの製品から放散される化学物質の室内空気への負荷については情報が限られ

ている。本研究では、平成20年度の調査によって、揮発性有機化合物 (volatile organic compounds; VOCs) の放散量が高い傾向が認められたダイニングテーブル²⁾、及び全国消費生活情報ネットワーク・システムに家具から発生するにおいや化学物質に関する相談として登録された事例³⁾のうち危害情報として最も件数の高かった木製ベッドの2品目を試験対象とし、使用材料の類似した異なる製品3種、計6製品について先ず大形チャンバー法 (20 m³) による放散試験を実施し、検体から放散される総揮発性有機化合物 (TVOC) 量、並びに室内濃度指針値設定物質である formaldehyde, acetaldehyde, toluene, xylene, ethylbenzene 及び styrene を測定した。また、放散ガス中の定量対象化合物以外の未同定物質について、ガスクロマトグラフ/飛行時間型質量分析計による測定並びにデコンボリューション・シミラリティー検索等の解析を実施し、暫定的同定を行った。それ

[#] To whom correspondence should be addressed:

Hideto Jinno; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 257; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: jinno@nihs.go.jp

* 厚生労働省, Ministry of Health, Labour and Welfare

らの結果から、室内空気汚染における木製大型家具の寄与について考察した。さらに、製品を使用する際の呼吸器近傍に相当する位置での評価も実施し、実際の暴露状況を反映した評価方法についても検証した。

また本研究では、多岐にわたる大型家庭用品から放散される化学物質を迅速かつ効率的に把握するための評価法の確立を目指し、上記の製品を素材や加工方法等を考慮して主要5区分の各部分からの放散量を非破壊的な方法としてフラックス発生量測定法により調査し、製品当たりの放散速度を推計した。

2. 実験方法

2.1 試験試料及び放散試験

調査対象となる大型家庭用品6製品は市販品より選定

し購入した。本調査で対象とした試料の概要を Table 1 に示す。これら製品について、ステンレス製20 m³チャンバーを使用し、温度28℃、相対湿度50%、換気回数0.5回/hの条件で大形チャンバー法（JIS A 1911：2006及びJIS A 1912：2008）に準拠して放散試験を実施した。また、並行してフラックス発生量測定用の小形容器（JIS A 1903：2008準拠）を用いて主要部位5箇所からの化学物質の放散量を測定した。

2.2 空気捕集及び分析方法

検体をチャンバー内に設置し24時間後及び72時間後にアクティブ法により空気を採取した。アクティブ法による空気採取は全体雰囲気としてチャンバー排気口付近、及び製品使用時の暴露雰囲気として試料盤上20 cmの計

Table 1 The specifications for samples investigated in this study

Sample	Product information	Furniture parts tested by small chamber methods	Parts area in the furniture (m ²)
Table & Chair #1	Size: 1800 mm × 850 mm × 690 mm (Table) 440 mm × 590 mm × 870 mm (Chair) Surface area: 10.7 m ² ◇ table and 6 chairs ◇ made in Japan ◇ F☆☆☆☆	①, ② top plate of the table (the upper side) ③ top plate of the table (the upper side) ④, ⑤ the seat	1.51 1.45 1.41
Table & Chair #2	Size: 1800 mm × 900 mm × 700 mm (Table) 460 mm × 610 mm × 890 mm (Chair) Surface area: 11.6 m ² ◇ table and 6 chairs ◇ made in Thailand	①, ② top plate of the table (the right side) ③ top plate of the table (the reverse side) ④, ⑤ the seat	1.62 1.57 1.81
Table & Chair #3	Size: 1800 mm × 800 mm × 700 mm (Table) 430 mm × 550 mm × 800 mm (Chair) Surface area: 12.0 m ² ◇ table and 6 chairs, with drawers ◇ made in Vietnam	①, ② top plate of the table (the right side) ③ top plate of the table (the reverse side) ④ the seat ⑤ the inner bottom of the drawer	1.44 1.43 1.73 0.255
Bed#1	Size: 2040 mm × 1040 mm × 1750 mm Surface area: 21.8 m ² ◇ double deck bed, without mattresses ◇ made in Japan ◇ F☆☆☆☆	①, ⑤ the base board (the upper side) ② the base board (the reverse side) ③, ④ the bed frame	5.67 1.59 5.95
Bed#2	Size: 2085 mm × 1070 mm × 1600 mm Surface area: 19.4 m ² ◇ double deck bed, without mattresses ◇ made in China	①, ②, ⑤ the bottom base plate (the upper side) ③, ④ the bed frame	9.68 5.02
Bed#3	Size: 2140 mm × 1050 mm × 900 mm Surface area: 8.45 m ² ◇ single platform bed, with head board and underbed dresser drawers, without mattresses ◇ made in China	① the head board (the upper plate) ② the head board (the inner plate) ③, ④ the base board ⑤ the inner bottom of the drawer	0.158 0.377 2.34 0.818

2箇所を実施した。

アルデヒド類測定用にはチャンバー内空気を500 ml/minの流速で全量15 LをDNPHカートリッジに捕集した。VOC測定用には100 ml/minの流速でTenax TA吸着剤に捕集した。尚、捕集量はTVOC及び個別定量対象物質の測定には全量3 L、VOCの網羅的解析用には全量5 Lとした。

24時間後のアクティブ法によるサンプリングが終了した後、製品を素材及び加工方法等を考慮して5区分をサンプリング部位として、ADSEC CELL (ADTEC Co.)を用いてフラックス発生量測定法により20時間パッシブサンプリングを行った。サンプリング位置についてはTable 1に示す。アルデヒド類の分析では、DSD-DNPHを捕集剤として使用し、溶媒抽出後に高速液体クロマトグラフ法で測定した。また、VOC用の分析ではVOC-SDを捕集剤として使用し、溶媒抽出後にGC/MSで測定した。

2.3 VOCの網羅的解析方法

加熱脱着装置TD-20 (島津製作所製)、ガスクロマトグラフGC-2010 (島津製作所製)及び飛行時間型質量分析計TruTOF HT TOFMS (LECO Japan社製)を用いて以下に示した条件で分析を行った。定量及びデコンボリューション解析にはChromaTOF Version 4.23 (LECO Japan)を使用した。(定量下限はToluene換算値として10 ng、定量下限値からチャンバー内のVOC濃度の定量下限値は $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、放散速度の定量下限値は $20 \mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$)であった。

加熱脱着装置付GC/TOFMSの分析条件

加熱脱離 (島津製作所 (株) 製 TDTS-2010)

Desorption : 280°C, 50 mL He/min, 6 min
Cold Trap Temp : -20°C

GC/TOFMS (島津製作所 (株) 製 GC/LECO Japan 製 TruTOF)

Column : HP-1MS
(0.25 mm×30 m, 0.5 μm)
Carrier Gas : He, 2.35 mL/min
Column Temp. : 40°C-6°C/min-250°C
Interface Temp. : 250°C
Ion Source Temp. : 250°C
Mass Range : m/z 35-500

2.4 解析

<放散速度/大形チャンバー法>

大形チャンバー法による測定結果から次式により各検

体について単位試料当たりの放散速度を算出した。

(計算式)

$$EF_u = C \times n \times V_L$$

EF_u : 単位試料当たりの放散速度 ($\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$)

C : チャンバー内のVOCの濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

= 測定対象物質の質量 (ng) / 空気捕集量 (L)

n : 換気回数 (回/h)

V_L : 大形チャンバーの容積 (m^3)

<放散速度/フラックス発生量測定法>

フラックス発生量測定法による測定結果から次式により各検体について単位面積当たりの放散速度を算出した。

(計算式)

$$J_a = Mt \times (A \times T)^{-1}$$

J_a : 単位面積当たりのフラックス発生量 ($\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$)

Mt : 経過時間 T におけるパッシブサンプラーによる
VOCの捕集量 (μg)

A : 試料面積 (m^2)

T : 経過時間 (h)

<フラックス発生量測定法による放散速度の予測>

フラックス発生量測定法によって得られた各 (主要) 部位の放散速度と製品中の各部位の面積を基に以下の計算式により単位製品あたりの放散速度の予測値を算出した。

(計算式)

$$P_EF_u = (EF_{flux①} \times Af_{flux①} + EF_{flux②} \times Af_{flux②} + EF_{flux③} \times Af_{flux③} + EF_{flux④} \times Af_{flux④} + EF_{flux⑤} \times Af_{flux⑤}) \times A_{total} \times (Af_{flux①} + Af_{flux②} + Af_{flux③} + Af_{flux④} + Af_{flux⑤})^{-1}$$

P_EF_u : フラックス発生量測定法による単位個数当たりの放散速度の予測値 ($\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$)

EF_{flux} : フラックス発生量測定法による測定対象部位の単位面積当たりの放散速度 ($\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$)

A_{flux} : フラックス発生量測定法で対象とする (主要) 部位の表面積 (m^2)

A_{total} : 検体個体の全表面積 (m^2)

(①, ②, ③, ④, ⑤)はフラックス発生量測定法で対象とする各部位を示す)

大形チャンバー法による測定結果に対するフラックス

発生量測定法による放散速度の予測値の比を以下の計算式により算出し、フラックス発生量測定法による予測の精度を考察した。

(計算式)

$$\text{予測率} = P_EF_u / EF_u$$

<気中濃度増分子予測値>

大形チャンバー法による試験結果より次式により気中濃度増分値 ΔC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) を算出した。

<計算式>

$$\Delta C = (EF_u \times UR) / (nR \times V_R)$$

ΔC : 気中濃度増分子予測値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

EF_u : 単位試料当たりの放散速度 ($\mu\text{g}/\text{unit}/\text{h}$)

UR : 個数 (unit)

nR : 室内空気モデル内の換気回数 (0.5回/h)

V_R : 室内空気モデル内の体積 (20 m^3)

3. 結果と考察

今回の調査では、これまでの調査において化学物質の放散が高いことが確認され、かつ PIO-NET (全国消費生活情報ネットワーク・システム) へのにおいや化学物

質に関する相談件数の多い家具製品としてリストアップされているダイニングテーブルと、においや化学物質に関する相談件数の最も多いことが報告されている木製ベッドの2種類の大型家具について、それぞれ生産地/製造場所の異なる3種類ずつ計6製品について大形チャンバー (20 m^3) による放散試験を実施しアルデヒド類及び VOC の放散量を評価した。

Table 2 及び Table 3 にアルデヒド類及び VOCs についてそれらの放散速度結果より推定した気中濃度増分子予測値を示す。acetaldehyde については指針値 ($48 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を超えることが予想される製品は認められなかったのに対し、formaldehyde に関しては気中濃度増分子予測値が室内濃度指針値 ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を超える製品が、ダイニングテーブルで3製品中1製品、ベッドで3製品中1製品存在した。また、TVOC についてはダイニングテーブル2製品、ベッド2製品で気中濃度増分子予測値が TVOC の暫定目標値である $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超過していた。個別に定量した toluene, xylene, ethylbenzene 及び styrene についてはいずれも室内濃度指針値を超えることが予想されるレベルの放散が認められず、これら以外の化合物の放散を監視することが重要であることが示された。

定量対象化合物以外の未同定物質について、ガスクロマトグラフ/飛行時間型質量分析計による測定並びにデコンボリューション・シミュラリティー検索等の解析を実施し、暫定的同定を行った結果、TVOC の放散量が高かったダイニングテーブルからは塗料や接着剤等の溶剤として使用されている1-methoxy-2-propyl acetate, acetic acid, butyl ester や2-ethoxyethyl acetate 等が主要な化合物として検出された。一方、木製ベッドに関しては、TVOC の放散が著しく高かった2製品において検出された主要な物質は cedrene や α -pinene 等の木材由来であることが予想される化学物質であった。これらテルペン類の酸化生成物の有害性も指摘されており、放散

Table 2 Estimated increment of aldehydes ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	Acetaldehyde		Formaldehyde	
	24H	72H	24H	72H
Table & Chair#1	4.8	3.7	8.8	6.8
Table & Chair#2	3.5	4.5	66	59
Table & Chair#3	2.1	2.9	520	320
Bed#1	2.2	2.2	38	36
Bed#2	2.9	1.9	11	7.7
Bed#3	5.7	3.2	100	98

Table 3 Estimated increment of VOCs

($\mu\text{g}/\text{m}^3$ or $\mu\text{g Toluene}/\text{m}^3$)

	Toluene		Xylene		Ethylbenzene		Styrene		TVOC	
	24H	72H	24H	72H	24H	72H	24H	72H	24H	72H
Table & Chair#1	6.8	—	8.6	—	5.5	—	—	—	2200	1300
Table & Chair#2	39	30	13	—	8.9	5.1	4.8	—	800	470
Table & Chair#3	—	—	30	29	3.7	3.7	—	—	140	140
Bed#1	—	—	—	—	—	—	—	—	69	38
Bed#2	—	—	—	—	—	—	—	—	2900*	2200
Bed#3	—	—	—	—	—	—	—	—	2300	2100

— : not detected.

* : reference data because the sample contains the substance which was above the upper detection limit by GC/MS analysis.

される揮発性有機化合物を TVOC としてとらえるのみならず放散化学物質を特定することが重要であると考えられる。

また、検体毎の24時間後及び72時間後の結果を比較すると、ダイニングテーブルから主に検出された上記の化合物に比べて、木製ベッドから検出されたテルペン類に関しては減衰速度も緩慢であった。平成17年度に実施した、家庭用品51製品を対象にした放散試験の結果では⁴⁾、中でも化学物質の放散が高かったテーブルクロスやコルクマットでも時間の経過とともに放散量が減少することから、購入した家庭用品を室内に設置する前に屋外等に放置し放散化学物質の減衰を待つて使用することで化学物質の暴露を避けることが対応策として有効であると考えられるが、本調査で調査した木製ベッドに関しては化学物質の継続的な放散が長期間にわたることが予想される。室内空気汚染を考える上では、室内の容積負荷率の高い、すなわち大形の家庭用品からの化学物質の放散に関しては今後も引き続き調査が必要であると考えられる。

さらに、本試験では製品を使用する際の呼吸器近傍に相当する位置として試料盤上20 cm で空気採取を実施

し、全体雰囲気としてチャンバー排気口付近で採取した検体と比較した。その結果、サンプリング位置による顕著な差は認められなかった。チャンバー内と同様に喚起回数0.5回/hの条件で室内の空気が均一に攪拌されている場合には局所的な高濃度の暴露を避けられると考えられる。

フラックス発生量測定法によるアルデヒド類に関する試験結果を Fig. 1 及び Fig. 2 に示す。アルデヒド類の放散は製品の部位によって違いが認められ、ダイニングセットの場合、テーブルの表面及び裏面 (Sampling point 1-3) に比べて椅子の座部 (Sample # 2 ; Sampling point 4 and 5, Sample # 3 ; Sampling point 4) からの formaldehyde 放散が高かった。フラックス発生量測定法によって得られる製品の異なる部位5箇所からの放散速度から、製品全体からの放散速度の推計を行った結果、formaldehyde に関しては測定値が定量下限値未満で比率が算出できない Table & Chair # 1 を除いた5検体中3検体 (Table & Chair # 3, Bed # 1, Bed # 2) において、予測値は69%~112%であった (Table 4)。また、同様の3検体について acetaldehyde に関する予測値は45%~105%であった (Table 4)。以上の結果からアルデヒド類に関して、製品によってはフラックス発生量測定法で数カ所のサンプリングを実施することによって製品全体からの放散速度を比較的高い精度で予測できることが明らかになった。

各部位からの VOC 放散量をフラックス発生量測定法によって評価した結果を Fig. 3-Fig. 7 に示した。部位別の TVOC 放散量は製品によって全く異なったパターンを示し、Table & Chair # 1 では天板の表面において特に極めて高い放散 (3000 µg Toluene/m²/h 以上) が認められたのに対し、Table & Chair # 3 では天板の裏面からの放散が高く、Table & Chair # 2 では椅子座部からの放散量も顕著であった。また、Bed # 3 ではすのこから極めて高い TVOC の放散が認められた。フラックス発生量測定法によって得られる製品の異なる部位5

Table 4 Prediction of aldehydes emission rates using flux passive sampler

	Acetaldehyde		Formaldehyde	
	24H	72H	24H	72H
Table & Chair#1	0.13	0.16	-	-
Table & Chair#2	0.34	0.26	0.10	0.11
Table & Chair#3	1.05	0.76	0.69	1.12
Bed#1	0.67	0.67	0.83	0.83
Bed#2	0.45	0.68	0.74	1.06
Bed#3	0.22	0.38	0.14	0.14

Values show the ratio of emission rates estimated using flux passive sampler to those by large chamber test method.

- : not calculated because the data were under the detection limit.

Table 5 Prediction of VOCs emission rates using flux passive sampler

	Toluene		Xylene		Ethylbenzene		Styrene		TVOC	
	24H	72H	24H	72H	24H	72H	24H	72H	24H	72H
Table & Chair#1	0.13	-	0.15	-	0.18	-	-	-	0.59	0.99
Table & Chair#2	0.67	0.88	0.41	-	0.37	0.65	0.20	-	0.29	0.49
Table & Chair#3	-	-	2.57	2.65	2.57	2.57	-	-	0.96	0.96
Bed#1									-	-
Bed#2									0.08	0.11
Bed#3									1.29	1.41

Values show the ratio of emission rates estimated using flux passive sampler to those by large chamber test method.

- : not calculated because the data were under the detection limit.

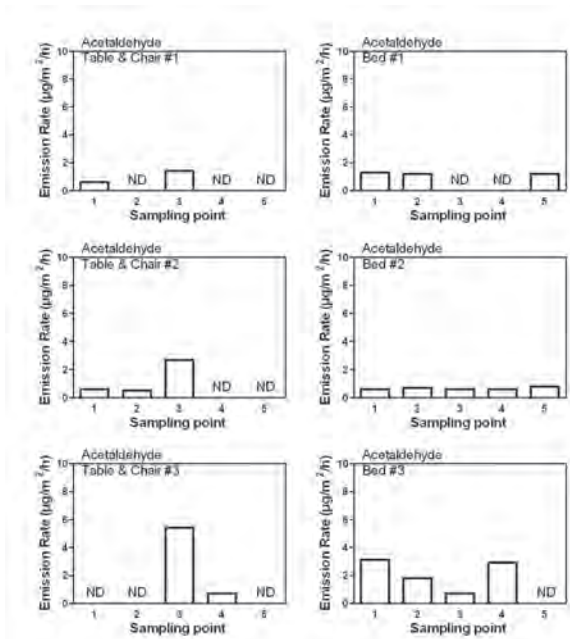


Fig. 1 The emission rates of acetaldehyde from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

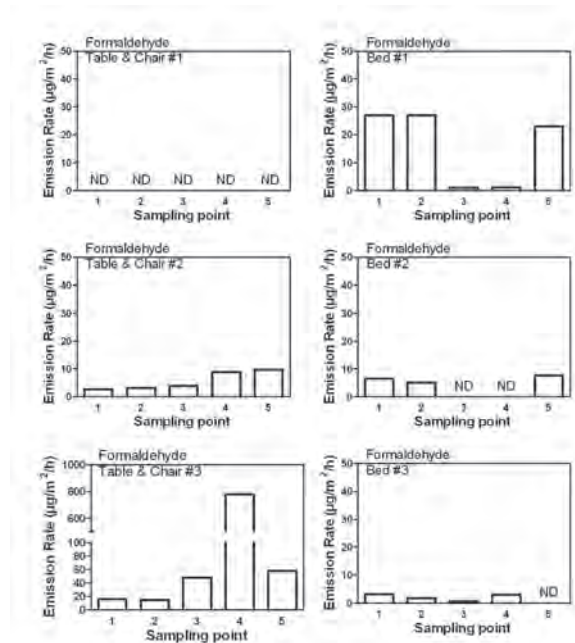


Fig. 2 The emission rates of formaldehyde from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

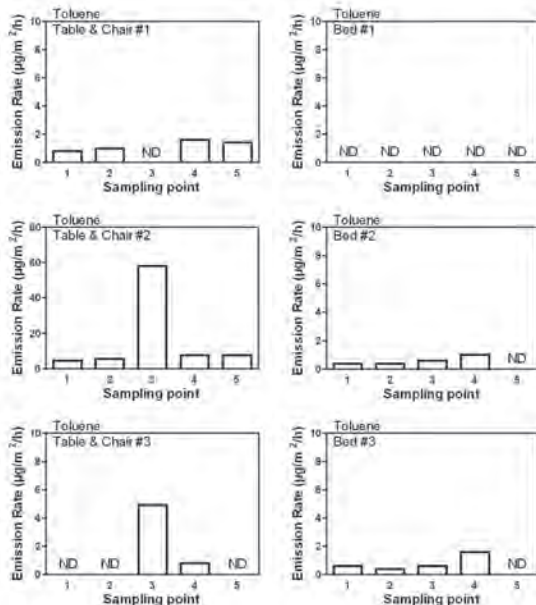


Fig. 3 The emission rates of toluene from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

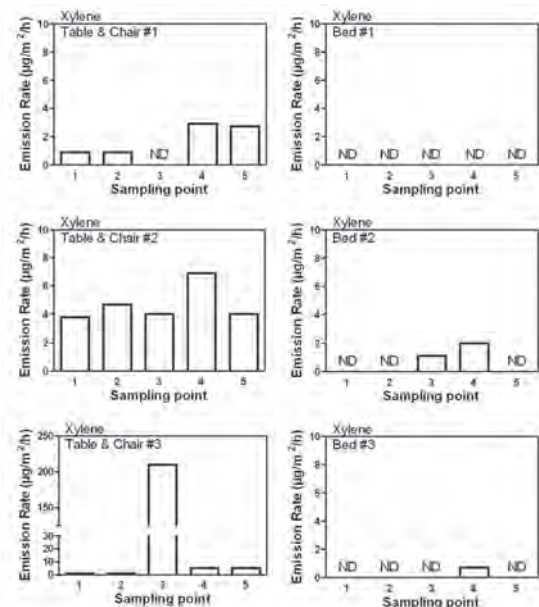


Fig. 4 The emission rates of xylene from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

箇所の放散速度から、製品全体からの放散速度の推計を行った結果、TVOCに関しては測定値が定量下限値未満であったBed # 1を除いた5検体において、予測値は8%~14%であった (Table 5)。また、個別定量対象物質として測定したtolueneについては6検体中最も放散量の高かったTable & Chair # 2においてフラックス測定法による予測値が67%~88%であった。

(独) 国民生活センターが木製ベッドを対象に実施した商品テスト (2008年10月23日公表) では、7銘柄中3銘柄で設置1日後のformaldehyde濃度が室内濃度指針値 ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を超え、2銘柄は15日経過後も指針値を上回る状況が継続したことが報告されており、大型家具からのformaldehydeの放散量を簡便な方法で予測することが重要な課題の一つと考えられる。今回の結果が

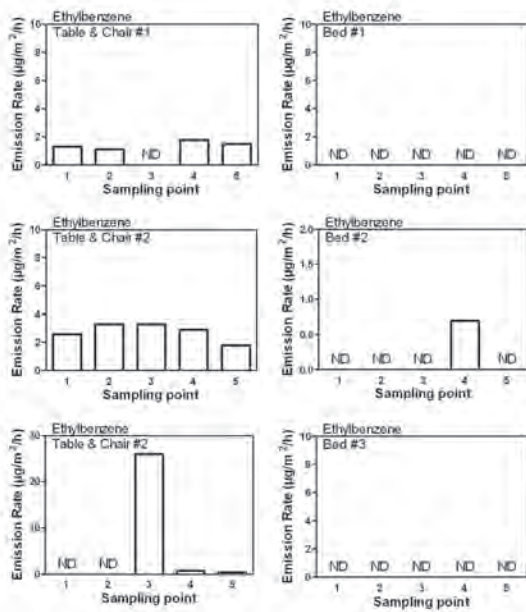


Fig. 5 The emission rates of ethylbenzene from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

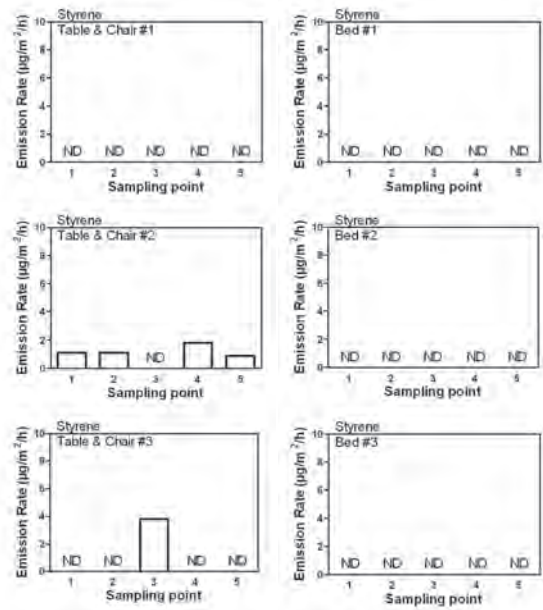


Fig. 6 The emission rates of styrene from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

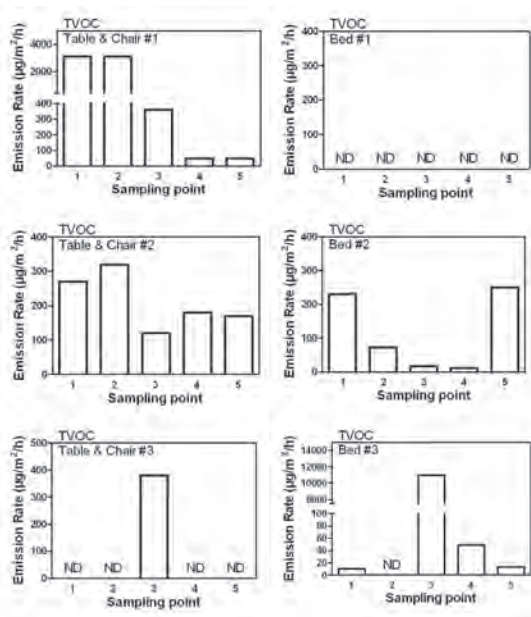


Fig. 7 The emission rates of TVOC from five areas of furniture by flux passive sampler.
ND; not detected

ら、問題となる formaldehyde の放散量が高い木製ベッドのスクリーニング方法としてフラックス発生量測定法による予測が可能である場合もあることが示されたが、製品全体からの放散を評価するには限界があることから、今後も引き続き簡便・迅速な評価手法の確立を目的とした調査・研究が必要である。

謝 辞

本研究は、平成21年度厚生労働省化学物質安全対策費(家庭用品等試験検査費)により行われた。

参考文献

- 1) Sick house countermeasure based on standards law: Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism (http://www.mlit.go.jp/jutakuken_tiku/build/sickhouse.html)
- 2) Tanaka-Kagawa, T., Furuta, M., Shibatsuji, M., Jinno, H., Nishimura, T.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **129**, 76-85(2011)
- 3) National Consumer Affairs Center of Japan (2008. 10.23) (http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20081023_1.html)
- 4) Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Obama, T., Miyagawa, M., Yoshikawa, J., Komatsu, K. and Tokunaga, T.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **125**, 79-85(2007)

火山灰由来原料を配合する洗顔料中の不溶性成分の分析

五十嵐良明[#], 内野 正, 西村哲治

Analysis of volcanic-ash-based insoluble ingredients of facial cleansers

Yoshiaki Ikarashi[#], Tadashi Uchino and Tetsuji Nishimura

The substance termed "Shirasu balloons", produced by the heat treatment of volcanic silicates, is in the form of hollow glass microspheres. Recently, this substance has gained popularity as an ingredient of facial cleansers currently available in the market, because it lends a refreshing and smooth feeling after use. However, reports of eye injury after use of a facial cleanser containing a substance made from volcanic ashes are on the rise. We presumed that the shape and size of these volcanic-ash-based ingredients would be the cause of such injuries. Therefore, in this study, we first developed a method for extracting water-insoluble ingredients such as "Shirasu balloons" from the facial cleansers, and then, we examined their shapes and sizes. The insoluble ingredients extracted from the cleansers were mainly those derived from volcanic silicates. A part of the ingredients remained in the form of glass microspheres, but for the most part, the ingredients were present in various forms, such as fragments of broken glass. Some of the fragments were larger than 75 μm in length. Foreign objects having a certain hardness, shape, and size (e.g., size greater than 75 μm) can possibly cause eye injury. We further examined insoluble ingredients of facial scrubs, such as artificial mineral complexes, mud, charcoal, and polymers, except for volcanic-silicate-based ingredients. The amounts of insoluble ingredients extracted from these scrubs were small and did not have a sharp edge. Some scrubs had ingredients with particles larger than 75 μm in size, but their specific gravities were small and their hardness values were much lower than those of glass microspheres of ingredients such as "Shirasu balloons". Because the fragments of glass microspheres can possibly cause eye injury, the facial cleansers containing large insoluble ingredients derived from volcanic ashes should be avoided to use around eyes.

Keywords : volcanic ashes, hollow glass microsphere, Shirasu balloons, facial cleanser, eye injury

緒言

近年、火山灰由来の原料を配合した洗顔料が、きめ細かな泡による毛穴の汚れや角質の除去効果をうたい、人気となっている。この火山灰由来原料は、主に南九州地方の火山噴出物「シラス」に含まれる火山ガラスを熱処理して作られた微細な中空ガラス球状体の「シラスバルーン」を指す¹⁻⁴⁾。マッサージ及び洗浄効果を増強するために配合する粉末のことをスクラブと呼び、米ぬか、

くるみ、炭、泥などのような天然物、ナイロン、ポリエチレン、ポリアクリル酸等の高分子材料、及び無機物などが使われている^{5,6)}。火山灰由来の原料も同様のスクラブ効果を期待しているものと考えられる。スクラブ入り洗顔料に関しては過去に結膜異物として眼に傷害を起こす症例があったため^{7,8)}、各会社ともスクラブの形状や大きさを管理し、現在ではこうした眼傷害事例は少なくなっている。一方、最近5年間で国民生活センターの危害情報システムに寄せられた洗顔料の異物による危害事例のうち、約半数は火山灰由来の原料を配合した洗顔料を使用して起こっている^{9,10)}。異物が眼障害を引き起こす要因として、その大きさ、形状、及び眼表面への残留性が関係すると言われている^{11,12)}。火山灰由来原料を配合する洗顔料の場合も、使用時に誤ってこの原料が眼に入

[#] To whom correspondence should be addressed :

Yoshiaki Ikarashi ; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan ; Tel : +81-3-3700-1141 ext. 255, Fax : +81-3-3707-6950 ; E-mail : ikarashi@nihs.go.jp

り、異物として眼表面を傷つけてしまった可能性がある。

本研究では、洗顔料に配合された火山灰由来原料が異物として眼表面を傷つける可能性があるかどうかを評価するため、市販製品からの抽出法を開発し、得られた不溶物の形状等を調べた。

実験方法

1. 試料

火山灰由来原料配合洗顔石けん (TK 1 及び TK 2, K 1 ~ K 9), 及び市販の洗顔料 (スクラブ使用明記 R 2, S 1 ~ S 9, スクラブ明記なし N 1, N 2) (Table 1) を試験に用いた。市販製品に加えられる火山灰由来の原料成分を入手した。原料 IT 3, IS 4 及び IS 5 は化粧品

に、IT 6 及び IS 7 は医薬部外品に用いられる。

2. 不溶物の分離

2-1. 水簸試験

JIS 法¹³⁾に準じて行った。試料 (市販製品の場合は 10.0 g, 原料の場合は 5.0 g) を 300 ml ビーカーにとり、約 200 ml の水を加えて攪拌棒で緩やかに攪拌した。ろ紙 (No. 2) を通した水道水を約 70 ml/min の流量でビーカーに滴下し 24~36 時間オーバーフローさせた。残留物をガラス繊維ろ紙 (孔径 1 µm, Whatman 社 GF/B) でろ過し、105°C で 2 時間以上乾燥させた後、光学顕微鏡またはマイクロ스코プで形状を観察した。

2-2. 抽出試験

試料 (市販製品の場合は 1.0 g, 原料の場合は 0.5 g)

Table 1 Scrubbing ingredients listed on labels of facial cleansers

Code	Company	Information about scrubs	Labeling ingredients derived from volcanic ashes
Facial cleansers containing ingredients derived from volcanic ashes			
TK 1	A	桜島火山灰シラス配合	火山灰
TK 2	A	火山灰 (ケイ酸・ケイ酸アルミニウム焼成物) を含んだ, 医薬部外品	ケイ酸・ケイ酸アルミニウム焼成物
K 1	B	火山灰シラスでできた, 桜島火山灰ミネラル配合	火山灰
K 2	C	火山灰せっけん, 桜島火山の灰シラス	火山灰
K 3	D	火山灰白土	ケイ酸 Al
K 4	D	シラスの結晶である真っ白な「白土」	ケイ酸 AL (白土)
K 5	E	ホワイトバルーン	ケイ酸 (Na/K/Al)
K 6	D	火山灰シラス	ケイ酸 Al
K 7	F	シラスバルーン (吸着成分) 配合, わずか 10 ミクロンという超微粒子シラスバルーンを使用	ケイ酸 Al
K 8	G		ケイ酸 Al
K 9	H	桜島シラスで作った石鹸, 桜島の火山灰, 火山灰シラス	火山灰
Scrub facial cleansers			
R 2	SB	炭・水酸化 M 配合: アブラとり成分-炭, メタルヒドロキシド, スクラブふつう	
S 1	SA	10000 粒のマイクロスクラブ洗顔: すぐときに自然にとけるマイクロ顆粒	
S 2	SA	黒と白のダブルスクラブ洗顔: 黒 (毛穴の汚れを吸着、浮かせる), 白 (ベタベタ皮脂汚れを落とす)	
S 3	SB	5 種のスクラブ	
S 4	SC	スゴ落ちスクラブ: スカッシュスクラブ (細かく砕けながら肌表面の汚れを除去), 超微粒子ナノスクラブ	
S 5	SC	やわらかスクラブ: 天然ソフトスクラブ&ソフト顆粒, 天然植物繊維 (ファイバー) でできたやわらかい粒子	
S 6	SD	3 種の高性能スクラブ配合	
S 7	SD	泥オイリー肌にスクラブ in: 皮脂吸着クレイ	
S 8	SE	スクラブ洗顔: 超微小の炭 (皮脂吸着マイクロパウダー), 洗浄力を高めるスクラブ	
S 9	SF	炭でつくったスクラブ配合洗顔: 炭粉末・クルミ殻粒 (洗浄補助成分)	
Facial cleansers not using a term of scrubs			
N 1	SB	特になし	
N 3	SA	特になし	

を50 mlの試験管にとり、約20 mlの水を加えてよくかき混ぜた後、70℃水浴上で10分間、毎分100回転とうした。5～10分間静置後、上清を除き沈殿物を得た。沈殿物はさらに水、エタノール及びアセトンそれぞれ20 mlで2回抽出操作を行って洗浄した後、ガラス繊維ろ紙でろ過し、105℃で2時間乾燥後、光学顕微鏡で観察した。

3. 原料の純度試験

医薬部外品成分規格ケイ酸・ケイ酸アルミニウム焼成物の純度試験¹⁴⁾に従って、原料の(1)水可溶物、(2)アルカリ、(3)塩化物、(4)硫酸塩及び(5)重金属を分析した。すなわち、試料10 gをとり水150 mlを加え水浴上で1時間加熱後、遠心して得た液75 mlに水を加えて100 mlとし、(1)～(3)用の試料溶液とした。硫酸塩試験は、水可溶物試験の残留物を希塩酸に溶かし塩化バリウム試液を加え、比較液(0.005 mol/l 硫酸1.0 ml)と混濁の程度を比較した。また、試料1.0 gに水20 ml及び塩酸3 mlを加えて煮沸し、ろ過して得られた沈殿物を希酢酸で溶かした溶液を(5)重金属用の試料溶液とした。硫化ナトリウム試液を加えたときの色を鉛標準液3.0 mlと比較した。

4. 元素分析

エネルギー分散型蛍光X線分析装置(PANalytical社Epsilon 5)を用いて火山灰由来原料及び洗顔料から得られた不溶物の元素分析を行った。

結果と考察

1. 水簸試験

水簸試験は、土を水に沈降させて分離し粒度を検査する方法である¹³⁾。本方法で火山灰由来原料を配合した洗顔料からは白色凝集物と灰色砂状物が得られ、それぞれ石けん成分、火山灰由来原料と考えられた。しかし、洗顔料は界面活性剤を配合することから、乳化によって水に不溶でも中空状の軽いものは浮遊して流去してしまった。また、残留物の種類や量も滴下する水の流速及び攪拌頻度によって大きく変動した。よって、不溶物の分離には以下の抽出試験を検討した。

2. 抽出試験

水に不溶でかつ早期に沈殿するものを有機成分と分離して得ることを目的とした。まず試料を水に懸濁させて不溶物を分離し、次に有機成分はエタノールとアセトンで洗浄して除いた。本法でも洗顔料の乳化作用によってある程度の大きさや重さのものでも沈殿として得られないが、水簸試験より一定した量の結果が得られた(データ未掲載)。原料IT 3及びIT 6はほとんどが沈殿物として残り、IS 4、IS 5及びIS 7については50%前後が残存した。スクラブ配合の表示がある製品からは1 g当たり6～43 mgの不溶物が得られた。製品について得ら

れる不溶物の量はそれぞれ異なるものの、火山灰由来原料を配合する洗顔料は、他のスクラブを配合する洗顔料より多くの不溶物が残存した(Table 2)。

Table 2 Percentage of insoluble bodies extracted from facial cleansers by extraction test

Sample Code		Residue (%)
Raw materials		
IT3		95.5
IS4		46.2
IS5		60.0
IT6		95.3
IS7		55.9
Facial cleansers containing ingredients derived from volcanic ashes		
TK1	Exp.1	15.9
	Exp.2	18.2
TK2	Exp.1	17.3
	Exp.2	18.4
K1		8.9
K2		1.1
K3		18.1
K4		17.7
K5		2.4
K6		16.9
K7		1.7
K8		0.8
K9	Exp.1	ND
	Exp.2	ND
Scrub facial cleansers		
R2		ND
S1	Exp.1	2.4
	Exp.2	3.0
S2	Exp.1	2.9
	Exp.2	3.1
S3		ND
S4		ND
S5	Exp.1	3.4
	Exp.2	4.1
S6		1.6
S7		0.6
S8		ND
S9	Exp.1	3.4
	Exp.2	3.6
Facial cleansers not using a term of scrubs		
N1		—
N2		—

—: Insoluble matter was not remained.

ND: Amount of insoluble bodies was lower than 0.1 mg.

3. 純度試験

火山灰由来原料は、医薬部外品製品にケイ酸・ケイ酸アルミニウム焼成物として成分表示される。医薬部外品原料規格では、ケイ酸・ケイ酸アルミニウム焼成物は主として二酸化ケイ素、酸化アルミニウム及び酸化第二鉄からなる粉末である¹⁴⁾。5種の原料に対し純度試験を実施した結果、水可溶物、アルカリ、塩化物、硫酸塩及び重金属は限度内であり、これらの品質は規格範囲内であった。

4. 元素分析

4-1. 火山灰由来原料

蛍光X線分析により原料の化学組成（酸化物で示す）を調べた。いずれの原料ともSiO₂ 82~85%, Al₂O₃ 7~8%, Fe₂O₃ 2~3%とほとんど差はなかった。この組成比は「シラス」の化学組成¹⁵⁾と大きく違うものではなかった（Table 3）。先の純度試験では重金属は検出限界レベル以下であったが、X線分析ではPbOを17~38 ppm 検出した。純度試験に規定されている試料溶液の調製法では溶解が不十分で、重金属の回収率が十分でない可能性もある。

4-2. 火山灰由来原料を配合した洗顔料から得られる不溶物

TK 1及びTK 2から得られた不溶物を構成する元素（酸化物）はいずれもSiO₂, Al₂O₃及びFe₂O₃であった（Table 3）。原料に比べてSiO₂の比率が80%とわずかに低く、TiO₂が数%と高かった。この値は火山灰由来原料の組成と若干の相違があるが、製品に成分として添加されたTiO₂の混入と考えられるため、洗顔料の不溶物はほとんどが火山灰由来原料であると判断した。

Table 3 Results of elemental analyses of ingredients derived from volcanic ashes and of insoluble bodies extracted from facial cleansers containing ingredients derived from volcanic ashes

Sample	Ratio (%)					
	Al ₂ O ₃	SiO ₂	Fe ₂ O ₃	K ₂ O	CaO	TiO ₂
Raw materials						
IT3	8.6	80.2	3.7	3.2	3.3	0.7
IS4	8.7	82.2	2.9	3.2	2.4	0.4
IS5	8.0	83.1	3.0	3.2	2.1	0.4
IT6	8.4	81.6	3.1	3.5	2.6	0.5
IS7	7.1	85.4	2.6	3.1	1.4	0.1
Insoluble bodies from facial cleansers						
TK1	8.1	77.0	3.5	3.0	2.8	5.4
TK2	6.7	74.4	3.3	3.2	4.0	8.1

The analyses were performed using an energy dispersive X-ray fluorescence spectrometer.

5. 不溶物の形状観察

5-1. 火山灰由来原料

原料の写真をFig. 1に示した。IT 3及びIT 6はいずれも鋭角なガラス破片状で長さ100 µmを超えるものも認められた。IS 4からは小さいものは80 µm, 大きいものでは200 µmを超える中空の球状物が得られ、「シラスバルーン」と考えられた。一方、これらが壊れたと思われる破片状物、及び50 µm程度の黒色塊も認められた。IS 5については、中空球状物はわずかで破片状のものが

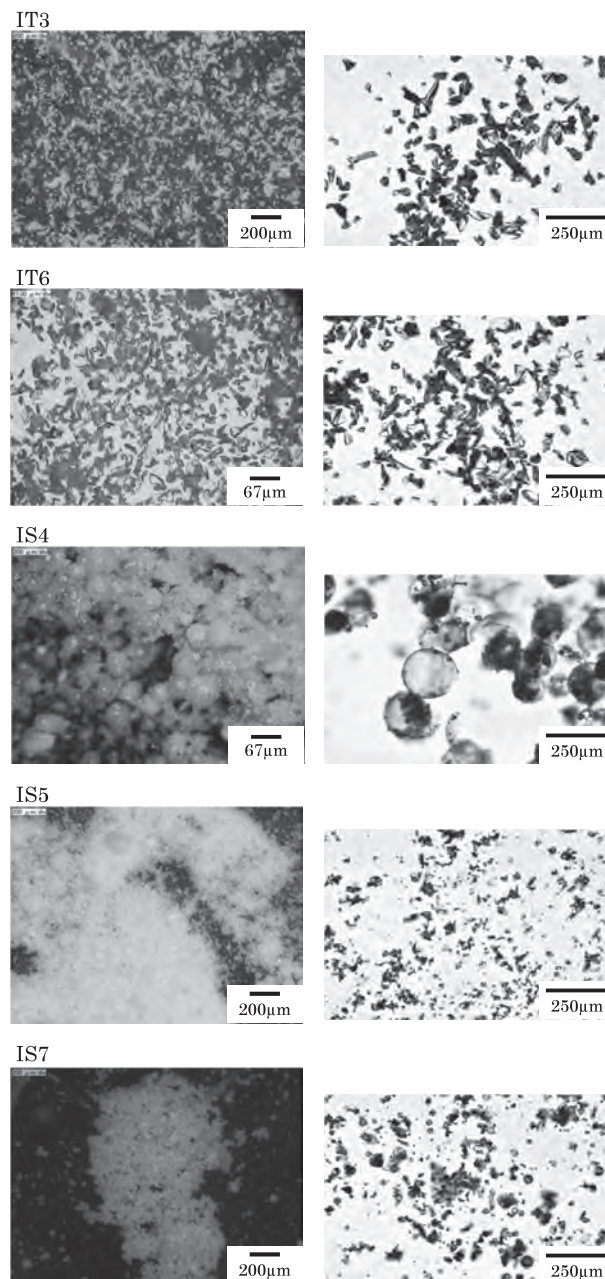


Fig. 1 Photograph of cosmetic ingredients derived from volcanic ashes
IT 3, IS 4, and IS 5 were added to the facial cleansers. IT 6 and IS 7 were added to facial cleansers that were categorized as quasi-drugs.

大部分であった。IS7で認められる中空球状物は40 μm以下のものがほとんどであった。

5-2. 火山灰由来原料を配合する試料

A社から化粧品として製造販売されていたTK1には、種々の大きさの中空球状物(a)及びそれが壊れたような破片様のもの(b)が混在して観察された(Fig. 2)。医薬部外品として販売されているTK2にもTK1

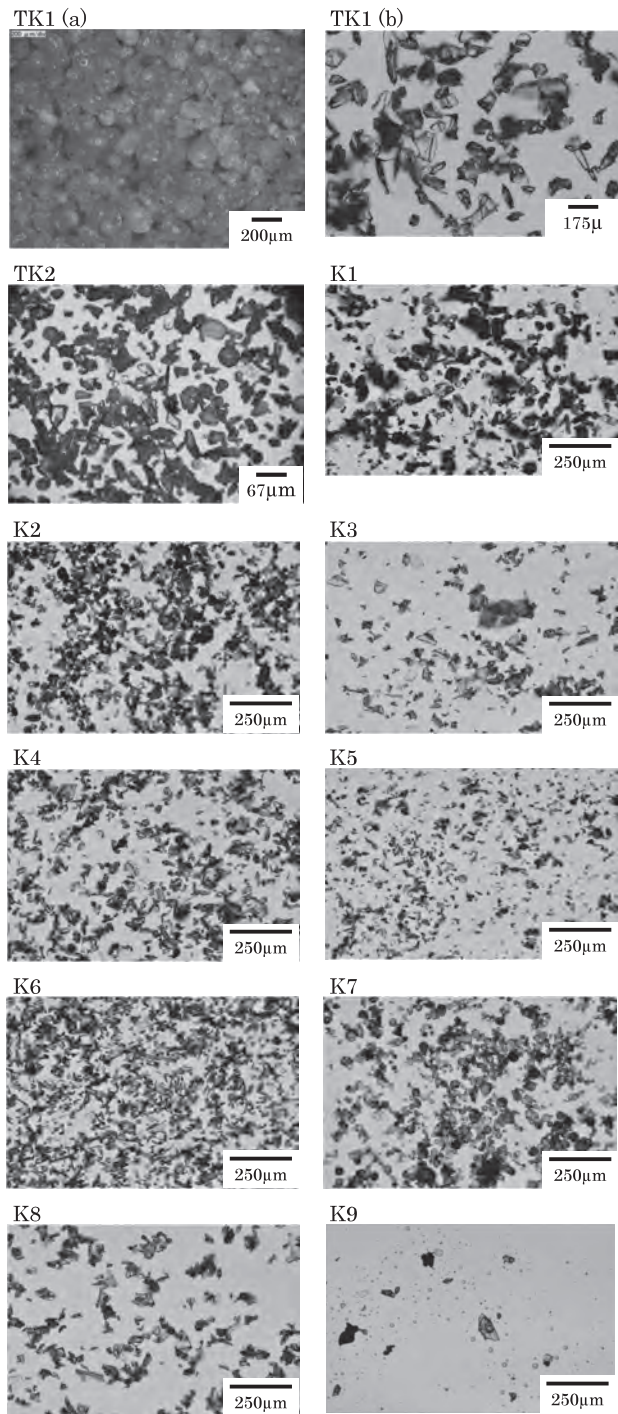


Fig. 2 Photographs of insoluble bodies extracted from facial cleansers containing ingredients derived from volcanic ashes

と同様の球状物及び破片様物が混在して認められるが、全体的にサイズは小さかった。他社製品(K1~K9)

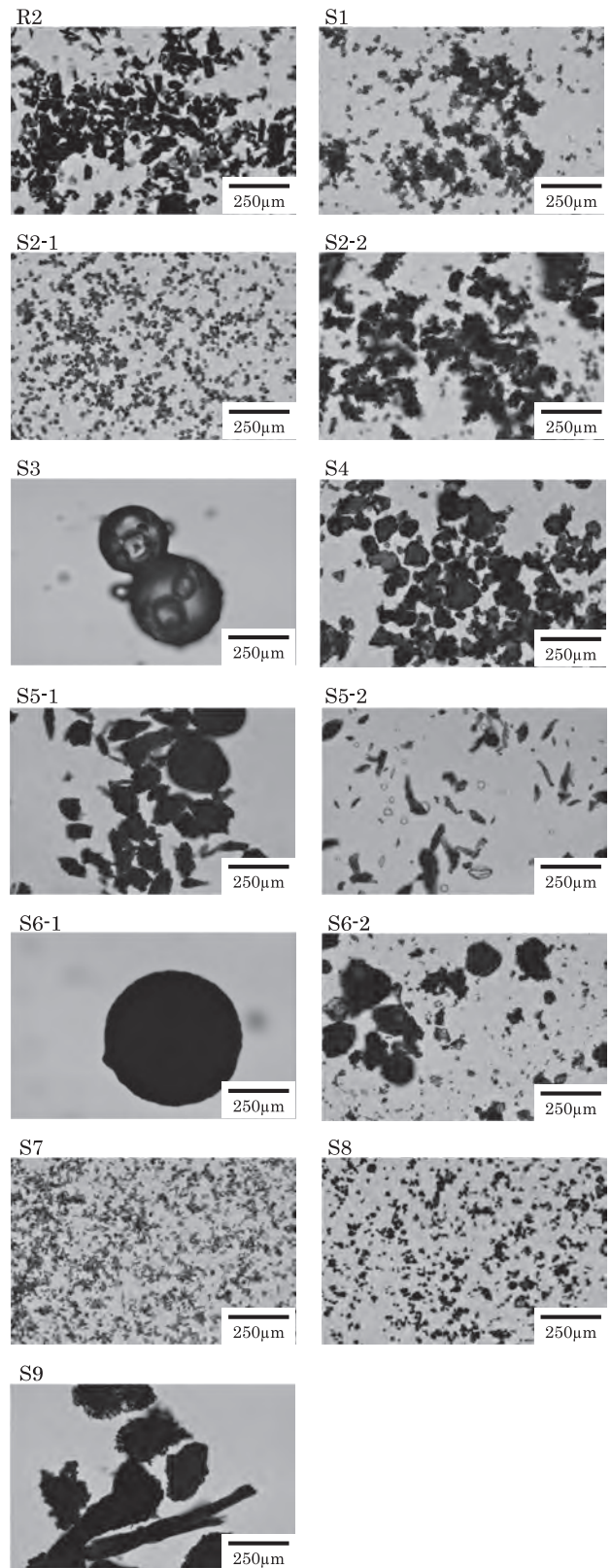


Fig. 3 Photographs of insoluble bodies extracted from various facial cleansers not using scrubbings ingredients derived from volcanic ashes

についても同様に中空球状物は認められるものの、これが壊れた破片状の方が多く100 μm を越える鋭利な物も存在した。K 2 及び K 7 については、これら以外にも50 μm 程度の灰、茶及び黒色粒子が認められた。固形石けん K 9 から得られる不溶物は少ないが、ガラス破片状及び不定形の粒子が認められた (Fig. 2)。

5-3. 火山灰以外のスクラブを配合する試料

スクラブ使用の表示のない試料 N 1 及び N 2 では不溶物はほとんど残らず、写真は撮らなかつた。火山灰由来以外のスクラブを配合する製品から得られた不溶物の写真を Fig. 3 に示した。R 2 ではごく少量の100 μm 弱の黒色物体と20 μm 程度のやや角ばった茶色の粒子が得られた。製品の表示から、炭及びメタルヒドロキシドが該当すると思われた。S 1 と S 2 では、S 2-1 に示すような20 μm 程度の粒子と、S 2-2 のようにこれらの粒子が集まった150 μm 程度のじゃがいも様凝集塊が認められた。S 3 では500 μm 以上の高分子の粒子が数個残った。S 4 では100 μm 弱の白色不定形の粒子が少量得られた。これらは使用中に細かく崩壊していくスクラブと製造会社から情報を得ている。S 5 からは200 μm 程度の白色球状物 (S 5-1) 及び30~100 μm 程度の不定形物 (S 5-2) が得られ、ソフト顆粒、ソフトスクラブ、天然植物繊維 (結晶性セルロース) の粒子と思われる。S 6 には500 μm 以上の白色球状物 (S 6-1)、100 μm 程度の緑色のじゃがいも様物、及び10 μm 以下の破片物 (S 6-2) が認められた。S 7 は泥 (クレイ) 配合と表示されており、20 μm 以下の粒子が認められた。炭を配合した S 8 では、50 μm 以下の黒色粉末が得られた。S 9 は250 μm 以上の大きな不溶物が残り、クルミ殻粒と思われた。現在市販されている製品にも抽出試験で不溶物として得られるスクラブはあるものの、火山灰由来原料とは性状及び形状が大きく異なった。

6. まとめ

眼軟膏剤では医薬品粒子の大きさは75 μm 以下とし、容器のふた等からくる50 μm 以上の金属性異物は一定数以下でなければならないとしている¹⁶⁾。大きさが75 μm 以上の金属くずのような堅さと形状の異物は眼に何らかの傷害を起こす可能性があるとしてされる。火山灰由来原料を配合する洗顔料には、中空球状物ばかりでなく75 μm を超えるガラス破片の様な鋭利な物の方が多く認められた。こうした破片様物は、製品の製造過程に原料が破損してできた物と、バルーン形成が不十分で原料にもともと混在していた物と考えられる。試験操作中に中空球状の原料が壊れてきた可能性もあるが、それは洗顔料を使用するときにも中空球状物が壊れることを示唆する。洗顔料に使用されているスクラブにもサイズが大きな物はあるが、火山灰由来の成分とは明らかに形状等の

性質が異なっていた。火山灰由来原料に由来する不溶物は、ガラス質の破片様のものが多く一定の堅さを有するものであることから、眼に刺さり傷害を起こす可能性は高いと思われる^{10-12, 17)}。製造会社からは「シラスバルーン」の直径を小さくし、一定以上の大きさの破片物ができないよう改良したとの回答がされている¹⁰⁾。火山灰を含有する洗顔料に対しては、原料の大きさをコントロールするとともに製品の表示や使用方法に関して注意喚起が必要である。

謝辞

元素分析にご協力いただきました当所食品添加物部・六鹿元雄氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) Kimura, K., Jinnai, K. and Isayama, Y.: *J. Ceramic Association, Japan (Yogyo-Kyosai-Shi)*, **80**, 84-91 (1972)
- 2) Kimura, K., Takeyama, H., Jinnai, K. and Tsuneyama, K.: *J. Ceramic Association, Japan (Yogyo-Kyosai-Shi)*, **90**, 503-510 (1982)
- 3) Kimura, K., Tai, W. -P. and Jinnai, K.: *Shigen-to-Sozai*, **115**, 443-337 (1999)
- 4) Japanese Society of the Volcano Silicates Industry
<http://www.kumin.ne.jp/vsi/>
- 5) "Encyclopedia of Cosmetics," eds. by The Society of Cosmetic Chemists of Japan, MARUZEN Co. Ltd., Tokyo (2003)
- 6) Murotani, I.: *FRAGRANCE JOURNAL*, **74**, 48-51 (1985)
- 7) Fujita, K., Iwata, J. and Kanai A.: *J. Japan Ophthalmologists Assoc. (Nihon no ganka)*, **61**, 941-942 (1990)
- 8) Yanagida, Y., Wakasa, M. and Ono, Y.: *J. Japan Ophthalmologists Assoc. (Nihon no ganka)*, **61**, 939-940 (1990)
- 9) National Consumer Affairs Center of Japan. Accident Information Databank. http://www.jikojo.go.jp/ai_national/
- 10) National Consumer Affairs Center of Japan. Press Release (August 18, 2010)
http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20100818_2.pdf
http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20100818_2.html
- 11) Matsubara, M.: *Japanese Review of Clinical Ophthalmology*, **85**, 2253-2260 (1991)
- 12) Matsubara, M.: *Japanese Review of Clinical Ophthalmology*, **95**, 225-231 (2001)
- 13) Japan Industrial Standards Committee : JIS A 1204 :

2009. Test method for particle size distribution of soils
- 14) Silica·Aluminium Silicate Ceramics. “Japanese Standards of Quasi-drug Ingredients 2006,” eds. by YAKUJI NIPPO LIMITED., Tokyo (2006)
 - 15) Iwamatsu, A., Fukushige, Y. and Koriyama, S.: *J. Geography (Chigaku Zasshi)*, **98**, 379-400 (1989)
 - 16) Ministry of Health, Labour and Welfare: Test for Metal Particles in Ophthalmic Ointments. “The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition”, pp.109 (2011)
 - 17) Ministry of Health, Labour and Welfare: Notice of No. 0818-1 (August 18, 2010)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000kgav-img/2r9852000000kgcc.pdf>

高速液体クロマトグラフィーによるワイン中のナタマイシン分析法について

古庄紀子, 久保田浩樹, 佐藤恭子[#], 穂山 浩, 河村葉子

Analytical Method for Natamycin in Wine using High-Performance Liquid Chromatography

Noriko Furusho, Hiroki Kubota, Kyoko Sato[#], Hiroshi Akiyama and Yoko Kawamura

An analytical method was developed for determining amount of natamycin in wine using a C18 mini-cartridge column and high-performance liquid chromatography (HPLC) with photodiode array (PDA) detection.

Natamycin purified from wine was identified in accordance with the retention time and UV spectrum obtained from PDA detection. The limit of quantification of natamycin in wine was estimated as 0.05 µg/ml. Recovery of natamycin in wine was acceptable at 91.0% with low relative standard deviation (2.3%).

Keywords: natamycin, wine, HPLC, PDA

緒言

ナタマイシンはピマリシン (pimaricin) と呼ばれ, *Streptomyces natalensis* により生産されるポリエンマクロライド系の抗生物質で, 1955年南アフリカのナタール地方の土壤中から単離され, 地方名に因んで命名された。カビ, 酵母の生育を特異的に阻害し, 現在, 欧州連合 (EU) や米国など50か国以上においてチーズなどの表面処理剤としての使用が許可されており¹⁾, 我が国でも2005年11月にナチュラルチーズ (ハード及びセミハードの表面処理剤として) のみに使用が許可された²⁾。

アルゼンチン産ワインへのナタマイシンの混入が, 2010年に韓国で報告された³⁾。日本国内においても2008年に製造されたアルゼンチン産のワインが輸入業者によって自主回収され, また医薬食品局食品安全部監視安全課輸入食品安全対策室長通知 (平成22年4月30日食安輸発0430第2号) として自主検査の指導について示されたことから, 監視のためにワイン中のナタマイシンの分析法が必要になった。

ナタマイシンの分析法としては, チーズ中のナタマイシンの定量法が, 医薬食品局食品安全部基準審査課長通

知 (平成17年11月28日食安基発第1128001号) (通知法) として示され, 衛生試験法・注解⁴⁾にも収載されているが, ワイン中の分析には適用できず, 新たな分析法の確立が要求された。

本研究では, フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) 付高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いたワイン中のナタマイシンの分析法について確立したので報告する。

方法

1. 試料

赤ワイン3種 (アメリカ産, アルゼンチン産, チリ産), 白ワイン3種 (スペイン産, 南アフリカ共和国産, 日本産) は都内の小売店で購入した。

2. 試薬など

ナタマイシン標準品は (財) 日本公定書協会 (現, 一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団) の食品添加物公定書標準品を購入した。メタノール及びアセトニトリルは Merck 社製の高速液体クロマトグラフィー用を, 酢酸は和光純薬工業 (株) 製特級品 (K8355) を使用した。

水は超純水製造装置 (Millipore 社製 Milli-Q[®] Gradient A10型) により精製した18.2MΩ・cm以上の純水を用いた。

3. 器具など

固相カートリッジは Waters 社製 Sep-pak[®] Plus tC18

[#] To whom correspondence should be addressed:

Kyoko Sato; Division of Foods Additives, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 333; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: ksato@nihs.go.jp

Environmental cartridges をメタノール及び水各10 ml であらかじめコンディショニングしたものを使用した。メンブランフィルターはMillipore社製 Millex[®]-LH (0.45 µm, 13 mm) を使用した。固相抽出用マニホールはジーエルサイエンス (株) 製を使用した。HPLC カラムはジーエルサイエンス (株) 製 Inertsil ODS3V (4.6 mm i. d. ×150 mm) 及び (財) 化学物質評価研究機構製 L-Column ODS (4.6 mm i. d. ×150 mm) を用いた。

4. 装置

高速液体クロマトグラフは、(株) 島津製作所製 Prominence UFLC (オンラインデガッサ: DGU-20A3, 送液ユニット: LC-20AD, カラムオープン: CTO-20 AC, 紫外可視吸光度検出器: SPD-20AV, フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器: SPD-M20A, オートサンプラー: SIL-20ACHT, システムコントローラー: CBM-20A) を使用した。

5. 試験操作

5.1 試料液の調製⁵⁾

試料10 ml を正確に量り、固相カートリッジに全量負荷した。試料負荷後、メタノール-水 (1 : 1) 10 ml を通過させて、流液は廃棄し、更にメタノール2.5 ml 負荷し、減圧吸引して溶出液をメスフラスコに回収した。水を加えて5 ml に定容し、メンブランフィルターでろ過し、通過液を試料液とした。

5.2 確認試験用試料液の調製

試料50 ml を正確に量り、以下試料液の調製法に準じて処理を行い、確認試験用試料液とした。

5.3 標準液の調製

ナタマイシン標準品0.010 g を正確に量り、メタノールを加えて溶かし、正確に20 ml とし、保存用標準原液 (500 µg/ml) とした。

保存用標準原液1.0 ml にメタノール-水 (1 : 1) を加えて正確に50 ml とし、検量線用標準原液 (10 µg/ml) とした。

検量線用標準原液を0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0及び10.0 ml をそれぞれ正確に測り、メタノール-水 (1 : 1) を加えて正確に20 ml とし、検量線用標準液 (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0 µg/ml) とした。

5.4 測定条件

カラム: L-Column ODS (4.6 mm i. d. ×150 mm)

カラム温度: 40°C

移動相: 水-メタノール-アセトニトリル-酢酸 (60 : 20 : 15 : 5)

流速: 1.0 ml/min

測定波長: 304 nm

5.5 定量

試料液20 µl を液体クロマトグラフに注入し、得られたクロマトグラムから保持時間から、ナタマイシンに相当するピークの面積を求め、あらかじめ作成しておいた検量線 (0.1~5.0 µg/ml) から、試料液中のナタマイシン濃度を求め、次式によって検体中のナタマイシン濃度 (µg/ml) を算出した。

$$\text{ナタマイシン濃度 (µg/ml)} = \frac{C \times V}{W}$$

C : 試料液中のナタマイシン濃度 (µg/ml)

V : 試料液量 (ml)

W : 検体の採取量 (ml)

結果及び考察

1. HPLC 条件の検討

通知法 (移動相にメタノール-水-酢酸 (50 : 50 : 5) を用いたアイソクラティック法) の条件で、Inertsil ODS3V 及び L-Column ODS の両カラムを用いて分析を行ったところ、いずれのカラムでも通知法の移動相条件では赤ワインからの夾雑成分とナタマイシンとの分離が困難であった。

次に、高山らの報告⁵⁾ (A法) における移動相条件 (A法移動相; 水-メタノール-酢酸-アセトニトリル (300 : 65 : 65 : 50)) で分析を行った。Inertsil ODS3V を用いた分析では、夾雑成分とナタマイシンとの分離が不十分であったが、L-Column ODS では、Fig. 1 に示すように分離が可能であった。

しかし、A法の移動相条件で夾雑成分とナタマイシンは分離するものの、移動相中の酢酸濃度が約14%と高いため、HPLC カラムの劣化が早く、ナタマイシンの保持時間が日単位で早くなり、ナタマイシン分析の再現性に問題があった。そこで、ナタマイシンと夾雑成分が良好に分離し、A法で設定された定量下限値 (試料換算値で0.05 µg/ml) を満たすことを目標に検討を行った。移動相中の酢酸濃度を通知法と同様に約5%に固定し、アセトニトリルとメタノールを混合した溶媒の濃度を、A法の約24%から通知法の約48%までの間とし、アセトニトリルとメタノールと比率を種々検討した結果、水-メタノール-アセトニトリル-酢酸 (60 : 20 : 15 : 5) で HPLC 分析を行った場合に、Fig. 2 に示すようにナタマイシンと夾雑成分との分離が良好であった。

2. 検量線と定量下限値

Fig. 3 に示すように、検量線は標準液の0.1~5.0 µg/ml の範囲において、良好な直線性 ($R^2=1.000$) を示した。

日本工業規格 (JIS) K0124高速液体クロマトグラフィー通則⁶⁾に基づき、シグナル-ノイズ比 (S/N) から

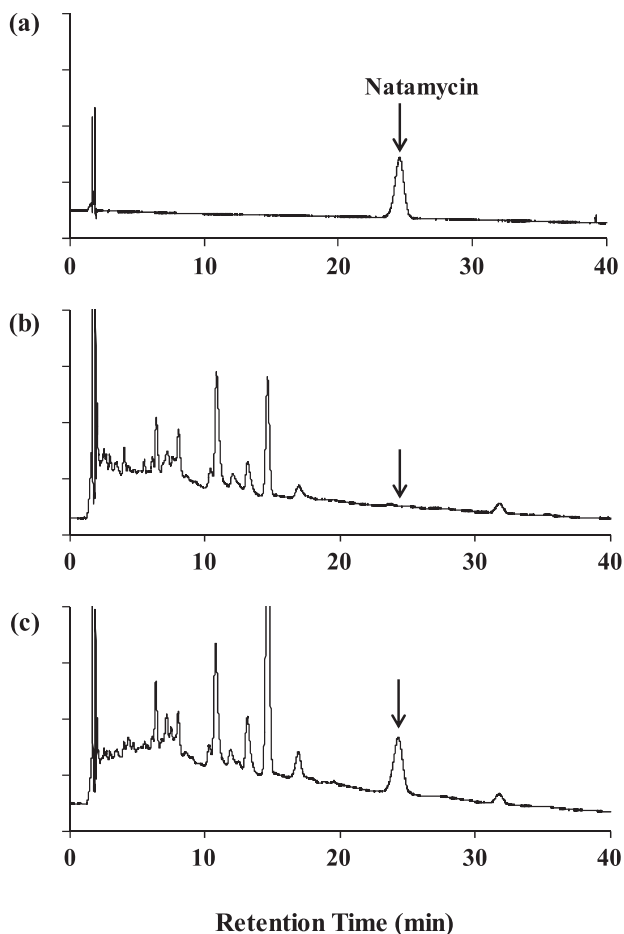


Fig. 1 Typical chromatograms from HPLC with a previously reported mobile phase

- (a) natamycin standard solution (0.1 µg/ml)
- (b) blank sample solution prepared from red wine
- (c) sample solution prepared from red wine spiked at 0.05 µg/ml

HPLC column: L-column ODS (4.6 mm i.d. × 150 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: water-methanol-acetic acid-acetonitrile (300:65:65:50), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelength: 304 nm

The arrows indicate the natamycin peak.

定量下限値を推定した。S/N=10を定量下限値とした場合、試料液中のナタマイシン濃度として0.1 µg/ml、ワイン中のナタマイシン濃度として0.05 µg/mlであった。

3. 添加回収試験

HPLC 条件検討に用いたナタマイシンを含まない赤ワインに、ワイン中の定量下限値相当量 (0.05 µg/ml) のナタマイシンを添加し、添加回収試験を行った。試行回数5回における回収率は91.0%、相対標準偏差は2.3%と良好な回収率と併行精度が得られた。

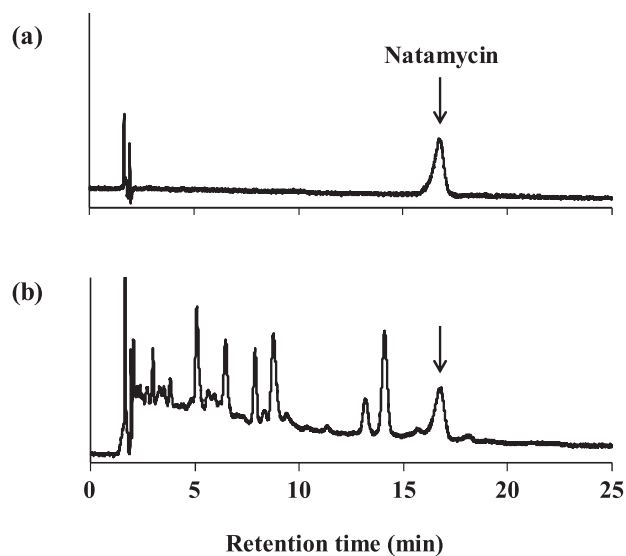


Fig. 2 Typical chromatogram from HPLC with the developed mobile phase

- (a) natamycin standard solution (0.1 µg/ml)
- (b) sample solution prepared from red wine spiked at 0.05 µg/ml

HPLC column: L-column ODS (4.6 mm i.d. × 150 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: water-methanol-acetonitrile-acetic acid (60:20:15:5), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelength: 304 nm

The arrows indicate the natamycin peak.

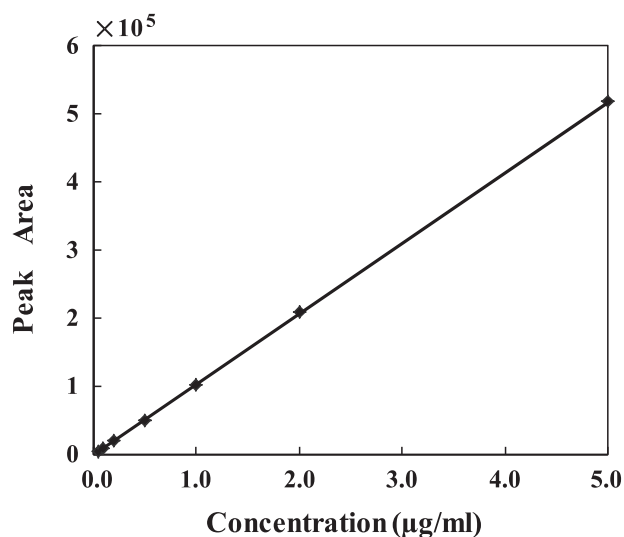


Fig. 3 Calibration curve for natamycin determination.

The concentration of natamycin in 50% methanol was 0.1-5.0 µg/ml

HPLC conditions were identical to those described in Fig. 2.

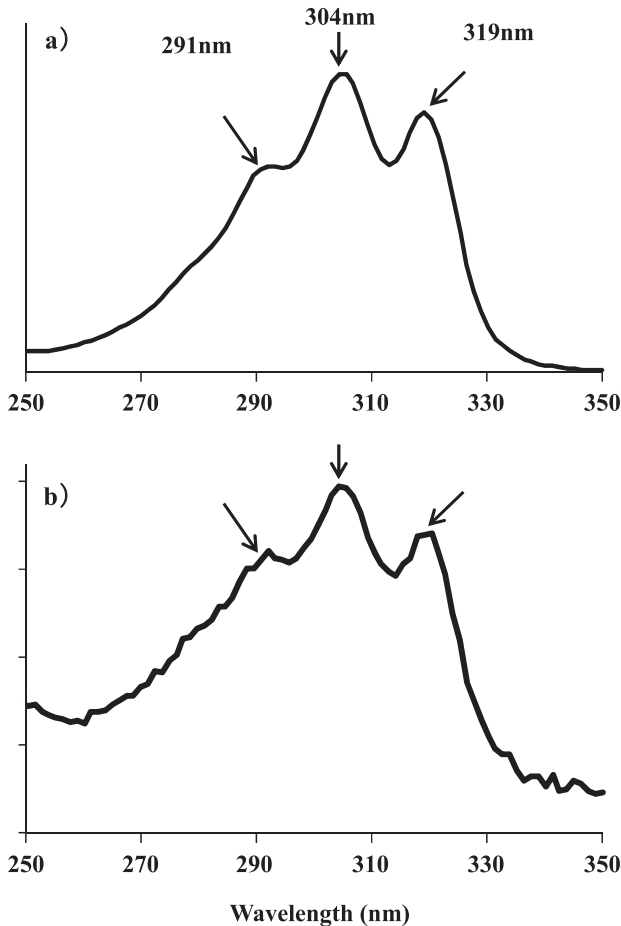


Fig. 4 PDA spectra of natamycin peak
 (a) natamycin standard solution (5.0 µg/ml)
 (b) sample solution prepared from red wine spiked at 0.05 µg/ml (2.5 µg/50 ml)
 HPLC conditions were identical to those described in Fig. 2.

4. 確認試験

ワイン中にナタマイシンが検出された場合、食品衛生法違反になり、行政措置の対象になる。その社会的な影響が大きいことから、HPLCによる保持時間の一致だけではなく、ほかの分析法による確認試験が必要になる。ワイン中のナタマイシンの確認試験法としては、高速液体クロマトグラフィー-質量分析法が考えられるが、機器が高価なため、分析機関によっては所有していないことがある。そこで、PDAによるスペクトルの確認法の検討を行った。

まず、検量線用標準液 (5.0 µg/ml) についてPDAスペクトルを確認したところ、Fig. 4 a) に示すとおり、291, 304及び319 nmの3つの吸収極大が見られるナタマイシンの特徴的なスペクトルが得られた。さらに、ナタマイシンの確認が可能な最低濃度を調べたところ、0.5 µg/mlであった。したがって、定量下限値相当

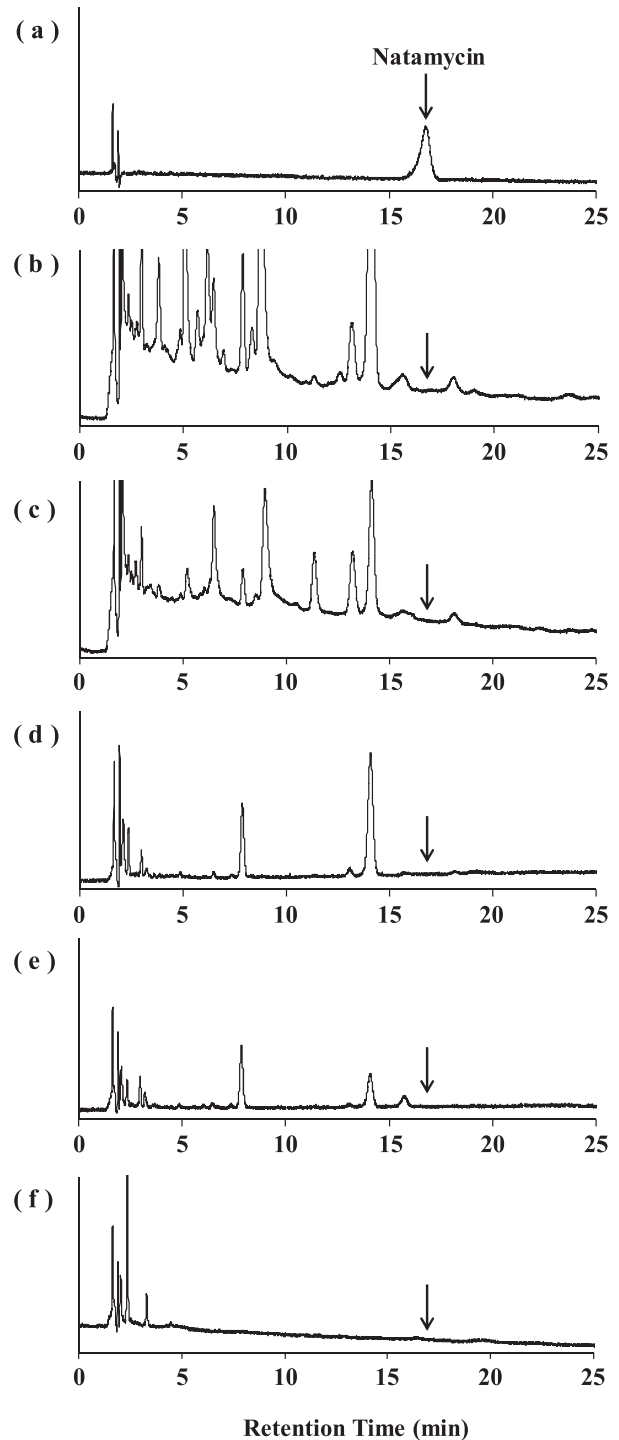


Fig. 5 HPLC chromatograms of sample solutions prepared from five different wines
 (a) natamycin standard solution (0.1 µg/ml)
 (b) red wine made in Argentina
 (c) red wine made in Chile
 (d) white wine made in Spain
 (e) white wine made in South Africa
 (f) domestic white wine
 HPLC conditions were identical to those described in Fig. 2.

The arrows indicate the natamycin peak.

(試料液中のナタマイシン濃度として0.1 µg/ml) のナタマイシンの確認には、試料液を5倍濃縮する必要があると考えられた。そこで、定量下限値相当のナタマイシンを添加したワイン50 mlを固相カートリッジに負荷し、試料液の場合と同様に処理し、分析を行った。その結果、ナタマイシンの保持時間にピークが出現し、そのピークのPDAスペクトルは、Fig. 4 b)のようにナタマイシンに特徴的なスペクトルと一致した。

5. 市販製品の分析

赤ワイン2種及び白ワイン3種について分析を行ったクロマトグラムをFig. 5に示す。いずれのワインにおいても、ナタマイシンの保持時間付近に妨害ピークは見られず、またナタマイシンは定量下限値未満であった。

謝 辞

本研究は平成22年度厚生労働省食品等試験検査費により行われた。本検討結果は、医薬食品局食品安全部基準審査課長通知(平成22年10月7日食安基発1007第2号)の別添、ナタマイシンの試験法B(ワイン中の分析法)の基礎データとしたものである。

分析法の検討に当たりご助言賜りました大阪検疫所検査課の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) "ANTIMICROBIALS IN FOOD," 3rd ed., eds. by Davidson, P., M., Sofos, J., N. and A., L., Branen, CRC Press, Florida, 275-289 (2010)
- 2) 谷村顕雄, 棚元憲一監修, "第8版食品添加物公定書解説書", 東京, 廣川書店, D1220-D1226 (2007)
- 3) 韓国食品医薬品安全庁 (Korea Food and Drug Administration; KFDA)
http://kfda.korea.kr/gonews/branch.do?act=detailView&dataId=155433293§ionId=p_sec_1&type=news&flComment=1&flReply=0
- 4) 日本薬学会編, "衛生試験法・注解2010", 東京, 金原出版株式会社, 321-323 (2010)
- 5) Takayama, N., Sasano, M., Chijiwa, K., Hirano, H., Sato, Y. and Imura, S.: *Journal of the Japan Quarantine Medical Association* (submitted)
- 6) 日本工業標準調査会 審議, "JIS K0124:2002高速液体クロマトグラフィー通則", 東京, 日本規格協会, p.22-24 (2002)

有機リン系化合物クロルピリホスの経胎盤・経母乳暴露が発達期のマウス免疫系に及ぼす影響について

中村亮介[#], 木村美恵, 松岡英樹, 蜂須賀暁子, 中村里香, 中村 厚, 渋谷 淳^{*}, 手島玲子

Effects of transplacental and trans-breast milk exposure to the organophosphate compound chlorpyrifos on the developing immune system of mice

Ryosuke Nakamura[#], Yoshie Kimura, Hideki Matsuoka, Akiko Hachisuka, Rika Nakamura, Atsushi Nakamura, Makoto Shibutani^{*} and Reiko Teshima

Navarro et al (2001) have reported that neonatal exposure of rat to the organophosphate compound chlorpyrifos (CPF) resulted in long-term deficits in T lymphocyte mitogenic response, although the mechanism has been unclear. In this study, pregnant BALB/c mice were exposed to 0, 2.8, 14, 70ppm CPF via diet from gestational day 10 to postnatal day (PND) 21, and subpopulational changes in T lymphocytes of offspring were analyzed at PND21. The irreversibility of the effects was also investigated at PND77 after ceasing exposure by weaning at PND21. Serum cholinesterase activity was significantly reduced after exposure to CPF at PND21. An increase in the proportion of CD4 positive splenocytes was observed after exposure to CPF, which remained until PND77. We found that regulatory T cells were the only one CD4 positive subset which increased in the spleen of CPF-exposed mice at PND77.

Keywords : organophosphates, chlorpyrifos, developing immune system, CD4 T cells

1. 緒言

免疫系は、神経系および内分泌系との密接な相互作用を通じ、生体防御に重要な役割を果たしている。これら3つのシステムは発達期における外部環境の影響を受けやすいことが知られており、この感受性の高い時期はしばしば「critical window」とよばれている^{1,2)}。しかし、従来の免疫毒性試験評価では発達期への影響を検討していない。

シロアリ駆除剤として居室を含有する建築物への使用は禁止されたものの、殺虫剤として使用されるクロルピリホス (CPF) は、有機リン系化合物の一種で、アセチルコリンエステラーゼを阻害して神経伝達物質のアセチルコリン濃度を高めることにより作用を発揮する (Fig. 1)。Navarroらは、新生児ラットに産後4日間

CPFを皮下投与すると、成熟後におけるT細胞のconcanavalin A刺激に対する増殖能が有意に低下したと報告しており³⁾、CPFの発達期免疫への影響が疑われているが、そのメカニズムの詳細は明らかになっていない。

細胞性免疫や液性免疫など、適応免疫の型を決定づける上で最も重要な役割を担っているのは細胞表面マーカーCD4を発現するT細胞集団 (ヘルパーT細胞; Th) であるが、これは少なくとも4種の機能的に異なるサブセットから構成されており、そのバランスにより免疫反応の型が制御されていることが知られている。すなわち、インターフェロン γ (IFN γ) 等を発現し、細胞性免疫に関与するTh1⁴⁾、インターロイキン (IL) 4, 5

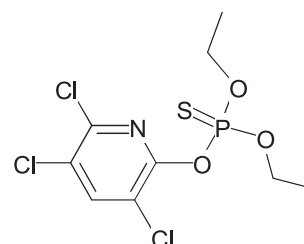


Fig. 1 Structure of chlorpyrifos (CAS#2921-88-2)

[#] To whom correspondence should be addressed :

Ryosuke Nakamura ; Division of Novel Foods and Immunochemistry, National Institute of Health Sciences, 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

^{*} Tokyo University of Agriculture and Technology

等を発現し、アレルギーや液性免疫に関与する Th2⁴⁾、IL-17を発現し、多くの自己免疫疾患に関与する Th17⁵⁾、そして IL-10等を発現し、免疫反応の抑制に中心的な役割を果たしている制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg)⁶⁾ の 4 種である。本研究では、Navarro らがラットにおいて発見した CPF の発達期免疫への影響をより詳細に解析するため、リンパ球のサブpopulation解析 (CD4⁺ T 細胞, CD8⁺ T 細胞, NK 細胞) およびこれら 4 種の CD4⁺ T 細胞サブセット解析を行い、特に免疫反応の抑制に関与する Treg の増加が誘導されている可能性について追究した。

暴露系としては、ラット⁷⁻¹¹⁾ およびマウス¹²⁾ を用いて抗甲状腺作用が疑われる化学物質への暴露が発達期の神経系および免疫系に及ぼす影響を簡便にスクリーニングすることに成功した先行研究が存在するため、このプロトコルに則った。具体的には、妊娠マウスを妊娠10日 (GD10) から出産後21日 (PND21) まで CPF に混餌 (0, 2.8, 14, 70ppm) 投与にて暴露し、暴露終了時での児マウスの解析を行った。また、PND21までの暴露終了後、PND77まで通常飼料による飼育を行い、PND21の時点で認められた変化が11週齢で回復するかどうかを調べた。

2. 実験方法

2.1. 被験物質

CPF の構造式を図1に示した。CPF (DURSBAN™ XP; M. W. 350.6, CAS No. 2921-88-2, 純度99.8%, 通常の保存条件下で安定。弱酸・弱アルカリで安定) は Dow AgroSciences 社の厚意により分与された。

2.2. 試薬

粉末 CRF-1 は日本チャールスリバー (株) より購入した。次の蛍光標識抗体は BioLegend 社より購入した: APC/Cy7 標識抗マウス CD3 抗体 (145-2C11), FITC 標識抗マウス CD4 抗体 (RM4-5), APC 標識抗マウス CD8a 抗体 (53-6.7), PerCP/Cy5.5 標識抗マウス IFN γ 抗体 (XMG1.2), PE 標識抗マウス IL-4 抗体 (11B11), APC 標識抗マウス IL-17A 抗体 (TC11-18H10.1), PerCP/Cy5.5 標識 (PE および APC も同様) ラット IgG1 κ アイソタイプコントロール抗体 (RTK2071), PE 標識抗マウス CD25 抗体 (PC61) は BD Pharmingen 社より購入した。PE 標識抗マウス CD49b 抗体 (DX5) および APC 標識抗マウス Foxp3 抗体 (FJK-16s) は eBioscience 社より購入した。Leukocyte Activation Cocktail, with BD GolgiPlug および BD GolgiPlug は BD Pharmingen 社より購入した。

2.3. 使用動物

9-11週齢の妊娠2日 (GD2; プラグがついた日を妊

娠1日と起算) の BALB/c マウスを日本チャールスリバー (株) より購入し、7日間予備飼育後、実験に供した。動物は、GD9までは群飼 (1ケージあたり3匹), GD10からは個別飼育とし、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 (SPF) で飼育した。動物実験は国立医薬品食品衛生研究所の規定に準拠し、動物実験委員会の承認に基づき実施した。

2.4. CPF への暴露

CPF は、粉末 CRF-1 飼料に 0, 2.8, 14, 70ppm (公比5) にて乳鉢, ビニル袋, ポリプロピレン容器を用いて混合し、混餌飼料を調製した。検体は各段階で十分混合しつつ、3段階の段階希釈により得た。検体の濃度は、ラットにおける生殖毒性を検討した過去の報告¹³⁾ および血清中コリンエステラーゼ活性の抑制を指標とした用量設定試験により決定した。妊娠2日目 (GD2) の BALB/c マウス (9~11週齢) を購入し、1ケージあたり3匹で GD9まで飼育し、GD10より単独飼育にすると同時に粉末 CRF-1 への混餌投与にて CPF の暴露を開始した (1群12匹)。最終的に、12匹中コントロール群は3匹、暴露群はすべて6匹のマウスが出産に至った。出産後3週目 (PND21) まで暴露を継続し、その間体重および摂餌量を計測した。また、出産した児マウスの体重も同様に計測した。児マウスの飼育数は、栄養状態が均等となるよう、9匹以上生まれたケージからは1ケージあたり8匹となるように無作為に間引いて8匹未満の出産ケージに移動し、総数を8匹に揃えた。PND21に同腹から体重が中央値に近い児マウスを選び解剖 (雌雄それぞれ n=4) を行った。さらに、雄の児動物については、暴露終了後 PND77まで飼育し、被験物質による影響の回復性を調べた。一般状態および体重測定は7日ごとに行った。

2.5. 血液学的検査

エーテル深麻酔下のマウス眼底から末梢血30 μ l を採取し、120 μ l の0.5%EDTA/CELLPAK に懸濁し、多項目自動血球計数装置 (M-2000, Sysmex corp.) に供した。解析項目は次の通り: 赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), ヘモグロビン濃度 (HGB), ヘマトクリット値 (HCT), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), および血小板 (PLT)。

2.6. 血液生化学的検査

母動物および児動物について、末梢血より血清200 μ l を採取し、SRL 社に委託して次の項目の検査を行った: アルブミン/グロブリン (A/G) 比, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), および血清中コリンエス

テラーゼ活性 (ChE). ただし, PNW 3 の児動物から採取できる血清はわずかであったため, 2 匹分の血清試料を 1 検体にまとめて測定した. その際, PND21 群においては雌児の数が十分確保できなかったため, 雌 2 検体に 3 または 4 検体の雄を合わせて $n = 5$ または 6 として検定を行った.

2.7. 病理組織学的解析

児マウスについては, 肝臓, 脾臓, 胸腺, および骨髄 (大腿骨) における病理組織学的解析を行った. 採取組織を定法に従って中性緩衝ホルマリン液で固定し, 薄切切片をヘマトキシリン・エオジン染色した.

2.8. フローサイトメトリー

リンパ球のポピュレーション解析を行うため, 児マウスの脾臓および胸腺を冷温下でシリンジにより破碎して口径 $70 \mu\text{m}$ のメッシュに通し, 10 ml の 10%FCS (Gibco) を添加した RPMI1640 培地に懸濁した. トリパンプルー染色の後, 自動細胞数計測装置 (Countess; Invitrogen 社) により細胞数を計測し, 以下に述べる 3 種の条件により染色を行った. 測定には Becton Dickinson 社の FACS Aria を用い, データ解析には FlowJo (トミーデジタルバイオロジー社) を用いた. フローサイトメトリーでは total event 数として 10 万個の細胞を計測し, 各サブセットの存在比率は, 特に断らない限り, 定法通り前方散乱および側方散乱により定義したリンパ球ゲート内の総リンパ球数に対するパーセンテージとして表した^{7,8,10)}.

2.8.1. CD3/CD4/CD8a/CD49b を抗原とするリンパ球サブポピュレーション解析

T 細胞および NK 細胞のサブポピュレーションを解析するため, セルストレイナー付き丸底ポリスチレンチューブに細胞を 2×10^6 cells 分注し, 成熟 T 細胞マーカーである CD3, ヘルパー T 細胞のマーカーである CD4, 細胞傷害性 T 細胞のマーカーである CD8a, および NK 細胞のマーカーである CD49b を 2.1. に示した抗体により氷上で 30 分間染色した.

2.8.2. CD4/IFN γ /IL4/IL17A を抗原とする CD4 陽性 T 細胞サブセット解析

ヘルパー T 細胞のサブセットである Th1/Th2/Th17 を染色するため, 表面抗原である CD4 とともに, それぞれのマーカーとなる細胞内サイトカイン IFN γ /IL4/IL-17A を染色した. 採取後の細胞を 24well プレートに 4×10^6 cells / 1 ml / well ずつ分注し, PMA とイオノマイシンを含むリンパ球活性化試薬 (Leukocyte Activation Cocktail, with BD GolgiPlug) により CO₂ インキュベータ中で 37°C, 4 時間刺激し, セルストレイナー付きチューブに回収した. FOXP3Fix/Perm buffer (BioLegend) により室温で 30 分固定後, CD4 を染色, 洗浄後に FOXP

3Perm buffer で細胞を可溶化し, 細胞内サイトカイン抗体で染色した. アイソタイプコントロールとしては, 同じ蛍光色素で標識された非特異的ラット IgG1 κ を用いた. また, 未刺激のネガティブコントロールには, BD GolgiPlug のみを用いた.

2.8.3. CD4/CD25/Foxp3 を抗原とする Treg 解析

Treg は, CD4 とともに表面マーカーの CD25 または核内抗原である Foxp3 により同時染色し解析した. セルストレイナー付きチューブに細胞を 2×10^6 cells 分注し, 氷上で CD4/CD25 を染色後, FOXP3Fix/Perm buffer セットにより固定・可溶化し, Foxp3 を染色した.

2.9. 統計処理

有意差の有無に関する統計計算は, Dunnett の方法 ($n = 4$) により, $p < 0.05$ を有意とした. なお, 病理組織学的解析の判定には Fisher の直接確率検定によった.

3. 結果および考察

3.1. 一般毒性学的影響

母マウスおよび児マウスについて, 体重・臓器重量・血液学的検査・血液生化学的検査および病理組織学的解析を行った. なお, CPF 暴露群において摂餌量に有意な変化はなく, 性比への影響も認められなかった. CPF 暴露群においては, 一部の母マウスで体重または脾臓重量の増大が認められたが, 児については 70ppm 暴露群の雄において, PND21 の胸腺比重量の有意な増大が認められた (Table 1). しかし, PND77 には回復していたことから, その影響はごく軽微にとどまっているものと考えられた. 血液学的影響としては, 70ppm 暴露群の母マウスにおいて白血球の増加と赤血球および各種赤血球関連パラメータの減少が認められたが, 児マウスにおいては用量依存性のない軽微な変化のみが認められた (data not shown). 血液生化学的検査のうち, 肝機能関連のパラメータ (A/G 比, AST, ALT) には有意差は認められなかった (data not shown). 一方, 中用量以上の CPF 暴露は母親および児に対し, PND21 における顕著な血清中コリンエステラーゼ (ブチリルコリンエステラーゼ) 阻害を誘導した. このことは, CPF の経胎盤・経乳的暴露が正しく成立していたことを示している. しかし, 血清中のコリンエステラーゼ活性の多くはブチリルコリンエステラーゼによるものであり, CPF の神経作用の本態であるアセチルコリンエステラーゼ阻害とは必ずしも対応しないことには注意を要する. 実際, 立毛や痙攣, 運動失調などの所見は認められなかった. PND77 の児動物においては活性は回復している. また, 児動物の肝臓・脾臓・胸腺・骨髄の病理組織学的

Table 1 General toxicity of perinatal exposure of chlorpyrifos on dams and offspring.

Dam	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Number of delivery	3	6	6	6	
Body weight (g)	23.8±0.1	24.0±0.9	26.4±1.0**	25.2±0.7	
Liver/BW (%)	7.70±0.36	7.50±0.40	7.63±0.63	8.21±0.41	
Spleen/BW (%)	0.43±0.05	0.47±0.03	0.44±0.02	0.50±0.04	
Thymus/BW (%)	0.17±0.02	0.17±0.04	0.14±0.02	0.14±0.03	
ChE (IU/L)	52.33±6.81	45.75±3.77	31.50±4.43**	18.25±1.50**	
Female offspring (PND21)	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Body weight (g)	9.9±0.5	10.0±0.8	11.0±0.3	10.0±0.8	
Liver/BW (%)	5.57±0.35	5.32±0.69	5.25±0.49	5.56±0.73	
Spleen/BW (%)	0.86±0.14	0.86±0.04	0.80±0.11	0.71±0.13	
Thymus/BW (%)	0.71±0.17	0.67±0.07	0.71±0.04	0.66±0.11	
^a ChE (IU/L)	31.00±1.87	29.83±2.71	19.17±2.48**	11.50±2.35**	
Male offspring (PND21)	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Body weight (g)	11.0±0.7	10.3±0.7	11.4±0.5	10.2±0.6	
Liver/BW (%)	5.77±0.57	5.45±0.52	5.45±0.28	5.83±0.75	
Spleen/BW (%)	0.84±0.08	0.84±0.07	0.85±0.08	0.77±0.14	
Thymus/BW (%)	0.54±0.11	0.60±0.04	0.57±0.06	0.68±0.06*	
^a ChE (IU/L)	31.00±1.87	29.83±2.71	19.17±2.48**	11.50±2.35**	
Male offspring (PND77)	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Body weight (g)	23.8±0.2	24.1±0.4	24.1±1.9	24.9±0.9	
Liver/BW (%)	4.70±0.24	4.67±0.52	4.32±0.41	4.50±0.24	
Spleen/BW (%)	0.38±0.02	0.38±0.04	0.37±0.04	0.41±0.03	
Thymus/BW (%)	0.14±0.02	0.13±0.02	0.12±0.02	0.14±0.02	
ChE (IU/L)	35.50±2.08	36.00±2.58	37.00±2.16	34.75±3.95	

Pregnant BALB/c mice (12per group) were exposed to chlorpyrifos (CPF; 0, 2.8, 14, and 70ppm) in diet, from gestational day 10 to postnatal day (PND) 21. Exposure was ceased by weaning. At PND21 and PND77, mice were sacrificed to determine effects of the compound on body weights (BW), organ weights, and cholinesterase (ChE) activities. ^a Specimens from 2 females and 3-4 males were lumped together for statistics (see Materials and Methods). Values are mean ± SD (n=4). *p<0.05, **p<0.01 (Dunnett's test).

解析を行ったが、統計学的に有意な変化は認められなかった (data not shown).

3.2. フローサイトメトリー

前述のように、免疫系は各種のリンパ球サブポピュレーションや CD4陽性 T 細胞サブセットのバランスにより、反応の型が制御されている。そこで、フローサイトメトリーにより一次リンパ器官である胸腺、および二次リンパ器官である脾臓における各種リンパ球サブセットの存在比率への影響を解析した。しかし、CPF 暴露は全般的に大きな影響は与えず、NK 細胞、CD8陽性 T 細胞の各サブポピュレーション比率、Th1、Th2の各サブセット比率については有意な影響が認められなかった (data not shown)。

Table 2 に、少なくとも PND21 または PND77 いずれかにおいて有意な変化を示したサブセットの存在比率を挙げた。なお、総細胞数に占めるリンパ球ゲート画分の細胞数には顕著な変化はなかった (data not shown)。

雌については、PND21の脾臓における CD3⁺CD4⁺細胞の増加および胸腺における CD4⁺Foxp3⁺細胞 (Treg) の増加が観察された。

雄については、PND21の脾臓における CD4⁺シングル

ポジティブ細胞が増加していた。この変化は、PND77でも回復せず持続していた。PND77の脾臓で増加していたのは、CD4⁺CD25⁺細胞 (Treg) のみであった。なお、PND21の胸腺で CD4⁺IL-17A⁺細胞 (Th17) の減少が認められたが、用量依存性はなく、軽微な影響と考えられた。

CPF の周産期暴露が成熟後の BALB/c マウス脾臓において免疫反応の抑制に関与する Treg の存在比率を増加させるという知見は本研究によって初めてもたらされたものである。Treg はほぼ全ての免疫反応に抑制的に働くため、Navarro ら³⁾ がラットにおいて発見した CPF の脾臓 T 細胞への抑制的影響と考え合わせると、腫瘍免疫などに代表される全身の免疫応答への影響の解析が今後望まれる。

なお、Treg には、胸腺内で分化する Foxp3陽性の内在性 Treg (nTreg) と、ナイーブ T 細胞が抗原提示を受け分化する過程で TGF-β 依存的に誘導される誘導性 Treg (iTreg) とが存在する¹⁴⁾。本研究では抗原特異的な iTreg の増加は調べていなかったため、現在胸腺依存性抗原 (KLH) の免疫実験を遂行中である。

Table 2 Flow cytometry analysis of the effect of chlorpyrifos on lymphocyte subpopulations

Female offspring (PND21)	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Spl: CD4 ⁺ /Lymph	4.0 ± 0.9	4.0 ± 0.9	4.2 ± 1.1	5.1 ± 0.4	
Spl: CD4 ⁺ /CD3 ⁺	44.3 ± 1.0	45.8 ± 2.3	48.1 ± 2.9	49.9 ± 3.2	
Spl: CD4 ⁺ CD25 ⁺ /Lymph (Treg)	0.71 ± 0.02	0.69 ± 0.09	0.82 ± 0.08	0.84 ± 0.11	
Thy: CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ /Lymph (Treg)	0.42 ± 0.02	0.42 ± 0.04	0.44 ± 0.30	0.85 ± 0.17*	
Thy: CD4 ⁺ IL17A ⁺ /Lymph (Th17)	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.14 ± 0.09	0.09 ± 0.03	
Male offspring (PND21)	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Spl: CD4 ⁺ /Lymph	4.5 ± 0.4	4.2 ± 0.7	4.0 ± 0.9	5.8 ± 0.2*	
*Spl: CD4 ⁺ /CD3 ⁺	48.3 ± 2.0	49.4 ± 2.6	48.9 ± 1.0	52.2 ± 2.6	
Spl: CD4 ⁺ CD25 ⁺ /Lymph (Treg)	0.76 ± 0.08	0.79 ± 0.06	0.82 ± 0.05	0.79 ± 0.17	
Thy: CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ /Lymph (Treg)	0.41 ± 0.07	0.71 ± 0.45	0.83 ± 0.26	0.63 ± 0.25	
Thy: CD4 ⁺ IL17A ⁺ /Lymph (Th17)	0.14 ± 0.05	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.02*	0.10 ± 0.03	
Male offspring (PND77)	0	2.8	14	70	CPF (ppm)
Spl: CD4 ⁺ /Lymph	16.3 ± 1.4	16.9 ± 1.8	17.8 ± 0.6	20.0 ± 1.3**	
*Spl: CD4 ⁺ /CD3 ⁺	57.4 ± 2.3	57.7 ± 0.9	58.2 ± 3.3	60.5 ± 1.0	
Spl: CD4 ⁺ CD25 ⁺ /Lymph (Treg)	1.93 ± 0.19	2.14 ± 0.21	2.39 ± 0.26*	2.41 ± 0.24*	
Thy: CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ /Lymph (Treg)	0.60 ± 0.09	0.61 ± 0.08	0.66 ± 0.23	0.55 ± 0.09	
Thy: CD4 ⁺ IL17A ⁺ /Lymph (Th17)	0.38 ± 0.09	0.55 ± 0.19	0.38 ± 0.10	0.35 ± 0.10	

Pregnant BALB/c mice were exposed to chlorpyrifos (CPF; 0, 2.8, 14, and 70ppm) in diet from gestational day 10 to postnatal day (PND) 21. Exposure was ceased by weaning. At PND21 and PND77, mice were sacrificed to determine the effects of the compound on the relative proportions of lymphocyte subsets in the spleen (Spl) and thymus (Thy). The percentage of lymphocytes (Lymph) are shown (* percent CD3 positive cells). Values are mean ± SD (n=4). *p<0.05, **p<0.01 (Dunnett's test).

4. 結 語

本研究では、新生児期における CPF への暴露が成長後の胸腺細胞のレクチン刺激による細胞増殖応答の低下を招くという Navarro らの報告³⁾を受け、我々が以前より開発している化学物質の発達期影響の簡便なスクリーニング系^{7,8,10)}にフローサイトメトリーによる T 細胞のサブセット解析を追加し、CPF の潜在的な発達期免疫影響をより詳細に解析することを目指した。

その結果、CPF 暴露後の PND21 時点で児の血中コリンエステラーゼ活性の抑制が認められたが、PND77 には回復した。それにも関わらず、二次リンパ器官である脾臓における CD4 陽性 T 細胞の増加が PND21 および PND77 で観察され、その中でも PND77 の CPF 暴露群において増加していた唯一の CD4 陽性サブセットは制御性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺) であることを発見した。

なお、緒言で述べた通り免疫系と神経系・内分泌系との間には密接な相互作用があるため、今回観察された *in vivo* での免疫影響が免疫系への直接影響なのか、それとも神経系等を介する間接影響なのかについては明らかでなく、今後の研究が待たれる。

5. 謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業の補助を得て実施された。組織病理学的解析を実施していただいた当所病理部第 2 室 (吉田 緑室長) の皆様に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) WHO/IPCS: *Environ. Health Criteria*, **172**(1995)
- 2) Sellström, U., and Jansson, B.: *Chemosphere*, **31**, 3085-3092(1995)
- 3) Navarro, H. A., Basta, P. V., Seidler, F. J., and Slotkin, T. A.: *Brain Res. Dev. Brain Res.*, **130**, 249-252(2001)
- 4) Mossman, T. R. and Coffman, R. L.: *Annu. Rev. Immunol.*, **7**, 145-173(1989)
- 5) Yao, Z., Fanslow, W. C., Seldin, M. F., Rousseau, A. M., Painter, S. L., Comeau, M. R., Cohen, J. I., and Spriggs, M. K.: *Immunity* **3**, 811-821(1995)
- 6) Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Yagi, H., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., and Nomura, T.: *Immunol. Rev.*, **212**, 8-27(2006)
- 7) Nakamura, R., Teshima, R., Hachisuka, A., Sato, Y., Takagi, K., Nakamura, R., Woo, G. H., Shibutani, M., and Sawada, J.: *Int. Immunopharmacol.*, **13**, 1630-1638(2007)
- 8) Teshima, R., Nakamura, R., Nakamura, R., Hachisuka, A., Sawada, J., and Shibutani, M.: *J. Health Sci.*, **54**, 382-389(2008)
- 9) Shibutani, M., Woo, G. H., Fujimoto, H., Saegusa, Y., Takahashi, M., Inoue, K., Hirose, M., and Nishikawa, A.: *Reprod. Toxicol.*, **28**, 297-307(2009)
- 10) Hachisuka, A., Nakamura, R., Sato, Y., Nakamura, R., Shibutani, M., and Teshima, R.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **128**, 58-64(2010)

- 11) Fujimoto, H., Woo, G. H., Inoue, K., Takahashi, M., Hirose, M., Nishikawa, A., and Shibutani, M.: *Reprod. Toxicol.*, **31**, 86-94 (2011)
- 12) Watanabe, W., Shimizu, T., Hino, A., and Kurokawa, M.: *Environ Toxicol Pharmacol.*, **26**, 315-319 (2008)
- 13) Breslin, W. J., Liberacki, A. B., Dittenber, D. A., and Quast, J. F.: *Fundam. Appl. Toxicol.*, **29**, 119-130 (1996)
- 14) Murai, M., Krause, P., Cheroutre, H., and Kronenberg, M.: *Mucosal. Immunol.*, **3**, 443-449 (2010)

医薬品副作用自発報告からみる重篤副作用4種の最近の動向

須藤チエ, 東雄一郎, 前川京子, 鹿庭なほ子, 佐井君江, 斎藤嘉朗[#]

Current movements of four serious adverse events induced by medicinal drugs based on spontaneous reports in Japan

Chie Sudo, Yu-ichiro Azuma, Keiko Maekawa, Nahoko Kaniwa, Kimie Sai and Yoshiro Saito[#]

Spontaneous reports on suspected serious adverse events caused by medicines from manufacturing/distributing pharmaceutical companies or medical institutions/pharmacies are regulated by the Pharmaceutical Affairs Law of Japan, and this system is important for post-marketing safety features. Although causal relationship between the medicine and the adverse event is not evaluated, and one incidence may be redundantly reported, this information would be useful to roughly grasp the current movements of drug-related serious adverse events. We searched open-source data of the spontaneous reports publicized by Pharmaceutical and Medical Devices Agency for 4 serious adverse events (interstitial lung disease, rhabdomyolysis, anaphylaxis, and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) from 2004 to 2010 fiscal year (for 2010, from April 1st to January 31st). Major drug-classes suspected to the adverse events were antineoplastics for interstitial lung disease, hyperlipidemia agents and psychotropics for rhabdomyolysis, antibiotics/chemotherapeutics, antineoplastics and intracorporeal diagnostic agents for anaphylaxis (anaphylactic shock, anaphylactic reactions, anaphylactoid shock and anaphylactoid reactions), and antibiotics/chemotherapeutics, antipyretics and analgesics, anti-inflammatory agents/common cold drugs, and antiepileptics for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. These results would help understanding of current situations of the 4 drug-related serious adverse events in Japan.

Keywords: anaphylaxis, interstitial lung disease, Rhabdomyolysis, severe skin reactions, spontaneous reports

1. 緒言

医薬品の市販後に明らかになる副作用は比較的多い。この理由として、臨床試験段階では、投与される患者数が限定されており、発生率が低い副作用は検出されない等が挙げられる。市販後に明らかとなった比較的軽度の副作用に関しては、添付文書の改訂等の行政的対応となる。しかし、ゲフィチニブによる間質性肺炎など少数の医薬品では、市販後に多数の死亡例が報告されて緊急安全性情報の発出が必要になる場合や、トログリタゾンによる肝障害のように販売中止に至るケースもある。

このような市販後安全対策の一翼を担うのが、薬事法第77条の4の2第1項に基づき、薬事法施行規則第253条第1項に規定される副作用症例報告である¹⁾。これは1979年に法制化された制度で、製造販売業者等に、当該医薬品との関連が明らかに否定できる以外の全ての有害事象症例の報告を義務づけたものである。対象は「死亡、障害、死亡または障害につながる恐れのあるもの、治療のための入院またはその延長が必要なもの、これらに準じて重篤なもの、あるいは先天異常をきたすもの等」と規定されている。有害事象発生の情報入手した日から、死亡例や未知(添付文書の使用上の注意等から予測できない)の重篤症例等では15日以内に、既知の重篤症例では30日以内に、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)に報告しなければならない。また2003年からは薬事法第77条の4の2第2項の規定により、全ての医療機関および薬局においても、保健衛生上の危害の

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yoshiro Saito, PhD.; Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501 Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 560; Fax: +81-3-3700-9788; E-mail: yoshiro@nihs.go.jp

発生又は拡大を防止するために必要と認める際は、副作用等の発生を厚生労働大臣に報告しなければならない¹⁾。

PMDAでは、上記、企業・医療機関からの報告症例をラインリストとして、さらには医薬品毎に集計値としてWeb上で公開している。これらは副作用の疑い例であり、薬物併用療法の場合は、重複してカウントされる可能性があるなど、当該医薬品との因果関係が精査される前の情報であるが、当該医薬品投与症例で発生した有害事象数として、大まかな発生動向を把握することが可能と考えられる。そこで、当医薬安全科学部が現在、重篤副作用症例試料を収集または収集を将来予定している重篤副作用4種に関し、最近の副作用自発報告の動向を調査・解析した。

2. 方法

重篤副作用としては、間質性肺疾患、横紋筋融解症、アナフィラキシーショック（アナフィラキシー反応を含む）、ステーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群を含む、SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）、とした。PMDAのWeb（http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp）上で公開されている医薬品毎の集計値において、2010年度の集計数が3件以上の医薬品を選定し、当該医薬品に関して、2004年度以降の集計値を収集した。なお、アナフィラキシーショックに関して3件以上報告されていた医薬品について、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応に関しても集計を行った。なお、2010年度は、2010年4月1日から2011年1月31日までの10ヶ月間の集計値である。また各Tableに示した薬効分類は、日本標準商品分類番号の薬効分類番号に基づく。

なお、PMDAより公開されている報告副作用数は、1) 個別に医薬品と副作用との関連性を評価したのではなく、企業等からの報告数であること、2) 企業経由および医療機関経由など、重複して副作用が報告されるケースは重複してカウントされること、3) 法律で義務づけられているものの、全ての副作用症例が報告されているとは確認されていないこと、に関し注意が必要である。また当該医薬品を投与された患者数は不明であるため、発生頻度の比較はできない。従って、本研究は副作用発生の実態および動向を大まかに把握するための解析である。

3. 結果と考察

間質性肺疾患（間質性肺炎と同義）は、肺胞の壁や周辺（間質）に炎症が起こり、ガス交換ができずに低酸素

血症をきたし呼吸困難に陥る。症状が進行すると、肺線維症に至る場合がある。発生機序としては、抗腫瘍薬による細胞障害型と免疫反応に起因するアレルギー型がある。自発報告の集計結果（2010年度の10ヶ月間に11件以上の上位25品目）をTable 1に示す。2004年度に284件報告されたゲフィチニブはそれ以降減少傾向にあり、またメトトレサートも同様である。一方で、エベロリムスおよびベメトレキセドによる発生件数が増えている。薬効別では上位25品目中、18品目を腫瘍用薬が占めている。また別の特徴として、パニツプマブ等の抗体医薬品が7例と、近年の承認数・使用数の増加に伴い、上位を占めるようになってきた。

横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解することにより、筋肉の痛み等を生じる。また、血液中に大量の筋肉成分が流出し、急性腎不全を引き起こすことがあり、回復しても重篤な障害を残す副作用である。従来よりスタチン系の高脂血症薬で多く発生することが知られており、セリバスタチンの市場撤退にもつながった。横紋筋融解症の集計（2010年度の10ヶ月間に4件以上の22品目）をTable 2に示す。アトルバスタチン等のスタチン、ベザフィブラート等の高脂血症用剤が7種と主要品目となっているが、リスベリドン等の精神神経用剤も5種と多い。経年的には、プラバスタチン及びアトルバスタチンが減少傾向であるものの、ロスバスタチンは増加傾向にある。これは投薬数を反映している可能性が考えられる。

アナフィラキシーは、医薬品等に対する急性の過敏反応により、じんま疹等の薬疹、嘔吐等の消化器症状、呼吸困難等を呈し、さらに急激な血圧低下等のショック症状が現れ、死に至る場合がある。即時型のアレルギーの一種であり、一般にIgEを介するショック・反応をアナフィラキシーショック・反応と呼び、IgEを介さないショック・反応をアナフィラキシー様ショック・様反応と呼ぶ。まずアナフィラキシーショック・反応の自発報告の集計結果（2010年度の10ヶ月間に7件以上の上位27品目）をTable 3 Aに示す。最も件数が多いナファモスタットは肺炎治療に用いられる蛋白分解酵素阻害剤である。また2010年度にレボフロキサシンが急増している。薬効別では上位27品目中、抗生物質製剤・化学療法剤類が7品目、腫瘍用薬が6品目、診断用薬（造影剤）が4品目、血液製剤類が3品目である。また、IgEを介さないアナフィラキシー様ショック・様反応を含めた集計結果（2010年度の10ヶ月間に7件以上の上位30品目）をTable 3 Bに示す。X線造影剤であるイオヘキソールの件数が最も多くなり、次いでレボフロキサシン、オキサリプラチンの順である。薬効別では上位30品目中、抗生物質製剤・化学療法剤類が9品目、腫瘍用薬が6品目、

Table 1 Interstitial lung disease (間質性肺疾患)

医薬品名	薬効分類 (代表例)	年度 ^{a)}						
		2010 ^{b)}	2009	2008	2007	2006	2005	2004
ドセタキセル水和物 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	69	54	43	55	55	37	46
エルロチニブ塩酸塩 内用薬	その他の腫瘍用剤	66	133	242	45	-	-	-
エベロリムス 内用薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	66	1	0	0	-	-	-
ゲムシタビン塩酸塩 注射薬	代謝拮抗剤	45	60	57	69	52	68	58
ゲフィチニブ 内用薬	その他の腫瘍用剤	41	66	106	95	123	185	284
メトトレキサート 内用薬	代謝拮抗剤	41	61	74	78	92	110	123
ペメトレキセドナトリウム水和物 注射薬	代謝拮抗剤	33	46	6	6	1	-	-
エタネルセプト (遺伝子組換え) 注射薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	33	35	27	35	41	35	-
アミオダロン塩酸塩 内用薬	不整脈用剤	32	41	49	33	53	35	40
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 内用薬	代謝拮抗剤	32	35	37	51	38	22	27
パクリタキセル 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	27	30	29	29	25	46	34
パニツムマブ (遺伝子組換え) 注射薬	その他の腫瘍用剤	24	-	-	-	-	-	-
イマチニブメシル酸塩 内用薬	その他の腫瘍用剤	24	24	15	14	15	16	25
フルオロウラシル 注射薬	代謝拮抗剤	23	14	29	9	7	8	7
イリノテカン塩酸塩水和物 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	22	24	37	15	24	19	15
ベグインターフェロン アルファー2a (遺伝子組換え) 注射薬	その他の生物学的製剤	19	28	15	23	30	39	15
溶連菌抽出物 注射薬	その他の腫瘍用剤	18	3	6	2	1	3	2
トシリズマブ (遺伝子組換え) 注射薬	その他の生物学的製剤	15	21	17	0	0	0	-
ソラフェニブトシル酸塩 内用薬	その他の腫瘍用剤	15	19	6	0	-	-	-
ベバシズマブ (遺伝子組換え) 注射薬	その他の腫瘍用剤	15	12	21	9	-	-	-
アダリムマブ (遺伝子組換え) 注射薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	14	32	4	-	-	-	-
インフリキシマブ (遺伝子組換え) 注射薬	その他の消化器官用薬	14	12	16	14	18	13	16
ダサチニブ水和物 内用薬	その他の腫瘍用剤	13	18	1	-	-	-	-
オキサリプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	12	23	38	31	21	10	-
セツキシマブ (遺伝子組換え) 注射薬	その他の腫瘍用剤	11	55	10	-	-	-	-

^{a)} 「-」は未発売を示す

^{b)} 2010年度に関しては、2010年4月1日～2011年1月31日までの10ヶ月間の集計値

診断用薬 (造影剤) が5品目、血液製剤類が3品目であり、アナフィラキシーショック/アナフィラキシー反応と同様である。

皮膚粘膜眼症候群またはスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)、および中毒性表皮壊死症 (TEN) は、市販されている100種以上の医薬品を原因として発症するとされ、皮膚および粘膜の発疹・びらん・剥離を主症状とする。この表皮の剥離面積が10%以下をSJS、30%以上の場合をTENとし、10-30%をSJS/TEN混合型と呼ぶ分類法があるが、10%以上をTENと分類する場合もあり、定義は一義的でない。致死率はSJSで約5%、TENで約30%とされており、回復しても眼等に後遺症が残ることがある。本副作用はアレルギー性とされる。上記の様に、SJSとTENの分類基準はそれほど明確ではないため、合計した集計 (2010年度の10ヶ月間に5件以上の28品目) をTable 4に示す。アロプリノー

ル、カルバマゼピン、総合感冒薬 (一般薬)、ロキソプロフェンの報告が恒常的に多いものの、販売開始と共にラモトリギン、ガレノキサシン、ソラフェニブ、セレコキシブの件数上昇が認められる。上位28品目中、抗生物質製剤・化学療法剤等および解熱鎮痛消炎剤 (総合感冒剤を含む) がそれぞれ8品目、抗てんかん薬が5品目と多い。

以上、重篤副作用4種の自発報告に関する集計結果および動向を報告した。前述のように、自発報告は重複報告も含まれること、必ずしも因果関係が明確でないこと、投与患者数が明らかでないために発生頻度を反映するものではないこと等に留意すべきであるが、大まかな発生傾向を知る上で、重要な情報源と考えられる。今回、集計・解析した4種の重篤副作用は、当該医薬品の薬効に主として依存せず、特異体質に起因するものとされ、長らくその予測は不可能とされてきた。しかし、ア

Table 2 Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)

医薬品名	薬効分類 (代表例)	年度 ^{a)}						
		2010 ^{b)}	2009	2008	2007	2006	2005	2004
アトルバスタチンカルシウム水和物 内用薬	高脂血症用剤	19	29	28	31	48	41	51
ロスバスタチンカルシウム 内用薬	高脂血症用剤	18	19	14	15	4	0	—
ピタバスタチンカルシウム 内用薬	高脂血症用剤	9	6	9	3	10	3	4
リスベリドン 内用薬	精神神経用剤	9	5	5	5	5	5	7
レボフロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	9	4	4	9	10	10	9
バルサルタン 内用薬	血圧降下剤	7	0	5	5	3	2	4
ベザフィブラート 内用薬	高脂血症用剤	6	17	11	16	17	22	16
スニチニブリンゴ酸塩 内用薬	その他の腫瘍用剤	5	0	2	—	—	—	—
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	5	5	5	5	5	8	6
ドネベジル塩酸塩 内用薬	その他の中枢神経用剤	5	5	2	7	4	3	5
フルバスタチンナトリウム 内用薬	高脂血症用剤	5	4	6	4	7	8	13
芍薬甘草湯 内用薬	漢方製剤	5	4	5	4	5	3	1
クロピドグレル硫酸塩 内用薬	その他の血液・体液用薬	5	2	4	4	2	—	—
エゼチミブ 内用薬	高脂血症用剤	4	7	8	5	—	—	—
プラバスタチンナトリウム 内用薬	高脂血症用剤	4	7	11	9	19	24	21
アリピプラゾール 内用薬	精神神経用剤	4	5	6	4	7	—	—
リトドリン塩酸塩 注射薬	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	4	5	4	4	2	3	6
プロナンセリン 内用薬	精神神経用剤	4	4	5	—	—	—	—
エチゾラム 内用薬	精神神経用剤	4	3	2	4	2	2	4
プロポフォール 注射薬	全身麻酔薬	4	2	8	5	2	14	8
ケチアピソール 内用薬	精神神経用剤	4	1	4	1	5	0	1
セボフルラン 外用薬	全身麻酔薬	4	1	4	1	0	3	3

^{a)} 「—」は未発売を示す

^{b)} 2010年度に関しては、2010年4月1日～2011年1月31までの10ヶ月間の集計値

ロプリノールおよびカルバマゼピンによるSJS/TENに関しては、それぞれHLA-B*5801^{2,3)}およびHLA-B*1502/1511等のB75群またはA*3101⁴⁻⁶⁾が、発生リスク上昇に関与していることが明らかとなり、発生予測が可能になりつつある。このような発生予測研究が進展し、重篤副作用の発症患者が一人でも減少することを期待したい。

4. 引用文献

- 1) 医薬品・医療機器等 製造販売後安全対策業務指針 2010, 薬事日報社, (2010.4)
- 2) Hung, S. I., Chung, W. H., Liou, L. B., Chu, C. C., Lin, M., Huang, H. P., Lin, Y. L., Lan, J. L., Yang, L. C., Hong, H. S., Chen, M. J., Lai, P. C., Wu, M. S., Chu, C. Y., Wang, K. H., Chen, C. H., Fann, C. S., Wu, J. Y. and Chen, Y. T. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **102**, 4134-4239 (2005)
- 3) Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M., Matsunaga, K., Tohkin, M., Kurose, K., Sawada, J., Furuya, H., Takahashi, Y., Muramatsu, M., Kinoshita, S., Abe,

M., Ikeda, H., Kashiwagi, M., Song, Y., Ueta, M., Sotozono, C., Ikezawa, Z. and Hasegawa, R. : JSAR research group: *Pharmacogenomics*, **9**, 1617-1622 (2008)

- 4) Chung, W. H., Hung, S. I., Hong, H. S., Hsieh, M. S., Yang, L. C., Ho, H. C., Wu, J. Y. and Chen, Y. T. : *Nature*, **428**, 486 (2004)
- 5) Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M., Matsunaga, K., Tohkin, M., Kurose, K., Furuya, H., Takahashi, Y., Muramatsu, M., Kinoshita, S., Abe, M., Ikeda, H., Kashiwagi, M., Song, Y., Ueta, M., Sotozono, C., Ikezawa, Z. and Hasegawa, R. : JSAR research group: *Epilepsia*, **51**, 2461-2465 (2010)
- 6) Ozeki, T., Mushiroda, T., Yowang, A., Takahashi, A., Kubo, M., Shirakata, Y., Ikezawa, Z., Iijima, M., Shiohara, T., Hashimoto, K., Kamatani, N. and Nakamura, Y. : *Hum. Mol. Genet.*, **20**, 1034-41 (2011)

Table 3A Anaphylactic shock/Anaphylactic reactions (アナフィラキシーショック/アナフィラキシー反応)

医薬品名	薬効分類 (代表例)	年度 ^{a)}						
		2010 ^{b)}	2009	2008	2007	2006	2005	2004
ナファモスタットメシル酸塩 注射薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	44	57	59	40	44	33	50
レボフロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	44	17	6	12	8	17	9
オキサリプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	43	56	75	70	79	40	—
イオヘキソール 注射薬	X線造影剤	38	52	44	32	52	52	58
人血小板濃厚液 (放射線照射) 注射薬	血液製剤類	34	29	41	35	50	53	51
セフトリアキソンナトリウム水和物 注射薬	抗生物質 (主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	33	27	27	33	29	32	27
セファゾリンナトリウム 注射薬	抗生物質 (主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	32	18	18	26	15	10	8
イオメプロール 注射薬	X線造影剤	31	21	24	30	22	17	15
メシル酸ガレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	23	23	21	11	—	—	—
バクリタキセル 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	20	26	32	37	26	43	32
インフルエンザ HA ワクチン 注射薬	ワクチン類	19	12	9	10	5	8	9
ロクロニウム臭化物 注射薬	骨格筋弛緩剤	18	21	12	4	—	—	—
カルボプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	18	17	29	20	23	18	14
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム注射薬	抗生物質 (主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	17	26	38	24	29	18	18
シスプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	14	26	18	12	10	5	2
新鮮凍結人血漿 注射薬	血液製剤類	14	14	19	15	22	22	21
ドセタキセル水和物 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	12	16	20	23	20	6	13
ロキソプロフェンナトリウム水和物 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	12	8	10	6	5	9	9
人赤血球濃厚液 (放射線照射) 注射薬	血液製剤類	11	7	17	19	13	23	16
L-アスバラギナーゼ 注射薬	その他の腫瘍用剤	11	4	11	8	5	10	6
スガマデクスナトリウム 注射薬	解毒剤	8	—	—	—	—	—	—
ピペラシリンナトリウム 注射薬	抗生物質 (主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	7	16	12	9	10	12	7
ジクロフェナクナトリウム 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	7	16	9	3	11	6	10
イオベルソール 注射薬	X線造影剤	7	11	9	9	10	8	5
ガドベンテト酸メグルミン 注射薬	その他の診断用薬	7	8	8	2	5	3	1
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 内用薬	抗生物質 (主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	7	7	7	6	7	6	11
レミフェンタニル塩酸塩 注射薬	合成麻薬	7	1	4	2	0	—	—

^{a)} 「—」は未発売を示す

^{b)} 2010年度に関しては、2010年4月1日～2011年1月31までの10ヶ月間の集計値

Table 3B Anaphylactic shock/Anaphylactic reactions/Anaphylactoid shock/Anaphylactoid reactions
(アナフィラキシーショック/アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様ショック/アナフィラキシー様反応)

医薬品名	薬効分類 (代表例)	年度 ^{a)}						
		2010 ^{b)}	2009	2008	2007	2006	2005	2004
イオヘキソール 注射薬	X線造影剤	67	89	63	49	62	62	74
レボフロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	61	27	8	12	8	20	15
オキサリプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	52	66	98	88	111	70	—
ナファモスタットメシル酸塩 注射薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	49	65	65	53	51	36	57
イオメプロール 注射薬	X線造影剤	47	34	37	45	46	32	25
人血小板濃厚液(放射線照射) 注射薬	血液製剤類	39	31	42	40	61	58	53
セフトリアキソンナトリウム水和物 注射薬	抗生物質(主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	37	33	32	41	37	43	35
セファゾリンナトリウム 注射薬	抗生物質(主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	33	19	19	32	16	12	9
メシル酸ガレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	27	28	27	13	—	—	—
パクリタキセル 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	23	27	38	41	27	44	39
インフルエンザHA ワクチン 注射薬	ワクチン類	23	14	11	12	7	10	11
ロクロニウム臭化物 注射薬	骨格筋弛緩剤	21	26	14	4	—	—	—
カルボプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	20	17	31	21	23	20	17
スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム注射薬	抗生物質(主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	19	28	40	26	30	18	21
新鮮凍結人血漿 注射薬	血液製剤類	17	16	21	16	24	25	26
シスプラチン 注射薬	その他の腫瘍用剤	16	28	18	16	13	5	3
ロキソプロフェンナトリウム水和物 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	15	11	14	8	6	14	11
ドセタキセル水和物 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	13	18	22	29	20	8	15
L-アスパラギナーゼ 注射薬	その他の腫瘍用剤	12	6	12	9	7	11	9
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 内用薬	抗生物質(主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	11	9	8	9	8	9	12
人赤血球濃厚液(放射線照射) 注射薬	血液製剤類	11	8	17	20	17	26	20
モキシフロキサシン塩酸塩 内用薬	合成抗菌剤	10	10	23	22	29	15	—
スガマデクスナトリウム 注射薬	解毒剤	9	—	—	—	—	—	—
ガドテリドール 注射薬	その他の診断用薬	8	10	15	14	10	5	6
ジクロフェナクナトリウム 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	7	18	9	3	15	8	10
ピペラシリンナトリウム 注射薬	抗生物質(主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの)	7	16	12	10	12	14	9
イオベルソール 注射薬	X線造影剤	7	15	12	10	10	8	7
ガドベンテト酸メグルミン 注射薬	その他の診断用薬	7	8	14	3	8	4	1
トスフロキサシントシル酸塩水和物 内用薬	合成抗菌剤	7	7	8	9	8	5	7
レミフェンタニル塩酸塩 注射薬	合成麻薬	7	1	5	2	0	—	—

^{a)} 「—」は未発売を示す

^{b)} 2010年度に関しては、2010年4月1日～2011年1月31までの10ヶ月間の集計値

Table 4 Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis
(スティーブンス・ジョンソン症候群/皮膚粘膜眼症候群/中毒性表皮壊死融解症)

医薬品名	薬効分類 (代表例)	年度 ^{a)}						
		2010 ^{b)}	2009	2008	2007	2006	2005	2004
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	37	19	63	28	31	32	20
カルバマゼピン 内用薬	抗てんかん薬	34	38	44	34	25	24	21
総合感冒剤 (一般薬) 内用薬	総合感冒剤	23	22	16	19	26	17	21
ロキソプロフェンナトリウム水和物 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	19	25	24	20	26	13	11
ラモトリギン 内用薬	抗てんかん薬 他	18	14	3	—	—	—	—
カルボシステイン 内用薬	去たん剤	14	10	5	7	6	3	6
レボフロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	14	7	8	13	9	11	6
クラリスロマイシン 内用薬	主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの	13	10	10	12	14	1	13
アセトアミノフェン 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	13	10	8	21	14	12	9
ファモチジン (内用薬+注射薬)	消化性潰瘍用剤	13	2	13	10	11	6	8
メシル酸ガレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	12	10	8	1	—	—	—
ランソプラゾール 内用薬	消化性潰瘍用剤	12	5	5	7	9	5	2
解熱鎮痛消炎剤 (一般薬) 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	11	22	11	8	12	11	13
非ピリン系感冒剤 (4) 内用薬	総合感冒剤	10	10	8	14	8	16	14
ソラフェニブチル硫酸塩 内用薬	その他の腫瘍用剤	10	8	2	0	—	—	—
セレコキシブ 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	9	11	7	4	—	—	—
バンコマイシン塩酸塩 注射薬	主としてグラム陽性菌に作用するもの	9	2	3	3	4	4	3
フェニトイン 内用薬	抗てんかん薬	7	12	16	9	10	3	14
セラペプターゼ 内用薬	酵素製剤	7	7	5	11	3	3	6
フェノバルビタール (内用薬+注射薬)	抗てんかん薬	7	6	15	8	8	12	13
メロベネム水和物 注射薬	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	6	4	3	5	3	4	3
サラゾスルファピリジン 内用薬	サルファ剤	6	3	6	12	3	8	6
アスピリン 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	6	2	3	2	2	1	3
ゾニサミド 内用薬	抗てんかん薬	5	12	18	5	9	12	11
アモキシシリン水和物 内用薬	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	5	7	4	3	10	4	8
セフジニル 内用薬	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	5	6	5	9	2	8	8
スルファメトキサゾール・トリメトプリム 内用薬	その他の化学療法剤	5	5	10	9	2	1	5
ジクロフェナクナトリウム 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	5	5	5	3	7	8	3

^{a)} 「—」は未発売を示す

^{b)} 2010年度に関しては、2010年4月1日～2011年1月31までの10ヶ月間の集計値

日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較 - 「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用 -

鈴木穂高[#], 山本茂貴

Food-Poisoning Bacterial Contamination on Food : A Comparison between European Countries and Japan

Hodaka Suzuki[#] and Shigeki Yamamoto

“Shokuhin no shokuchudokukin osenjittai chosa (The national survey of food-poisoning bacterial contamination on food)” has been performed annually in Japan since 1998. This surveillance is thought to be the useful baseline study of bacterial contamination on food in Japan. On the other hand, “The community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union” published by the European Food Safety Authority (EFSA) is the annual surveillance report about zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union based on the Directive 2003/99/EC. The results of these annual surveillances in the EU and Japan were summarized for comparing the baseline of bacterial contamination on food between European countries and Japan.

Keywords: food-poisoning, zoonosis, annual surveillance, Japan, EU

1. はじめに

我が国では、「汚染食品の排除等、食中毒発生の未然防止対策を図るため、流通食品の細菌汚染実態を把握することを目的」として、「食品（中）の食中毒菌汚染実態調査」が平成10年度より行われている。この調査は、すでに10年以上も続けられており、我が国の食品の食中毒菌汚染のベースラインを知る上で非常に有用な調査であると考えられる。この「食品（中）の食中毒菌汚染実態調査」の結果を有効活用する試みの1つとして、European Food Safety Authority (EFSA, 欧州食品安全機関) から出されている「The Community Summary Report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union (EUにおける人獣共通感染症, その病原体および食品由来アウトブレイクの傾向と感染源に関する要約報告書, (年度により多少タイトルが異なる))」の中の食品の汚染結果との比較を行い、我が国とヨーロッパ各国の

食品の食中毒菌汚染実態のベースラインについて比較を試みた。

2. 方法

「食品（中）の食中毒菌汚染実態調査」は、平成10年度から続けられている調査で、中央卸売市場等を管轄する16~20の自治体により、(食品衛生法上の) E. coli, サルモネラ属菌, 腸管出血性大腸菌 O157及びO26 (O26については平成20年度から), カンピロバクター (平成19年度から), 赤痢 (平成14年度から19年度まで) を対象として行われている。本稿の執筆時 (2011年3月初旬) の最新の結果は平成21年 (2009年) 度のものである。一方, EFSA の「The Community Summary Report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union」はEU加盟国が毎年, 動物, 食品及び飼料における特定の人獣共通感染症及びその病原体に関するデータを収集, 評価及び報告するための規定を定めた EEC 理事会指令に従って集められたデータをまとめた報告書である。上記 EEC 理事会指令は, 2004年に Directive92/117/EEC から Directive2003/99/EC に切り替えられたため, 「The Community Summary Report...in the European Union」は2005年から新たな枠組みで報告されている。本

[#] To whom correspondence should be addressed to:
Hodaka Suzuki; Division of Biomedical Food Research,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 536; Fax: +81-3-3707-9527; E-mail: hodaka@nihs.go.jp

稿の執筆時の最新版は2008年版である。対象となっているのは *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Mycobacterium bovis*, *Brucella*, *Rabies*, *verotoxigenic Escherichia coli* (VTEC), *Yersinia*, *Trichinella*, *Echinococcus* 等である。

以上のことから、平成17～20年度（2005～2008年度）の「食品の食中毒菌汚染実態調査」¹⁾と、2005～2008年の「The Community Summary Report...in the European Union」²⁻⁵⁾のサルモネラ、カンピロバクター、腸管出血性大腸菌 O157の結果について、4年間のデータの平均値の比較を行った。データに空白値があり、4年分のデータが揃っていない場合も、データのある年すべての平均値を算出し比較を行った。平均値の算出に用いた年数の違いは考慮しなかった。なお、「食品の食中毒菌汚染実態調査」は市場、小売店での調査であるが、「The Community Summary Report...in the European Union」はサンプリング・レベルが At slaughter (食肉・食鳥処理場), At processing plant (食鳥・食肉加工場), At retail (小売), Sampling level not stated (不明) 等に分けられている。そのため、報告国数が多い検体については At retail (小売)の結果のみを、報告国数が少ない検体についてはすべての結果を集計して比較を行った。

ヨーロッパの場合は、上記のようにいくつかのサンプリング・レベルがある。サンプル・ユニットとして batch (工程の中で得られた一群の検体) と single (batch を代表しない単一の検体) に分けられているが⁶⁾、ほとんどの場合、サンプル・ユニットは single であった。日本の場合、検体は市場、小売店から採取されていることから、これは上記の single に相当すると考えられる。検体重量は、日本では25gと決められている。ヨーロッパでも多くの場合、検体重量は25gであるが、1gや10gという調査も見られた。検査法はヨーロッパの場合、サルモネラに関しては EN/ISO6579、カンピロバクターに関しては EN/ISO10272-1、腸管出血性大腸菌 O157に関しては ISO16654、もしくは NMKL164 が推奨法とされている。一方、日本では、サルモネラとカンピロバクターに関しては国立医薬品食品衛生研究所が設立した「食品からの微生物標準試験法検討委員会」において定められた、あるいは検討中の標準試験法(案)に基づいて行われることとなっており、腸管出血性大腸菌 O157に関しては平成18年11月2日付け食安監発第1102004号に基づいて行われることになっている。「食品からの微生物標準試験法検討委員会」において作成されている標準試験法は、ISO法等との互換性を考慮に入れて作成されている⁷⁾。

3. 結果

3.1 サルモネラ

日本とヨーロッパ各国の鶏肉関連のサルモネラ汚染状況を表1にまとめた。鶏肉ではヨーロッパ各国の汚染率が数%～十数%、4年間の平均で6.4%だったのに対し、我が国では2008年度の30検体の結果だけとはいえ、46.7%と非常に高かった(表1.1)。鶏ひき肉に関しても、ハンガリーで20.4%と若干高い割合だったのを除けば、ヨーロッパ各国では汚染率は4年間の平均で6.6%と低かったが、我が国では4年間、531検体の平均で36.6%と高い値を示していた(表1.2)。表1.3には、我が国の鶏肉関連のサルモネラ汚染率をまとめた。我が国では、鶏刺しや鶏たたきといった生食、あるいは半生食用肉のサルモネラ汚染率も10～20%と高かった。

日本とヨーロッパ各国の豚肉関連のサルモネラ汚染状況を表2にまとめた。豚肉ではヨーロッパの4年間の平均が2.1%であったのに対し、我が国では3年間、78検体と若干検体数は少ないが、汚染率は0%であった(表2.1)。一方、豚ひき肉ではヨーロッパの4年間の平均が0.9%であったのに対し、我が国では4.0%と高かった。しかし、ヨーロッパを国別に見ると、チェコ、ブルガリア、ポーランド、ルーマニア等低汚染率(1%以下)の国々とイタリア、ポルトガル等の高汚染率(6%以上)の国々が認められた(表2.2)。

日本とヨーロッパ各国の牛肉関連のサルモネラ汚染状況を表3にまとめた。牛肉ではヨーロッパの4年間の平均が0.5%であったのに対し、我が国では4年間、171検体で汚染率は0%だった(表3.1)。一方、牛ひき肉ではヨーロッパの4年間の平均が0.9%であったのに対し、我が国では1.8%であった(表3.2)。ヨーロッパを国別に見ると、ブルガリア(3.5%)以外は、概ね我が国と同程度、あるいは低い汚染率を示していた。表3.3には、我が国の牛肉関連のサルモネラ汚染率をまとめた。牛ひき肉の他、牛レバー(加熱用)、牛結着肉、牛刺し等で汚染が見られた。

日本とヨーロッパ各国の貝関連のサルモネラ汚染状況を表4にまとめた。貝類とはいっても我が国はカキのみの調査ではあるが、4年間の平均ではヨーロッパで0.7%、我が国では0.2%であった(表4)。

日本とヨーロッパ各国の野菜関連のサルモネラ汚染状況を表5にまとめた。ヨーロッパ各国では野菜と果物をまとめて報告している国も多かったことから、野菜と果物(vegetables and fruits)の結果も表5.1に加えた。サルモネラ汚染率はヨーロッパも我が国も4年間の平均が0.1%と低かった。表5.2には ready-to-eat の野菜(と果物)の結果をまとめた。ヨーロッパでは4年間の平均で0.2%、我が国では4年間、435検体で汚染は見ら

Table 1 *Salmonella* contamination in chicken meat and products

Table 1.1 chicken meat (data at retail only)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria	295	7.8	86	5.8					381	7.3
Belgium	88	11.4	376	8.7	80	5.0	90	2.2	534	7.5
Bulgaria	4,046	0.3							4,046	0.3
Estonia					68	10.3	51	11.8	119	10.9
Germany	993	10.8	714	8.5					1,707	9.8
Greece	64	15.6	69	11.6			33	18.2	166	14.5
Latvia	85	8.2	200	3.0			96	11.5	381	6.3
Lithuania	136	16.2							136	16.2
Luxembourg	101	5.9	254	6.7	91	6.6	47	0.0	493	5.9
Netherlands	1,408	7.7	1,418	8.1	1,365	8.4	1,506	9.4	5,697	8.4
Romania	295	2.4							295	2.4
Slovenia	315	0.6	343	2.3					658	1.5
Spain	195	3.6	206	10.2	294	3.4	400	3.8	1,095	4.9
Sweden							117	6.8	117	6.8
Switzerland			415	6.5					415	6.5
UK					1,714	5.4	877	4.0	2,591	4.9
Europe	8,021	4.0	3,981	7.3	3,612	9.0	3,217	8.1	18,831	6.4
Japan	30	46.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	30	46.7

Table 1.2 minced chicken meat (data at all sampling levels)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium			70	12.9					70	12.9
Bulgaria	725	0.8							725	0.8
Hungary			258	13.6	90	40.0			348	20.4
Latvia	50	0.0							50	0.0
Poland			241	10.8	2,121	7.3			2,362	7.7
Romania	44	0.0	275	0.0	181	0.0			500	0.0
Europe	819	0.7	844	8.3	2,392	8.0	0	0.0	4,055	6.6
Japan	196	42.9	129	29.5	96	36.5	110	33.6	531	36.6

Table 1.3 chicken meat and products in Japan

(Salmonella)

Sample	検体名	2008		2007		2006		2005		Total	
		N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
chicken meat	鶏肉	30	46.7							30	46.7
chicken gizzards	鶏砂ずり	11	0.0							11	0.0
minced chicken meat	鶏ひき肉	196	42.9	129	29.5	96	36.5	110	33.6	531	36.6
seared and sliced chicken	鶏たたき	45	20.0	34	0.0	24	25.0	52	9.6	155	12.9
chicken meat for raw consumption	鶏刺し	18	11.1	11	9.1	33	30.3			62	21.0
Total	合計									789	30.6

れなかった。表5.3にはスプラウトの汚染結果をまとめた。ヨーロッパでは100検体以上の大規模な調査で数%程度の汚染が見られることがあり、4年間の平均の汚染率は2.1%であった。一方、我が国では4年間、1075検体で1検体の汚染が報告されており、平均は0.1%であった。

3.2 カンピロバクター

日本とヨーロッパ各国の鶏肉関連のカンピロバクター汚染状況を表6にまとめた。鶏肉ではヨーロッパ各国の汚染率が数%~70%、4年間の平均30.0%であったが、我が国でも2008年度の30検体の結果で26.7%であった

(表6.1)。鶏ひき肉に関してはベルギー、スロバキアではそれぞれ161検体、34検体を調べ、汚染は見られなかったが、オランダでは1473検体で汚染率は16.0%であった。一方、我が国では2007、2008年度の2年間、325検体で汚染率は21.0%であった(表6.2)。表6.3には、我が国の鶏肉関連のカンピロバクター汚染率をまとめた。鶏刺しや鶏たたきといった生食、あるいは半生食用肉のカンピロバクター汚染率は加熱用肉に比べ、若干低い傾向が見られたが、それでも10%程度の汚染率を示していた。

日本とヨーロッパ各国の豚肉関連のカンピロバクター

Table 2 *Salmonella* contamination in pork meat and products

Table 2.1 pork meat (data at retail only)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria	30	0.0	400	1.0	96	0.0	98	0.0	624	0.6
Bulgaria	4,027	0.2							4,027	0.2
Germany	1,902	2.2	1,664	2.8	2,101	2.9	1,831	3.2	7,498	2.8
Greece			30	0.0			75	1.3	105	0.9
Italy	28	0.0							28	0.0
Latvia							47	0.0	47	0.0
Luxembourg			39	5.1					39	5.1
Netherlands	319	2.8	277	3.2	422	3.1	356	2.2	1,374	2.8
Romania	659	3.6							659	3.6
Slovenia			385	0.3					385	0.3
Spain	236	12.7	66	6.1	227	11.5	174	0.0	703	8.6
UK	1,693	0.5							1,693	0.5
Europe	8,894	1.4	2,861	2.3	2,846	3.5	2,581	2.6	17,182	2.1
Japan	28	0.0	0	0.0	26	0.0	24	0.0	78	0.0

Table 2.2 minced pork meat (data at all sampling levels)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria			185	1.6			185	1.1	370	1.4
Belgium							447	4.5	447	4.5
Czech	2,732	0.2	2,618	0.1	26	0.0	682	0.0	6,058	0.1
Bulgaria	6,288	0.3							6,288	0.3
Estonia	39	2.6					46	4.3	85	3.5
Germany	311	0.6	151	1.3	1,261	3.8	140	1.4	1,863	2.9
Hungary	175	2.3	387	1.3	3,137	2.9			3,699	2.7
Italy			218	7.3	562	4.8	339	8.3	1,119	6.3
Latvia	90	0.0							90	0.0
Netherlands			34	5.9	69	2.9	47	0.0	150	2.7
Portugal	130	10.0	75	2.7					205	7.3
Poland			8,219	0.2	7,524	0.2	3,820	0.6	19,563	0.3
Romania	1,276	0.2			1,080	1.5			2,356	0.8
Slovakia			232	0.4	151	0.0			383	0.2
Europe	11,041	0.4	12,119	0.4	13,810	1.4	5,706	1.4	42,676	0.9
Japan	177	4.0	190	4.7	167	2.4	194	4.6	728	4.0

Table 3 *Salmonella* contamination in beef meat and products

Table 3.1 beef meat (data at retail only)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium					110	0.0			110	0.0
Bulgaria	1,226	0.0							1,226	0.0
Germany	575	0.7	489	0.0					1,064	0.4
Greece	45	0.0							45	0.0
Italy	49	0.0							49	0.0
Luxembourg			27	0.0					27	0.0
Netherlands	265	0.0	401	0.2	873	1.5	770	1.4	2,309	1.1
Romania	433	0.0							433	0.0
Slovenia			385	0.5					385	0.5
Spain	172	1.2	90	2.2	153	0.7	137	2.9	552	1.6
UK	3,249	0.2							3,249	0.2
Europe	6,014	0.2	1,392	0.3	1,136	1.2	907	1.6	9,449	0.5
Japan	23	0.0	27	0.0	53	0.0	68	0.0	171	0.0

Table 3.2 minced beef meat (data at all sampling levels)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria	47	0.0	53	1.9			39	0.0	139	0.7
Belgium					75	1.3	280	1.4	355	1.4
Bulgaria	593	3.5							593	3.5
Cyprus							25	0.0	25	0.0
Czech	45	2.2	33	0.0			355	0.0	433	0.2
Germany	146	0.0	72	0.0	178	1.1	647	0.6	1,043	0.6
Greece			30	0.0					30	0.0
Hungary			97	1.0	163	1.2			260	1.1
Ireland			38	0.0	26	0.0			64	0.0
Italy			1,260	1.0	1,132	1.1	1,553	1.7	3,945	1.3
Latvia	85	0.0							85	0.0
Luxembourg							32	0.0	32	0.0
Netherlands			266	0.4	596	1.7	485	2.1	1,347	1.6
Poland			1,693	0.0	3,095	0.6	1,219	0.7	6,007	0.5
Portugal	95	0.0	135	2.2					230	1.3
Romania	354	0.0	971	0.0	910	0.2			2,235	0.1
Spain	187	2.1							187	2.1
Slovenia	27	0.0							27	0.0
Europe	1,579	1.6	4,648	0.4	6,175	0.8	4,635	1.1	17,037	0.9
Japan	137	2.2	146	1.4	127	1.6	165	1.8	575	1.8

Table 3.3 beef meat and products in Japan

(Salmonella)

Sample	検体名	2008		2007		2006		2005		Total	
		N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
beef meat	牛肉	23	0.0	27	0.0	53	0.0	68	0.0	171	0.0
minced beef meat	牛ひき肉	137	2.2	146	1.4	127	1.6	165	1.8	575	1.8
beef liver for raw consumption	牛レバー(生食用)	11	0.0	5	0.0	14	0.0	14	0.0	44	0.0
beef liver for heat cooking	牛レバー(加熱用)	212	0.5	116	1.7					328	0.9
beef steak	カットステーキ肉	94	0.0	140	0.0	152	0.0	173	0.0	559	0.0
molding beef	牛結着肉	146	0.7	61	0.0	74	0.0	51	0.0	332	0.3
seared and sliced beef	牛たたき	77	0.0	74	0.0	91	0.0	100	0.0	342	0.0
roast beef	ローストビーフ	85	0.0	70	0.0	65	0.0	60	0.0	280	0.0
beef meat for raw consumption	牛刺し	22	0.0	13	0.0	27	3.7			62	1.6
beef for yukhoe (Korean raw beef dish)	ユッケ用牛肉			11	0.0					11	0.0
Total	合計									2,704	0.6

Table 4 Salmonella contamination in shellfish

Table 4 shellfish (data at all sampling levels)

(Salmonella)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria					20	0.0	9	0.0	29	0.0
Belgium	58	0.0	72	1.4	92	0.0	98	2.0	320	0.9
Bulgaria	90	0.0							90	0.0
Czech	1	0.0							1	0.0
Greece	236	0.4	64	0.0	125	0.8	238	1.7	663	0.9
Ireland	19	0.0	24	0.0	128	0.0	82	0.0	253	0.0
Hungary	7	0.0							7	0.0
Italy	5,282	0.8	4,532	0.7	6,594	0.4	4,735	0.7	21,143	0.6
Netherlands	9	0.0	581	1.5					590	1.5
Norway	67	0.0			45	0.0			112	0.0
Poland	19	0.0			22	0.0			41	0.0
Portugal	27	0.0	7	0.0	20	5.0	31	6.5	85	3.5
Romania	16	0.0	7	0.0	6	0.0			29	0.0
Slovenia					20	0.0	20	0.0	40	0.0
Spain	122	1.6	419	0.7	464	0.6	420	1.9	1,425	1.1
Europe	5,953	0.8	5,706	0.8	7,536	0.4	5,633	0.9	24,828	0.7
Japan	0	0.0	181	0.0	181	0.6	188	0.0	550	0.2

Table 5 *Salmonella* contamination in vegetables and sprouts

Table 5.1 vegetables (and fruits) (data at all sampling levels)

Country	(Salmonella)									
	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria	29	3.4			137	0.0	172	0.0	338	0.3
Belgium					55	0.0	56	0.0	111	0.0
Czech	233	0.0					48	0.0	281	0.0
Estonia	30	0.0	33	0.0	12	0.0	20	0.0	95	0.0
Germany	711	0.1	882	0.1	609	0.0	685	0.0	2,887	0.1
Hungary	29	0.0	161	0.0					190	0.0
Ireland	236	0.0	3,740	0.1	3,525	0.0	3,222	0.0	10,723	0.0
Italy	210	0.0	9	0.0	189	0.0			408	0.0
Latvia			9	0.0					9	0.0
Netherlands	953	0.2			917	0.2			1,870	0.2
Portugal	347	0.0	10	0.0			2	0.0	359	0.0
Romania	59	0.0	180	0.0					239	0.0
Slovakia	76	0.0	13	0.0	3	0.0			92	0.0
Slovenia	47	0.0			80	0.0	67	0.0	194	0.0
Spain	1,876	0.4	212	0.0	896	0.3	140	0.0	3,124	0.3
Sweden							564	0.5	564	0.5
Europe	4,836	0.2	5,249	0.1	6,423	0.1	4,976	0.1	21,484	0.1
Japan	745	0.0	725	0.0	742	0.0	799	0.3	3,011	0.1

Table 5.2 ready-to-eat vegetables (and fruits) (data at all sampling levels)

Country	(Salmonella)									
	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria	59	0.0	33	0.0	96	0.0	127	0.0	315	0.0
Belgium	32	3.1	41	0.0	87	0.0	134	0.0	294	0.3
Czech	224	0.0	433	0.0	10	0.0	39	0.0	706	0.0
Estonia	89	0.0	199	0	257	0.8	1,064	0.0	1,609	0.1
Germany	1,256	0.0							1,256	0.0
Greece	23	0.0	52	0.0	78	0.0	16	0.0	169	0.0
Hungary	782	0.1	503	0.0	698	0.1			1,983	0.1
Ireland	684	0.0					22	4.5	706	0.1
Italy			20	0.0	32	0.0			52	0.0
Latvia			5	0.0	12	0.0			17	0.0
Lithuania					88	3.4			88	3.4
Netherlands			1,811	0.1					1,811	0.1
Poland	93	0.0	112	0.0	13	0.0			218	0.0
Portugal	208	0.0	175	0.0	62	0.0			445	0.0
Romania	1,114	0.0	231	0.0					1,345	0.0
Slovakia	214	0.0	100	0.0	8	0.0			322	0.0
Slovenia			150	0.0			40	0.0	190	0.0
Sweden	403	0.2	342	2.3	233	0.4			978	1.0
UK			1,213	0.1					1,213	0.1
Europe	5,181	0.0	5,420	0.2	1,674	0.4	1,442	0.1	13,717	0.2
Japan	154	0.0	90	0.0	74	0.0	117	0.0	435	0.0

汚染状況を表7にまとめた。豚肉ではヨーロッパの4年間の平均が0.5%であったのに対し、我が国では2008年度の28検体の結果で汚染率は0%であった(表7.1)。また、豚ひき肉ではヨーロッパの4年間の平均が1.0%であったのに対し、我が国では0.3%であった(表7.2)。

日本とヨーロッパ各国の牛肉関連のカンピロバクター汚染状況を表8にまとめた。牛肉ではヨーロッパの4年間の平均が0.5%であったのに対し、我が国では2年間、50検体で汚染率は0%であった(表8.1)。牛ひき

肉ではヨーロッパの4年間の平均が0.4%であったのに対し、我が国では2年間、283検体で0.3%であった(表8.2)。表8.3には、我が国の牛肉関連のカンピロバクター汚染率をまとめた。牛レバー(生食用)で16検体中2検体からカンピロバクターが検出されていた。

3.3 腸管出血性大腸菌 O157

日本とヨーロッパ各国の牛肉関連の腸管出血性大腸菌 O157汚染状況を表9にまとめた。牛肉ではヨーロッパの4年間の平均 *E.coli* O157汚染率は0.12%であり、我が国では4年間、171検体で0%であった(表9.1)。

Table 5.3 sprouts (data at all sampling levels)

Country	(Salmonella)									
	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria					20	60.0			20	60.0
Czech			17	0.0	2	0.0			19	0.0
Estonia	7	0.0	2	0.0	5	0.0			14	0.0
Germany	229	5.2	135	2.2			56	0.0	420	3.5
Hungary	44	0.0	101	0.0	114	0.0			259	0.0
Ireland			4	0.0	3	0.0	22	4.5	29	3.4
Italy					4	0.0			4	0.0
Netherlands			581	1.5	52	0.0			633	1.4
Poland			149	0.0	66	0.0			215	0.0
Portugal	25	0.0	26	0.0					51	0.0
Romania	8	0.0	4	0.0					12	0.0
Slovenia					30	0.0	45	0.0	75	0.0
Europe	313	3.8	1,019	1.1	296	4.3	123	0.8	1,751	2.1
Japan	263	0.4	251	0.0	251	0.0	310	0.0	1,075	0.1

Table 6 Campylobacter contamination in chicken meat and products

Table 6.1 chicken meat (data at retail only)

Country	(Campylobacter)									
	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria	138	8.0	219	62.6	268	21.6	162	9.3	787	28.1
Belgium			415	11.1	112	24.1	154	12.3	681	13.5
Denmark	1,057	36.6	695	37.6	1,563	11.7	2,686	19.1	6,001	22.4
Estonia					50	6.0	32	21.9	82	12.2
Germany	887	36.4	574	40.9	1,121	39.0	1,334	42.1	3,916	39.7
Italy			323	11.8	424	19.8	226	14.6	973	15.9
Latvia	205	9.8	46	4.3					251	8.8
Luxembourg	122	49.2	182	37.9	44	27.3	42	61.9	390	42.8
Netherlands	1,421	14.1	1,407	10.9	1,302	14.2	1,605	23.5	5,735	16.0
Norway					958	8.5	938	6.0	1,896	7.3
Slovenia	315	74.6	343	67.1	100	59.0			758	69.1
Spain	165	13.3	208	30.8					373	23.1
Sweden							32	3.1	32	3.1
Switzerland			287	52.9					287	52.9
UK					1,714	66.3	1,791	66.4	3,505	66.4
Europe	4,310	29.2	4,699	29.5	7,656	29.6	9,002	31.1	25,667	30.0
Japan	30	26.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	30	26.7

Table 6.2 minced chicken meat (data at all sampling levels)

Country	(Campylobacter)									
	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium			161	0.0					161	0.0
Slovakia	34	0.0							34	0.0
Netherlands					1,473	16.0			1,473	16.0
Europe	34	0.0	161	0.0	1,473	16.0	0	0.0	1,668	14.1
Japan	196	23.5	129	17.1	0	0.0	0	0.0	325	21.0

牛ひき肉ではヨーロッパの4年間の平均 *E.coli* O157 汚染率が0.51%であったが、我が国では4年間、575検体で *E.coli* O157による汚染は検出されていない(表9.2)。また、ヨーロッパ各国における生食用牛ひき肉の *E.coli* O157汚染率は0.08%であったのに対し、我が国の生食用牛肉(牛レバー(生食用)、牛たたき、牛刺し、ユッケ用牛肉の集計)の *E.coli* O157汚染率は0.22

%であった(表9.3)。表9.4には、我が国の牛肉関連の *E.coli* O157汚染率をまとめた。牛レバー(生食用)で44検体中1検体から *E.coli* O157が検出されていた。

4. 考察

「食品の食中毒菌汚染実態調査」と「The Community

Table 6.3 chicken meat and products in Japan

(Campylobacter)

Sample	検体名	2008		2007		2006		2005		Total	
		N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
chicken meat	鶏肉	30	26.7							30	26.7
chicken gizzards	鶏砂ずり	11	36.4							11	36.4
minced chicken meat	鶏ひき肉	196	23.5	129	17.1					325	21.0
seared and sliced chicken	鶏たたき	45	20.0	34	0.0					79	11.4
chicken meat for raw consumption	鶏刺し	18	16.7	11	0.0					29	10.4
Total	合計									474	19.5

Table 7 Campylobacter contamination in pork meat and products

Table 7.1 pork meat (data at retail only)

(Campylobacter)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Austria			109	0.9	93	1.1	89	1.1	291	1.0
Germany	212	0.5	123	0.8	290	0.7	391	0.5	1,016	0.6
Latvia	440	0.0							440	0.0
Netherlands			269	1.1	397	0.3	389	0.0	1,055	0.4
Spain	33	6.1	36	0.0	40	0.0	107	0.0	216	0.9
UK	1,693	0.6							1,693	0.6
Europe	2,378	0.6	537	0.9	820	0.5	976	0.3	4,711	0.5
Japan	28	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28	0.0

Table 7.2 minced pork meat (data at all sampling levels)

(Campylobacter)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium					50	2.0	443	0.7	493	0.8
Italy			84	9.5	315	0.0	255	0.0	654	1.2
Netherlands							41	0.0	41	0.0
Slovakia	30	0.0							30	0.0
Europe	30	0.0	84	9.5	365	0.3	739	0.4	1,218	1.0
Japan	177	0.6	190	0.0	0	0.0	0	0.0	367	0.3

Table 8 Campylobacter contamination in beef meat and products

Table 8.1 beef meat (data at retail only)

(Campylobacter)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Estonia					42	0.0			42	0.0
Germany	86	4.7	35	0.0	43	0.0	47	2.1	211	2.4
Hungary					202	2.5			202	2.5
Italy			334	2.4	241	0.4	394	0.5	969	1.1
Luxembourg			62	0.0	37	0.0			99	0.0
Netherlands	322	0.9	264	0.0	936	0.4	463	1.1	1,985	0.6
Romania					37	0.0			37	0.0
Spain							54	0.0	54	0.0
UK	3,249	0.1							3,249	0.1
Europe	3,657	0.3	695	1.2	1,538	0.6	958	0.8	6,848	0.5
Japan	23	0.0	27	0.0	0	0.0	0	0.0	50	0.0

Table 8.2 minced beef meat (data at all sampling levels)

(Campylobacter)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Italy							185	0.0	185	0.0
Netherlands	466	0.4	325	0.6			473	0.4	1,264	0.5
Europe	466	0.4	325	0.6	0	0.0	658	0.3	1,449	0.4
Japan	137	0.7	146	0.0	0	0.0	0	0.0	283	0.3

Table 8.3 beef meat and products in Japan

(Campylobacter)

Sample	検体名	2008		2007		2006		2005		Total	
		N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
beef meat	牛肉	23	0.0	27	0.0					50	0.0
minced beef meat	牛ひき肉	137	0.7	146	0.0					283	0.3
beef liver for raw consumption	牛レバー(生食用)	11	18.2	5	0.0					16	12.5
beef liver for heat cooking	牛レバー(加熱用)	212	8.5	116	1.7					328	6.1
beef steak	カットステーキ肉	94	0.0	140	0.0					234	0.0
molding beef	牛結着肉	146	0.0	61	0.0					207	0.0
seared and sliced beef	牛たたき	77	0.0	74	0.0					151	0.0
roast beef	ローストビーフ	85	0.0	70	0.0					155	0.0
beef meat for raw consumption	牛刺し	22	0.0	13	0.0					35	0.0
beef for yukhoe (Korean raw beef dish)	ユッケ用牛肉			11	0.0					11	0.0
Total	合計									1,470	1.6

Table 9 E.coli O157 contamination in beef meat and products

Table 9.1 beef meat (data at retail only)

(E.coli O157)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium					94	2.13	116	0.00	210	0.95
Bulgaria	82	1.22							82	1.22
Germany	163	0.00	111	0.00					274	0.00
Ireland							164	0.61	164	0.61
Italy	45	0.00							45	0.00
Latvia	95	0.00					146	0.00	241	0.00
Netherlands	343	0.00	271	0.00					614	0.00
Romania	239	0.00							239	0.00
Slovenia			385	0.00					385	0.00
Spain	138	0.00	69	0.00			102	1.96	309	0.65
UK	3,249	0.03							3,249	0.03
Europe	4,354	0.05	836	0.00	94	2.13	528	0.57	5,812	0.12
Japan	23	0.00	27	0.00	53	0.00	68	0.00	171	0.00

Table 9.2 minced beef meat (data at all sampling levels)

(E.coli O157)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium	138	0.00	152	0.00	86	0.00	452	0.22	828	0.12
Bulgaria	193	0.00	1,529	0.00					1,722	0.00
Czech							39	0.00	39	0.00
France			3,605	0.14	796	7.16			4,401	1.41
Germany	317	0.00	347	0.00	33	0.00			697	0.00
Hungary	81	0.00	97	0.00	163	0.00			341	0.00
Ireland			38	0.00					38	0.00
Italy			520	0.00	107	0.00	404	0.00	1,031	0.00
Latvia	36	0.00					95	0.00	131	0.00
Netherlands	441	0.23	1,261	0.08	957	0.10			2,659	0.11
Poland							99	0.00	99	0.00
Romania	73	0.00	58	0.00	895	0.00			1,026	0.00
Slovakia			47	0.00					47	0.00
Europe	1,279	0.08	7,654	0.08	3,037	1.91	1,089	0.09	13,059	0.51
Japan	137	0.00	146	0.00	127	0.00	165	0.00	575	0.00

Table 9.3 (minced) beef meat for raw consumption (data at all sampling levels) (*E.coli* O157)

Country	2008		2007		2006		2005		Total	
	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
Belgium	138	0.00	152	0.00					290	0.00
Bulgaria	193	0.00	1,529	0.00					1,722	0.00
France			3,605	0.14					3,605	0.14
Germany	317	0.00	347	0.00					664	0.00
Hungary			97	0.00					97	0.00
Italy			391	0.00					391	0.00
Netherlands			921	0.11					921	0.11
Poland							99	0.00	99	0.00
Romania			58	0.00					58	0.00
Europe*	648	0.00	7,100	0.09	0	0.00	99	0.00	7,847	0.08
Japan**	110	0.00	103	0.00	132	0.76	114	0.00	459	0.22

* minced beef meat for raw consumption in Europe

** beef meat and by-products for raw consumption in Japan

Table 9.4 beef meat and products in Japan (*E.coli* O157)

Sample	検体名	2008		2007		2006		2005		Total	
		N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos	N	%pos
beef meat	牛肉	23	0.00	27	0.00	53	0.00	68	0.00	171	0.00
minced beef meat	牛ひき肉	137	0.00	146	0.00	127	0.00	165	0.00	575	0.00
beef liver for raw consumption	牛レバー(生食用)	11	0.00	5	0.00	14	7.14	14	0.00	44	2.27
beef liver for heat cooking	牛レバー(加熱用)	212	0.00	116	0.00					328	0.00
beef steak	カットステーキ肉	94	0.00	140	0.00	152	0.00	173	0.00	559	0.00
molding beef	牛結着肉	146	0.00	61	0.00	74	0.00	51	0.00	332	0.00
seared and sliced beef	牛たたき	77	0.00	74	0.00	91	0.00	100	0.00	342	0.00
roast beef	ローストビーフ	85	0.00	70	0.00	65	0.00	60	0.00	280	0.00
beef meat for raw consumption	牛刺し	22	0.00	13	0.00	27	0.00			62	0.00
beef for yukhoe (Korean raw beef dish)	ムッケ用牛肉			11	0.00					11	0.00
Total	合計									2,704	0.04

Summary Report...in the European Union」の比較では、特に、我が国の鶏肉、鶏ひき肉において、サルモネラ汚染率がヨーロッパ各国に比べて著しく高いことが明らかとなった。我が国は、鶏刺しや鶏たたきといった生食（あるいは半生食）という独特な食文化を有するにも関わらず、これら生食用、半生食用鶏肉のサルモネラ汚染率が10~20%と、ヨーロッパ各国の加熱用鶏肉と比べても高いことは非常に危険な事態であると考えられる。これらの結果から、我が国の鶏肉のサルモネラ対策に関しては、一層の対策が望まれる状況にあると言える。

一方、鶏肉のカンピロバクター汚染については、我が国においてもヨーロッパ各国においても概して高く、大差は見られなかった。この結果は我々が以前行った鶏肉、および副産物のカンピロバクター汚染に関する文献調査の結果とよく一致していた⁸⁾。鶏肉のカンピロバクター対策については、各国とも有効な対策が取られていないことが示唆された。しかし、前述したように、我が国には生食という食文化があり、鶏刺しや鶏たたきのカンピロバクター汚染率が10%程度であることから、早急な対策が望まれる。

豚肉、牛肉、貝類のサルモネラ汚染、豚肉、牛肉のカ

ンピロバクター汚染については我が国とヨーロッパ各国で大きな違いは見られなかった。

野菜（と果物）のサルモネラ汚染については、通常の野菜や ready-to-eat の野菜では汚染率に差は見られなかったが、スプラウトに関しては、ヨーロッパではサルモネラ汚染率が4年間の平均で2.1%と高かったのに対し、我が国では4年間、1075検体中1検体（汚染率0.1%）と低かった。我が国では、1996年、カイワレ大根が原因として疑われた *E.coli* O157による大規模食中毒事件が起きた。最終的にカイワレ大根が汚染源とは特定されなかったが、以降、スプラウトに関しては特に衛生面で注意が払われていると考えられる。このことがわが国のスプラウトのサルモネラ汚染率の低さと関係しているのかもしれない。

牛肉関連の *E.coli* O157に関しては汚染率が低いため、比較は難しいが、我が国では牛肉、牛ひき肉の *E.coli* O157汚染は見られていないものの、生食用牛肉の *E.coli* O157汚染率が0.22%であったのに対し、ヨーロッパにおいては生食用牛ひき肉の *E.coli* O157汚染率が0.08%であったことから、その汚染率に大きな差はないものと考えられた。

5. 謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金により実施された。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長：平成20年度食品の食中毒菌汚染実態調査の結果について, (2009)
<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/yobou/060317-1.html> (accessed in March, 2011)
- 2) European Food Safety Authority: The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial resistance and Foodborne outbreaks in the European Union in 2005, (2006)
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/94r.htm> (accessed in March, 2011)
- 3) European Food Safety Authority: The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial resistance and Foodborne outbreaks in the European Union in 2006, (2007)
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/130r.htm> (accessed in March, 2011)
- 4) European Food Safety Authority: The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses and Zoonotic Agents in the European Union in 2007, (2009)
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/223r.htm> (accessed in March, 2011)
- 5) European Food Safety Authority: The Community Summary Report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union in 2008, (2010)
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1496.htm> (accessed in March, 2011)
- 6) European Food Safety Authority: Manual for Reporting on Zoonoses, Zoonotic Agents and Antimicrobial Resistance in the framework of Directive 2003/99/EC and of some other pathogenic microbiological agents for information derived from the reporting year 2008, (2009)
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/255r.htm> (accessed in August, 2011)
- 7) 山本茂貴：食品衛生研究, **58**(9), 7-10 (2008)
- 8) Suzuki, H. and Yamamoto, S.: *J. Vet. Med. Sci.*, **71**, 255-261 (2009)

東京都世田谷区における空間放射線量率について

蜂須賀暁子[#], 木村美恵, 中村亮介, 手島玲子

Study of radiation dose rate in air at Setagaya in Tokyo

Akiko Hachisuka[#], Yoshie Kimura, Ryosuke Nakamura and Reiko Teshima

The great earthquake occurred at East Japan on March 11, 2011 and the following tsunami induced the accident which environmentally leaked radioactive materials from the nuclear power plant of the Fukushima Daiichi. We measured radiation dose rate in air by the NaI (Tl) scintillation and GM survey meters from March 15 to May 30 at Setagaya in Tokyo. Three measured points were at the 1m height from the ground on asphalt surfaced road, at the 5cm height from ground with weeds, and at the room of a reinforced concrete building. As a result, a transient increase was observed on March 15, a sustained rise was observed on both days of March 21 and 22. The latter was thought to be due to the radioactive rainfall. These measured values were compared with the radiation dose rate in air of the cities in Kanto area, and it was confirmed that the measured values at Setagaya are not so different from that of those cities.

Keywords: radiation dose, survey meter, NaI (Tl) scintillation

1. はじめに

2011年3月11日に発生した東日本大震災と直後の津波は、福島原子力第一発電所に放射性物質を漏出する事故を誘発した。その結果、3月12日には発電所から半径20km圏内が避難指示区域に指定され、それが15日には半径30kmに拡大された。さらに4月21日は半径20km圏内が警戒区域となり、20km圏外においても「計画的避難区域」及び「緊急時避難準備区域」が設定された。計画的避難区域の基本的考え方としては、国際放射線防護委員会(ICRP)と国際原子力機関(IAEA)の緊急時被ばく状況における放射線防護の基準値(20~100mSv)を考慮して、事故発生から1年の期間内に積算線量が20mSvに達するおそれのある区域が指定された。屋外滞在時間が1日につき8時間、屋内の線量率は屋外の4割という仮定を行った場合、空間線量率 $3.8\mu\text{Sv/h}$ 以下であれば年間20mSv以下となる($3.8\mu\text{Sv/h} \times (8\text{h} + 0.4 \times 16\text{h}) \times 365\text{d} = 19973\mu\text{Sv/y}$)。

空間放射線量率は、空気吸収線量率とも言い、対象とする空間の単位時間当たりの放射線量であり、環境放射線モニタリング指針¹⁾に定められている。平常時においては γ 線を対象とすれば十分であるとし、異常事態発生の際に中性子線が放出される可能性がある施設についてはそれらの測定の準備も要求している。今回の事故においては、避難区域外で中性子線のおそれは無いため、線質係数を1として吸収線量率であるGy/hをSv/hと読み替えている。各都道府県よりNaI(Tl)シンチレーション検出器による γ 線の測定値が、文部科学省より公表されている²⁾。空間放射線量率測定には、多数のモニタリング地点を迅速に測定するために小型で可搬型のサーベイメータが多用され、NaI(Tl)シンチレーション式サーベイメータ^{注1)}、GM計数管式サーベイメータ^{注2)}、電離箱式サーベイメータ^{注3)}などの測定器が通常用いられる。

事故現場からの放射性プルームによる汚染は、同心円状にはならず、降雨などの気象条件や地形条件により、ホットスポットと呼ばれる高汚染地域を生じさせることが知られている。そのため、事故による汚染を検証するためには、多くの測定地点が必要となる。本稿では、福島事故における1検証として、東京都世田谷区においてNaI(Tl)シンチレーションおよびGM計数管式サーベ

[#]To whom correspondence should be addressed:

Akiko Hachisuka; Division of Novel Foods and Immunochemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 243; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: hachisuk@nihs.go.jp

イメータを用いて測定した空間線量率を示す。また、その実測値と公表されている関東地域の測定値とを比較し、考察を加える。

2. 方法

サーベイメータは下記2種類を用いた。

- ①TCS-161 (日立アロカメディカル株) 測定線種： γ 線，検出器： $\phi 25.4 \times 25.4$ mm NaI (TI) シンチレーション検出器，エネルギー範囲：50keV \sim 3 MeV，測定範囲：1 cm 線量当量率バックグラウンド \sim 30 μ Sv/h
- ②TGS-121 (日立アロカメディカル株) 測定線種： β および γ 線，検出器：端窓形ハロゲンGM管，窓径：20mm ϕ ，窓厚：2 \sim 3 mg/cm²， β 線しゃへい：厚さ4

mm Al (1 g/cm²以上) キャップ，バックグラウンド：約1 s⁻¹ (=約0.3 μ Sv/h) 以下

測定点は，研究所内4，11，28号館の間のアスファルト上の地点，約1 m高さを「屋外」とし，近傍の土の上約5 cmを「地面」とし，11号館1階を「屋内」とした。いずれの検出器も1 cm 線量当量率 (Cs-137) を読み取った。測定は，3月15日14時から随時行い，3月30日以降は原則，平日16時に測定を行った。

3. 結果および考察

(1) 東京用賀の測定値

研究所内の測定結果をFig. 1に示す。3月15日14時より測定を開始し，NaI (TI) シンチレーションサーベ

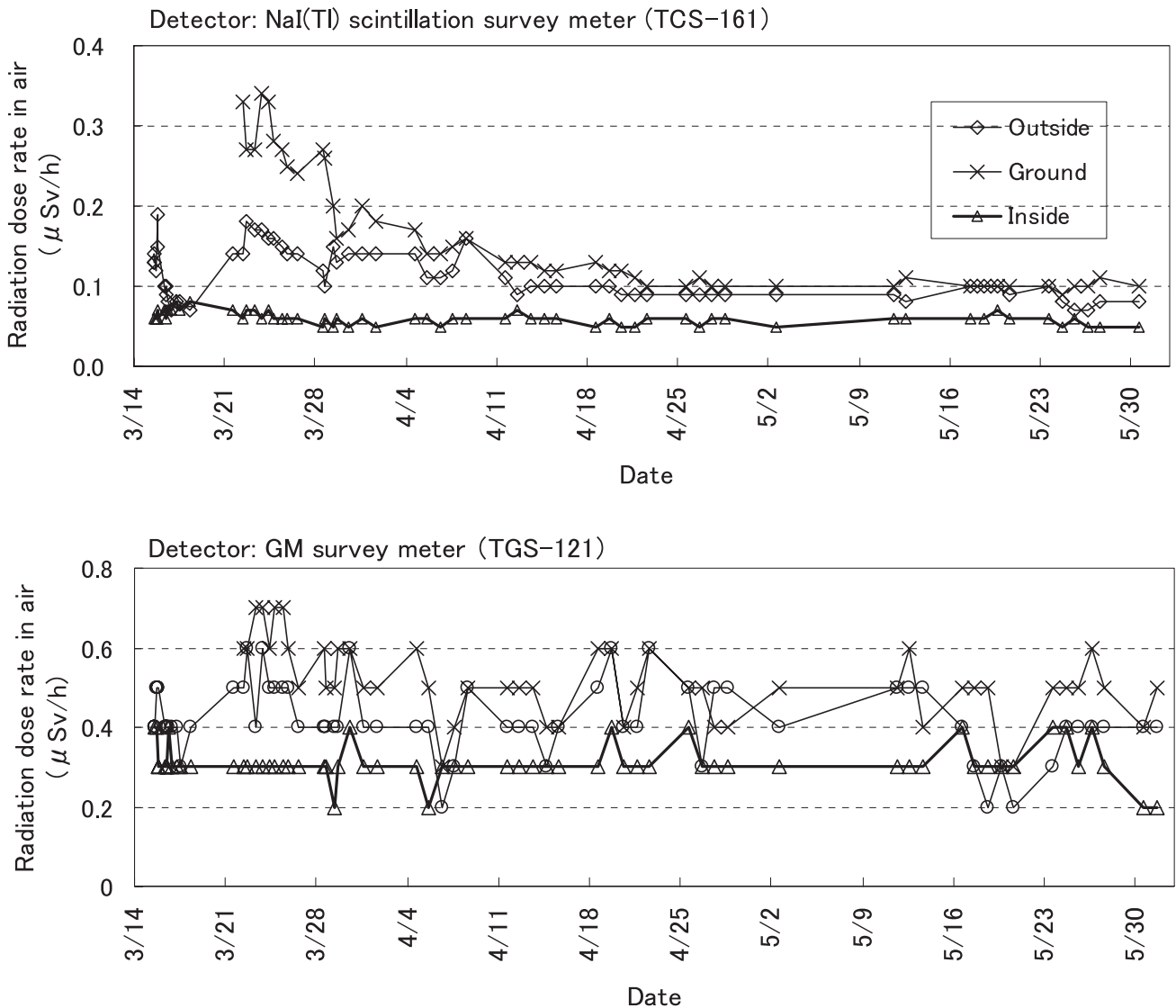


Fig. 1 Radiation dose rate in air at Setagaya-ku in Tokyo

Radiation dose rate in air measured at three observation points in the NIHS: "Outside" is located at about 1m height from the ground with asphalt surface, "Ground" at about 5cm height from the ground with weeds near Outside, and "Inside" at the room of Bld. 11. The ordinary ranges of value by NaI (TI) scintillation and GM survey meters are 0.03-0.08 and 0.2-0.5 μ Sv/h, respectively.

イメータでは、同日19時に屋外で $0.19\mu\text{Sv/h}$ に上昇したが、翌16日9時には平常時 ($0.04\text{--}0.06\mu\text{Sv/h}$) より若干高い $0.10\mu\text{Sv/h}$ まで下がり、その時の屋内のレベル $0.07\mu\text{Sv/h}$ に近づいた。この上昇は放射性物質の微粒子の飛散に由来すると考えられ、それらが通過した後は比較的速やかに元に戻ったと思われる。屋内では $0.06\text{--}0.08\mu\text{Sv/h}$ を維持し、外気、人あるいは物に付着した放射性物質の混入等は顕著ではなかった。数日間そのレベルを維持した後、21日に屋外において上昇が見られたが、これは雨による影響と考えられた。気象庁のデータによれば、21日から23日にかけて関東広域に降雨があり、世田谷の雨量は21日 15.5mm 、22日 13.5mm 、23日 4mm であり、雨水をウエル型 NaI (TI) シンチレーションカウンタで測定したところ、I-131とCs-134およびCs-137のエネルギー領域 ($270\text{--}770\text{keV}$) でカウントの上昇が見られた(参考データ)。雨水を含む降下物による地表面での蓄積を考慮し、22日より雑草が生えている土の上、約5 cm 高さの地面での測定も追加した。この時点では、アスファルト上の5 cm 高さは1 m 高さの空間線量率と大差がなかったが、雑草の多い高さ5 cm 地点は1 m 高さの空間線量率より高い値を示し、放射性物質の植物表面への付着が示唆された。同時期、屋内の線量率に大きな変化は見られなかった。

その後は、屋外での3月22日15時の $0.18\mu\text{Sv/h}$ をピークとし、多少の変動はあるものの緩やかに下降し、3週間後の4月12日には約 $0.10\mu\text{Sv/h}$ 、5月末には約 $0.08\mu\text{Sv/h}$ となった。地面5 cm 高さの値は、屋外1 m 高さの値より高めではあるが、同様に徐々に低下していく傾向を示した。

測定原理やエネルギー特性が異なるGMサーベイメータにアルミキャップを装着し β 線を遮へいして γ 線の

測定も同時に行った。その結果、3月21日に線量率の上昇が見られたこと、地面で少し高めであること、屋内では測定期間を通じて平常値の範囲内であることなど、NaIシンチレーションサーベイメータと同様の傾向が観察された。

外部被ばくに対する建物の効果は、IAEAの調査によれば、木造家屋で約10%、大きなコンクリート建物で約80%以上低減できるとされている。今回の空間線量率の上昇比率を見ると、概ね屋内は屋外の約4割となった。避難区域周辺と東京の空間線量率では10倍以上の差があるが、避難区域等の設定基準で用いられた比率とほぼ同じ数値となった。

(2) 検出核種について

測定に用いたNaI (TI) シンチレーションおよびGMサーベイメータはエネルギー分別能がないため核種についての情報は得られない。そこで核種分析を行っている高エネルギー加速器研究機構KEK(茨城県つくば)³⁾および軍縮・不拡散促進センターCTBT(群馬県高崎)⁴⁾のHP公表データを参考にすると、両研究所において、I-131、Te-132、Cs-134、Cs-136、Cs-137、Te-129m、I-133、Tc-99mなどが、CTBTでは、Xe-133、Xe-131mが、少なくとも3月15日以降に検出されている。これらの情報を合わせると、NaI (TI) シンチレーションサーベイメータで測定されている核種は、主にI-131とCs-134およびCs-137と考えられる。

文部科学省は、都道府県別モニタリング結果として定時降下物のデータを公表している⁵⁾。関東都県における降下物のCs-137およびI-131の値を積算したグラフをFig. 2に示す。なお、群馬県と栃木県は、埼玉県と神奈川県との間の数値で推移し、図が煩雑となるためこれら2

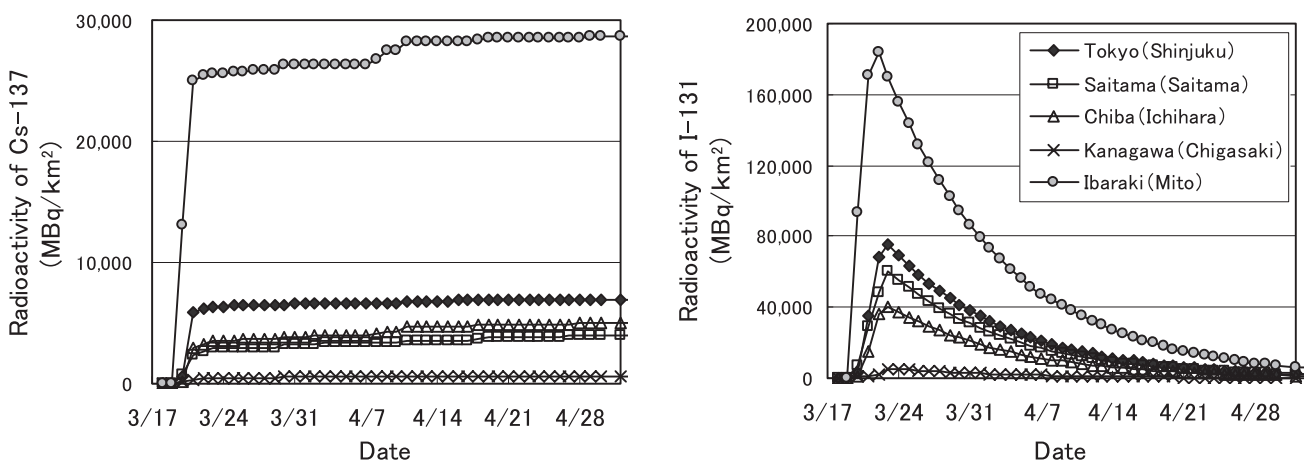


Fig. 2 Accumulation amounts of the radioactive fallout

The graphs were made by the measured value from the reference 5. It was noted that the integrated values of I-131 were performed with daily decay corrections.

県は図より省略した。

Cs-137は、積算量の多い茨城県および東京都では、5月末までの積算量の約9割が3月22日までに降下し、その地域の現在の環境汚染の大半は、3月21日、22日の降雨に由来することが示唆された。また、5月末までの積算量に対し、5月の降下量は関東各都県において5%以下であり、汚染のスピードが減少していることが読み取れる。4月24日以降は、Cs-134の数値も公開されており、Cs-137/(Cs-134+Cs-137)の値は、東京都0.79、埼玉県0.54、千葉県0.51、茨城県0.55、栃木県0.55、群馬県0.58、神奈川県は不検出のため数値なしである。チェルノブイリと異なり、福島原発では汚染源が複数存在するため、存在比率は多様であるが、半減期2年のCs-134が、半減期30年のCs-137とほぼ同程度の降下物として検出されていることから、汚染源として福島原発で最近まで使用されていた核燃料の寄与が大きいことが示唆される。

一方、半減期が8.02日のI-131は、減衰計算を行わない場合はCs-137と同様の曲線を示したが、1日ごとの減衰計算を行うと、各都市において3月末にはピーク時の約50%、4月末には約4%、5月末には約0.3%であり、環境汚染を考える上では主要な核種では無くなってきていることがわかる。

(3) 東京都新宿区ほかの測定値との比較

公表されている都道府県の値²⁾と比較するため、Fig. 3に3月14日9時以降の関東地方の測定値を示す。計測値の集計の仕方は、3月14日9時から3月15日17時のデータは昼間および夜間の最大値、最小値、平均値であるが、3月15日17時以降は1時間ごとの平均値で公表されている。なお、茨城県の測定値は3月15日17時以前は報告されておらず、17時以降の数値である。栃木県は3月21日まで茨城県の値に準じ、その後はほぼ東京都と

同じレベルであり、群馬県は3月21日まで埼玉県より少し高めで、それ以降は千葉県より低い値で推移している。図が煩雑となるためこれら2県は図より省略した。

東京都新宿区は、3月15日昼間に0.809 μ Sv/hを記録している。同日、埼玉県さいたま市は、これらの測定値の最大値1.222 μ Sv/hを記録している。茨城県以外の各都市では、14日から16日にかけて程度の差はあるが一過性の上昇が見られ、21日の雨により再び上昇し、22日の値をピークとして、その後緩やかに減少している。茨城県は他の都市に比べ、測定開始の15日17時から0.2 μ Sv/h以上であり、16日(降雨1.5mm)に大きなピークが現れ、21日および22日の上昇幅も大きく、全体に数値が2倍程度高いことなどいくつか相違はあるものの、全体の線量率の推移傾向としては他都県と類似性が見られる。持続的な空間線量率の上昇をもたらした3月21-22日における大気汚染の状況および降雨が関東平野の広域において比較的均等であったことが推定される。

これらの値と東京都世田谷におけるNaI(Tl)シンチレーションサーベイメータの実測値を比較すると、東京都新宿とよく似た値を示しているが、世田谷の方が若干高めである。測定場所が約10km離れていることのほか、測定環境、測定高さ、測定器の違いなどが考えられる。新宿においても上記モニタリングポスト19.8m高さの他に1m高さの測定値を5月30日以降、公表しており⁹⁾、その値は今回の世田谷の屋外とほぼ同じであり、世田谷の線量率は、新宿の測定値が参考となることがわかった。また、世田谷の値は、同じ東京都新宿だけでなく、近県の埼玉県、千葉県の値とも類似していた。

一方、今回の福島事故の関東地域におけるホットスポットとしては、早い時期から柏市周辺が東京大学柏キャンパスの測定値から指摘された。3月15日の0.7 μ Sv/h程度の上昇は、翌16日には0.14 μ Sv/h程度に戻ったが、21日に0.8 μ Sv/hまで再上昇した後は速やかに低下

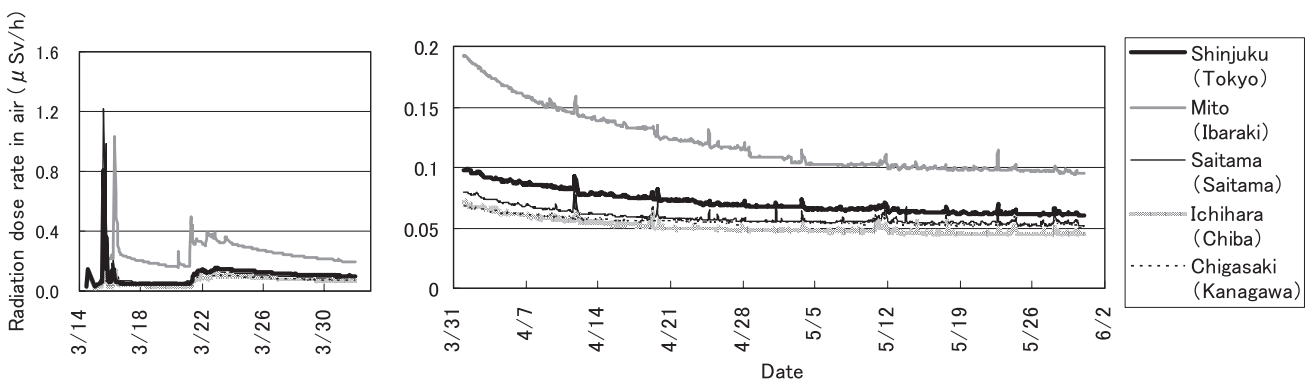


Fig. 3 Radiation dose rates in air of the cities of Kanto area

The graphs were made by the measured value from the reference 2. The ordinary ranges of radiation dose rate of Shinjuku (Tokyo), Mito (Ibaraki), Saitama (Saitama), Ichihara (Chiba) and Chigasaki (Kanagawa) are 0.028–0.079, 0.036–0.056, 0.031–0.060, 0.022–0.044 and 0.035–0.069 μ Sv/h, respectively.

せず、3月末で $0.5\mu\text{Sv/h}$ 、5月末で $0.25\mu\text{Sv/h}$ であり、関東平野の他地域より高値を示した。環境モニタリングで公開されている放射線量率測定結果は広域の数値の大まかな把握に有用であるが、測定地点を増やした詳細な汚染地図の作成も、特にホットスポットなど一定線量以上の場所においては重要と考えられる。

5月30日は、3月11日から起算してI-131の10半減期である80日が経過した日にあたる。つまり、3月11日に緊急停止した原子炉に存在していたI-131は、5月末に $1/2^{10}$ 、すなわち約1000分の1に減衰している。降下物のデータなどから、Fig. 1およびFig. 3における3月21日以降の空間線量率は、3月21日22日両日の関東広域における20～50mmの降雨により降下した放射性物質が地上に蓄積し持続的な放射線量率の上昇をもたらし、その後の減少は主にI-131の減衰に由来するものと考えられ、現在計測されている値は主にCs-137およびCs-134に由来すると推定される。今後の線量率の減少は、半減期による減衰が緩徐になり、放射性物質の雨水による浸透など放射性物質そのものの除去率に依存すると考えられ、減少速度は鈍化すると予想される。

しかし、5月末時点での関東各都県の空間線量率は、茨城県で平常値の範囲($0.017\sim 0.049\mu\text{Sv/h}$)を超えているものの、他の都県は平常値の範囲内に収まっている。仮に空間線量率が $0.10\mu\text{Sv/h}$ 、過去の平常値が $0.05\mu\text{Sv/h}$ で、屋内での減少を考慮せずに計算した場合でも、1年間の外部被ばく線量は、 $(0.10-0.05\mu\text{Sv/h}) \times 24\text{h} \times 365\text{d} = 438\mu\text{Sv/y}$ となり、平常時の一般人の被ばく限度 1mSv/y 以下になっている。

4. まとめ

福島原発事故に関連して、東京都世田谷区でサーベイメータを用いて屋外、屋内および地面における空間線量率を経時的に測定した。屋外の空間線量率は3月から4月の中旬にかけて何度か上昇が見られたが、4月中旬には $0.1\mu\text{Sv/h}$ 以下となり、その後は穏やかに減少した。測定値を関東各都県の環境放射能水準調査結果と比較したところ、東京都新宿を始め南関東の測定値と大差ないことがわかった。

参考文献

- 1) 環境放射線モニタリング指針 2008年3月 原子力安全委員会
- 2) 文部科学省都道府県別環境放射能水準調査結果
http://www.mext.go.jp/a_menu/saigaijohou/syousai/1303723.htm
- 3) 大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構
<http://www.kek.jp/quake/radmonitor/index.html>

- 4) (財)日本国際問題研究所 軍縮・不拡散促進センター CTBT http://www.cpdnp.jp/pdf/110603Takasaki_report_May30.pdf
- 5) 文部科学省定時降下物のモニタリング http://www.mext.go.jp/a_menu/saigaijohou/syousai/1305495.htm
- 6) 東京都健康安全研究センター <http://ftp.jaist.ac.jp/pub/emergency/monitoring.tokyo-eiken.go.jp/monitoring/index.html>

注1) 放射線の蛍光作用を利用した検出器で、ガンマ線に対する感度が高く、低レベルの空間放射線量率モニタリングに常用される。

注2) 気体の電離作用を利用したパルス型の放射線検出器であり、精度はあまりよくないが、安定性がよく、高感度なので低レベルの放射線の検出に適する。

注3) 気体の電離作用を利用した検出器で、ガンマ線に対するエネルギー特性が良好で方向依存性も少ないが、衝撃などに対する安定性が劣るのが欠点である。数 mSv/h 程度までの高レベルの空間放射線量率モニタリングに有用である。

平成22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 大野 泰雄
前所長 西島 正弘

平成22年度は、東日本大震災が平成23年3月11日に宮城県沖を震源として発生し、地震およびそれに伴う大津波により岩手県から北関東にわたり大きな人的・物的被害を受けた。亡くなられた方、被害に遭われた方々にお悔やみとお見舞いを申し上げる。また、福島第一原子力発電所の被災により放射性同位元素（主に¹³¹Iと¹³⁷Cs）が飛散し、多くの住民が避難を余儀なくされている。国立衛研においても、ガラス窓の一部破損、機材・書類の落下や散乱、大型機器の動揺、宿舎壁面の亀裂と建物周囲の地割れがあり、その夜、宿舎住民は隣の駒沢高校のお世話になった。飛散した放射性同位元素による汚染は福島県のみならず、関東・中部地方の飲料水・農作物にまで及び、地方衛生研究所ではそれらの検査に追われており、国立衛研も協力しているところである。被害を受けた方々および産業の速やかな復興と原子力発電所の早期安定化を願ってやまない。なお、震災の影響で3月に予定されていた日本薬学会や日本薬理学会を始めとする多くの学会の開催が中止された。

6月の鳩山内閣総辞職に伴い菅内閣が誕生し、厚生労働大臣も9月に長妻大臣から細川大臣に代わるという大きな変化があった。このような中、国立衛研は、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康と生活環境の維持・向上に貢献するというミッションを果たすべく、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において、試験・研究・調査等の数多くの業務を滞りなく遂行した。

平成22年度に国立衛研全体として取り組んだ主な事項は次の通りである。

(1) 当所の平成18年度から平成20年度の3年間の機関評価については、「厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針」に基づき、平成22年2月に開催した評価委員会の評価結果を受けて、大学等との共同研究や連携、国立衛研独自の研究の選定、研究資金の獲得、業務の外部委託の検討、官民共同研究の推進、将来の行政ニーズを踏まえての研究等の対処方針を作成し、平成22年12月27日に厚生労働省へ提出した。また、当所に予算措置された研究課題については、平成22年3月

25日に開催した研究開発課題評価委員会において、中間評価を受けた19課題と事後評価を受けた7課題についての報告書をHPに公表した。

- (2) 平成22年11月8日に厚生労働省の第21回省内事業仕分けが行われ、当所の業務は国民の安全確保に係わるもので、国が直接行うべきとのご理解と、当所の改革案は概ね妥当との判断をいただいた。
- (3) 以前より、研究活動の活発化を目的に大学との連携を深めてきたが、平成22年度は新たに北海道大学大学院生命科学院にレギュラトリーサイエンス講座が開設され、川崎ナナ生物薬品部長が客員教授に就任した。
- (4) 昨年に引き続き、公務員としての必須事項を身につけ、今後の研究活動を円滑に実行していく為に必要な情報を伝えることを目的として、研究教育セミナーを開催し、新人職員全員および該当職員を対象に、公務員倫理、研究者倫理、および所内の各種の規程を紹介した。また、適正な放射性同位元素使用実験および病原体等の安全な取扱及び管理を進めるための講習会を開催し、法令遵守の徹底と知識および技術の向上を図った。
- (5) 昨年と同様に、所ホームページへの「お問い合わせ」への対応及び国立衛研研究等月例報告のホームページへの掲載を行い、国立衛研の業務の広報に努めた。
- (6) ヒト及びヒト由来試料および情報に関わる研究の適正化をはかるための研究倫理委員会を、平成21年度は二回開催した（8/4、11/24）。また、正副委員長会議を11回（4/26、5/31、6/28、7/28、8/31、9/27、10/25、11/29、1/31、2/28、3/25）開催し、正委員会のための事前審査および倫理的に問題が少ない案件を処理した。
- (7) 昨年と同様に、研究者の業績評価を実施し、昇給に反映させた。国家公務員に対する人事評価については、平成22年秋および平成23年春に実施した。後者の結果は平成23年夏のボーナスに反映される予定である。
- (8) 府中市移転については、移転予定地の北側に予定していた国家公務員住宅建設の凍結に伴い、移転時期のめどが立たなくなったことに関連して、平成23年3月に府中市長および市議会より厚生労働大臣宛に府中移転の見直しを求める要望書が提出された。

平成22年度の全国衛生化学協議会は神戸市で開催され（11/11～12）、例年通り、当研究所の職員が大きな活躍をした。西島所長はスイス・チューリッヒ工科大学にて開催されたLipidomic Net運営委員会（7/5～6）、スペイン・ビルバオで開催された第51回国際脂質バイオサイエンス学会（ICBL）（9/7～11）に出席した。中国北

京で開催された中国薬品生物製品検定所設立60周年記念式典に参列するとともに、引き続き開催された同検定所とILSI/HESIとの合同ワークショップに出席した(9/26~27)。また、カナダ・バンクーバーにて開催された、国際内毒素自然免疫学会(IEIIS)と白血球生物学会(SLB)合同大会に出席した(10/7~9)。

大野は、バルセロナで開催された国際トキシコロジー連合(IUTOX)の主催による第12回国際トキシコロジー会議(ICT, 7/19~23)に参加した。また、米国ワシントンで開催された米国トキシコロジー学会(SOT, 3/6~10)に参加した。また、同時に開催された動物実験代替法に関する国際協力組織であるICATMに韓国が加盟することに関する協定書の調印会議(3/8)に西島所長の代理で参加した。

今年度も本省等との併任、各種審議会への参画、医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会の専門委員等、並びにWHO、OECD、ICH等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。また、学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ、トキシコゲノミクスに関わる産官学の共同研究の成果が認められ大野が日本学術会議会長賞を、食品衛生管理部の春日室長が学校給食の安全性向上に貢献したことに対する文部科学大臣賞を受賞した。また、生薬部の糸数七重協力研究員が和漢医薬学会奨励賞を、川原信夫客員研究員が日本生薬学会学術貢献賞を受賞した。生活衛生化学部の杉本直樹室長が日本食品化学学会学術奨励賞を、食品添加物部の多田敦子主任研究員が日本食品衛生学会奨励賞を、有機化学部の出水庸介研究員が有機合成化学協会研究企画賞を、代謝生化学部の亀山浩室長が日本食品衛生学会学術貢献賞を受賞した。なお、衛生微生物部では、今まで原因不明とされていた食中毒が「ひらめ」に寄生する「クドア」による寄生虫性食中毒であることを明らかにし、今後の予防対策構築に貢献した。これらは、国立衛研の研究レベルが高いことと社会貢献の大きさを示すものであり、今後も研究所のミッションを支える先導的な研究が一層活発に行われるよう取り組んでゆきたい。

なお、3月31日付けで、西島所長が退任し、大野が所長に昇任した。

総務部

部長 高見澤 博

1. 組織・定員

平成21年度末定員は、217名であったが、22年度にお

いては、①新素材(ナノマテリアル等)の曝露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)、②加工食品中の農薬等の試験法開発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)、③食品微生物(ウイルス)の試験研究に係る業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)、④新世代遺伝子組換え食品及び組換え動物食品の検知技術及び安全性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)、⑤安全性評価のための新規試験法公定化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)、⑥先端技術を駆使した病理組織診断評価法の精緻化再構築に関する研究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)が認められた。

また、平成22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医療機器の力学試験に係る研究業務の強化に伴う定員1名(研究員・研2級)、③蓄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)、④器具・容器包装中の内分泌かく乱化学物質に係る研究に伴う定員1名(研究員・研2級)、⑤動物実験代替法のバリデーションと評価体制に係る研究業務の強化に伴う定員1名(室長・研3級)については、見直し解除が認められた。

一方、7名の削減が行われた結果、22年度末定員は指定職2名、行政職(一)29名、行政職(二)1名、研究職184名、計216名となった。

2. 人事異動

- (1) 平成23年3月31日付けで西島正弘所長が退職し、同日付で大野泰雄副所長が所長に、川西徹薬品部長が副所長にそれぞれ昇任した。
- (2) 平成22年12月1日付けで小川久美子安全性生物試験研究センター病理部第三室長が安全性生物試験研究センター病理部長に昇任した。
- (3) 平成23年3月31日付けで河村葉子食品添加物部長が定年退職し、同年4月1日付けで亀山浩代謝生化学部第二室長が食品添加物部長に昇任した。

3. 予算

平成22年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成22年度の予算は「平成22年度予算編成の基本方針(平成21年12月15日閣議決定)」の基本理念に沿い、裁量的経費は対前年度約2千8百万円の減、非裁量的経費が約5千5百万円の減、施設整備費関係が約3億4千万円の減額となったため、全体としては約4億2千3百万円の減額となっている。

個別の研究費については、「乱用薬物基礎研究費」14,455千円ほか3件(72,488千円)が事業終了となり、

新たに平成22年度からは、「健康食品等による健康被害防止に必要な標準物質（標品）の整備と分析に関する研究」25,455千円、「国際動向に対応する新規安全性試験法およびその評価手法の開発」14,989千円及び「ナノマテリアルの潜在的慢性健康影響の評価手法確立に関する研究」22,652千円並びに「食品中のウイルスの高感度迅速試験法およびマネジメント手法の標準化に関する研究」9,392千円が認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

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

平成22年度は、厚生労働科学研究費補助金1,244,802千円及び文部科学省所管の補助金70,130千円等、総計1,908,967千円（いずれも他機関配分額を含む）について、機関経理を行った。

5. 国際協力

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

平成22年度海外派遣研究者は、延べ221名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ55名、その他会議・学会への出席が延べ152名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ13名、二国間共同研究への参加が1名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ13名、FAO/WHO 合同会議が延べ10名、ICHが2名、その他が延べ30名であった。

6. 移転関係

当所の移転計画については、平成21年11月に実施された行政刷新会議における事業仕分けにより、府中基地跡地に整備予定の国家公務員宿舎建設が凍結となっており、宿舎建設と一体の府中基地留保地利用計画である府中移転が大幅に遅延している状況において、平成22年7月に財務省へ移転時期を平成26年度から平成30年度に変更して特定国有財産整備計画要求書を提出した。

また、PFI手法については、国土交通省関東地方整備局が行った整備可能性検討業務の結果を基に関係機関と適否について協議したところ、①研究所のニーズ特性から性能発注に限界があること、②移転予定地の鉛による土壤汚染を発注前に汚染対策を終わらせておくためには、設計と施工を分離せざるを得ないこと、等からコスト縮減が見込めない可能性が高いため、導入しないこととした。

一方、こうした状況の中、平成23年1月に府中市長から当所所長宛に、①国立衛研の移転中止を求める1万人署名が府中市に提出されたことについてどのように受け

止めているか、②移転先の変更について関係省庁等に提案することはできないのか等の照会があった。平成23年2月に国立衛研P3施設の安全性確保については、住民に理解いただけるものと考えており、現時点では移転先の変更について関係機関に提案を行う時期ではない旨の回答をしたが、平成23年3月に府中市長及び府中市会議長から厚生労働大臣及び関係大臣宛に、府中市への移転見直しを求める要望書が提出された。

今後、移転先地の変更を含めた計画の見直しについて、関係機関と協議を行う必要がある。

7. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、平成22年度は30名に対し、計1,017,292千円配分した。

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22年度は7月30日（10:00～16:00）に開催した。見学者数は177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「“関係ない”ではすまされない！乱用薬物の話」と「あなたは肉食系？でも生肉には気をつけて！－食中毒菌のリスク評価から」の講演を行った。

9. その他（会計検査院指摘事項について）

会計検査院の平成21年度決算検査報告において、次の事項が不当事項とされた。

○添加物の安全性に関する試験等及び報告書作成の業務に係る請負契約において、契約が履行期間内に履行されていないのに履行されたとする事実と異なる内容の関係書類を作成するなどの不適正な会計経理を行い、代金を支払っていたもの（平成16年度～平成20年度：不当金額5億9,257万円）。

本件については、検収体制の強化等を図り、再発防止に万全を期すこととした。

平成22年度予算額

事 項		平成21年度 (A)	平成22年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,602,701	3,180,175	△422,526
(項)	厚生労働本省試験研究所共通経費	2,208,652	2,147,465	△61,187
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,208,652	2,147,465	△61,187
	既定定員に伴う経費	1,983,347	1,956,697	△26,650
		0	△44,683	△44,683
	増員要求に伴う経費	0	12,295	12,295
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,990	57,182	△1,808
	安全性生物試験研究センター運営費	88,243	88,243	0
	施設管理事務経費	45,141	44,875	△266
	移転調査検討費	839	828	△11
	研究情報基盤整備費	32,092	32,028	△64
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	348,538	8,737	△339,801
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	348,538	8,737	△339,801
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	348,538	8,737	△339,801
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,029,006	1,010,663	△18,343
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,029,006	1,010,663	△18,343
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,721	58,717	△4
	基盤的研究費	196,241	195,460	△781
	特別研究費	6,072	6,072	0
	安全性生物試験研究センター運営費	48,267	48,267	0
	施設管理事務経費	24,512	24,512	0
	受託研究費	104,212	104,500	288
	乱用薬物基盤研究費	14,455	0	△14,455
	総合化学物質安全性研究費	82,414	79,420	△2,994
	共同利用型高額研究機器整備費	156,593	156,593	0
	研究情報基盤整備費	32,601	32,429	△172
	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	9,294	9,294	0
	競争的研究事務経費	57,198	57,494	296
	食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	30,829	30,824	△5
	医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	28,603	28,410	△193
	健康安全確保のための研究費	178,994	178,671	△323
(項)	血清等製造及検定費	16,505	13,310	△3,195
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	16,505	13,310	△3,195
	一般事務経費	5,163	1,968	△3,195
	事業費	11,342	11,342	0
(移替予算)				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	77,467	65,811	△11,656
(項)	地球環境保全等試験研究費	54,600	51,876	△2,724
(項)	原子力試験研究費	22,867	13,935	△8,932

*予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

前部長事務取扱 川 西 徹

概 要

平成23年3月24日に第16改正日本薬局方が告示された。この度の改正の重要ポイントとしては製剤総則の改正、および水各条の改正が挙げられる。製剤総則の改正は半世紀ぶりともいえる全面改正であり、医療現場で汎用されている製剤を網羅するとともに、投与経路および適用部位別に分類するという国際的な動向を先導する内容となっている。この改正は元部長の青柳伸男博士によって開始され、当部の多くの部員の参画によってなされたものである。また水各条の改正は、製薬用水の現状および国際的な状況に対応した改正であって、医薬品品質管理に大きなインパクトを与えるものであるが、この改正は元部長の小嶋茂雄博士がとりまとめとなってなされたものである。その他、国際間のGMP査察の相互認証において事実上の条件にもなっているPIC/S（医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム）加盟にむけた準備、あるいはそれにも関連した日本国内の品質システムの確立、後発医薬品の品質確保のための試験研究等、当部が関与している医薬品行政上の課題は多い。当所にとって、先端的医薬の医療への応用のためのレギュラトリーサイエンス研究といった華々しい課題への対応も重要であるものの、当部が担っている医薬品品質保証に関わる試験研究業務は、地味であるものの国民の健康維持、増進に必須なものである。その意味で、現在のみならず将来にわたって当部の果たす役割は極めて重要と考えている。

第3室の檜山行雄室長が平成23年3月31日付けで定年退職された。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、特に医薬品製剤GMP、医薬品GMP査察マニュアル等の策定、治験薬GMP改正、医薬品品質システム関連ガイダンスの国際調和等の国際的活動など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。檜山室長の後任には4月1日付けで香取典子主任研究官が昇任した。

平成22年9月3日をもって太田 鋼氏が派遣職員の任期を終了した。平成22年10月4日付けで宮辻 恵氏が派遣職員として採用された。平成22年6月30日付けで齋藤栄子氏が派遣職員の任期を終了した。平成22年7月1日付けで水端美保氏が派遣職員として採用され平成22年3月31日付けで任期を終了した。平成22年12月31日付けで石倉恵子氏が非常勤職員の任期を終了した。平成22年11月1日付けで大島裕希氏が非常勤職員として採用され

た。

短期の海外出張については次の通りである：四方田千佳子室長は、FIP（世界薬学連合）のBCS専門委員会の会議に出席のためドイツに出張した（平成22年4月）；檜山行雄室長はICH教育研修会およびICH専門家会議に出席するためエストニアへ出張した（平成22年5-6月）；川西 徹部長、四方田千佳子室長はICH専門家会議出席のためエストニアに出張した（平成22年6月）；川西 徹部長、加藤くみ子室長、柴田寛子主任研究官はEMA主催ナノメディシンに関する第1回国際ワークショップでの講演のため英国に出張した（平成22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会議で研究発表のためイタリアへ出張した（平成22年9月）；檜山行雄室長はICH教育研修会参加のため米国へ、またEDQM（欧州医薬品品質理事会）シンポジウムにおいて講演を行うためチェコへ出張した（平成22年10月）；川西 徹部長はEDQMシンポジウム、WHO医薬品品質管理専門家会議に出席するためそれぞれチェコ、スイスへ出張した（平成22年10月）；小出達夫主任研究官は第37回米国化学分析及び分光学会で研究発表のため米国へ出張した（平成22年10月）；坂本知昭主任研究官は共同研究のため英国に出張した（平成22年10月）；檜山行雄室長はEMAにおいて調査研究を行うため英国に出張した（平成22年11月）；四方田千佳子室長はPSWC2010（世界薬学会議-米国薬剤学会年会）で溶出試験のワークショップ共催、阿曾幸男室長、柴田寛子主任研究官、宮崎玉樹主任研究官、小出達夫主任研究官は同じくPSWC2010で研究発表のため米国に出張した（平成22年11月）；香取典子主任研究官はバイオアナリス規制に関するワークショップ第1回アジア大会で講演のため中国に出張した（平成23年1月）；四方田千佳子室長はEDQMでの打ち合わせのためにフランスへ、また生物学的同源性試験のワークショップに参加のためスペインに出張した（平成23年2月）；坂本知昭主任研究官は共同研究のため英国に出張した（平成23年3月）。

業務成績

1. 一斉取締試験

ジクロフェナクナトリウムテープ24品目、ジクロフェナクナトリウム貼付剤2品目、メフェナム酸カプセル6品目、メフェナム酸錠1品目、メフェナム酸散1品目、メフェナム酸細粒1品目、メフェナム酸シロップ2品目、メキタジン細粒3品目、ニセルゴリン内用剤10品目。

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会において、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口

の相談事例などから、ジェネリック医薬品の品質に関する情報を収集して精査し、品質に関する懸念は無いと思われるものの、品質に対する信頼を確保するために経口固形製剤の溶出試験、注射剤の純度試験等を検討課題として取り上げた。検討課題となった製剤の試験法を検討し、市場流通製剤について、地方衛生研究所10機関と共にそれぞれの試験を実施した。得られた試験結果では、軽微な問題は認められたものの、ジェネリック医薬品の有効性安全性に影響するような品質上の問題は無いことが確認され、ジェネリック医薬品品質情報検討会に報告した。

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、70機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した。

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

檜山室長、坂本主任研究官及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主任として、医薬品等製造所のGMP/QMS査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった(平成22年5月17日～6月18日)。また四方田室長、阿曾室長、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26回アジア諸国薬事行政官研修および第21回必須医薬品製造管理研修(平成22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、第10回シンポジウム「生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けてー医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論からー」(平成22年12月)、および第11回シンポジウム「改正薬事法施行5年を迎えてー製造販売業者の役割ー」(平成

23年2月)を事務局として主催した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病(内臓型リーシュマニア症)用の未承認医薬品であるインパミド(ミルテフォシン製剤)について、研究班で患者に投与した際の血中濃度モニタリングを意識した超高速液体クロマトグラフィー/質量分析法(UHPLC/MS)による微量分析手法を開発した(厚生労働科学研究費補助金/創薬基盤推進研究事業)。

近赤外(NIR)イメージング技術を補完する技術として、飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS)の検討を行った結果、TOF-SIMSを用いることによりNIRイメージング技術では解析できないマグネシウムなど無機物と有機化合物の同時分析が可能であることを明らかとした。また、NIRイメージング技術と併用することで信頼性の高い解析ができることを示した。また、ジエステルからモノカルボン酸へのケン化加水分解反応工程についてUHPLC/MSを用いたリアルタイム分析の導入適用性を検討し、反応温度及び添加塩基量を重要工程パラメータとして、条件を変えたときの反応工程の変化について適切に検出できることを示した。さらに、テラヘルツ分光法及びそのイメージング技術の製造工程解析ツールとしての導入研究では、コーティング工程中に経時的採取した錠剤の表面反射強度及びコーティング厚みの分布を測定し、テラヘルツイメージとデータの特性に関する解析を行った(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

遠赤外/テラヘルツ分光測定時の前処理工程における結晶構造への影響を除くため、拡散透過反射測定用治具を開発し、湿式造粒物の乾燥工程における内部構成成分の相互作用に関する経時変化についてテラヘルツ吸収を用いて検出するための条件検討を行った。

ナノ粒子製剤の分離・分析手法について研究を行った。モノリス型カラムを用いたクロマトグラフィー法により、シリカナノ粒子を試料としそのサイズによる分離を達成することができた。また、分離メカニズムの解析を行った(科学研究費補助金(文部科学省))。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

製法を違えたモデル製剤から得られた振動分光学的特徴を解析することにより、観察された結合音領域のNIR吸収の違いについて、主薬成分がもつ第三アミドが大きく寄与していることを見出した。また同様の分子骨格をもつ類似化合物を用いて結合音領域の違いを比較したところ、第三アミドの周辺の官能基により結合音領域の波形の変化の違いが出ることを明らかとした。

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，異なる複数の起原を有する添加剤の各条の調和を行う上での問題点の整理およびその克服にむけた考察を行った。また理化学試験法関係では，色の試験法に関して，他薬局方との色の比較液の詳細な比較，色の機器測定における通常の分光光度計と色差計での測定結果の比較を試みた（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

生体内でリポソームと相互作用する分子の探索を試み，ヒト血清から延べ134個のタンパクを同定した。さらに，生体分子がどのようにリポソームと相互作用するのか評価するために，表面プラズモン共鳴を用いて *in vitro* リポソーム-生体分子相互作用解析方法の構築を試みた（厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業）。

各種機能性製剤の放出挙動に関しては，パドル法やバスケット法を用いるほか，フロースルーセル法を生分解性高分子からなる埋め込み剤やリポソーム，坐薬の放出試験に利用している例がみられるが，我が国では，試験法としての実績が少ないため，フロースルーセル法の種々の製剤への適用の試みを開始した（厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業）。

生物学的同等性試験における溶出試験では，難溶性薬物において，ポリソルベート80のみの添加を認めてきたが，一定条件下ではその他の界面活性剤の添加が容認されることとなった。そこで，難溶性薬物としてソファルコン錠を取り上げ，界面活性剤の種類と濃度が溶出性に及ぼす影響を再検討した（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）。

脂質分散系製剤に関する検討として，市販ドキシルビシン封入リポソーム製剤であるドキシルに関するジェネリック医薬品開発のためのガイダンス案をFDAのリポソーム製剤に対するガイダンス案と比較しながらその背景を詳細に検討し，今後の検討の方向性を模索した。さらに，シクロスポリンのマイクロエマルジョン経口製剤について，先発品と後発品とで各種溶液中（溶出試験溶液や人工腸液）における粒子径などの物理化学的性質を評価し，ラット経口投与後の体内動態との関連性を検討した。製剤間で物理化学的特性にはかなりの差が認められたものの，AUCやCmaxなどに有意な差は認められず，体内動態が大きく異なる可能性は低いことが示唆された（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）。

ポリエチレングリコール（PEG）修飾リポソームの血

中動態や体内分布に影響する表面物性として，表面電位測定によるリポソーム表面固定水和層の厚さの評価を行った。市販ドキシルビシン封入リポソーム製剤と同等の脂質組成を有し，PEG脂質としてはリン脂質誘導体あるいはジアシルグリセロール誘導体を用いたリポソームを調製して表面ゼータ電位を測定し，拡散電気二重層の厚さと電解質濃度との関係を表すグイ-チャップマンの理論を適用してPEG鎖による表面固定水和層の厚さを求めたところ，表面PEG脂質濃度に依存した固定水和層の厚さの増大が確認され，ゼータ電位測定の有用性が示された（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）。

経皮吸収製剤等の放出試験法の設定のため，ツロブテロール製剤とジクロフェナク製剤について市販製剤の規格試験法を実施し，試験法の採用状況や，試験法記載における問題点などを検討するとともに，既に一般試験法が設定されているUSPやEPを参考に，貼付剤やテープ剤の放出試験法案を作成した（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）。

生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験において，マウント形成が認められる場合には，従来のパドル法の代わりに回転バスケット法を適用することが認められたため，パーティクルイメージベロシメトリ技術を利用した低レーザー反射式流体解析装置を使用し，回転バスケット法における試験液の動きと速さの測定を試みた（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）。

喘息治療薬に用いられる吸入ステロイド製剤等は，極めて溶解性が低く，溶出過程が薬効に影響を与える可能性が考えられる。吸入剤の溶出性を適切に評価するには，肺サーファクタント（SF）を含む系での検討が必要であるため，肺胞表面を摸した *in vitro* 評価系の構築を試み，擬似肺液を用いた溶出性と比較検討した。

リポソーム懸濁液の冷却による内包水の漏出と凍結挙動について，均一氷晶核形成を指標とした評価法を開発し，外部溶液の凍結濃縮による浸透圧変化を考慮した添加剤濃度の最適化が凍結保存による製剤機能の確保に有効なことを明らかにした。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

パクリタキセル投与患者について，抗がん剤などの様々な薬物と結合し，その体内動態ならびに薬効に影響を与えることが示唆されているAGP（ α -1-acid glycoprotein）をコードする遺伝子 *ORM1* および *ORM2* の多型解析を行い，同時に血漿中AGPレベルとパクリタキセルの有効性，副作用および臨床検査値等との関連性を調べた。その結果，*ORM1* のSNPのうち，パクリタ

キセルの代謝物と有意に関連するものがあった。この遺伝子変異は血中 AGP を上昇させる傾向があり、AGP がパクリタキセルの代謝に何らかの影響を与えていることが示唆された(科学研究費補助金(文部科学省))。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

糖を添加した凍結乾燥剤中のインスリンの脱アミド反応はガラス転移温度が高く運動性の低い糖を添加した製剤ほど遅く、インスリンの安定性がガラス転移温度を指標とする運動性と関連することが示唆された。(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)。

非晶質ニフェジピンやフェノバルビタールの結晶化挙動の観察より、ポリビニルピロリドンを添加することにより固体内部の結晶化が抑制され、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの添加により固体表面の結晶化が抑制された。ポリエチレングリコールは結晶化を促進した。結晶化メカニズムに及ぼす影響が高分子添加剤によって差があることが示された。(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

分解速度の異なる炭酸エステル結合とエステル結合を介して架橋したデキストランマイクロスフェアは炭酸エステル結合とエステル結合の比率を調整することにより、 β -ガラクトシダーゼや BSA など分子サイズの異なるタンパク質の放出制御が可能であることを明らかにした。(原子力試験研究費)。

6. 高機能性製剤の品質特性および体内動態評価に関する研究

ナノ粒子 DDS 製剤の品質確保のために必須な表面電荷等の評価手法に関して研究を行い、ゼータ電位測定が、ナノ DDS 製剤の表面荷電状態、分散安定性の指標となるほか、リポソーム製剤の PEG 鎖により形成される表面固定水層の厚さを測定するために有用であるとの知見を得た。

ナノ粒子 DDS 製剤の細胞標的性を評価するために、共焦点顕微鏡により細胞内への取り込み、細胞内動態を評価する新たな実験系を構築し、粒子サイズと細胞内への取り込み量に関する知見を得た。また、引き続き *in vivo* イメージング装置を用いて、疾患モデルマウスにおける薬物動態可視化のための実験系構築のための研究を行った(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

抗体利用医薬品の物性と体内動態に関する研究を開始し、抗体のアイソフォームを分離する手法に関し知見を得た。また、抗体利用医薬品の体内動態をイメージングによって捕捉する方法を検討した。また抗体医薬品および抗体利用医薬品の体内動態、および生体内分子との相互作用をイメージングによって解析する方法の開発をお

こなった(保健医療分野における基礎研究推進事業)。

7. 医薬品の品質保証に関する研究

ICHQ10モデルの導入に関して、国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した。前年度までに Q10 の国内導入の課題を抽出するために Q10 ガイドラインと GMP 省令および医薬品に係わる GQP 省令の関連を調査した。Q10 では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本国内では法的な要件であることが認識されていた。厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見、他の広報活動において出された意見には、『Q10 における上級経営陣の役割が GQP 省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた。経営陣の責任に対する理解を深め、Q10 の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層へ対する広報活動も必要であるとの認識のもとに『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査』を行った。この調査結果及び日本開催 ICH 教育研修会からのフィードバックを基に、さらなる日本国内向けの広報活動が必要と結論した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

テオフィリンがもつキサンチン骨格では、近赤外測定では結合剤の存在下、湿式造粒条件において CH 結合音領域に波形の変化が観察されることが明らかとなったが、減衰全反射(ATR)中赤外測定法による造粒物表面から深さ数 μm までの分光情報に基づき、テオフィリン末の表面に結合剤が分子間相互作用により付着している可能性が高いことを見出した。また同造粒物の遠赤外/テラヘルツ透過吸収より、テオフィリンに特徴的な吸収が消失し、結晶構造を構成するテオフィリン分子間の水素結合ネットワークに何らかの影響が及ぼされたことが示唆された(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

製剤開発における処方成分量のフレキシビリティの可能性について、浸透圧ポンプを利用した特殊な錠剤をモデルとして取り上げ、幅記載の方法について取り上げ方と記載方法を検討した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究においては、国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行い、国際基準の査察官の要件をまとめ、欧米査察担当からの聞き取り情報を参考にし、日本における査察業務調整機能の提案を行った。査察当局の実態調査結果によると、調査対象の数、種類ともに様々であり、組織・体制も異なっている。これらのことから、日本の査察システムを国際基準へレベルアップするためには、48 の調査権者の間に品質システムの共通化、GMP

ガイドラインの継続的アップデート、継続的トレーニングの立案、国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供、全体会議の開催の機能をもつ、常任の連携組織が必須であると結論した。また、引き続き製法変更における生物学的同等性試験案のパブリックコメントを収集し、案を確定した。溶出試験のキャリブレーションに関する ASTM のガイドラインを詳細に検討し、FDA のガイドラインとあわせて我が国のガイドライン案を作成した（厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究では、ICH の研修会からの議論を参考にし、管理戦略の事例に基づくシナリオ作成、近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究、及びリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価という課題に取り組んだ。（厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

8. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH（医薬品規制国際調和会議）の製剤開発・品質リスクマネジメント・医薬品品質システムの3ガイドラインの実施作業部会（Implementation Working Group: Q-IWG）の活動に参加し、45を超える Q&A を発行した。ICH による教育プログラムを作成し、欧州・米国・日本で研修会を主催した（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）。

ICH（医薬品規制国際調和会議）の金属不純物ガイドラインの実施作業部会（Q3D）の活動に参加し、ガイドラインの策定を開始した（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）。

日本薬局方の主な製剤試験法について、ICH-Q4B 評価後の非調和部分について再調査、整理するとともに、問題点を考察した（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 川 崎 ナ ナ

概 要

生物薬品部は、バイオ医薬品及び生体由来高分子医薬品など生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究、有効性に関する生物化学的研究、安全性に関する生物化学的研究を通じて、ライフサイエンスをレギュラトリー

サイエンスの立場から支援・推進している。平成22年度は、先端的医薬品の開発と承認審査業務の迅速化に資する研究として、抗体医薬品等バイオ医薬品の品質・有効性・安全性確保に関する研究、生体由来製品のウイルス・プリオン安全性確保に関する研究、ヒト初回投与試験に用いる治験薬の品質に関する研究、先端医療開発特区（スーパー特区）研究班による薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究を実施した。その他生物薬品の品質確保に関する研究業務として、ヘパリン製剤の規格及び試験法に関する研究、並びにバイオ後続品の品目別ガイドライン作成に関する研究を行った。また、日局改正、薬事・食品衛生審議会、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における審査業務等に協力した。さらに、平成23年4月1日より、研究業務の活性化を目的として、北海道大学大学院生命科学院に連携分野レギュラトリーサイエンス講座を開設し、川崎ナナ部長が連携講座客員教授に、また、石井明子室長が同客員准教授に就任した。

人事面では、平成22年7月1日付けで橋井則貴主任研究官が第一室長に就任した。PMDA との人事交流の一環として、平成22年9月1日付けで小林 哲主任研究官がPMDA 安全第一部に異動になり、同日、栗林亮佑氏がPMDA 新薬審査第二部より研究員に着任した。平成23年4月1日付けで山口照英博士が再任用研究員として採用された。平成22年5月31日付けで事務補助員村岡ひとみ氏が退職し、平成22年7月1日付けで渡辺 猛氏がスーパー特区特任研究員として、また、高久明美氏が事務補助員として採用された。伊藤さつき博士が平成22年11月1日付けで短時間勤務非常勤職員として採用され、平成23年3月31日付けで退職した。

海外出張は以下のとおりであった。川崎部長は、米国薬局方主催名称に関するワークショップ（米国ロックビル：平成22年7月27、28日）、並びに第50回及び第51回医薬品国際一般名称専門家会議（スイスジュネーブ：平成22年5月19日、平成22年11月18、19日）に出席した。橋井室長、石井室長は、ヘパリン製剤の品質評価に関するワークショップ（英国ロンドン：平成22年7月8、9日）に出席した。橋井室長、原園 景主任研究官は、2010環太平洋国際化学会議（米国ホノルル：平成22年12月15～20日）に出席した。新見室長は、米国薬局方主催不純物、粗悪品、国際的な医薬品の品質における USP の役割の変化に関するワークショップ（米国ニューオーリンズ：平成21年11月13、14日）に出席した。

業務成績

1. 日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局各条へパリンナトリウム及びパリンカルシウムの力価試験案を策定した。また、純度試験違反品として自主回収された製品に混入している不純物の同定を行った。(医薬食品局審査管理課)

2. バイオ後続品の品質・有効性・安全性に関する品目別ガイドライン作成に関する研究

バイオ後続品に関する各国ガイドライン及び日欧で承認されたエポエチン後続品に関する調査研究、並びにエポエチン及び抗体医薬品を用いた、同等性/同質性評価としての比較試験に関する研究を行った。(医薬食品局審査管理課)

3. 国立保健科学院特別課程薬事衛生管理コースへの協力

川崎部長は、上記コースの講義の講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。また鳥井賢治特任研究員は、「医療機器総論」について講義を行った。

4. 国際協力

石井室長は、国際厚生事業団(JICWELS)の平成22年度薬事行政官研修に協力して、アジア諸国の薬事行政官に対する研修を行った。川崎部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業に協力した。

バイオリジクスの研究開発、製造に係る諸問題、及び製品の品質・有効性・安全性評価等に関する研究発表並びに情報交換の場として設置されたバイオリジクスフォーラムの第8回学術集會を「わが国のバイオリジクスに未来はあるか? 発展的未来を指向して」をテーマに開催した(平成23年2月)。

研究業績

1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

1) 抗体医薬品の製造方法、品質特性解析法及び試験法の開発に関する研究(政策創薬総合研究事業)

- ① 抗体医薬品の標準的糖鎖試験法として、2-アミノベンザミド誘導体化及び蛍光検出親水性相互作用クロマトグラフィーが有用であることを確認した。
- ② 抗体医薬品とFc受容体の結合親和性試験法として、表面プラズモン共鳴(SPR)法の有用性を評価し、標準的試験法とするための課題を明らかにした。
- ③ 光散乱法は、抗体医薬品における凝集体の工程内管理試験、規格及び試験法として有用であることを示した。

2) 細胞応答を指標とした医薬品の特性解析及び活性評価法に関する研究(政策創薬総合研究事業)

ヒト肝臓癌由来HuH-7細胞の増殖阻害を指標とした生物活性評価法を確立した。また、ヒト乳癌由来MDA-MB-231細胞におけるMET遺伝子の発現を指標とした生物活性の評価法として、リアルタイムRT-PCR法の有用性を明らかにした。

3) 再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究(厚生労働科学研究費補助金)

- ① 液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)により得られたヒト骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)及びその加工細胞の糖鎖プロファイルについて主成分分析(PCA)を行い、本手法がMSCの分化程度を評価する方法として利用可能であることがわかった。
- ② 血管内皮前駆細胞の特性指標の探索を行い、tight junction構成タンパク質であるoccludinが管腔形成に関わる機能的特性指標であることが明らかになった。

4) 医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基盤的研究(厚生労働科学研究費補助金)

- ① 血清及び無血清培地で培養したDG44細胞由来組換えヒトFSH、並びに市販のFSH製剤の糖鎖プロファイルと比活性を比較し、糖鎖プロファイルは血清の有無よりも、製造細胞の違いによって大きく影響されること、比活性は無血清化で高くなることが確認された。
- ② Fc受容体発現細胞株を用いたCell-based Binding AssayおよびBridging Assayを構築し、これらのアッセイ系が抗体医薬品の品質特性解析法として適用可能であることを示した。
- ③ 大腸菌及びCHO細胞で生産した遺伝子組換え抗ヒトVEGF抗体製剤の生物活性を、VEGFによるHUVECの増殖促進の阻害アッセイ及びSPR法により測定した。その結果、VEGFによるHUVECの増殖促進の阻害アッセイは抗VEGF抗体製剤の活性比較に有用であるが、本研究で用いた測定条件では、SPR法はVEGFによるHUVECの増殖促進の阻害アッセイに代替できないことを明らかにした。

5) 医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究(厚生労働科学研究費補助金)

- ① 糖タンパク質医薬品の糖鎖試験法策定の一環として、モデル糖タンパク質のLC/MSを実施し、糖鎖

の LC/MS の要件を明らかにした。

- ② ヘパリンに関する、米国薬局方や欧州薬局方の改正動向等を調査し、日局医薬品各条多糖類の規格及び試験法の見直し及び新規収載における課題を抽出した。
- 6) ヘパリン関連医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究 (医薬品審査等業務庁費)
 - ① 日局各条ヘパリンナトリウムの純度試験-核酸及びタンパク質、確認試験-抗 Xa/抗 IIa 活性比、ならびに、力価試験-抗 IIa 活性試験及び抗 Xa 活性試験策定における課題を抽出した。
 - ② 国内ヘパリンナトリウム製造販売業者により自主回収されたヘパリンナトリウム原薬に含まれる未知物質について構造解析を行い、ガラクトサミン含有酸性多糖であることを明らかにした。
- 7) タンパク質性医薬品製剤中成分の簡便迅速な確認法に関する研究

バイオ医薬品中の有効成分や添加物を質量分析によって確認するために考慮すべき事項を検討した。
- 8) 治験対象医薬品ヒト初回投与試験の品質に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス案の作成において、品質管理における要件を明らかにした。
- 9) バイオ後続品の品質評価等に関する研究 (医薬品審査等業務庁費)
 - ① LC/MS によるエリスロポエチン製剤の糖鎖プロファイリング及び得られた糖鎖プロファイルの PCA を行い、本分析法により先行品と後続品の糖鎖プロファイルの類似性評価が可能であることを示した。
 - ② 抗 CD20 抗体 2 製品について生物活性の比較試験を行い、抗体医薬品の同等性/同質性評価においては、Fc 受容体結合性試験やエフェクター活性測定試験が有用であることを示した。
 - ③ エポエチン製剤のバイオ後続品と先発品の同等性/同質性について加速条件における凝集体形成を指標に光散乱法により評価したが、全てのエポエチン製剤において凝集体は形成されなかった。
- 10) MSC の糖鎖を指標とした同等性/同質性評価法の開発 (科学研究費補助金 (文部科学省))

LC/MS により、MSC の骨、軟骨及び神経様分化誘導初期の細胞の糖鎖プロファイリングを行い、糖鎖プロファイルが分化の方向により異なる可能性があることを明らかにした。
2. 生物薬品の有効性に関する生物化学的研究
 - 1) Fc 受容体との相互作用に着目した TNF 阻害抗体

医薬の生物学的性質に関する研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))

抗 TNF α 抗体医薬品と可溶性 TNF α との複合体形成に着目し、抗原-抗体複合体形成能の差異が Fc γ 受容体活性化に及ぼす影響について明らかにした。

- 2) Fc ドメイン含有タンパク質医薬品の生体内分布・分解と半減期に関する研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))
 - ① Fc 融合タンパク質 (エタネルセプト) が抗体 (インフリキシマブ, アダリムマブ) よりもマウス FcRn に対する親和性が低いことを明らかにした。
 - ② 蛍光共鳴エネルギー遷移 (FRET) 型の標識体を作製し、抗体とその分解物を区別して検出可能であることを示した。
- 3) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究

P16INK4A は、培養肝細胞の増殖促進因子である アネキシン III により発現が低下する細胞周期抑制因子である。P16INK4A 発現のノックダウンにより培養肝細胞の増殖が促進されたことから、アネキシン III による増殖促進には P16INK4A の発現低下が関与していることが示された。またヒト肝癌由来 HuH-7 細胞において EGF 刺激による AKT 及び ERK のリン酸化は、アネキシン III のノックダウンで大きく変化しないことを明らかにした。
- 4) グライコミクス技術による腫瘍関連糖タンパク質の探索と腫瘍マーカーへの応用研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))

抗悪性腫瘍薬の分子マーカー候補として、抗シアリルルイス x 抗体に反応性を示す糖タンパク質を見出した。また、シアリルルイス x 生成に係わるフコース転移酵素遺伝子発現を RNA 干渉法によりノックダウンすることにより、がん細胞の増殖能が低下することを見出した。
- 5) タンパク質の糖鎖修飾による細胞機能制御に関する研究

O-グルコース糖鎖修飾酵素のノックダウンにより腫瘍細胞株の細胞増殖が抑制されることを明らかにした。
3. 生物薬品の安全性に関する生物化学的研究
 - 1) 輸血用血液製剤に対する副作用を生じない病原体不活化技術の開発に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)
 - ① 光増感剤及び光照射が血漿中のタンパク質に及ぼす影響を明らかにするために、モデルペプチドを用いて検討したところ、主な影響はカルボニルが形成されることであることを確認した。

- ② ヒト血漿を試料としてリボフラビン-UV照射による病原体不活化処理を行い、血漿中IgGのFcγ受容体結合能が不活化処理により変化する可能性を明らかにした。
- ③ ウイルス不活化能の評価法を開発するため、最も不活化に関与すると考えられるレトロウイルスのエンベロープタンパク質に変異を導入した(これにより、不活化に重要な構造が明らかになる)。
- 2) 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法及びプリオン除去工程評価に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)
異常型プリオンの特異的検出法を開発する一環として、電気泳動ゲルから糖タンパク質を回収する方法を最適化した。
- 3) タンパク質医薬品の免疫原性に関する研究
抗体産生の誘導に関与する可能性のある因子として、タンパク質医薬品原薬に関連する因子及び標的疾患と患者の特性に関連する因子を明らかにし、各因子で免疫原性に及ぼす影響は異なることがわかった。
- 4) バイオ医薬品製造過程におけるウイルス除去・不活化法の改善及びウイルス安全性試験法の開発
ウイルス除去・不活化法の改善及びウイルス安全性試験法を検討するためのモデルウイルスとして、Sindbis virus, FCVなどの培養系を構築した。
- 5) レトロウイルスの細胞への感染侵入メカニズムの解析
レトロウイルスの細胞への侵入阻害剤に対して耐性を獲得したウイルスの分離に成功した。そのエンベロープ領域に従来まで報告のない変異を検出した。
- 6) バイオ治験薬の品質安全性確保に関する研究
知識管理、科学的理解、ならびにリスクマネジメントをベースとする近年の医薬品の製法開発・品質管理の潮流を踏まえて、バイオ治験薬の品質・安全性確保に求められる要件を明らかにした。
4. 先端技術を利用した生物薬品に関する基礎的研究
- 1) トランスジェニック植物を利用して製造されたタンパク質医薬品に関する研究
トランスジェニック植物を用いたタンパク質医薬品発現系のモデルとして、ヒメツリガネゴケおよびタバコ培養細胞を用いた発現系を構築した。
- 2) 高機能性製剤の構成要素としてのタンパク質医薬品の評価に関する研究
タンパク質のリシン残基を修飾するモデル化合物として Alexa488 を使い、化合物結合が抗体の Fc 受容体結合性に及ぼす影響を明らかにした。
- 3) スーパー特区における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究(科学技術振興調製費)

- スーパー特区採択課題者からの薬事相談、並びに分野別意見交換会を通じて、革新的医薬品・医療機器の治験・承認申請における課題を抽出した。
- 4) 抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究(保険医療分野における基礎研究推進事業)
- ① 修飾抗体の高次構造解析技術の開発の一環として、システイン残基を修飾部位としたモデル修飾抗体を調製し、LC/MSを用いたペプチドマッピングにより、修飾されたシステイン残基の位置を確認した。
- ② 抗体医薬品のADCC活性測定・評価法の開発のため、末梢血単核球細胞に代わるモデルエフェクター細胞株を樹立した。
- ③ 抗体医薬品の動態評価法の開発のため、IgGの血中半減期と体内動態制御に関与するFcRnの安定発現細胞株を樹立した。

生薬部

部長 合田幸広

概要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物、無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている。

平成22年度で最も特筆すべきことは、生薬及び動植物成分に関するリスク分類の見直しに関する指定研究が11月よりスタートしたこと及び、日本薬局方外生薬規格(局外生規)に関する見直し作業が12月よりスタートしたことである。前者は、医薬食品局安全対策課の依頼によるもの、後者は同局審査管理課の依頼によるものである。前者については、事前調査を行った後、年度内に密度の濃い班会議を4回開催して、最終的に量的な判断基準も組み込んだ再区分案を「一般用医薬品のリスク区分の検証に関するワーキンググループ」に提出した。後者は、業界団体との会合を持ちながら平成23年度よりスタートする局外生規検討会のための基礎資料を作成した。

平成13年より、生薬部で検討、対応してきた一般用漢方処方方の承認基準の改正に関しては、平成22年8月23日

の一般用医薬品部会において「一般用漢方処方に係る新規処方の追加について」が審議され、パブリックコメントを経て、平成23年4月15日に、医薬食品局審査管理課長通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」が発出された。新規処方の追加は、平成22年4月1日の従来処方加減方23処方に続いてのもので、「一般用漢方処方の手引き案」で収載を提案している残り30余処方の承認基準収載に向けて、平成23年度も引き続き対応して行く予定である。

日本薬局方関連では、平成23年3月24日に第16改正日本薬局方が告示されたが、局方原案審議委員会では、既に同局第一追補以降第17局を目指す審議が活発に行われている。漢方処方関係では、17局を目指す新規収載候補11処方を決定し漢方処方の局方収載原案作成に関するワーキンググループにおいて規格・標準化へむけての作業がスタートした。

第3室関連では、実態調査において新規な合成カンナビノイドとカチノン系化合物の検出が相次いでおり、継続的にこれら新規成分も含め分析用標品としての化合物の確保、分析法の確立等、積極的な対応を行っている。平成22年8月より合成カンナビノイド2化合物を含む5化合物が、さらに平成23年4月より、合成カンナビノイド5化合物カチノン系2化合物を含む9化合物が新たに指定薬物として指定されたが、これらの指定には、当部の多大な貢献がある。なお、本年度も、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を行っている。

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費補助金等で対応している。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22年度では、メチソシルデナフィル（アイルデナフィル）が化学修飾された構造を持つ新規化合物を取り扱った。また、国民生活センターからの問題提起による電子タバコ煙中のニコチンの検出に関しては、監視指導・麻薬対策課からの依頼に迅速に対応し、分析法を開発した。

生薬の国際調和、国際交流関連では、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) の日本事務局として、FHHの活動に関与するとともに、平成22年10月28-29日香港で開催された Standing Committee Meeting および同年10月30日に香港で開催された第4回 FHH International Symposium に参加した(合田)。合田は、また、同年11月17-18日に富山で開催された International Symposium on Standardization of Traditional Medicines にシンポジストとして、平成23年1月17-18日に東京で開催された Tokyo

Forum on International Standardization of Natural Medicines にシンポジストおよび座長として参加した。さらに、JICA 必須医薬品製造管理研修 GMP コース 講義、タイ国伝統医薬局日本訪問団への対応、WHO 日本伝統医学評価視察への対応等に協力した。袴塚は、平成22年5月26-28日に香港で開催された First WHO Meeting on the International Classification of Traditional Medicine 及び平成22年12月7-10日に東京で開催された Second WHO Meeting on the International Classification of Traditional Medicine に参加し、ICD-11に伝統医学を取り込むための国際分類策定作業に参画した。また、本年より、日本東洋医学サミット会議 (JLOM) の要請を受け、ISO TC249 (中国伝統医学(仮題)標準化専門委員会)における東アジア伝統医学の品質及び安全性確保に資する国際標準の作成作業に参画し、GMPの考え方を加味した生薬及び処方の国際標準案の作成に寄与するとともに、ISO TC215 (医療情報標準化専門委員会)における天然物医薬品の基原及び分類に関する概念構造の構築作業に参画し、生薬の基原及び分類に関する概念構造を整理し、国際生薬辞典作成の枠組みとなり得る国際標準案の作成に寄与した。花尻は、平成22年8月26日-9月5日にポルトガル・リスボンにある EU 機関 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) 及びドイツ・ヴィースバーデンにあるドイツ連邦警察法科学研究所を訪問し、担当官とヨーロッパ、ドイツにおける乱用薬物に関する情報収集及び意見交換を行った。また、第49回 The International Association on Forensic Toxicologists (TIAFT) に参加し研究発表を行った。さらに、同年12月12-18日にインドのあへん産地及び工場(ガジプール、ニーマッチ)並びに分析機関及び統轄機関(デリー)を訪問し、インド産生あへんに係る現況調査及び意見交換を行った。

学会関連では、当部協力研究員の糸数七重日本薬科大学講師が、当部研究員時代に行った研究「AUR (Actual Use Research): 一般用漢方製剤の有用性評価方法の確立」で平成22年度和漢医薬学会奨励賞を受賞した。また、当部客員研究員である川原信夫医薬基盤研薬用植物資源研究センター長が、主に当部職員時代に行った研究「評価化学を指向した生薬、薬用植物及びその他化学物質に関する天然物化学的研究」により平成22年度日本生薬学会学術貢献賞を受賞した。

平成22年度の人事面の異動は以下の通りである。平成22年4月1日付けで、宮坂一善研究員が関東信越厚生局麻薬取締部より当部に出向となり、平成23年3月末まで在籍した。平成22年4月1日付けで、内山奈穂子研究員及び緒方潤研究員が主任研究官に昇格した。5月より若菜大悟流動研究員の派遣所属先が日米医学医療交流財

団に変更となった。

前述したものの以外に、海外出張は以下の通りである。丸山は、平成22年9月18-20日に、中国山東省、聊城に出張し、アキョウ生産の現地調査を行った。内山は、8月29日-9月5日に前述されたTIAFTに参加し研究発表を行ったが、本発表は、若手の優秀発表として、Springer Poster Awardを受賞した。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 日本薬局方外生薬規格の改訂準備作業を開始し、新規収載候補品目の仮選定及び記載内容の検討を行った。また、漢方処方エキス製剤の原料生薬について、重金属及びヒ素含量の調査を行った。
2. タクシャ、ハンゲ及びタクシャ、ハンゲを含む漢方処方製剤（柴苓湯）全43検体について重金属及びヒ素の分析試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
3. いわゆる健康食品のうち強壮効果を標ぼうする製品（「強壮用製品」）、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、買い上げ調査を実施し、当部で医薬品成分、指定薬物等の分析試験を行った。分析を行った製品は、強壮用製品152製品（ロット別174製品、重複9製品）、瘦身用製品66品目76製品、違法ドラッグ製品31製品である。これらのうち、強壮用10製品より分析対象物が検出されるとともに、別に4製品よりヨヒンピンを、1製品よりリドカインを検出した。また、瘦身用製品からは、分析対象物は検出されなかったが、1製品よりセンナ葉、センナ実を検出した。さらに、違法ドラッグ23製品から分析対象化合物が検出され。そのうち、20製品からH22年9月より指定薬物として規制されたJWH-250（17製品）及び（または）JWH-073（15製品）を検出した。また、さらにそのうち1製品からH19年4月より指定薬物として規制されたサルビノリンA及びH21年11月から規制されたJWH-018を検出した。以上の結果は、監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. あへん（国産あへん10件、輸入あへん110件、計120件）中モルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
5. 新規鑑識用麻薬標準品として、レボメトルファン250mgを確保し、各種定性データと共に医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、鑑識用標準品として94化合物を管理し、平成22年度はのべ34化合物を全国の鑑識機関に交付した。
6. 違法ドラッグの分析法等の調査に係わり、違法ドラッグの分析用標品として1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)propan-2-amine (DON) 塩酸塩、2-(2,4,5-trichloro-3,6-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-C-3) 塩酸塩、1-(8-bromobenzofuro[5,6-b]furan-4-yl)propan-2-amine (Bromo-Dragonfly, BDFLY) 塩酸塩、1-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzofuro[5,6-b]furan-4-yl)propan-2-amine (3C-B-FLY, BFLY) 塩酸塩、1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Methyl-2-FMP) 塩酸塩、(1-butyl-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (JWH-073) 及び2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)ethanone (JWH-250) の7化合物を大量製造・確保し、これら標品について各種定性試験 (NMR, GC-MS, LC-MS, UV, IR 測定) 及び品質試験 (HPLC による純度測定) を行った。以上の結果は、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。なお、指定薬物分析用標品として50化合物1植物を管理し、平成22年度はのべ31化合物を全国の分析機関に交付した。
7. 違法ドラッグの麻薬指定調査に係わり、平成22年度新規指定薬物5化合物 (DON, 2C-C-3, *N*-Methyl-2-FMP, JWH-073及びJWH-250) について標準分析法を作成した。以上の結果は、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、本標準分析法は、厚生労働省より全国に通知された。(平成22年9月14日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の測定結果等について」薬食監麻発第0914第5号)
8. 平成22年度現在で指定薬物に指定されている合成カンナビノイド5化合物 (カンナビシクロヘキサノール, CP-47,497, JWH-018, JWH-073及びJWH-250) 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。
9. 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22年度に指定薬物として緊急に対応すべき薬物をリスト化し、これらの薬物について有害性情報を収集整理し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。本報告は、平成22年6月に行われた薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、審議参考資料として利用された。
10. カートリッジ内容物中にニコチンを含有する24銘柄の電子たばこの吸入蒸気を分析した結果、全銘柄の電子たばこの吸入蒸気よりニコチンを検出し、結果を、監視指導・麻薬対策課に報告した。
11. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の依頼により、2月25日に44都道府県56名の担当者を対象と

- して、平成22年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
12. 地方衛生研究所（京都，埼玉，神奈川，静岡，千葉）及び地方厚生局麻薬取締部（東海信越）から依頼があった未同定違法ドラッグ成分を含む違法ドラッグ製品の分析を行い、分析結果を各機関に報告した。
 13. 地方衛生研究所等に対し、分析用標品（フェンフルラミン、*N*-ニトロソフェンフルラミン、シプトラミン、オリスタット、シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ホンデナフィル、キサントアントラフィル、チオキナピペリフィル、ヒドロキシホモシルденаフィル、ヒドロキシホンデナフィル、アミノタダラフィル、クロロプレタダラフィル、脱*N*-ジメチルシプトラミン等）の配布（のべ133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。
 14. 専ら医薬品に関する情報収集（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）に協力した。専ら医薬品に該当する可能性がある7種の植物原料について、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。
 15. いわゆる健康食品から検出されたED治療薬類似化合物等の法的規制に協力した。
 16. 国際協力事業団必須医薬品製造管理研修、及びタイ伝統医薬局訪問団との討議、WHO日本伝統医学評価視察等に対応した。
 17. ISO TC249（中国伝統医学（仮題）標準化専門委員会）における東アジア伝統医学の品質及び安全性確保に資する国際標準の作成作業に参画し、GMPの考え方を加味した生薬及び処方国際標準案の作成に寄与するとともに、ISO TC215（医療情報標準化専門委員会）における天然物医薬品の基原及び分類に関する概念構造の構築作業に参画した。
 18. 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、動物用医薬品の承認審査、指定薬物の指定等に協力した（合田，袴塚，花尻）。また、内閣府の食品安全委員会専門委員（合田）および厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した（合田，花尻）。
 19. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究実績

1. 漢方処方の局方掲載のための原案作成WG会議を実施し、第16改正日本薬局方（16局）および17局掲載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行う

- とともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。
2. 平成22年5月より12月まで、防風通聖散を用いて、一般用漢方処方の使用実態調査研究AURを実施した。
 3. 生薬製剤の2類、3類分類に関する指定研究「一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究」を実施した。
 4. 定量NMR（qNMR）を利用して、日本薬局方で使用する生薬成分含量測定用試薬を定量規格化するための検討を行うため、qNMRを利用して2種の試薬でバリデーション実験を実施した結果、有効数字2桁程度の精度を持つ値付けが、現実的に可能であることを示した。さらに、市販されている試薬について、順次qNMRを測定し、SIトレーサブルな値付けを実施した。
 5. 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として、平成22年薬食審査発0401第2号通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」の発出に向けた整理、取りまとめ等を行うとともに、同通知の解説書に相当する「改訂一般用漢方処方の手引き、平成22年4月1日通知（加減方追加）対応追補版」を上梓した。さらに、新規の27処方を一般用漢方製剤承認基準に収載（平成23年4月15日付の薬食審査発0415第1号通知）するための実務的作業を行った。
 6. 生薬大黃がLipopolysaccharide処理を施したマウスマクロファージ様細胞における炎症性サイトカインIL-6の発現を抑制することを見出した。また、大建中湯等がある種の乳酸菌の乳酸生産を促進することを見出した。
 7. 16局に新規収載された漢方処方11品目を中心として、処方及びその構成生薬について水煎出のエキス収量を測定し、エキス収量（収率）が局方における新たな品質評価指標として有用であり、また、医療用漢方製剤後発品の同等性評価の指標として適用され得ることを示した。
 8. 葛根湯について、その指標成分であるエフェドリン及びプソイドエフェドリンの血中濃度推移を検討し、製剤と湯剤の同等性について検討を行った。
 9. 生薬の品質確保に関する研究として、日本薬局方に収載された漢方エキスのうち、小青竜湯、加味逍遙散、八味地黄丸、葛根湯及び黄連解毒湯を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
 10. 生薬の国際調和に関する研究として、香港で開催された第8回FHH Standing Committee会議並びに第4回FHH International Symposiumに参加するとともに、Sub-Committee Iの活動として、従来の比較表に英文説明を入れた改定版を作成し、ネット上で公開

- した。
11. 依頼のあった新規な植物由来物質3品目及び化学物質4品目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。
 12. 鏡検によるセンナ茎粉末と葉軸粉末の鑑定の特徴が、系統や栽培環境によらず、普遍的なものであることを示すため、系統及び栽培環境の異なった株を入手し、比較検討を行なった。さらに茎、葉軸の粉末を作成し、種々の割合で混合した試験粉末を作成し、鑑定の可否および精度について検討した。
 13. キャットクロ-製品についてDNA配列解析による原料植物の鑑別とLC-PDA-MSによる含有アルカロイドの分析を行った。その結果、上記製品には、本来の原料である *Uncaria tomentosa* の他に、別の植物の混入が認められた。また、含有アルカロイドのパターンにも違いが見られた。
 14. 健康食品素材として使用されるシャタバリ (*Asparagus racemosus*) 中の含有が報告されている毒性アルカロイド、asparagamine A について、その含有の真偽を文献調査により検証した結果、同植物からの asparagamine A の単離は、*Stemona* 属植物を誤同定したことによるものである可能性が高いことを示した。
 15. 電子タバコ吸入蒸気中のニコチン簡易分析法を開発した。
 16. LC-PDA-MS を用いた新規シルデナフィル類似構造化合物チアゾアイルデナフィルの分析法を確立した。
 17. 分子式 $C_{23}H_{32}N_6O_4S$ を示す ED 治療薬類似構造化合物について、NMR スペクトルを中心とした構造決定を試み、その物質をメチソシルデナフィルと同定した。また、分子式 $C_{27}H_{35}N_6O_5S_2$ を示し、酸性条件下でメチソシルデナフィルを生成する ED 治療薬類似構造化合物の構造決定を試みた。
 18. アキョウの局方収載に備え、主産地である中国、山東省のメーカーを視察し、原料動物の生産、管理状況等を調査した。また、アキョウの品質評価法として、アミノ酸組成分析結果の主成分分析による原料動物の鑑別法を検討した。
 19. 非麻薬性鎮咳薬 dextrometorphan と、麻薬として世界的に規制されている光学異性体 levometorphan に着目し、ラット及びヒト肝ミクロゾーム、またヒトにおいて dextrometorphan の脱メチル化に主に係わる肝ミクロゾーム中の代謝酵素 (CYP2D6及び3A4) を用いて、両異性体の光学選択的代謝を明らかにした。
 20. 合成カンナビノイド JWH-018に着目し、薬物投与ラット尿及び毛髪試料中の JWH-018及び代謝物につき、LC-MS/MS を用いた分析法を確立した。
 21. 大麻種子1粒からのDNA塩基配列による産地特定のための鑑別法の開発を目的として、DNA上の *trnH-psbA*, *matK*, *trnL-trnF* および ITS の4領域を解析した結果、栽培を目的として流通する大麻種子のDNA配列はいずれも2種類の配列パターンに分離された。
 22. 植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)20製品についてDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った。
 23. 大麻(アサ)の生物学的同定法の開発として、カンナビノイド化合物合成に関与する *tetrahydrocannabinolic acid synthase* (THCAS) のDNA塩基配列を調査した。
 24. イネ科クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) 全草に含まれるDMTおよび5 MeO-DMT量をGC-MSを用い調査した。
 25. 分析用標品として使用する目的で、違法ドラッグ製品より、平成23年4月から新規指定薬物として規制される予定の合成カンナビノイド JWH-251 (2-(2-methylphenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)ethanone) 及び JWH-081 (1-(4-methoxynaphthalenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone) を精製し、構造確認および品質試験を行った。
 26. 指定薬物を中心とした合計12種類の合成カンナビノイド、大麻の主活性成分 Δ^9 -THC 及び主な大麻由来成分である cannabidiol (CBD) と cannabinol (CBN) の3種類の天然化合物を加えたカンナビノイド類15化合物を対象とし、TLC, GC-MS 及び LC-MS を用いた一斉分析法を検討した。
 27. 植物系違法ドラッグ“ブルーロータス”について、成分探索を行った。
 28. セロトニンレセプター (5HT_{2A}) と Ca²⁺感受性発光蛋白 aequorin を安定に共発現する組換え細胞を用いた aequorin/GPCRs cell-based Ca²⁺ functional assay を行い、薬理活性未知の新規流通違法ドラッグ成分 5-MeO-EPT 及び ALEPH-4の5HT_{2A} アゴニスト活性を検討した。
 29. 平成22年度新規流通違法ドラッグ成分として、新規合成カンナビノイド cannabipiperidiethanone, RCS-4-*O*-isomer を含む9種の合成カンナビノイドを同定した。
 30. 平成22年度に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち、カンナビノイド様作用を標榜した製品以外のものについてGC-MS, LC-MS およびNMR分析を行った。分析の結果、新規流通違法ドラッグ成分としてカチノン誘導体として、buphedrone, 4-methyl-

- ethcathinone, 4-methyl- α -pyrrolidinopropiophenone (MPPP)及びnaphyroneを同定し、フェネチルアミン誘導体として、MDAIを同定した。
31. 日本における違法ドラッグの流通実態を把握する目的で、平成20-22年度、国立衛研で買い上げた製品について、検出された化合物およびその検出数の推移について調査した。
32. 合成カンナビノイドCCH及びJWH-018のラットの脳波に及ぼす作用を明らかにした。
33. 登録販売者問題の作成に関する手引きにおける、生薬、漢方処方関係の内容の改訂作業に従事した。
(以上厚生労働科学研究費補助金・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)
34. 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を拠点とした薬用植物の総合情報データベース構築の基盤整備として、5種の生薬の凍結乾燥エキス収量を測定し、当該データベースに情報を供給した。
35. 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、市場に流通するショウキョウの遺伝子情報を解析した。その結果、葉緑体DNAの*trnL-F* IGS領域の塩基配列が、ショウキョウの基原植物の鑑別に有用である事が明らかになった。
(以上厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業)
36. WHO及びISO等で進行中の東アジア伝統医学の標準化作業において共通の基盤を提供し、特に海外との安全性情報の交換を可能とする様式を開発するため、天然物由来医薬品を製品ベースで分類するモデル案について検討した。
(以上厚生労働科学研究費補助金・地域医療基盤開発推進研究事業)
37. 成分情報による半夏と天南星の鑑別法の構築のため、両生薬の水溶性エキスの¹H-NMRスペクトルデータを用いたメタボローム解析を行った。その結果、スペクトルデータの主成分分析により、半夏2群および天南星2群に分類可能であることを示した。また、各試料のDNA配列の相同性を目的変数としたPLS (partial least square) 回帰分析を行ったところ、水溶性エキスの¹H-NMRプロファイルとDNA配列の間に高い相関性が確認された。
38. 西洋ハーブの一般用医薬品としての承認に要求される品質規格について検討するため、ハッカ油等の成分についてGC-MS分析を行った。また、ブラックコホシユについて、温度及び光照射に対する安定性試験を行い、安定性に問題のないことを示した。
39. 欧州において医薬品として流通するベリー類及びそ

- の近縁植物のゲノム遺伝子塩基配列について解析し、PCR-RFLPによる遺伝子鑑定法を確立した。
40. ある種のヒト腸内常在乳酸菌のゲノム配列情報より作成したDNAマイクロアレイを利用して、ブラックコホシユが当該乳酸菌の増殖を促進し、それに関連する遺伝子群の発現を誘導することを見出した。
41. 生薬製剤承認基準策定のための基盤整備として、単味生薬としての承認が望まれるいくつかの生薬について、その有効性及び安全性を保証する文献情報の収集を行った。
(以上厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業)
42. 当帰芍薬散のklotho欠損動物に対する影響を調べた。また、当帰芍薬散中の茯苓由来成分についてHPLC/ダイオードアレイ/MSを用いて分析を行った。
(以上科学研究費補助金(文部科学省))
43. 16局新規収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

遺伝子細胞医薬部

部 長 鈴 木 和 博

概 要

遺伝子細胞医薬部は遺伝子治療、細胞治療、診断等に係わる医薬品の安全性、有効性に関する研究業務を担っている。社会的な注目度の高い「再生医療」の中心となる細胞治療薬は言うまでもなく、遺伝子治療薬、核酸医薬、個別化医療を指向した分子診断薬等もバイオサイエンスや先端のテクノロジーの急速な進展に伴って、新しい製品の開発が急ピッチで進んでいる。このような先端的な医療技術の実用化・普及には、それにふさわしい新しい視点に基づく規制を整備し、品質、有効性、安全性を確保することが必須となる。すなわち先端的なバイオ技術に基づく製品については未知・未経験の部分が多いので、その評価には新技術に関連した実験研究・調査研究を行い、その経験・知識を踏まえた判断が必要である。当部は国立研究機関の立場から、それを積極的に担った研究業務を展開している。

臨床研究がシーズを生み出すことが多いこの分野で、その成果が切れ目なく治験や実用化に繋げられる要件を示すべく、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」が平成21年4月より開始された。臨床医や他省の関係者、企業、患者団体等を含めた横断的な議論を2年継続して行った。平成22年度は医薬食品局審査管理課が

事務局となり、前年度の議論を拡大して、より広範に制度的枠組みを検討した。当部からは鈴木部長が委員になるとともに、佐藤室長が欧米5カ国への出張による調査結果を整理して報告するなど、貢献した。結果として、確認申請は廃止され開発早期からの薬事戦略相談が立ち上がることになり、報告書が平成23年3月にまとめられた。分子診断薬の分野では国際バイオ EXPO で特設コーナーが設けられているように、遺伝子やタンパク質解析手法の急速な進展を背景として、製品開発が極めて活発な状況にある。個別化医療は一般の医療イノベーションの主要な柱のひとつにもなっている。鈴木孝昌室長は、平成22年度において遺伝子発現解析用診断薬を対象とする「次世代医療機器評価指標作成事業」の事務局を、医療機器部とともに担当した。この指標作成班は平成23年度も継続する。

これら先端的なバイオ技術応用医薬品は、体がもつ修復能力を超えた治療を行う面と、疾患関連遺伝子などの個人情報に属する内容を含む面があることから、生命倫理問題等の高度な社会性をもつ課題でもある。常に新しい考え方を深く考察するとともに、所内の研究倫理審査委員会に参画し、ホームページからは新しい情報を発信するよう活動している。

人事面では、協力研究員として平成22年10月1日より黒田拓也氏を、平成23年1月1日より草川森士博士を迎えた。

海外出張としては、佐藤室長が国際幹細胞サミットへの参加・情報収集および専門家との討論を目的として、平成22年10月2日から8日まで米国ミシガン州デトロイト市で開催された2010国際幹細胞サミットに出席した。さらに欧州における再生医療の臨床試験・薬事承認に関する規制動向の調査を目的として、平成22年11月29日から12月8日までドイツ、ランゲン市で開催された国際生物薬品学会 (IABS) 理事会に出席するとともにイタリア、ローマ市のイタリア国立衛生研究所を訪問した。また鈴木孝昌室長は、平成23年2月に、インド、タミルナド州アンナ大学のラジャグル博士を訪問、小核試験に関する国際ワークショップに参加し、講演を行うとともに、同ワークショップに参加したインド国立労働衛生研究所のラビチャンドラン博士とヒ素暴露を受けた住民からのサンプル調製に関する打ち合わせを行った。

業務成績

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として医療機器安全対策部会及び安全技術調査会の審議に協力した。(独)医薬品医療機器総合機構専門委員として医薬品一般名称 (JAN) に係る専門協議に協力した。また、日本薬局方原案審議委員会生物薬品委員会及び名称委員

会において日本薬局方の改正作業に協力した。国際厚生事業団の平成22年度集団研修「薬事行政」に協力した。次世代医療機器再生医療審査ワーキンググループの事務局として、テーラーメイド医療用診断機器 (DNA チップ等を用いる遺伝子発現解析装置) に関する評価指標の作成を行った。

研究業績

1. 遺伝子治療薬及び細胞・組織加工医薬品の特性と品質評価に関する研究

- (1) 「再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究」
 - ① E型肝炎ウイルス (HEV) の核酸増幅検査による測定精度管理に用いる標準パネルを樹立した。(厚生労働科学研究費補助金)
 - ② 多能性幹細胞の特定細胞系譜 (心筋細胞) への分化傾向を予測するためのバイオマーカー候補および間葉系幹細胞の虚血部位選択的血管新生作用のバイオマーカー候補を同定・評価した。(厚生労働科学研究費補助金)
 - ③ 細胞組織加工医薬品の品質評価に向け、骨髄由来間葉系幹細胞の特異的細胞表面マーカーである10種のCD分子種を、ナノLC-MS/MSを用いた高感度プロテオーム解析法により同時定量する方法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 「医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究」として遺伝子治療薬や腫瘍溶解性ウイルス製品を投与した患者の分泌物・排泄物からのウイルス・ベクターの排出と伝播に関する国際調和指針に盛り込むべき要件について、特に非臨床及び臨床試験での排出試験のあり方と伝播のリスク評価の観点から考察した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) 「遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究」として、現行の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」について、遺伝子治療の科学的進歩やこれまでの臨床研究の申請、審査における問題点、遺伝子治療規制の国際動向等を踏まえて全面的に見直しを行い、改正案を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (4) 「胚性幹細胞 (ES細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS細胞) 及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究」の一環として、遺伝子導入技術を用いて作製したiPS細胞の品質・安全性について、遺伝子治療の観点からどのように評価すべきかを検討した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (5) 安全性の高い新規遺伝子治療薬として、慢性肉芽腫症の原因遺伝子 gp91phox を搭載した持続発現型セン

ダイウイルスベクターの開発を検討し、ヒトの臍帯血由来造血幹細胞・前駆細胞に効率よく遺伝子導入できること、7週間持続発現し、顆粒球細胞の活性酸素産生能を増幅することを検証した。(一般試験研究費)

(6)「ヒト幹細胞と用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のあり方に関する研究」として、ヒト(自己)体性幹細胞、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒト(自己)iPS(様)細胞、ヒト(同種)iPS(様)細胞、ヒトES細胞を加工した医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(計5指針)の取りまとめにおいて、最新の知見を考慮に入れ、昨年度作成した指針案を修正・更新して最終段階のものを作成した。また、平成21年度および22年度に実施した米国、EUおよび英独仏伊各国の規制当局者へのインタビューをもとに、再生医療および細胞・組織加工医薬品等の規制の状況および考え方を分析し、総説としてその成果を報告した。(厚生労働科学研究費補助金)

(7)「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」として、国内で「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」としてすでに実施されている再生医療研究、および国内外の多能性幹細胞加工製品の開発状況・規制に関する情報を収集し、臨床研究から治験にシームレスに移行するために必要なデータの最低要件(ミニマムコンセンサスパッケージ)および品目種別に上乗せとして必要なデータの要件をまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

(8)「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」として、ヒトiPS細胞から誘導した分化細胞中に残存するiPS細胞(多能性細胞)を検出するための試験系として、フローサイトメトリーおよび定量性RT-PCRの評価系の開発を行い、その性能評価を行った。(科学技術振興調整費)

2. 医薬品の有効性と安全性評価の基盤となる生物化学的研究

(1)「抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究」の一環として、抗体医薬品の製造工程に共通に適用可能なウイルス除去工程としてポリエチレンイミン(PEI)を結合したウイルス除去カラムの開発に着手し、PEIを固相化する最適なクロマト樹脂の選定とPEIの最適化を行った。(保健医療分野における基礎研究推進事業)

(2)「発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究」として前骨髄球系細胞の分化に関与する候補タンパク質を同定した。(特別研究)

(3)「ジアシルグリセロールキナーゼ η による細胞増殖

制御機構の解明に関する研究」として、生体におけるジアシルグリセロールキナーゼ η の役割を解明するため、ジアシルグリセロールキナーゼ η 変異マウスを作製した。(科学研究費補助金(文部科学省))

3. 診断用医薬品に関する基礎的研究

(1) バングラディシュのヒ素汚染地域住民から得られた尿サンプルを、ナノLC-MS/MSを用いた高感度プロテオーム解析を用いて解析することにより、ヒ素症状と相関する尿中バイオマーカーの検索を行い、候補ペプチドの同定を行った。(地球環境保全等試験研究費)

(2) 糖尿病の正確診断のための新規バイオマーカーの探索のため、糖尿病モデルマウスより得られた糖修飾タンパク質の構造解析を行った。(一般試験研究費)

(3) 骨髄由来間葉系幹細胞の遺伝的安定性を調べるため、染色体変化を検出した細胞株に対して長期培養の前後での遺伝子配列の変化を、次世代シーケンサーを用いたシーケンス解析により検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

医療機器部

部長 松岡厚子

概要

平成22年12月8日に日本発の植込み型補助人工心臓システム2品目が製造販売承認を取得した。サンメディカル社のEVAHEARTとテルモ社のDuraHeartである。医療機器承認審査において国産の医療機器の申請が少ないなか、高度管理医療機器で国産のものが、2台同時に承認されるに至ったことは画期的なことである。承認に至るまでには、企業努力はもとより、関連学会から厚生労働大臣への要望書の提出、患者団体からの約7万名の署名、さらには、複数の関連学会よりなる協議会が作成された植込み型補助人工心臓実施基準等の作成と積極的な後押しがなされた。加えて、当部が事務局を務めて原案を作成している「次世代医療機器評価指標-次世代型高機能人工心臓」が本省より通知として発出されており、それがPMDAでの審査の迅速化にも役立ったこと等、各方面からの努力が上記の承認に結びついたことは大変喜ばしいことである。

人事面では、しばらく空席となっていた第二室長に、平成22年7月1日付けで、薬理部の宮島敦子主任研究官が昇任した。宮島室長は既に、第二室が担当する生物学的安全性試験等についての経験と知識を有しており、今後の活躍が期待される。また、平成23年4月1日付けで

植松美幸研究員が主任研究官に昇任した。

松岡は、ナノ材料の医療への応用及び安全性評価に関する国際会議 Nanotheranostics International Conference に参加するためアヤナパ（キプロス）に出張し、ポスター発表及び意見交換を行った。松岡と中岡は ISO/TC194/SC1/WG1再生医療製品の安全性に関する討議に参加するため、平成22年6月ベルン（スイス）に出張した。松岡及び加藤は ISO/TC194総会出席のため、平成22年6月ベルリンに出張し、それぞれ担当のWGにおいてISO文書策定の討論に参加した。松岡及び宮島は平成22年7月バルセロナで開催された国際毒性学会に参加し、それぞれポスター発表を行った。平成22年9月にはオランダ（米国）で ISO/TC150総会が開催され中岡が出席し、文書策定に参加するとともに、SC7国際幹事としての業務を分担した。平成22年10月、松岡及び植松は第74回 IEC 会議に出席するためシアトルに出張し、TC62の担当WGに出席しIEC文書策定に参加した。松岡は平成22年12月、中国生物医学工程学会設立30周年記念大会で企画された中日ミニシンポジウム「ナノ材料の生物学的安全性評価」に招待され、北京に出張し、ラット13週間気管内反復投与試験を行ったナノ材料に関する講演を行った。迫田はアメリカ整形外科学会に出席するため、平成23年1月ロングビーチに出張し、人工関節材料に関する発表及び情報収集を行った。平成23年1月、松岡は ISO/TC194/WG9, 12, 15会議に出席するためミラノへ出張した。平成23年3月、宮島は第50回アメリカトキシコロジー学会に参加するためワシントンDCに出張し、Levomethorphan のヒト肝薬物代謝酵素による代謝についてポスター発表を行った。

平成22年10月15日に第8回医療機器フォーラムを開催し、「動物実験の最前線：疾患動物治療を用いる医療機器の有効性、安全性評価」をテーマとした。疾患モデル動物、ヒトと動物間における組織学的・解剖学的相同性及び行政担当部門からの講演からなる1日のフォーラムで、最後に動物実験の現状と将来像についてパネルディスカッションを行った。

業務成績

1. 単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ試験検査

回収されたコンタクトレンズのキズや気泡等の物理的不具合のほか、レンズ抽出液及び保存液中のデカン酸をはじめとした原材料由来の化合物及びギ酸、酢酸、ラウリン酸、脂肪酸エステル類、BHT等の当該製品に使用されていない化合物の溶出及び残留量について検討した。（医薬品審査等業務庁費、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）

2. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成業務

ISO/TC150/SC7（再生医療機器）幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/TC150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、日本バイオマテリアル学会標準化委員会に参加し国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った。また、工業団体が作成した14件のJIS原案、6件の医療機器承認基準原案及び315件の医療機器認証基準原案について国際規格との整合性評価を行った。（医薬品審査等業務庁費）

研究業績

I. 次世代医療機器評価指標作成事業

I-1 再生医療WG：歯周組織破壊を伴う歯周疾患（歯肉炎）等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品についての評価指標素案を作成した。さらに、歯周組織再生に関する国内外の最新情報についての調査収集も行い、報告書に纏めた。（医薬品審査等業務庁費）

I-2 コンピュータ診断支援装置審査WG：コンピュータ診断支援ソフトウェアを巡る国内外の動向を調査すると共に、装置に組み込まれた同ソフトウェアの安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-3 カスタムメイド分野WG：整形インプラントのうち、カスタムメイドインプラントのニーズが高く、臨床における研究報告も多くある人工股関節について、カスタムメイドインプラントの評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-4 テーラーメイド医療用診断機器審査WG：DNAチップ等を用いて、特定の遺伝子群の発現量を測定し医療情報を解析する装置を、診断補助装置として臨床導入するための評価指標素案を作成した。また、臨床性能の評価および承認申請に関する問題点を整理した。（医薬品審査等業務庁費）

II. 材料/細胞・組織界面特性に着目した医用材料の新規評価方法の開発に関する研究

II-1 プロテオミクス解析を利用した医用材料の生体適合性・機能評価に関する研究：チタン表面への血清蛋白質の吸着挙動を解析した結果、未処理プレートに比較して、化学処理プレート上には骨形成に深く関与する蛋白質群が有意に結合した。また、同蛋白質の吸着挙動は化学処理の違いにより変動したことから、チタン材料の骨親和性は蛋白質の吸着パターンから予測

可能であることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-2 自己組織化膜を利用したモデル表面材料調製と細胞機能を利用した細胞挙動解析：2種類の官能基からなるモデル表面上で細胞間連絡機能への影響を検討したところ、官能基の組み合わせを変えて調製した表面の化学的特性と物理化学的特性各々が独立して細胞挙動に影響を与える可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-3 遺伝子発現の網羅的解析を利用した医用材料上で培養した細胞の生化学的・生物学的試験：医用材料として純チタン(Ti)、細胞としてヒト骨髄由来間葉系幹細胞(hMSC)に着目し、骨再生医療製品等を想定してhMSCの網羅的遺伝子解析を行った結果、hMSCを純Ti上で培養する事により細胞の増殖が止まり、hMSCが骨へと分化する方向へ変化する可能性を見出すことができた。(厚生労働科学研究費補助金)

II-4 生体適合性材料の機能と生物学的特性評価に関する検証試験：純チタン上で培養した間葉系幹細胞(hMSC)のタンパク質と、通常の培養シャーレ上で培養したhMSCのタンパク質との発現挙動をショットガン解析により比較した結果、チタンプレート上ではhMSCの増殖・分裂が抑制される傾向が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-5 整形インプラント材料の界面特性に着目した新規評価方法の開発：摩擦特性評価の基礎となる摩擦係数を測定するシステムを構築し、測定を行ったところ過去の文献と同様の結果が得られ、システムの妥当性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-6 分子シミュレーションを用いた材料表面水和状態の検討：血液適合性がよいとされる高分子材料を選定し、その1ユニット分の構造をもつ材料表面と水分子との相互作用を可視化し、拡散係数を導入することで材料近傍の水の結合状態をシミュレーションした。(厚生労働科学研究費補助金)

II-7 表面処理を行った整形インプラント材料の潤滑状態の検討：ポリマーブラシを付与した整形インプラント用軸受材料の潤滑状態をシミュレートするため、散逸粒子動力学法による計算プログラムの開発を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

III. 安全性評価・材質改変に関する研究

間質細胞の免疫調節(抑制)効果に関与するシグナル経路の解明：間質細胞の一種である軟骨細胞が活性化免疫細胞を抑制する効果があるかを検討した結果、マウスリンパ球活性化反応をマウス軟骨細胞が抑制できることを確認し、同種での抑制効果の再現性を確認できた。さ

らにマウス軟骨細胞は免疫原性も低いことが分かった。また、再現性の確認が必要ではあるが、ウサギ軟骨細胞およびヒト軟骨細胞といった異種の軟骨細胞がマウス活性化リンパ球の細胞増殖を抑制することも明らかにした。(特別研究)

IV. 健康研究成果の実用化加速のための研究開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム

患者別に機能発現する階層構造インプラント：カスタムメイドインプラントの薬事規制や標準化の状況について調査した。電子ビーム積層造形法で使用する金属粉末の細胞毒性を評価した。(科学技術振興調整費)

V. 再生医療に用いられる間葉系幹細胞の品質及び安全性の評価に関する研究

V-1 培養細胞に対するin vitroエンドトキシン規格値の設定に関する研究：骨髄由来間葉系幹細胞及び脂肪組織由来幹細胞の増殖能と骨芽細胞への分化能は低濃度のエンドトキシンにより有意に増強された。一方、両細胞の脂肪細胞への分化能はエンドトキシンにより大きな影響を受けないことが判明した。(一般試験研究費)

V-2 間葉系幹細胞の有効性(特に免疫抑制効果)評価に関する研究：様々な細胞種での活性化リンパ球の細胞増殖抑制効果の有無を検討した。その結果、間葉系幹細胞だけでなく、軟骨細胞は異種であろうと抑制効果を持っていたが、CHL(Chinese hamster lung: チャイニーズ・ハムスター肺由来株細胞)及びHEK293(human kidney: ヒト胎児腎細胞由来株細胞)は抑制効果を有していないことが分かった。(一般試験研究費)

V-3 幹細胞のin vitro培養工程における遺伝子発現の動態解析による評価技術の開発：名古屋大学との共同研究。がん化などの望ましくない変化の指標となり得る候補遺伝子を抽出するために、間葉系幹細胞のin vitro培養時の細胞形態の変化の画像解析と遺伝子発現変化の網羅的解析を行った。(一般試験研究費)

VI. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

VI-1 整形インプラント製品の機械的適合性評価：主に人工膝関節のポリエチレンコンポーネントに発生する破壊形態である、デラミネーションの発生を再現する試験法を確立した。また、デラミネーションの発生までの期間により、材料が評価可能であることが示唆された。(一般試験研究費)

VI-2 形状測定装置を用いた抜去インプラントの摩耗状態の研究：不具合により抜去された人工股関節の摩耗量を測定するための数値処理法について、股関節シミュレータ試験後のサンプルを用いて検証を行った。

その結果、この手法を用いることで実用上十分な精度で摩耗量を算出できることが確認できた。(一般試験研究費)

VII. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法開発：人工心臓弁機能不全の原因となる日本人の遺伝子多型を探索するために人工心臓弁を使用している患者の血液を用いて SNP タイピングを行い、人工心臓弁の機能不全の有無間でのアレル頻度に有意差の認められた SNP を見出した。(一般試験研究費)

VIII. 医療機器の適正使用に関する研究

医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究：国立保健医療科学院での薬事衛生管理研修における医療機器部分の企画・設計を行うとともに、QMS 模擬査察演習を含むその運営の補助を行った。(一般試験研究費)

IX. ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

IX-1 信頼性の高い手術支援システム構築に向けた外科医の技量評価に関する人間工学的研究：体表レジストレーションの結果を活用しながら、体内の点による補正を行うレジストレーション法を提案し、ファントムにより評価した。提案法は従来法と比較して誤差が軽減する可能性が見いだされた。(科学研究費補助金(文部科学省))

IX-2 大血管ナビゲーションを駆使した術者のイメージング能力向上に寄与する革新的治療戦略：ベッドに設置するマーカシステムを開発した。レジストレーション後にベッドを動かしても、それまでの結果を利用できるため、再レジストレーション作業を減らすことにつながった。(科学研究費補助金(文部科学省))

X. ナノ医用材料等の安全性評価法の開発・標準化に関する研究

国際共同研究グループ International Alliance for Nano EHS Harmonisation (IANH) の Round Robin test に参加し、RAW 細胞、R3/1細胞を用いた細胞毒性試験について検討し、結果を IANH に報告した。また、CHL 細胞を用いてナノ材料に対する細胞毒性を比較検討した。(一般試験研究費)

生活衛生化学部

部長 西村 哲治

概要

生活関連製品や生活環境に由来する化学物質が原因と

なる健康への影響についての社会的関心は高く、調査研究業務から得られた成果を国民の健康に対する安全と安心の確保に寄与していく重要性が増してきている。

当部は、室内空気、化粧品および医薬部外品、水道用水および水道用資機材、生活用品など、生活環境にある製品に由来する化学物質の理化学的試験、調査ならびに衛生学的な試験と検査基準に関する調査、研究を通じて、国民の安心・安全の確保に貢献することを目指した。

また、都道府県の衛生研究所および水道事業者等の関連部門と協同して調査・研究を実施し、生活環境にある製品に起因する化学物質の経気道的、経皮的もしくは経口的な曝露に関する規格やガイドライン作成などの厚生労働行政への技術的支援を行うとともに、関連分野の国際貢献を積極的に実施した。

短期海外出張は、神野室長および香川主任研究官が第2回日韓環境化学シンポジウム、西村部長および五十嵐室長が第12回国際毒科学会、内野主任研究官が第13回ヨーロッパ動物実験代替法学会年會、伊佐間室長が第23回ヨーロッパバイオマテリアル学会、西村部長および河上研究員が第30回残留性有機ハロゲン化汚染物質国際シンポジウム、西村部長および杉本室長が Pacificchem 2010において研究成果の発表を行った。さらに、西村部長が、EPA 主催過フッ素アルキル酸ワークショップ、韓国環境毒性保健学会2010、第4回世界薬学会議、米国リスク分析学会、米国毒性学会において研究成果の発表を行った。また、OECD 工業用ナノ材料作業部会第7回スポンサーシッププログラム会議、酸化チタンスポンサーシッププログラム専門家会議、グループ7専門家会議に出席した。

西村部長は、第4回化粧品規制協力国際会議に、パーソナルケア製品のナノテクノロジーに関する ICCR アドホックワーキンググループの報告を連名で提出した。

人事面では、平成23年1月1日付けで生活衛生化学部第3室に小林憲弘博士を研究員として採用した。

杉本室長が日本食品化学学会第16回総会・学術大会において学術奨励賞を受賞した。また、西村部長が日本水環境学会論文賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 家電製品(薄型テレビ、パーソナルコンピューターおよびプリンター)9製品について大形チャンバー法による放散試験を実施し、室内空気へのVOC負荷量を定量的に解析するとともにサンプリングバッグ法による評価結果との相関について検討を行った。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)

2) 東京都内3カ所(霞ヶ関, 新宿御苑, 北の丸公園)の国設自動車排出ガス測定局において, 二酸化硫黄, 窒素酸化物, オキシダント, 一酸化炭素, 炭化水素, 浮遊粒子状物質及びPM2.5の常時監視を実施した。(環境省水・大気環境局自動車環境対策課)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として, チオクト酸(α -リボ酸)を含有する化粧品及び医薬部外品について, これら成分が配合制限量内にあるかどうか調査した。(医薬品審査等業務庁費, 医薬安全局監視指導・麻薬対策課)

2) 医薬部外品原料の規格設定に協力した。

3. 水道関係

1) 登録検査機関220機関, 水道事業者139機関および公的研究機関44機関に対して, カドミウムおよびフェノール類について統一試料外部精度管理調査を実施し, 統計解析, 水道水質管理のための改善点を提言した。(食品等試験検査費水道安全対策費, 健康局水道課)

2) 水質基準項目のハロ酢酸類について, LC/MSによるハロ酢酸類の一斉分析法が水道水質検査法として適用可能であることを確認した。水道水中のイオン濃度を考慮し, 検水中に陰イオンが高濃度で存在する場合を想定したモデル実験を行った結果, 基準値の10分の1以下まで再現性良く直接定量分析できることがわかった。(食品等試験検査費水道安全対策費, 健康局水道課)

3) 水質基準逐次改正検討会, 水道水質検査精度管理検討会, 水道水質検査法検討会, 水道における微生物問題検討会, 水道用薬品基準に関する調査委員会に協力した。

4. 家庭用品関係

1) 有害物質含有家庭用品規制法におけるトリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の基準改定に向けたラウンドロビンテストを実施した。(家庭用品等試験検査費)

2) 欧州などで接触皮膚炎被害が報告されている革製品・家具類の防カビ剤であるフマル酸ジメチル及びその類縁物質の実態調査を行った。(家庭用品等試験検査費)

3) 乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品からの有害8元素(アンチモン, ヒ素, バリウム, カドミウム, クロム, 鉛, 水銀及びセレン)の溶出量を調査した。(家庭用品等試験検査費)

4) デスクマット(原因物質: 2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリジン)の使用に伴う重大製品事故について情報収集等を行い, 原因及び対策について検討した。

5) 家庭用品安全対策調査会及び家庭用品専門家会議に協力した。

研究業績

1. 室内空気関係

1) 生活環境化学物質の分析化学的研究

(1) ハウスダストを介した準揮発性有機化合物の多経路暴露を明らかにする目的で, GC/TOF-MSによるハウスダスト中の化学物質の網羅的な測定法並びにデコンボリューション解析法を確立し, 一般家庭を対象としてリン酸トリエステル系難燃剤/可塑剤による室内環境の汚染実態を調査した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) Micro-Chamber/Thermal Extractor法による揮発性/準揮発性有機化合物(SVOC)放散量の評価手法を確立し, デスクマット及び椅子張り合成皮革20製品からのSVOCの放散量を定量的に評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) テルペン類酸化生成物によるヒトTRPV1及びTRPA1イオンチャネルの活性化について検討を行い, 1-Methyl-4-acetylcyclohexeneによる両イオンチャネルの活性化を明らかにした。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

(2) 家庭用品から放散される可能性のあるアクリル酸/メタクリル酸/フマル酸エステル類20物質についてTRPイオンチャネルの活性化能を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 精油及びその構成成分であるテルペン類によるヒトTRPV1及びTRPA1イオンチャネルの活性化について検討を行った。(特別研究)

(4) 家庭用品から放散される揮発性物質のメタクリル酸エステル類の皮膚感作性をLLNA-DA法及びh-CLAT法を用いて評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) 室内空気を汚染する虞のある化学物質を調査する目的で, 機能カーテン及び床材24製品から放散するVOCを探索し, アクリル酸2-エチルヘキシル等のVOCを同定した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発を目的として, リン酸エステル系難燃剤/可塑剤についてCONFLEX/DFT/COSMOthermにより推算した熱力学物性値と文献値の比較を行い, LogPow値等について良好な相関が見られることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 塩素代替消毒剤としてのモノクロラミンの適用可

能性について検討する一環として公衆浴場浴槽水中の消毒副生成物の調査を行い、抱水クロラールやハロアセトニトリル類が比較的高濃度で存在することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) 洗顔石けん中の火山灰由来原料等不溶性異物の分離法の確立を行い、その形状から眼傷害性を評価した。(医薬品審査等業務庁費, 医薬安全局審査管理課)
- (2) イオンペア HPLC 法及びグラジエント HPLC 法による殺菌防腐剤の一斉分析法についてバリデーション研究を実施した。
- (3) 化粧品及び医薬部外品中の不純物濃度の実態調査に関する研究として、ICP-MS を用いた市販化粧品及び医薬部外品中の鉛量の実態調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

- (1) ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬品部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究として、シリカの細胞毒性、ケモカイン産生能及び他の感作性物質のケモカイン産生増強作用について酸化チタン等との比較を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 樹状細胞を含む3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法に関する研究として、皮膚感作性試験法の施設間再現性検討予備試験を実施した。また、皮膚感作性試験法の化粧品製品への応用について検討を行い、本試験法がクリームや乳液等の製品に適用可能であることを示唆した。(日本動物実験代替法学会助成金)

3. 水道水の安全性評価に関する研究

- 1) 水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究として、qNMRにより残留農薬試験用市販標準品の絶対純度を測定した。塩素処理反応生成物の標品の合成と毒性評価を行った。都内の給水栓水を対象に塩化ビニルモノマーおよびEDTAについて実態調査を行った。有機フッ素化合物の東京近郊飲料用井戸水の実態調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

- 2) 臭気物質およびVOCの信頼性の高い網羅的迅速定量分析法の開発を開始した。測定対象化合物の絶対純度、GCの保持時間、NMRやMSスペクトルのレスポンスファクター値などをデータベース化し、標準物質がなくてもSIトレーサブルに対象物質の定性および定量を行うことができる多次元データベースの構築を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

- 3) ミクロキスチン-LR, -YR, -RR についての、初代ラット肝細胞における細胞毒性の競合作用を検討し、一部のミクロキスチンの複合的な添加は、相加的な細胞毒性を生じることが判明した。さらに、ミクロキスチン-RR の同族体4種を高純度に精製し、純度検定を行った後、初代ラット肝細胞における毒性評価を行い、同族体の化学構造の差異が、細胞毒性の強弱に影響をもたらしていることが示唆された。(地球環境保全等試験研究費)

- 4) 神経細胞特異的分化マーカーであるNSEとMAP2の発現強度を指標とするマウスES細胞による評価試験系を確立し、環境汚染微量化学物質の神経系分化過程における影響を評価した。(地球環境保全等試験研究費)

- 5) ベンゾ [a] ピレンー塩素置換体等について、微生物を用いた変異原性試験を実施した。また、マウス胎性幹細胞の神経細胞分化過程に対する影響を検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

- 6) ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の内、水酸化多環芳香族炭化水素9種を選択し、それらの市販試薬の絶対純度をqNMRにより測定し、SIへの計量トレーサビリティの確保を行い、毒性試験の結果にフィードバックした。(厚生労働科学研究費補助金)

- 7) qNMR多変量解析を用いた水環境中の有害化合物のモニタリング技術の開発を目的として、600MHz NMRで得られるNMRスペクトルの定量精度を検証した。その結果、標準プローブ付600MHz NMRで1.1~2.1mM、コールドプローブ付600MHz NMRで0.23~0.46mM以上の試料濃度があれば、誤差±1%以内で精度良く定量分析が可能であることを見出した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

4. ナノマテリアル関係

- 1) 反復尾静脈投与後のC60の体内挙動について、投与後最大28日目までの実験動物を用いて体内動態を評価し、肝臓、腎臓、肺、脾臓、脳における臓器中C60量の経時的変動を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

- 2) フラーレンの腸管吸収および体内動態に関する評価を行うため、高濃度のフルーレン投与溶液を作成し、ラットに強制経口投与して動態を評価した。

- 3) カーボンナノマテリアルによる肺障害と発がん作用の中期評価法とその作用の分子機序解析法の開発に関する研究として、カーボンナノチューブの元素分析、カーボンブラック粒子の分散性及びその細胞毒性を調べた。市販化粧品中のフルーレンを定量した。(厚生労働科学研究費補助金)

4) ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発に関する研究として、化成品及び原料シリカについて各種分散液中での粒度分布を測定し、ヒト単球由来細胞株に対する細胞毒性を調べた。(食品健康影響評価技術研究委託費)

5. 有害環境因子の生体影響評価指標に関する研究

1) 尿中バイオマーカーを用いた簡便迅速な環境汚染物質の生体影響評価法の確立に関する研究として、バングラディッシュのヒ素汚染地域住民のヒ素症状と尿中8-OHdG濃度及びヒ素代謝物濃度との相関性について検討を行い、尿中8-OHdG濃度、総ヒ素濃度及びヒ素代謝物濃度の減少に伴い、ヒ素症状発症者の症状の軽減が見られることを明らかにした。(地球環境保全等試験研究費)

2) 皮膚資質の構造修飾が皮膚細胞機能に与える影響の評価に関する研究として、紫外線によってヒト皮膚に生じるスクアレン過酸化物の6種類の異性体のうち、4種類の3次元培養ヒト皮膚モデルに対する細胞毒性及び炎症性サイトカイン放出に与える影響を検討し、顕著な細胞毒性は見られず、酸化修飾部位の違いによりIL-1 α 産生量が異なることを明らかにした。(科学研究費補助金(文部科学省))

6. 食品添加物・健康食品に関する研究

(1) 既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発に関する研究としてカラメルI~IV市販製品の区別分類、原材料の特定、不純物2-アセチル-4-テトラヒドロキシブチルイミダゾール(THI)および4-メチルイミダゾール(4-MeI)の絶対定量が可能であるか検討した。その結果、qNMR多変量解析がカラメルI~IVを判別するための有効な手法の一つと成り得ることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 藻類が産生する毒素の市販試薬やマイコトキシンの市販標準品の絶対純度を測定した結果、ラベル表示値が絶対量を示していないことを明らかとした。また、定量用標準品の純度試験のバリデーションに参加した。

7. 家庭用品関係

1) 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

(1) 繊維製品、水性製品及び油性製品に含まれるトリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物のGC-MSによる分析法を策定した。

(2) 乾燥剤等に含まれるフマル酸ジメチル、フマル酸ジエチル、フマル酸ジブチル、マレイン酸ジメチル、マレイン酸ジエチル及びマレイン酸ジブチルの一斉分析法を確立した。

2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究として、フタル酸エステル類を含有するポリ塩化ビニル製シートを被験者の皮膚に貼付し、皮膚表面へのフタル酸エステル類の移行挙動を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

8. 金属材料等の表面特性に関する研究

アパタイト形成におけるイオン吸着挙動の解析として、アルカリ処理及びカルシウム導入処理を施したチタン材料を擬似体液に浸漬し、カルシウム、マグネシウム及びリン酸イオンの吸着挙動を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 松 田 り え 子

概 要

食品部では食品中の農薬等をはじめとする有害物質等の試験検査に係わる研究を通して、食品の安全性に関する研究を行っている。この研究においては、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。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に関する研究、規格基準のない有害物質による健康リスクの評価と危害防止のための分析法整備を行うと共に、これら物質の食品中濃度実態調査を実施している。さらに、食品中の有害物質の検査に必要なサンプリング法の性能とハーモナイゼーションに係わる研究、不確かさ推定法に係わる研究を含めた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に係わる研究、照射食品の検知法の開発研究、食品からのダイオキシン等の有害化学物質の摂取量推定研究を実施している。さらに、平成23年3月には、福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務が発生した。

渡邊敬浩室長は2010 Joint Statistical Meetingsで研究成果を発表するため、バンクーバー(カナダ)に出張した(平成22年7月31~8月5日)。坂井隆敏主任研究官(平成22年8月29~9月3日)は第19回コーデックス委員会残留動物用医薬品部会に出席するため、バーモント州(米国)に出張した。堤智昭室長はダイオキシン国際会議2010で研究成果を発表するため、サンアントニオ(アメリカ)に出張した(平成22年9月12~18日)。松田りえ子部長及び渡邊敬浩室長は第32回コーデックス分析法サンプリング部会に出席するため、ブダペスト(ハンガリー)に出張した(平成23年3月4日~13日)。

平成22年10月1日付けで菊地博之研究員が採用された。平成22年8月1日付で、食品部研究員の育児休業に伴う任期付職員として箕川剛研究員が採用された(任期平成23年5月31日まで)。

業務成績

1. 畜水産中の殺鼠剤プロディファコウム及びワルファリンのLC-MS/MSを用いた高感度分析法を開発した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
2. 畜水産物中のジノセブ等13農薬等の個別試験法, 農産物中の2,6-ジフルオロ安息香酸及びプロベナゾールの個別試験法の検討開発を実施した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
3. 高極性~低極性までの幅広い農薬等を対象とした畜水産物中の残留農薬等新規一斉試験法の検討開発を行った。(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
4. 通知試験法「GC-MSによる農薬等の一斉試験法(農産物)」及び「LC-MSによる農薬等の一斉試験法(農産物)」の妥当性評価試験を実施した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
5. フェリムゾン試験法(水産物)等8試験法の評価及び追加検討を実施した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
6. ヒドロコルチゾン試験法(畜水産物)を開発し, 国産豚及び鶏の可食組織(筋肉, 脂肪, 肝臓, 腎臓等)各50検体中のヒドロコルチゾン濃度の実態調査を行った(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
7. 通知のエンロフロキサシン等試験法を改良し, 分析対象化合物としてマルボフロキサシンを追加した畜水産物中のキノロン系合成抗菌物質12化合物の試験法を開発した。(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
8. 加工食品を対象とした農薬等の試験法開発を実施した。
 - 1) 迅速・簡便な加工食品中の農薬等の一斉試験法(スクリーニング法)の種々の加工食品に対する適用性を, 埼玉県衛生研究所及び東京都健康安全研究センターと協力して検証した。2) 残留基準への適合性を確認することができる試験法開発を目的として, 通知のHPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ(畜水産物), HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅱ(畜水産物)[脂肪の方法]及びHPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅲ(畜水産物)の加工食品への適用性検証試験を実施した。3) 残留基準への適合性確認を目的とした, 新規な加工食品中の残留農薬等一斉試験法の検討開発を愛知県衛生研究所と協力して実施した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
9. 清涼飲料水成分規格項目のうち, 不検出基準が設定されている鉛, カドミウム, ヒ素の同時分析法を確立した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
10. ナチュラルミネラルウォーターの成分規格設定に伴う分析法とその性能基準の設定を目的とする基礎的検討を実施した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
11. 鉛摂取量推定に及ぼす分析試料調製方法の影響について詳細に検討した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
12. 植物性食品に由来すると推測される原因不明食中毒病原因質について調査した(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部食中毒被害情報管理室)。
13. 豆類中のシアン化合物を分析する方法としてピリジンカルボン酸・ピラズロン法の分析性能を評価し規格試験法として採用することの妥当性を確認した。(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。
14. 放射性照射食品の検知法である熱ルミネッセンス法におけるX線の標準照射としての利用を検討した。また, アルキルシクロブタノン法の適用拡大及び振とう抽出法の導入を評価した。(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課)。
15. 魚及びそれらの加工品に含まれるヒスタミンを分析するための蛍光誘導体化HPLC法を開発した。規格試験法として採用するための妥当性を確認した。(食品等試験検査費, 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)。

研究業績

1. 食品中残留農薬等のスクリーニング分析法の開発に関する研究(厚生労働科学研究費補助金, 食品の安心・安全確保推進研究事業)
 - 1) 農産物中の残留農薬の迅速で効率的なスクリーニング分析法開発の一環として, 測定における効率化を図るため, LC-TOFMS法の残留農薬分析への適用について検討し, 食品マトリックスの影響を受けにくい測定条件を求めるとともにフラグメントイオンを用いた確認方法について検討した。
 - 2) 畜水産物中の動物用医薬品及び農薬の包括的なスク

リーニング分析法の開発を目的として、可能な限り多くの動物用医薬品及び農薬に適用可能な抽出方法及び脱脂精製方法について検討した。

2. 食品の規格基準に係る測定値に伴う不確かさに関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 特定原材料を対象としたELISA法の不確かさ要因の解析及び、不確かさの推定を試みた。試料のモデル加工食品（畜肉ソーセージ）を単一試験室内で繰り返し分析し、得られた結果から測定値の不確かさを推定した。2社のELISAキットを用い、主要な不確かさ要因と予測された抽出時間の影響を明らかにするための条件設定を含めた。この結果、1) 卵を対象とする場合には、抽出時間が測定値間の有意差を生じること、2) 吸光度および測定値のばらつきが大きさが2キット間で明確に異なること、3) 不適切な検量線の作成が測定値にバイアスを生じていることが明らかとなった。キットと分析対象タンパク質との全組み合わせを通じ、測定値の標準不確かさ（RSD%）は5.5～19.8%と推定された。

2) 検量線による濃度推定に伴う不確かさの評価を取り上げ、全体の不確かさへの寄与、検量線に伴う不確かさの軽減について考察した。吸光度法、ICP-MS法、HPLCによる分析において、検量線の存在範囲を正しく予想することが可能であり、これから検量線による濃度逆推定に伴う不確かさを推定した。検量線に起因する不確かさが、分析全体の不確かさの30%程度の大きさとなる場合も見られた。

3. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) 国内に流通している食品に含まれる汚染物質の量と、摂食によるそれらの摂取量を明らかにすることを目的に、11機関の協力を得て、マーケットバスケット方式による摂取量調査を実施した。その結果、有機塩素系農薬類、PCBs、マラチオン、MEP、ダイアジノン、1977年の調査開始当初に比べ摂取量が大きく低下していることが明らかとなった。定量結果が得られる試料数が激減したため、摂取量推定におけるNDとなった結果の取り扱いにより、推定値が大きく乖離する状況となった。

鉛、カドミウム、ヒ素、水銀、銅、マンガン、亜鉛の摂取量には大きな変化は見られず、定量結果が得られる試料の割合も高い。鉛、カドミウムはPTWIあるいはTWIに対する摂取量の比率も大きく、今後も監視が必要である。水銀はメチル水銀としてTWIが設定されているため、安全性を評価するためにはメチ

ル水銀としての摂取量推定値が必要である。無機ヒ素としてPTWIが設定されているヒ素の評価においても同様に、無機ヒ素の摂取量推定が必要である。

2) 8機関の協力を得て、マーケットバスケット方式によりダイオキシン類（PCDD/PCDFs及びCo-PCBs）の国民平均1日摂取量を求めた。平均1日摂取量は0.81pgTEQ/kg bw/dayと推定された。

3) 鮮魚（15試料）及び魚加工品（25試料）、並びに魚介類を含む弁当試料（30試料）中のダイオキシン類濃度を調査した。鮮魚及び魚加工品のダイオキシン類濃度は0～8.6pg TEQ/g、弁当類のダイオキシン類濃度は0.0073～3.3pg TEQ/gであった。弁当1食を食した場合のダイオキシン類摂取量は、30試料中26試料でTDIの半分以下であった。焼き魚弁当の1試料のみでTDIを上回るダイオキシン類摂取量が得られた。

4) 摂取量推定値の信頼性向上のため、毒性の強いメチル水銀の選択的な定量分析法の開発を検討した。検討した分析法の性能を、魚類を基材とした認証標準試料により評価した結果、真度は98～108%、室内精度（RSD%）は10.0～14.9%であった。

5) 全国の衛生研究所の食品中の有害化学物質検査データを収集し、データベースを作成した。摂取量調査の新たな調査対象を選択するため、データベース内容を解析し、検出率が増加している農薬等を明らかにし、摂取量調査すべき化学物質として選定した。

6) 食品中の芳香族炭化水素（PAHs）を分析するためのGC-MS/MS分析条件の予備検討を行った。欧州食品科学委員会及び食品添加物専門家会議がモニタリングを推薦するPAHs16種について、GC注入口温度及びイオン源温度を検討し、良好なピーク形状と面積値が得られる条件を設定した。

7) ダイオキシン類のスクリーニング法である高感度CALUXアッセイの魚試料に対する適用性を評価した。魚試料からの添加回収率は61～107%でありスクリーニング法としては適切であった。7検体の魚試料に対して本法と従来法（HRGC/HRMS分析）を比較すると、PCDD/Fs及びCo-PCBsの両分画で良好な相関係数（ $r > 0.93$ ）が得られた。本法は従来法の数分の一の時間及び費用で魚中のダイオキシン類濃度の把握が可能であり、スクリーニング法として有用であると考えられた。

4. 検査におけるサンプリング計画並びに手順のハーモナイゼーションに関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安心・安全確保推進研究事業）

1) サンプリング計画ならびに手順のハーモナイゼーションの前提となる「検査」という行為あるいはそれを表す用語について、食品衛生法第28条を中心に整理、

明確化することを通じ、法に定められた取去を通じて実行可能な行為について考察した。

- 2) 全く性質の異なる2つの母集団（製造工程の管理された食肉加工品中の食品添加物と汚染穀類中のデオキシニバレノール）の母分散の推定とサンプリングの不確かさの推定を試みた。食肉加工品中の食品添加物のサンプリングの不確かさは、サンプルサイズが3の場合でも7.4~7.6% (RSD) と推定され、正しく製造管理されている加工食品については、小さなサンプルサイズでも十分な確度で判定可能な分析結果が得られることが示唆された。穀類中のデオキシニバレノール濃度のサンプリングの不確かは、サンプルサイズが3の場合11.8~20.0%と推定されたが、正確な推定には母集団の分布型を考慮することが必要であると考察された。
- 3) 米国連邦規則集, EU 規則, 厚生労働省のモニタリング計画を含む複数のサンプリング計画を対象に、サンプルサイズとロットサイズの関係についてその比例関係について関数近似を行い、関数型とその係数を推定した。多くのサンプリング計画においてべき乗関数が、もっとも当てはまりが良かった。べき乗関数に実際の値を当てはめた結果、べき数が約0.5の場合に、実際のロットサイズとサンプルサイズの関係に近い曲線が得られることが多いことが明らかとなった。
- 4) 2つの分布を含むコンサインメントからの非ランダムサンプリングのシミュレーションを行った。コンサインメント内の濃度分布が均一であれば、ランダムではないサンプリングでも、ランダムサンプリングと同じ結果が得られた。複数の濃度分布が局在しているようなコンサインメントから非ランダムサンプリングをした場合は、サンプル数を増加させても、サンプル平均値の標準偏差及び判定を誤る確率も減少せず、検査の信頼性が向上しなかった。以上の結果より、不均一な分布からのサンプリングではランダム性が重要であることが明らかとなった。

食品添加物部

部長 穠 山 浩
前部長 河 村 葉 子

概 要

当部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料）、未許可添加物、器具・容器包装、玩具、洗浄剤等の規格基準の策定や試験法の開発、成分や溶出物の解明、一日摂取量調査、製品のモニ

タリング等に関する試験や研究を行っている。

平成22年度は国際的に安全と認められ広く使用されている未指定添加物の国主導による指定化として、ステアロイル乳酸ナトリウム、ソルビン酸カルシウム、L-グルタミン酸アンモニウム、ケイ酸マグネシウム等20品目が新規に指定された。また、食品添加物公定書の一層の充実を図るため、第9版の改定に向けた検討を進めている。一方、器具・容器包装の安全性確保のための新しい規制のあり方についても検討が行われた。

人事面では、平成23年2月1日付けで平原嘉親第三室長が近畿厚生局に異動し、六鹿元雄主任研究官が第三室長に昇任した。また、平成23年3月22日付けで第一室研究員として野口秋雄博士が採用された。さらに、当部の部長を2年間勤めた河村葉子部長は平成23年3月31日付けで定年退官し、後任には平成23年4月1日付けで穠山浩代謝生化学部第二室長が昇任した。

海外出張としては、河村葉子部長がFAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会第73回会議に出席のためスイス・ジュネーブ（平成22年6月8日~17日）に出張した。また、佐藤恭子第一室長がFAO/WHO 合同食品規格計画第43回食品添加物部会に出席のため中国・廈門（平成23年3月10日~19日）に出張した。

業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書策定のため、第9版食品添加物公定書原案作成要領、通則、試薬、増粘安定剤の微生物限度試験法の検討を行った（食品等試験検査費）。
- (2) 食品中の食品添加物分析法の設定のため、食用油脂中のケイ酸マグネシウムの分析法（平成22年10月20日食安基発1020第4号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知『「食品中の食品添加物分析法」の改正について』により、ケイ酸マグネシウム分析法が追加された）、ワイン中のナタマイシンの分析法（平成22年10月7日食安基発1007第1号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知『「食品中の食品添加物分析法」の改正について』でナタマイシン分析法が改正された）、生鮮食品中の次亜塩素酸ナトリウムの分析法の検討を行った（食品等試験検査費）。
- (3) 未指定添加物等対策として、食品中の塩基性タール色素試験法の検討を行った（食品等試験検査費）。
- (4) 国際的に汎用されている添加物等の指定に向けた調査研究等として、ピロリジン、2,6-ジメチルピリジン等につき規格基準案を策定した（食品等試験検査費）。
- (5) 食品添加物一日摂取量調査では、地方衛生研究所6機関の協力により、甘味料、保存料、着色料等の摂取

- 量について、食品摂取量データ（平成16年、17、18年の国民健康・栄養調査データ）を基に、成人（20歳以上）の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による一日摂取量調査等を実施した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物の規格基準の設定に関する試験では、食用青色1号、食用青色2号、食用緑色3号、食用赤色3号の純度試験（副成色素、未反応原料、反応中間体等）の試験法について検討し、食用タール色素及びアルミニウムレーキの鉛試験法について検証するとともに、希釈過酸化ベンゾイルの規格改正のための検討を行った（食品等試験検査費）。
- (7) 既存添加物2品目の安全性試験（反復経口投与毒性試験）と連携して、動物餌に混合した試験試料の含有量を測定した（食品等試験検査費）。
- (8) カゼインの成分規格の純度試験脂肪の現行試験法をCODEX規格試験法に基づいた操作法に変更する試験法改正を検討した（食品等試験検査費）。
- (9) 合成樹脂製器具・容器包装に使用される添加剤のうち、可塑剤、発泡剤、難燃剤及び界面活性剤について、一斉分析法開発のためGC/MSデータベースを構築した（食品等試験検査費）。
- (10) 個別規格未設定の合成樹脂であるABS樹脂、AS樹脂、ポリアクリロニトリル及びポリブタジエンについて、それら原料モノマーの規格に関する調査を行った（食品等試験検査費）。
- (11) ポリスチレン製容器包装におけるスチレン、エチルベンゼン等の揮発性物質の残存量とそれらの食品への移行量について調査した（食品等試験検査費）。

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- (1) 食品添加物と食品成分との複合作用による副生成物の解明
各種生鮮食品の次亜塩素酸ナトリウムによる殺菌処理で生成するトリハロメタン類をダイナミックヘッドスペース-GC/MSを用いて分析し、暴露量を推定した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (2) NMRを用いた食品添加物定量法の開発
定量NMR法（qNMR法）について標準物質（アスコルビン酸等）の定量分析への適用を検討し、適用性及び有効性が確認された（厚生労働科学研究費補助金）。
- (3) 食品添加物の規格基準向上のための赤外スペクトルに関する調査研究
ネオテームについて、従来の測定（透過）法とATR（反射）法とを比較し、ATR法で得られたIRは

透過法によるIRとは異なることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

- (4) 食品添加物の規格の向上及び使用実態に関する研究
アルギン酸類のより簡便で精度の高い安全な定量法の開発のため、標準物質となるマンヌロン酸及びグルロン酸の単離精製を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- (5) NMRを用いた食品中の食品添加物分析法の開発に関する研究
食品中の食品添加物分析法の効率化、精度向上を目指して、簡便性、迅速性、環境負荷の低減に優れた定量NMR法を用いた食品中のソルビン酸分析法の確立に関する検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- (6) 第9版食品添加物公定書新規収載既存添加物候補14品目の成分規格を検討し、規格草案を作成した（食品等試験検査費）。
- (7) 既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発
ステビア抽出物の規格試験に使用する定量用試薬の絶対純度を定量NMR法を用いて測定した。既存添加物トウガラシ水性抽出物の含有成分の分析方法を検討し、この方法を用いて製品の基原を考察した。 α -アミラーゼ製品をモデルにして、食品用酵素をプロテアーゼで消化して生成するペプチドをHPLC分析することで、菌株の異なる酵素製品の識別に有用な情報が得られる可能性を示した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (8) 既存添加物中の有害活性成分の解明に関する研究
カカオ色素のマイコトキシン分析と変異原性試験を行った。近年安全性試験が行われ、発がんプロモーション活性を示すおそれのある所見が認められた既存添加物1品目の発がんプロモーション活性成分を探索した（食品等試験検査費）。
- ### 2. 器具・容器包装等に関する研究
- (1) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究
合成樹脂製器具・容器包装の蒸発残留物規格における食品分類の定義、蒸発残留物試験の溶出溶媒、試験溶液の調製法、溶出量の表記等の検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- (2) ゴム製器具・容器包装の安全性向上に関する研究
シリコンゴム製品中のカドミウム及び鉛試験法を改良し、市販製品を用いた実態調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- (3) ラミネートフィルム中のイソシアネート類及びアミン類の分析

ラミネートフィルムの接着剤として使用されるイソシアネート類及びその分解物であるアミン類の分析法を確立し、残存量及び溶出量を分析した(厚生労働科学研究費補助金)。

(4) 電子レンジ及びオープン用調理器具の分析調査

電子レンジ及びオープン用調理器具に残存する様々な化学物質を同定し、残存量及び溶出量を分析した(食品等試験検査費)。

(5) DART-TOF/MSによるフタル酸エステルのスクリーニング

DART-TOF/MSを用いたポリ塩化ビニル製玩具中のフタル酸エステル類のスクリーニング法について、その有用性を検証した(厚生労働科学研究費補助金)。

食品衛生管理部

部長 山本茂貴

概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御、安全性評価、規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究並びに食中毒に関連する微生物の試験及び検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

平成22年度は、調査研究として1)食中毒菌に関する基礎的研究、2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、3)食品製造の高度衛生管理に関する研究、4)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、5)貝毒検査における精度管理に関する研究、6)食品のバイオテロに関する研究を進展させた。業務関連ではノロウイルスの不活化条件に関する調査を行った。また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修、食品衛生危機管理研修、食品衛生監視指導研修において山本茂貴部長、五十君静信第1室長、町井研第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。

人事面では、7月1日付けで第3室に百瀬愛佳研究員、11月1日付けで第4室に上間 匡研究員が採用された。非常勤職員としてエトガ路子氏、江川智哉氏、派遣職員として富田 理氏を採用した。協力研究員として北村 勝博士、呉 銀倞博士を、流動研究員として梶川揚申博士、門田修子博士、ナタリア・ゴメツトメ博士を受け入れた。その他に大学から研究生5名、実習生5名を受け入れた。

海外出張では、山本茂貴部長は、2010.8.26-8.31、

2011.2.27-3.3にベトナム・ハノイのハノイ農業大学で輸入食品の安全性に関する研究打ち合わせ会議、引き続きタイ・バンコクに移動し公衆衛生研究所で食品由来腸管感染症のデータを収集した。また、2010.10.30-11.7に米国・ワシントン州シアトルで開催された第45回 UJNR 日米合同会議有毒微生物部会、五十君室長、衛生微生物部小西良子部長、鎌田洋一第3室長と共に出席した。五十君静信室長は、2010.5.4-5.12にポルトガル・ポルト市で開催された第17回リステリア症に関する国際シンポジウムに岡田由美子主任研究官、門田修子流動研究員と共に参加し研究発表、2010.6.13-6.20にスロバキア・コシツェ市で開催された「国際プロバイオティクス・プレバイオティクス科学会議」に参加し研究発表を行った。2011.2.7-2.13に米国・ニューポートビーチで開催された第2回試験方法のグローバルハーモニゼーションに関する国際分析法会議に参加した。春日文子室長は、2010.5.9-5.16にイタリア・ローマ市で開催されたFAO/WHO合同食品微生物学的リスク評価専門家会議に出席、2010.7.13-7.19にチュニジア・チュニス市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ(FERG)腸管感染症並びに寄生虫病タスクフォース会議に出席、2010.8.1-8.6米国・アナハイム市で開催された国際食品保全学会 International Association for Food Protection (IAFP) 第96回年次会合に朝倉 宏主任研究官と共に参加、2010.10.11-10.24フランス・アヌシー市で開催された国際食品微生物規格委員会(ICMSF)年次会議出席及びイギリス・ノーウィッチ市の食品科学研究所で講演した。また、2010.11.7-11.14にスイス・ジュネーブ市で開催されたWHOによる食品由来疾病疫学レファレンスグループ(FERG)第4回全体会議に出席した。町井研室長と鈴木穂高主任研究官は、2010.10.30-11.7にギリシア・ヘルソニス市で開催された第14回 International Society for the Study of Harmful Algae (国際有害有毒藻類学会)に参加し発表した。鈴木穂高主任研究官は、2011.2.16-2.19フィリピン・セブ市で開催された第16回 FEDERATION OF ASIAN VETERINARY ASSOCIATIONS CONGRESS (アジア獣医師学会)に参加し、研究発表を行った。野田 衛室長は、2010.8.23-8.29韓国・釜山市の韓国国立水産科学院でノロウイルスやA型肝炎の現状について紹介し、釜慶大学でセミナーを行った。また、2010.11.29-12.3ウガンダ共和国・カンバラ市で開催された第42回コーデックス委員会食品衛生部会に出席した。

業務成績

食品等の調査として、ノロウイルスの不活化条件に関

する調査を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行い、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22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. 食品における衛生管理手法及びその精度管理に関する研究では、食品からの食中毒起因細菌及び汚染指標菌の標準試験法を最終案にまとめた。2. 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究では、ウエルシュ菌の毒素を食品から直接検出する方法の基礎的検討及び腸管毒性に対する毒素の役割を検討した。3. リステリアの増殖性に関する研究では、リステリアの定常期増殖 *rpoN* 遺伝子の役割について解析した。4. 薬剤耐性食中毒菌に係る解析技術の開発及びサーベイランスシステムの高度化に関する研究では、食品におけるESBLの汚染実態について調査し、これらの耐性菌の危害分析を行った。5. 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究では、地方衛生研究所等との協力の下、食品媒介ウイルスの診断法、食中毒検査体制の強化、食品の汚染実態調査、分子疫学的解析等を実施した。6. *Campylobacter jejuni* の鶏腸管定着機構に関する分子基盤の解明では、カンピロバクターが鶏腸管に定着する際に顕すタンパク・遺伝子発現の変動を解析した。7. *Campylobacter jejuni* の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究、8. *Listeria monocytogenes* の酸抵抗性に関する研究、9. 食品中ウイルスの高感度迅速試験法およびマネジメント手法の標準化に関する研究を開始した。
- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、1. 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究では、食品媒介感染経路の占める比率や原因食品を推定する疫学的手法、ならびに広域散发食中毒事例の効率的な調査体制について、協力自治体での症例対照研究等の実践により、新たな手法を開発した。2. 輸入食品の食中毒菌モニタリングプラン策定手法に関する研究では、輸入食品中の赤痢菌、腸管出血性大腸菌、腸炎ピブリオ、リステリア・モノサイトゲネスなどの海外及び輸入食品での汚染実態等を検討した。3. 定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究では、カンピロバクター並びにその他の食中毒のリスク評価の実践を通し、不確実性分析、感度分析、用量反応分析等の技術開発とともに、定性的リスク評価の適用について検討し、さらにリスク管理の数的指標設定の理論について

検討した。また、4. 冷凍食品の安全性確保のための微生物規格基準設定に関する研究、5. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究を開始した。

- (3) 食品製造の高度衛生管理に関する研究として、1. 食鳥・食肉処理工程等におけるリスク管理に関する研究を開始した。
- (4) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、1. 遺伝子組換え食品に関する研究では、非意図的な遺伝子改変影響を検討すると共に、化学的処理による遺伝子変異と同等な育種を遺伝子組換え操作により再現し、遺伝子レベルでの検討を進めた。
- (5) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、1. 貝毒におけるマウスへの試験液注射時間帯の違いによるマウスの感受性の差に関する研究では、標準毒素を用いて日周期と毒素接種時の血液生化学値の変化の関連について調査した。2. 検査機関の信頼性確保に関する研究では、外部精度管理試料に添加するオカダ酸(OA)の貝ホモジネート試料への効率良い、かつ有効な添加方法につき、その効果が確認できた。3. 麻痺性貝毒検査用精度管理試料作製にかかわる種々の問題点解決のための研究では、貝毒等の機器分析法及び簡易分析法のバリデーションに加えて、試料作成法を検討した。4. 貝毒の機器分析法及び簡易分析法のバリデーションに関する研究では、貝毒試験方法のバリデーションに関連し、動物試験と機器分析の整合性について検討した。5. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理・機序の解明、および代替法の開発に関する研究では、マウスが下痢性貝毒を腹腔内に投与されてから死に至るまでのメカニズム、すなわち、下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理の一部を解明した。具体的には、通常の毒素試験法のルート(腹腔内注射)での注射時のマウス死亡の転帰について精査を行った。
- (6) 食品のバイオテロに関する研究として、1. 食品防衛の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究では、食品会社数社を例にして実行可能性を検討した。対策リストに沿って検討することで効率的に対策を強化できる部分と複雑すぎるところが明らかとなった。

衛生微生物部

部長 小西良子

概要

当部は食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および

代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に属し、微生物関連の食品の安全確保に係る試験・研究業務を行うとともに、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境の分野の微生物も所管業務対象である。

食品微生物関連では、1) 原因不明食中毒の原因物質の究明、広域食中毒における共通原因食品および食中毒菌の究明およびそれに伴う食中毒原因究明のための食中毒菌検査法の開発ならびに地方衛生研究所への食中毒検査における技術支援、2) 真菌毒素の国際機関規格基準設定などの動向に適切に対応していくための科学的根拠を集積すると同時に、検査法および分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等の実施、3) 食品真菌のリスク要因の解明および分子生物学手法を用いた新規分類法の開発ならびに地方衛生研究所への技術支援を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、1) 日本薬局方微生物限度試験法策定のための科学的根拠の提供、2) エンドトキシン等微生物毒素の分析法の確立などの試験・研究業務を行っている。

環境微生物関連では主に真菌が対象であり、アレルギー誘発真菌のメカニズムの解明と予防法を目的として、調査・研究業務を行っている。

特に、近年増加傾向にある生食用食品を原因とする原因物質が不明の食中毒においてその原因究明を行い、新規の寄生虫性食中毒であることを明らかにし、予防対策を策定した。この発見は世界初であり、今年度の特筆すべき成果といえる。

今後も厚生行政に資する調査・研究調査を進めていくとともに、温暖化や食中毒の広域化等の問題に備えた先端的研究と同時に科学的根拠を明らかにする基礎的研究も行っていく。

人事面では、平成22年9月1日付けで鎌田洋一第二室室長が第三室室長に、工藤由起子第三室長が第二室室長に配置換となり、大西貴弘主任研究官が第四室室長に昇任した。さらに、平成23年1月1日付けで吉成知也博士を研究員として採用し、第四室に配属した。

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、三瀬勝利元(独)医薬品医療機器総合機構専門委員、熊谷進東京大学大学院農学生命科学研究科教授(平成22年12月28日付けで退所)、協力研究員として室井正志武蔵野大学薬学部准教授、伊藤嘉典マイコトキシン検査協会顧問(平成23年3月31日付けで退所)、角田正史北里大学医学部准教授、高橋治夫前千葉県衛生研究所首席研究員、久城真代(独)農業・食品産業技術総合研究機構主任研究員、遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授、研究生8名、実習生5名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

海外出張は、以下の通りである。

小西良子部長は平成22年8月1日から6日までフードプロテクション会議に、工藤由起子第二室長とともに出席し、発表した。平成22年10月28日から29日まで、韓国食品衛生学会主催の国際シンポジウムに招かれ、招待講演を行った。同年10月31日から11月6日までは、米国シアトルで開かれた第45回 UJNR 日米合同会議有毒微生物部会に鎌田洋一第三室長とともに参加し、研究成果を発表した。同年11月30日から12月6日までは、マレーシア・ペナンで開催された International mycotoxin conference 2010に The international advisory committee member として招待され、keynote 講演を行った。その後タイ国カセサート大学を訪問した。また、杉山主任研究官も平成22年12月1日から4日まで、同学会に参加、発表を行った。

菊池第一室長は平成23年2月21日から26日まで米国ニューメキシコ州タオスで行われた Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Neurodegenerative Diseases に参加および経過発表を行った。

工藤由起子第二室長は、平成22年7月24日から31日まで米国食品医薬品局ガルフコースト水産食品研究所において共同研究を行った。平成22年11月7日から12日までミシシッピ州ビロキシーで開かれた Vibrio in the Environment 2010に招待講演として発表した。

鎌田第三室長は平成22年8月29日から9月5日までコペンハーゲンで開催された The 22nd International ICFMH Symposium, Food Micro 2010に出席し研究成果を発表した。

大西貴弘第四室長は平成22年12月1日から12月14日まで、米国医薬品食品局食品安全・応用栄養センターに米国における食中毒細菌のタイピング法の情報を収集するために、訪米した。

所外業務として、昨年と同様に小西部長は、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、工藤第二室長、鎌田第三室長は同院の研修講師を務めた。

業務成績

以下の9課題を食品等試験検査費で行った。

1. 平成22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査、食品中のかび毒に係る試験検査、水産食品中の腸炎ビブリオに係る試験検査：二枚貝中の tdh/trh 陽性腸炎ビブリオの汚染実態調査に適した試験法を開発し、汚染実態調査を行った。成果は FAO/WHO 腸炎ビブリオリスク評価手法の専門家会議に日本からの科学的データとして提出された(工藤、小西)。

2. 平成22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査、食品中のかび毒に係る試験検査：粉ミルク中のアフラトキシン M1の分析法の開発および汚染実態調査ならびに文献収集を行い、食品安全委員会に評価資料として提出した（大西，鎌田，小西）。

3. 平成22年度食品長期監視事業，生食用生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒病因物質調査：ヒラメおよび馬刺しを対象に，新規原因物質と推察される寄生虫の毒性評価系を実験動物および培養細胞系で確立し，予防対策の検討を行った。これらの成果は厚労省から発出される提言（ガイドライン）の科学的根拠となった（菊池，杉山，鎌田，大西，小西）。

4. 日本薬局方微生物限度試験法に係る研究，「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」の検出感度向上に関する研究：医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物の16S rRNA 遺伝子を解析して同定する第十六改正日本薬局方参考情報「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」の適用拡大を目的とし，検出感度向上に関する研究を行った。細菌の16S rRNA 全長約1540bp を10F/1500プライマーセットを用いたPCRで増幅し，10F プライマーで配列解析を行い，同定不良の際は1500R プライマーで解析を行うことが迅速化に繋がると結論した（菊池，宮原，小西）。

5. 平成22年度カビ毒同時試験法開発事業，総アフラトキシン迅速試験法の検討：（小西，大西，吉成）

平成23年10月からの規格改正に伴って，トウモロコシ中の総アフラトキシンの迅速試験法の見直しを行った。

6. 平成22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等の実施について，食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン）：（小西，大西，吉成，西川，梅村，日比，石井）

食品中のカビ毒の中でも，わが国ではまだ規格基準のないフモニシンに関してその実態調査を行った。その結果ベビーフードを含むとうもろこし加工品には比較的高頻度にフモニシンが汚染されていることが明らかになり，今後もモニタリングを続ける必要性が示唆された。

7. 平成22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等の実施について，AcDON および DON の実態調査と毒性に関する試験研究：（小西，大西，吉成）

2010年のFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で評価されたアセチル化DONの我が国における実態調査を輸入小麦および大麦を対象に行った。さらに15-アセチル化DONの毒性をブタを用いた体内動態試験およびヒト腸管上皮細胞による透過性

実験を行い，バイオアベイラビリティを明らかにした。

8. 平成22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等の実施について，食品中のかび毒に係る試験検査（食用とうもろこし中のDONの汚染実態調査）：（小西，大西，吉成）

2010年のFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で評価されたアセチル化DONの我が国における実態調査をとうもろこしおよびその加工品を対象に行った。また，分析法の検討を行った。

9. 平成22年度食中毒菌分離株の血清型及び保管にかんする調査事業の実施について，食中毒菌分離株の血清型及び保管に関する調査事業：（小西，工藤，鎌田，大西）

各自治体19機関に協力を依頼している食中毒菌実態調査で食品から分離されたサルモネラ，腸管出血性大腸菌 O157，O26，カンピロバクターを集約し，その血清型を判定するとともに，適切な保管方法を検討した。

10. その他

食品安全委員会専門委員として，カビ毒・自然毒部会専門委員として，デオキシニバレノールおよびニバレノールの評価書の作成に参画した（小西）。

薬事・食品衛生審議会委員，農林水産省農業資材審議会委員，農林水産消費技術センター食品安全管理システム（ISO/TC34WG8）専門分科会において，試験法評価，規格基準審査等に関わる専門協議に従事した（小西，鎌田，菊池）。

日本薬局方部会生物試験法委員および独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として，試験法改正作業，国際調和作業，対外診断薬の承認審査等に関わる専門協議に従事した（菊池）。JICA 派遣研修生を対象にマイコトキシン技術講習を行った（菊池，小西，杉山，渡辺）。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) TLR シグナル抑制分子群の機能解析および敗血症治療薬への応用に関する研究（科学研究費補助金（文部科学省））

ペプチドであるSTM28とかび毒の1種であるトリコセシン系かび毒のTLRシグナル伝達系に対する阻害機序の検討を行った。

(2) 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法及びプリオン除去工程評価に関する研究（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）

異常プリオン蛋白質形成の初期段階に、ヒトプリオン蛋白質のN端側43残基のセリン(S43)がリン酸化S43(pS43)に変化することから、pS43を含む周辺のアミノ酸配列を基にペプチド抗原を合成し、マウスを免疫して特異的に認識する抗体の調製を試みた。免疫したマウスから調製した抗血清はイムノプロット法で特異的に異常プリオン蛋白質を認識し、糖鎖2本を有するPrPに相当するバンドを示した。しかし、マウス脾細胞を用いた細胞融合を行ったが、特異抗体を産生するクローンは樹立できなかった。

- (3) GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質発現解析のプリオン病診断への応用(科学研究費補助金(文部科学省))

プリオン病の診断法確立に資する研究として、その発症とスプライス変異型プリオン蛋白質(PrPSV)の関連を解明することを目的とし、ヒツジ脳由来細胞株OA1でPrPSV mRNAを解析し、既にmRNAの発現および蛋白質の産生を確認しているヒトの選択的スプライシング部位に相当する配列の近傍に新たなイントロンを検出し、ヒツジPrPSV mRNAを同定した。次に、ヒツジPrPSV mRNAの発現量を測定するため、エクソン・エクソン・ジャンクションに結合するプライマーを設計してリアルタイム定量PCRを構築した。

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(一般試験研究費)

真核生物の反復配列の転写機構と比較した。特に転写因子のDNA上の結合部位について詳細に解析を行い、両反復配列でDNAがコンフォメーション変化を起こしている可能性が示された。

3. 真菌の生態および制御に関する研究

- (1) 医薬品、食品にみる真菌の分布・汚染に関する研究(一般試験研究費)

医薬品、食品から分離される真菌の特性を研究した。

- (2) 食品から分離される真菌のDNA塩基配列による同定法に関する研究(一般試験研究費)

カビDNAを用いた塩化セシウム密度勾配法によるDNAの精製およびマイクロプレートでのDNA-DNAハイブリダイゼーションの実験系を確立した。この系を用いて近縁な*Fusarium*属菌でのDNA-DNAハイブリダイゼーションを行い、全ゲノムレベルの塩基配列相同率を推定した。

- (3) 真菌の保存法に関する研究(一般試験研究費)

従来からの第三室保存株TSY株および国産果実由来株NS株の保存・性状確認を行った。現在TSY株

約740株、NS株約234株を保有している。

- (4) 清涼飲料水中の汚染原因物質に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

清涼飲料水中での細菌および真菌の増殖によって飲料水に関する苦情と同様の現象が再現された。また、毒素産生が認められ健康被害の発生が示唆され、開封後の速やかな飲料水の消費が重要であることが示された。

4. 食品微生物に関する研究

- (1) 食品の規格基準に係る測定値に伴う不確かさに関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

大腸菌を単一に含む試料では、大腸菌群数の測定値に伴う不確かさは一般細菌数の拡張不確かさと同等の値であったが、不特定多数の細菌を含む試料について大腸菌群数の測定値推定の拡張不確かさは、一般細菌数の不確かさの約4倍大きな値となった。

5. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) カビ毒およびきのこ毒の発生要因を考慮に入れたりスク評価方法の開発(内閣府食品健康影響評価技術研究)

米に汚染するカビ毒数種を対象に、その一斉分析法と確率、毒性および我が国の米の摂取量を基にした推定暴露量を研究するものであり、いままでにアフラトキシンに着手している。

- (2) 食品汚染カビ毒の実態調査ならびに生体毒性影響に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

穀類を汚染する主要カビ毒のうち、T-2トキシン(HT-2トキシン)、ゼアラレノン、シトリニンに着目し、わが国に流通する食品中の汚染実態を調査し、暴露評価のデータに資するものである。

- (3) かび毒の毒性評価法およびデトキシケーションに関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

乳幼児にも摂取される可能性あるアフラトキシンM1、ゼアラレノン、デオキシニバレノール、ニバレノール、T-2およびHT-2 toxinの計6種類のかび毒について、自然免疫系への影響を指標にそれら毒性の評価を試みた。

6. 細菌毒素に関する研究

- (1) 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究(厚生労働科学研究費補助金)

セレウス菌、ブドウ球菌およびウエルシュ菌と、それら細菌が産生する毒素について、食品中から直接検出する方法を開発するとともに、食中毒細菌毒素と食中毒についての基礎研究を行った。

7. 原因不明食中毒に関する研究

- (1) 生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒に対する食品衛生上の予防対策(厚生労働科学研究費補助金特別

研究)

近年増加している生鮮魚介類および生鮮食肉を喫食することによる食中毒（有症事例）の原因を、疫学、毒性学、分析化学の分野から検討し、原因物質の一つについて推定し、試験法も開発した。

有機化学部

部 長 奥 田 晴 宏

概 要

有機化学部では医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造と機能、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している。

当部は、厚生労働省所管の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機化学は極めて広い研究分野であるが、その中核は、生体を構成する基本的なユニットである炭素-炭素結合を有する物質の特性あるいはその作用を分子レベルで理解し・記述する研究分野であると解釈される。当部ではその中で、特に生体に影響を与えうる化学物質に焦点を当て、有機化学的研究を実施することが中心的な課題である。

当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、他の研究部門と共同し、本所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、行政支援的な性格の強い業務としては、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22年度は基礎研究分野においても共同研究を広げ、機能生化学部と共同で新たなメディスナルケミストリーに着手した。さらに、医薬安全科学部が研究代表を務める基盤研プロジェクト「メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索に関する研究」に加わり、メタボローム研究に本格的に参入するなど、共同研究を拡大し、新しい研究テーマに取り組む年となった。

さらに、正田主任研究員は、平成23年1月より米国イェール大学 David A. Spiegel 博士の研究室に1年間の予定で留学し、「免疫機能を利用した小分子 HIV 治療薬の開発」研究に従事している。正田主任研究員の活躍に期待したい。

本年度は業務あるいは研究業績欄に記載したように多くの成果を挙げることが出来た。

平成22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、「コンピュータシミュレーションによる化学物質の有害性予測の迅速化・高度化に関する研究（厚生労働省）」、「人工ペプチドによる核内レセプターアンタゴニストの創製（文部科学省）」、「ノンセコステロイド型ビタミンD受容体リガンドの創製（倉田財団）」および「がん細胞に対して選択的にマクロファージ誘導作用を持つ新規がん治療薬の開発（文部科学省）」が、当部研究者を研究代表者として本年度から新たに研究費を獲得し、スタートした。

研究員の受け入れに関しては、昨年度に引き続き宮田直樹博士（名古屋市立大学薬学部教授、前当研究所有機化学部長）、末吉祥子博士及び丹野雅幸博士に客員研究員として研究に参画していただいた。新たに吉川敏一博士（京都府立医科大学学長）にも客員研究員として参画いただいた。

協力研究員として西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部准教授）、田中直子博士（大妻女子大学家政学部教授）が引き続きNMRを利用した研究に従事された。また中西郁夫博士（放射線医学総合研究所研究員）及び治京玉記博士（中村学園講師）がそれぞれ抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究及びペプチド化学に関する研究に従事された。貝沼（岡本）章子博士（東京農業大学応用生物科学部准教授）は、協力研究員としてリンのNMRを用いた生体機能解明のための研究を実施している。西川可穂子博士（防衛医科大学校助教）は遺伝子細胞医薬部と共同でプロテオミクスに関する研究に従事された。

短期海外出張は以下の通りである。

国際会議のための外国出張としては、奥田が平成22年6月13日～17日にタリン（エストニア）で開催された日米EU医薬品規制調和専門家会議（ICH）に出席し、「原薬の開発と製造」に関するガイドライン作成に協力した。また、奥田はWHOの臨時委員としてジュネーブ（スイス）で開催された第50回（平成22年5月18日～20日）、第51回（平成22年11月16日～19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、平成22年7月27～28日にロックビル（米国）で開催された米国薬局方主催、公定書における命名に関する米国薬局方ワークショップに出席し、わが国の医薬品名称の現状を報告した。

国際学会発表のための外国出張としては、栗原室長および出水主任研究員が31st European Peptide Sympo-

sium (平成22年9月, デンマーク) に, 福原室長, 大野主任研究官は, 240th American Chemical Society National Meeting & Exposition (平成22年8月, 米国) に, 奥田, 福原室長, 大野主任研究官, 正田主任研究官および出水主任研究官は, PACIFICHEM2010 (平成22年12月, 米国) に, 研究発表のため出張した。

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

当部職員は, 以下の活動を実施した。

日本薬局方の化学薬品に関して (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 日本薬局方委員として, 各条規格の作成並びに収載品の化学名や構造式の決定作業を実施した。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会の薬局方部会および化粧品・医薬部外品部会, 毒物劇物部会, 毒物劇物調査会の委員として活動に協力した。

国際協力としては, 医薬品規制国際調和活動 (ICH), WHO の医薬品国際一般名称策定事業に協力した。また, 国際厚生事業団 (JICWELS) 必須医薬品製造研究に協力して, アジア諸国の GMP 査察官に対して講義を実施した。

PMDA 専門協議において新医薬品審査および医薬品一般名称 (JAN) の作成に協力した。国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コースに協力し, 講師を務めた。

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) 生体高分子に対して高親和性を有するニトロアクリジン-リシン付加体の強力な DNA 切断活性を明らかにした。
- 2) ベンゾフェノン誘導体を数種類合成して, 蛋白へのラベル化効率を解析し, 光アフィニティープローブとしての有用性について検討を行った。
- 3) フェノール性抗酸化剤のラジカル消去活性の増強を目的として, 酸性および塩基性アミノ酸を導入したカテキン誘導体の設計・合成を行った。
- 4) 薬物代謝酵素を阻害するアンドロスタノールおよびケトコナゾールのアセトアミノフェン誘発肝障害への影響を¹H-NMR によるメタボロミクスによって検討した。
- 5) 新規がん診断・治療薬の開発を目指し, アポトーシス誘導作用を有するガドリニウム誘導体の設計・合成

を行った。

- 6) 固相フッ素化反応の自動化装置の構築を行った。
- 7) 天然アミノ酸, および非天然アミノ酸から構成される人工ペプチドを設計・合成し, さらに有機触媒として利用を検討した。
- 8) 高度に二次構造を制御した人工ペプチドを設計・合成し, 精密構造解析を行った。

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) レスベラトロールとそのメチル誘導体の分子軌道計算を行い, イオン化ポテンシャル及び励起エネルギー等の物理量を求めてラジカル消去活性及びプロオキシダント効果との相関について検討した。
- 2) キノン構造を有する化学物質について, 活性酸素生成機構と DNA に対する酸化的損傷能を明らかにした。さらに構造活性相関について検討を行った。
- 3) “スパイス”に含まれている合成カンナビノイドの一つである JWH-018 の推定代謝物のうち, インドール環が水酸化された代謝物 4 種および, 脱アルキル化された代謝物 4 種の合成を行った。
- 4) 違法ドラッグの活性予測のための QSAR 法の精密化に関する研究を行った。特に, 遺伝的アルゴリズムを用いた解析を行い, 良好な結果を得た。
- 5) シルデナフィル類似物質とホスホジエステラーゼ5 (PDE5) のドッキングスタディを行い無承認医薬品の活性予測を行った。
- 6) データベースの作成, コンフォメーションルサーチ (配座探索) による化学物質の構造の精密化を行った。

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) 天然カテキンの生物活性制御を目的として合成したニンヒドリンとの反応生成物について, ヒトの神経細胞を利用した神経細胞毒性への予防効果を検証した。
- 2) 高分解能核磁気共鳴装置 (NMR) を利用した生理活性ペプチドの品質評価手法を確立する為, その予備実験としてバイオ医薬品 (インスリン) と, その構成アミノ酸について軽水中での測定法を検討した。
- 3) 固体プローブを用いた組織の¹H-NMR 測定法を確立した。さらに, 拡張型心筋症モデルハムスター試料を用いたメタボローム解析を行った結果, 酸化ストレスおよびミトコンドリア機能低下に関わる代謝変動を特徴づけることができた。
- 4) β -セクレターゼ阻害剤の設計と合成を行うとともにその生物活性の評価を行った。
- 5) ビスフェノール型のノンセコ型リガンドの分子設計と合成を行った。
- 6) ビタミン D 受容体をターゲットにし, アンタゴニストリガンドの設計・合成を行い, 阻害活性の評価を

行った。

- 7) コンピュータモデリングを用いたデノボ設計によりノンセコステロイド型ビタミンD受容体リガンドの設計・合成を行い、転写活性の評価を行った。
- 8) リガンドが結合した核内レセプターと相互作用する人工ペプチドの分子設計を行った。

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 高分子タンパク質の新しい品質評価法の開発を目的として、¹H-NMRによる種差の異なるインスリンの構造解析手法を検討した。その結果、3種のインスリン(ヒト, ウシ, ブタ)の単一および混合物の軽水中での¹H-NMRスペクトルを多変量解析することによって、アミノ酸配列の違いを特徴づけることに成功した。

- 2) 原薬の開発及び製造の現状を調査し、Quality by Designの思想で開発された医薬品原薬に関する製品開発レポート実物大模型を作成した。

以上の研究は、今井耕平、筒井真仁、入江博美(芝浦工業大学大学院, 中村朝夫教授), 山縣奈々子(東京農工大学大学院, 長澤和夫教授), 矢吹 悠, 野島萌子(日本大学, 奥 忠武教授), 佐藤容行, 関山笑加(工学院大学, 南雲紳史教授), 竹内由起(東京薬科大学, 井上英史教授)の学部学生あるいは大学院生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

国際学会では、The21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry(京都2010.5), 240th American Chemical Society National Meeting & Exposition(米国2010.8), 31st European Peptide Symposium(デンマーク2010.9), SFRBM's 17th Annual Meeting(米国2010.11), 5th International Peptide Symposium(京都2010.12), PACIFICHEM 2010(米国2010.12), International Symposium on Free Radical Research: Contribution to Medicine(FRCM2011)(京都2011.1); 国内学会では、日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会(京都2010.5), 第6回VD3(ビタミンD3)研究会(東京2010.6), 第63回日本酸化ストレス学会学術集会,(横浜2010.6), 第329回脂溶性ビタミン総合研究委員会(東京2010.9), 第54回日本薬学会関東支部大会(東京2010.10), 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋2010.11), 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム(京都2010.11), 第27回日本薬学会九州支部大会(長崎2010.12), 日本薬学会第131回年会(静岡2011.3)

また論文及び総説・解説の発表としては、Chem. Eur. J., Bioorg. Med. Chem. Lett., Chem. Res. Toxicol., Org. Biomol. Chem., Tetrahedron Lett., Lett. Org. Chem.,

J. Org. Chem., Org. Lett., J. Pept. Sci., Tetrahedron: Asymmetry, PHARM TECH JAPAN, 医薬品研究並びに厚生労働科学研究費補助金報告書, 国立機関等原子力試験研究費成果報告書, 科学研究費補助金報告書等に発表した。

機能生化学部

部長 内藤 幹彦

概要

研究業務として、3つの大課題、細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究、薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究、脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究を中心に行った。

細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究では、細胞死阻害タンパク質の新しい機能を見出し、これらの細胞死阻害タンパク質が細胞周期制御や遺伝子発現制御にも重要な機能を持つ事を明らかにした。また、2種類のリガンドドメインを持つハイブリッド分子(SNIPER)を合成し、標的とするタンパク質を選択的に分解するプロテインノックダウン法についての研究を進めた。

薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究では、引き続き所内の共同研究部との連携により、抗がん剤の応答性に関連する遺伝子の多型解析および機能解析を継続し、新規の薬物動態および有害事象に関わる遺伝子多型を複数同定し、医薬品の安全性評価や個別化医療への応用につながる基盤的情報を提供した。

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、HDL産生膜輸送担体の機能ドメインならびに肝特異的な遺伝子転写制御に新知見を得るとともに、内分泌攪乱物質有機スズがHDL産生を促進する現象とその機序を明らかにし、今後の創薬・安全性評価への応用において重要な研究成果を得ている。

人事面では、平成23年3月1日付けで柴田識人博士が第二室主任研究官として、平成23年3月25日付けで服部隆行博士が第二室主任研究官として採用された。佐井江主任研究官は、平成23年2月1日付けで医薬安全科学部第一室長に配置換えとなった。

研究業績

1. 細胞死・細胞周期制御因子の機能解析と創薬への応用に関する研究

- 1) IAPによる細胞死・細胞周期制御に関する研究で

は、Apollon が Nek2 の分解を制御し、細胞周期の M 期制御に重要な機能を持っていることを明らかにした (一般試験研究費)。

2) 細胞死阻害タンパク質を標的とした分子標的治療薬開発に関する研究では、cIAP1 に結合する MeBS と CRABP2 に結合する All-Trans Retinoic Acid (ATRA) を conjugate したハイブリッド化合物 (SNIPER) を各種合成し、SNIPER が cIAP1 による CRABP2 のユビキチン化とプロテアソームによる分解を引き起こす事を明らかにした (一般試験研究費)。

3) 腸管出血性大腸菌の志賀毒素に関する研究では、毒素による細胞の毒性発現機構とペプチドによる毒性中和を検討する実験系の開発を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

2. 薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用に関する研究

1) 日本人癌患者において、抗がん剤イリノテカンの活性化に関わる *CES1* 遺伝子の構造 (*CES1A1*, *1A2*, *1A1 variant* および偽遺伝子 *1A3*) の詳細を調べ、イリノテカン投与後の CES 活性指標 (活性体及びその代謝物の血中濃度) が活性型 *CES1* 遺伝子の数に相関することを明らかとした (一般試験研究費)。

2) パクリタキセル (PTX) 投与患者において、*ORM* 遺伝子 (*ORM1* および *ORM2*) の多型と血清 AGP 値および PTX 薬物動態との関連を解析し、血清 AGP 値ならび PTX 代謝物の AUC 値と相関する *ORM1* の 5'-上流領域の多型を見出した。この多型による *ORM* 発現影響を調べるため、in vitro 機能解析系の構築を行った (科学研究費補助金 (文部科学省))。

3. 脂質代謝の生体機能制御と創薬・安全性評価への応用に関する研究

1) 抗動脈硬化薬創成に関する基礎研究として HDL 産生に最重要の肝 ABCA1 に関し、新規のヒト肝特異的 mRNA バリエントが量的・機能的に重要な役割を持つことを特異的ノックダウンにより示した。内分泌攪乱物質有機スズが ABCA1 発現上昇を介して HDL 産生を促進する作用を見いだした (政策総薬総合研究事業)。

2) 核内受容体選択的モジュレーター機能発現に関する研究の一環として、サブタイプ選択的 LXR リガンドが、受容体とコアクチベーターとの相互作用誘導を介して機能を発現することを示すと同時に、LXR α /RXR 選択的活性化リガンドを新たに同定した (科学研究費補助金 (文部科学省))。

3) 膜輸送担体の機能ドメインを有した分解産物について、レンチウイルスにより強制的に発現する細胞系を構築し、発現遺伝子の変化について網羅的に解析する

系を確立した (科学研究費補助金 (文部科学省))。

4) ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発の一環としてカーボンナノチューブの気管内投与マウス大動脈血管壁の接着分子発現に及ぼす影響を解析するとともに、培養細胞での炎症性サイトカイン IL-1 β 産生促進作用を見いだした (厚生労働科学研究費補助金)。

代謝生化学部

部長 手島玲子

概要

業務関連物質の代謝生化学的試験及びこれに必要な研究を推進して行くこと、新規に開発されてくる食品に対応できる評価研究を手がけてゆくこと、食品等のアレルギーに関する評価研究を行うことを当部の大きな目標としてかかげているが、平成22年度、当部において、具体的には、以下の5つの課題に従って研究業務を行った。すなわち、(i) 免疫系細胞の機能に関する研究、(ii) 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発、(iii) 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究、(iv) 健康食品の安全性に関する研究、(v) 食物中アレルギー物質に関する研究である。

人事面では、松山大学薬学部、好村守生助教、独立行政法人農研機構食品総合研究所、佐藤里絵研究員を協力研究員として、また、大阪薬科大学薬学部、天野富美夫教授を客員研究員として受け入れた。また、平成22年10月1日より第2室の研究員として、中村公亮博士が採用され、同じく10月1日付けで、中村里香博士を研究助手として採用した。また、創薬基盤推進研究事業 (政策創薬総合研究推進事業) による流動研究員に、小櫃冨未博士が採用された ((財) 日本医学医療交流財団) (5月1日付け)。また、平成23年4月1日付けで、穂山 浩第2室長が、食品添加物部部長に昇任し、同日付で、手島部長が第2室長併任を任ぜられたが、平成23年5月16日付けで、近藤一成主任研究官が、第2室長に昇任した。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、(平成22年10月20日~25日) ILSI-Europe 等による Joint Symposium "Frontiers in Food Allergen Risk Assessment" で日本のアレルギーを含む食品のリスク管理に関する講演を行うためフランス・ニースに出張した。また、2010 国際薬学会/米国薬学会合同会議 (FIP-PSWC/AAPS) (平成22年11月16日~20日) のバイオテクノロジー製品に対する免疫応答のシンポジウムで、遺伝子組換え食品のアレルギー性に関する講演を行うため米国ニューオー

リンズに出張した。穂山 浩室長（平成22年5月8日～5月12日）は第6回食物アレルギー手法ワークショップ（Sixth Workshop on food allergen methodologies）で、日本のアレルギーを含む食品の管理に関する講演を行うため、カナダ・トロントに出張した。中村亮介主任研究官は、2010ヨーロッパアレルギー学会（EAACI）で研究成果発表を行うため、イギリスのロンドン（平成22年6月4日～6月9日）へ出張した。

業務成績

1. 遺伝子組換え食品検査法の外部精度管理のため、複数機関による安全性未承認の害虫抵抗性遺伝子組換えコメ（63Bt コメ、NNBt コメ、CpTI コメ）の定性検査（リアルタイムPCR法）を対象として外部精度管理試験を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。
2. 安全性未承認GM食品監視対策の、緊急時対応として安全性未承認遺伝子組換えパパイヤ（PRSV-YK）検知法の開発を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。
3. 食品表示に関する試験検査のため、安全性審査済の遺伝子組換え大豆スクリーニング定量試験法の妥当性確認，遺伝子組換えトウモロコシLY038系統定量検知法の妥当性確認，遺伝子組換えトウモロコシMIR604系統の定性試験法の確立，遺伝子組換えパパイヤ55-1系統の特異的検知法の開発を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）。
4. アレルギー物質を含む特定原材料に準ずるものの検査法の確立のため，ももおよびりんごアレルギーに対する抗体を作成し，ELISA系を構築するための基礎的検討を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）。
5. 食品等試験検査（アシタバ製品中のフロクマリン類の含有量調査）のため，HPLC及びLC/MSを用いた分析を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。
6. 食品等試験検査（イチヨウ葉エキスを含む健康食品製品中のギンコール酸の含有量実態調査）のため，HPLCを用いた分析を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。
7. 保健医療科学院食品衛生管理コース（平成23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並びにきのこによる食中毒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（平成23年2月）。

8. 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，また，消費者庁の食品表示部会，新開発食品調査部会委員としても協力を行った。また，薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会，生物由来技術部会に協力した。他省庁関係では，食品安全委員会専門調査会（内閣府），農林物資規格調査会（農林水産省），ISO/TC34/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) 遺伝子組換え食品に導入され発現しているタンパク質並びに既存のアレルゲンのアレルギー性評価法に関して，以下の研究を行った。a) 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース（ADFS）のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行い，また，低分子アレルゲンデータベース構築のための情報収集に着手した（厚生労働科学研究費補助金）。b) 環境耐性組換え植物のモデルとして，ジャガイモ線虫RKN（root-knot nematode）抵抗性遺伝子を導入したじゃがいもを用い，プロテオーム解析，アレルゲノーム手法によるアレルゲンの網羅的解析，動物モデルの検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。c) そばの主要アレルゲンのエピトープ部位の同定を行い，エピトープ部位に対する単クローン抗体の作成を行い，ELISAの構築を行った（一般試験研究費）。d) 遺伝子組換え食品に導入されているタンパク質の同時定量を行うため，害虫抵抗性タンパク質3種（Cry1Ab, Cry1Ac, Cry3Bb1）と除草剤耐性タンパク質2種（CP4-EPSPS, PAT）に対する抗体を作成した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「発生・増殖・情報伝達に関する因子並びに分子の安全性・生体影響評価」の一環として，骨代謝系に関する因子の一つとして破骨細胞に発現する細胞骨格タンパク質であるビメンチンの役割について検討し，ビメンチンと細胞接着因子との相互作用が重要であることを示した（特別研究）。
- 3) 特異的IgE抗体を検出するRS-ATL8細胞の応用研究を行い，また，IgG抗体の微量測定を行うための新規IgG高親和性キメラ受容体の分子デザインを行った（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 4) 有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質暴露影響評価手法の確立に関する研究で、有機リン系農薬クロルピリフォスの発達期免疫毒性についてBALB/cマウスを用いて検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 5) 免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発に関する研究で、粘膜免疫異常疾病、骨免疫異常疾病、神経免疫異常疾病を予防・治療する医薬品を開発するために、プロポリスの含有成分等の食品素材から有用な成分の探索を行った。併せてそれらの有効成分の有効性・安全性評価技術の確立を検討した。特に、神経変性疾患を評価する測定系が有用な系として開発された(政策創薬総合研究事業)。

2. 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発

「ナノ物質の経口曝露による免疫系への影響評価手法の開発」において、シリカナノ物質の腸管免疫系に対する免疫増強作用をマウスにて調べ、スクリーニング目的のin vitro測定法について検討した(食品健康影響評価技術研究委託費・内閣府食品安全委員会)。

3. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「第3世代バイオテクノロジー応用食品等の安全性確保に関する研究」(厚生労働科学研究費補助金)で、以下の研究を行った。(a)安全性未審査遺伝子組換えトマト、パパイヤ、魚、コメ等の検知法の確立を検討した。(b)種子エピジェネティクスを利用した新規検知法の開発を試みた。
- 2) 「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」(厚生労働科学研究費補助金)の一環で、非食用バイオテクノロジー応用植物・生物に関する開発の実用化の動向を調査し、検知法の確立を検討した。また、データベースの作成にも着手した。
- 3) 「食品衛生法における遺伝子組換え食品等の表示のあり方に関する研究」(厚生労働科学研究費補助金)の一環で、とうもろこしスタック系統GM食品へ対応した検査体制として一粒試験法の確立と検証を行い、一次スクリーニング用の試験法の定量性の妥当性確認を行った。また、各国の組換え食品の表示について調査を行い、表示のあり方についての検討を行った。また、2009年度産の不分別とうもろこしにつき一粒試験法を用いて、実態調査を行った。

4. 健康食品の安全性に関する研究

- 1) 「健康食品による健康被害防止のための研究」の一環として、天然植物をもちいた健康食品について、産地、年度別の成分変化をHPLC及びLC/MSを用いて検討を行った。また、インビトロ細胞培養系で毒性評

価を行った(一般試験研究費)。

- 2) 「特異な脂肪酸の神経細胞のプログラム細胞死に関する研究」においてキノコ由来の特異な脂肪酸の神経細胞死の作用機構について検討し、これまでのアポトーシスに関連する分子群の多くが関与しないで、ネクロトーシスに関連する分子の関与が示唆された。(科学研究費補助金(文部科学省))

5. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「食物アレルギーの疾患の発症要因の解明および耐性化に関する研究」の一環として、以下の研究を行った(厚生労働科学研究費補助金)。(a)トランスジェニックマウスを用いてベータカロテンの食物アレルギー感作抑制を検討し、パイエル板や腸間膜リンパ節に特徴的なT細胞が増加していることが明らかになった。(b)魚卵及びももの抗原解析を行い、アレルギーの発症予防に関して検討した。
- 2) 「科学的知見に基づく食物アレルギー患者の安全管理とQOL向上に関する研究」の一環として、以下の研究を行った。(a)アレルギー物質を含む食品である、キウイフルーツ、バナナ等の果実類の検査法開発、及び現行の特定原材料検査法の抽出液及び標準品の改良について検討を行った。(b)アレルギー物質を含む食品の迅速・簡便な定量的検知法の開発について検討を行った。(c)症例数の増加等のため今後対応が必要となる可能性の高い食物アレルゲンとして、ゴマタンパク質とアレルギー患者血清との反応性等に関する解析を行った。
- 3) 「医薬品添加剤等の安全性確保に関する研究」の一環として、医薬品及び化粧品等に含有されるアレルギー物質を含む食品に由来する添加剤等に関する調査研究を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

RI 管理業務

平成22年度放射線業務従事者93名、取扱等業務従事者14名の登録があった。また、平成23年3月11日の東日本大震災の発生後の福島原子力発電所の事故に伴い、測定機器の整備、外部からの問い合わせへの対応、食品安全委員会での食品の放射性物質の暫定基準値の妥当性に関する議論に参画した。

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

のために、これら医薬品、食品、化学物質に関わる安全性情報の科学的、体系的な情報の収集、解析・評価及び提供とこれらに関わる研究業務を行っている。平成22年の業務としては、前年度に引き続き、医薬品及び食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「医薬品安全性情報」、「食品安全情報」として定期的に発行するとともに Web において広く一般に提供した。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。また、図書室の業務として、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、22年4月1日田邊思帆理主任研究官が遺伝子細胞医薬部より安全情報部に配置転換になり、23年4月1日に企画調整主幹付併任になった。海外出張は、森川部長が、第25回国際薬剤学会(米国・プロビデンス、平成21年8月14日～21日)に参加し情報を得ると共に意見交換を行った。青木主任研究官は、米国・コロラドで開催されたコ克蘭・キャンベル共同研究合同コロキウム(平成22年10月18日～22日)に参加し、医薬品の安全性評価に関する情報交換を行った。窪田室長は、米国・アトランタで開催された第7回胃腸炎疾患被害実態研究国際協力会議および新興感染症に関する国際集会2010(ICEID2010)(平成22年7月9日～16日)に参加し、胃腸炎疾患被害実態研究に関する情報交換を行った。登田主任研究官は、スペイン・バルセロナで開催された第12回国際トキシコロジー学会(平成22年7月19日～23日)に参加し、食品中化学物質の毒性に関する情報を得ると共に意見交換を行った。森田室長は、国際化学物質安全性カード(ICSC)の原案検討会議(ドイツ・サントオグスチン、平成22年5月3日～7日；カナダ・モントリオール、平成22年11月8日～12日)、第19回及び第20回国連GHS専門家小委員会(スイス・ジュネーブ、平成22年6月30日～7月2日及び平成22年12月7日～9日)に出席した。また、スペイン・バルセロナで開催された第12回国際トキシコロジー学会(平成22年7月19日～23日)に参加し、*in silico* 毒性評価法について議論するとともにその進捗について情報を得た。また、英国・ハンチンドンで開催されたコメットアッセイバリデーション運営委員会第8回会議(平成23年2月7日～9日)に出席し、本試験法のOECDテストガイドライン化に向け、国際バリデーション試験の結果評価や今後の方針を議論した。

業務業績

1. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる

最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「医薬品安全性情報」として隔週で行政、国立病院などの関連部署に配信した。また研究所のWebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。また海外の医学系学術雑誌から医薬品の副作用に関する論文を収集して検討し、重要な安全性情報については行政などの関連部署に背景情報や関連データを含めた詳細な情報提供を行った。

2. 食品の安全性情報に関する業務

食品の安全性に関わる国際機関(WHO、FAO、コーデックス委員会、IARC等)や各国担当機関(EUのDG-SANCOやEFSA、米国FDA、英国FSA、カナダ保健省、その他)の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」(隔週刊)を定期的に発行した。また、国内外で新たに生じた食品安全上の課題について詳細な調査を行い、行政のリスク管理に反映させると共に、関連機関における情報共有をはかった。「食品の安全性に関する情報」Webサイトを作成し、調査した情報を提供した。

3. 化学物質の安全性に関する国際協力

1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)の作成

本邦で作成した4物質(クロロファシノン、エチオフェンカルブ、メカルバム、ダイファシノン)を含む79物質のICSC英語原案を最終化するとともに翻訳し、Webサイトで提供した。ドイツ・サントオグスチン(平成22年5月)ならびにカナダ・モントリオール(平成22年11月)でのICSC原案検討会議に森田室長が出席し、最終検討を行った。

2) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム(GHS)への対応

スイスのジュネーブで開催された第19回(平成22年7月)および第20回国連GHS専門家小委員会(平成22年12月)に森田室長が出席し、諸問題について協議した。また、253の労働安全衛生法関連化学物質のGHS分類を支援した。

3) 国際的化学物質評価文書の翻訳

5件のEUリスク評価書(n-ペンタン、エデト酸、アニリン、ムスクキシレン、アルカン類)および4件のNTP-CERHRモノグラフ(アンフェタミン、フタル酸ジisonニル、フタル酸ジ-n-ヘキシル、フタル酸ジ-n-オクチル)の主要部分の翻訳を行い、Webサイトに掲載した。

4. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌については前年に引き続き購入することとし、単行本53冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は132タイトル、管理している単行本は13,855冊となっ

た。文献の相互貸借事業に関しては、外部から125件の依頼を受け、外部へ761件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

電子ジャーナルを前年に引き続き導入した。また、有料 Web 情報検索ツール 1 件を新規に追加し、計 4 件となった。

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22年、第128号)の作成と配布に関し、当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

研究業績

1. 医薬品の安全性に関する研究

1) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

医薬品の安全性に関する海外公的機関の最新の勧告、規制情報等について、根拠となった公表文献等を収集・検討し、情報提供した(27号発行、総ページ数624ページ)。本年度特に問題とされた安全情報としては、糖尿病薬ロシグリタゾンの重篤な心血管リスクに関する各規制機関の対応(使用制限や市場撤退)、抗癌剤アバスチン(迅速承認制度による承認済み)に関する乳癌の適応削除の勧告、OTC コデイン咳止め薬に関する有効性のエビデンス欠如による使用制限、ビスホスホネート系薬の長期使用に関連した非定型骨折リスクのエビデンスと注意喚起などがあった。また、妊娠初期の使用による先天異常のリスクに関して、バルプロ酸単剤、カルバマゼピン単剤、抗ウイルス薬、プロトンポンプ阻害薬などについて調査を行い情報提供を行った(一般試験研究費)。

2) 大規模副作用症例データベースの解析に関する研究

現在、世界で唯一公開されている米国 FDA の大規模副作用報告データベース Adverse Event Reporting System 13年分(1997年～2010年 4 thQTR 約410万件；3,073,340症例)を用いて、抗精神病薬における糖尿病、悪性症候群、抗 HIV 薬における乳酸アシドーシス、リボジストロフィー、抗てんかん薬における SJS などの事例を用いて、複数の薬剤使用が報告される市販後副作用報告データから各薬剤の副作用を解析する方法を検討した。階層ベイズモデルを用いた解析により併用データから各薬剤の副作用を解析できることを示し、ベイズ推定を用いた解析が、従来は解析が不可能であった薬剤の併用など複数の要因を含むデータの解析を可能にし、医薬品の安全性確保に役立つことを示した。また、日本のレセプトデータを用いた解析として、高齢者における抗精神病薬の使用に関する調査を行った(一般試験研究費)。

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、検討した(例：ハイチのコレラアウトブレイク等)。加えて、食品添加物データベース及び Web サイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また「口蹄疫関連情報」Web サイトを作成し、適宜情報提供を行った(一般試験研究費)。

2) 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

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およびレセプトからのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 食中毒関連情報調査

食中毒事件調査結果詳報データベースから食中毒調査支援システム(NESFD)データベースへのデータ移行作業を行い、更新および新規データの入力を行った。また過去の「食品安全情報」全てをデータベースへ入力すると共に新しい情報を継続して入力した。また、食中毒関連のメディア情報を収集し、関係者に毎日配信すると共に NESFD データベースへの入力を行った(食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課)。

4) 食品中の自然毒のリスク管理に関する研究

わが国で平成元年～22年に発生した自然毒による食中毒事例について傾向を調査・分析した。また都道府県等の食品衛生担当部局(計136カ所)を対象に、食品中の自然毒に関するリスク管理の現状を把握するためのアンケート調査を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。

5) 食品衛生監視員による食品衛生監視手法の高度化に関する研究

食品中に含まれる揮発性有機化合物のデータを各種文献から収集した(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 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

残留農薬や動物用医薬品についての諸外国でのモニタリング状況を調査し、モニタリング検査の対象に含まれていない農薬等を抽出した(食品等試験検査費、

医薬食品局食品安全部監視安全課)。

7) 体細胞クローン牛・豚に由来する食品の安全性に関する文献調査

体細胞クローン動物とその子孫由来食品について、食品としての安全性に関する文献を調査し、報告を行った(食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課)。

8) 魚類中に含まれるヒスタミンに関する調査

米国における魚類中のヒスタミンに関する規制の科学的根拠及び平成20年以降に国内で発生したヒスタミン食中毒事例の原因について調査を行った(食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課)。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 化学物質管理における世界戦略へ対応するための法規制等基盤整備に関する調査研究

国連 GHS 分類において試験結果の妥当性評価の鍵となる17件の OECD 毒性試験ガイドラインを翻訳し、既翻訳の51件とともに Web サイトに掲載した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 国際協調により公的な試験法を確立するための手続に関する研究

Bhas42細胞形質転換試験のバリデーション試験で用いる被験物質を目的、背景情報、発がん性、既存の標準的遺伝毒性試験結果、特性(物性および化学物質クラス)ならびに入手可能性から検討し、計16物質を選択した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査研究

国連危険物輸送勧告において Class 6.1(毒物)あるいは Class 8(腐食性物質)に分類され、100トン以上の製造及び輸入量がある *o*-アミノフェノール、亜リン酸、オルトケイ酸テトラメチル、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル、2-(ジエチルアミノ)エタノール、1,1-ジメチルヒドラジンおよびメタバナジン酸アンモン、ならびに薬事法の指定薬物の2-(メチルアミノ)-1-(4-メチルフエニル)プロパン-1-オン及びその塩類(通称:4-メチルメトカチノン、メフェドロン、4-MMC)の8物質について、物性、急性毒性、刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し、毒劇物指定に係る評価原案を提供した(医薬品審査等業務庁費)。

4) 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究

米国による急性曝露ガイドラインレベル(AEGL)が最終化されている60物質についてリストならびに AEGL 一覧を作成するとともに、概要版翻訳文書を作成継続している。また、毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った(医薬品審査等業務庁費)。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

当部では、医薬品の適正使用に資することを目標に、医薬品の安全性に関する情報の解析及び評価、医薬品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品の安全性の確保に関する研究を行っている。医薬品の安全性に対する国民の関心の高まりと共に、副作用の実態を明らかにし、その発症を予測・回避しうような知見を明らかにすること、さらにその知見に基づいた安全な投薬法の開発や行政施策への反映は、今後ますます社会的な要請が大きくなっていくものと考えられる。当部でも、患者臨床試料を対象にしたゲノミクス・メタボロミクス解析など、常に最先端の技術・方法を用いて医薬品の安全性に関する調査・研究を行い、患者がより安心して医薬品を使用できるよう、業務に邁進している。

副作用の原因は、医薬品自体の要因と服薬する患者側の要因とに分類できる。これまでは抗がん剤の副作用および3種の重篤副作用に関し、患者臨床試料のゲノム解析など患者側の要因を探索する研究を主として遂行してきた。世界的な研究の進展および行政上の必要性もあり、本分野の研究を中心に行うことは変わらないが、平成22年度からは医薬品による免疫学的副作用に関する *in vitro* の解析という医薬品自体と患者側の両方の要因を解析しうる研究を開始した。重症薬疹や薬物性肝障害など、発症予測が難しい重篤副作用には免疫系が関与するものが多く、*in vitro* と患者 (*in vivo*) の解析という異なるアプローチで研究を行うことにより、これら副作用の本態に迫り、将来の副作用予測につなげることできると考えている。

人事面では、平成23年2月1日付けで第一室長として佐井君江博士を機能生化学部より迎えた。また同年3月1日付けで、秋田大学バイオサイエンス教育・研究センター助教の中西広樹博士が協力研究員として認められ、共同で脂質メタボローム解析を行うこととなった。さらに当部の発足以来、医薬品の安全性に関するファーマコゲノミクス解析、電子医療情報を用いた副作用の情報学的解析、日中韓の薬物動態学的データにおける民族的要因に関する研究等に多くの業績をあげた頭金正博第二室長が平成23年3月31日付けで退官し、同年4月1日付けで名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野の教授に就任した。頭金教授は、同日付けで当部の客員研究員となり、今後も共同研究を行っていくこととなった。なお後任として前川京子主任研究員が同年5月16日付けで第二室長に昇任した。

海外出張は以下の通りである。頭金正博第二室長は日中韓局長級会合及びAPEC-MRCTワークショップで発表するため韓国に出張した(平成22年9月)。齋藤嘉朗部長、鹿庭なほ子研究員は、重篤副作用症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、本省医薬食品局安全対策課の石黒係長と韓国・台湾に出張した(平成23年2月)。

業務成績

1. 生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会

表記委員会に参加し、昨年に引き続いて「皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び同Q&Aのパブリック・コメントに対する対処について検討した。また、「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」、「含量が異なる経口固形製剤のための生物学的同等性試験ガイドライン」、「経口固形製剤処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」、及び、これらガイドラインのQ&Aの改訂について検討を行った。ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループでは、イトラコナゾール製剤及び吸着炭製剤の品質確保に関する検討を行った。

2. 内閣府食品安全委員会

添加物専門調査会及び動物用医薬品専門調査会、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループに出席し、食品のリスク評価を行った。

3. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し、有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った。

4. OECD Toxicokinetics 試験ガイドライン (TG417) の改訂

表記改訂作業に専門委員として参加し、改訂ガイドラインは平成22年7月22日付けで発出された。

研究業績

1. 医薬品の安全性情報の解析に関する研究

a) 有害事象の発症に関連した患者背景因子に関する疫学的解析

国立がん研究センター中央病院の電子カルテより、カペシタピンの実診療における診療情報及び有害事象情報を収集し、手足症候群発現と患者背景因子との関係または治療効果との関係を検討した。

b) 病院情報システムを用いた医薬品の使用実態と副作用の発生状況に関する調査・研究(医薬品使用実態調査・安全対策推進事業)

昨年度構築した処方データならび臨床検査値データを利用した、スタチン系高脂血症治療薬による筋障害

発症症例の検出アルゴリズムについて、その有用性を検証するためのスキームを構築し、実際の病院情報システムデータを用いて検証解析を開始した。また、同様に処方データならび検査値データを利用した薬物性肝障害の検出アルゴリズムの構築ならびにその評価法を考案した。

c) 重篤副作用発症と関連する遺伝子多型探索研究における症例集積方法の改良及び遺伝子マーカーの民族差の検討(遺伝子多型探索調査事業)

重篤副作用の遺伝子多型探索を行っている韓国のファーマコゲノミクス研究ネットワーク(ソウル国立大学)および台湾のアカデミア・シニカおよびチャングン記念病院を訪問し、症例の集積方法および重篤副作用マーカー探索研究の進展について調査した。

2. 医薬品の安全性に関するゲノム/メタボローム薬剤疫学的研究

a) 日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究

東アジア諸民族での既存の薬物動態データを調査し、民族差が認められたモキシフロキサシン、シンバスタチン、メロキシカムを対象に日中韓米で薬物動態試験を実施し、東アジア諸民族間での薬物動態特性を厳密に比較すると同時に、民族差が生じた要因を検討した。

b) 甲状腺ホルモン受容体(TR)を介したヒトMDR1遺伝子の発現誘導機構

MDR1遺伝子によってコードされる薬物トランスポーター、P-糖蛋白質は、薬物体内動態に深く関与しており、その発現変動は薬効や副作用の現れ方に大きな影響を与えると考えられる。本研究では、核内受容体TR、VDR、PXR、CAR等を介したMDR1の発現誘導機構を解析しており、昨年度に引き続きTRによるMDR1の発現誘導機構を解析した。MDR1上流の新規発現制御領域に結合する核タンパクの磁気ビーズを用いたDNAアフィニティー精製法による精製を行った。

c) 重症薬疹発症に関連する遺伝子マーカーの探索

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹(ステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死(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る。その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で、ケース・コントロール研究を継続した。症例の集積を行うと共に、HLAのタイピング及びDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子多型解析を行った。カルバマゼピンによるSJS/TENに関しては、台湾の漢民族において遺伝

子マーカーであると報告された *HLA-B*1502* は引き続き見出されなかったものの、*HLA-B*1502* と同一のセロタイプ *HLA-B*75* に属する *HLA-B*1511* との間にオッズ比10以上で強い関連が認められた。一方、アロプリノールによる SJS/TEN では、引き続き、台湾の漢民族において遺伝子マーカーであると報告された *HLA-B*5801* との関連が確認された。また、1000人の健常人を対照群として、100万種類の多型を搭載した DNA マイクロアレイを使用して網羅的遺伝子多型関連解析の結果、*HLA-B*5801* と完全に連鎖する一塩基多型 (SNP) を検出した。本 SNP のスクリーニング法を開発することにより、アロプリノール誘因性重症薬疹防止のための安価な遺伝子検査法の確立の可能性が示唆された。

d) 薬物性肝障害に関連する遺伝子マーカーの探索

薬物性肝障害は広範な医薬品が原因となり発症する副作用の一つであり、重篤化する場合も多く、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている。昨年度に引き続き、肝臓を専門とする医師の協力を得て、症例集積を継続した。これまでに約52症例を集積した。

e) 横紋筋融解症に関連する遺伝子マーカーの探索

横紋筋融解症は、スタチンをはじめとする広範な医薬品が原因と成り得る重篤副作用であり、クレアチンキナーゼ値の上昇、筋肉痛や脱力感、さらにはミオグロビン尿と呼ばれる赤褐色の尿が出る事が知られている。発症機序が不明であること、さらには腎臓透析に至る場合があることなどから、医薬品の適正使用上、重大な問題となっている。厚労省安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力の下、全国から副作用症例を集積するシステムにより、これまでに28症例を収集した。

f) 抗うつ薬 SSRI (serotonin selective reuptake inhibitor) の薬剤応答性の指標となる遺伝子マーカーの探索

うつ病の薬物療法において、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) および SNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor) は第一選択薬とされているが、その薬物応答性には個人差が有り、その原因としては遺伝的要因が想定されている。そこで本研究では、未知の原因遺伝子の同定が可能な全ゲノム関連解析の手法を用いて、SSRI/SNRI の薬物応答性を予測するための遺伝子マーカーの探索を行っている。本年度は、SSRI/SNRI による副作用として近年問題となっている性機能障害について、201名の SSRI/SNRI 服用コホートサンプル (このうち36名が性機能障害発症者) について解析を行った。その結果、第14番染色体14q21.3領域にある同一遺伝子上の SNPs

と SSRI/SNRI 誘因性の性機能障害との間に強い関連性が認められた。

g) 日本人がん患者におけるゲムシタピンの薬物動態解析及び関連遺伝子多型解析

ゲムシタピンの単剤投与を受けたステージ IV の肺癌患者73名 (First study) を対象に生存解析を行い、肺癌の進行度を表す指標の他に、ゲムシタピンの解毒代謝酵素 CDA の活性と関連する PK パラメータや遺伝子多型、血漿中 CDA 活性が生存期間と関連することが明らかになった。血漿中 CDA 活性が低いと生存期間が延長することは、First study とは別個のゲムシタピンの単剤投与を受けたステージ IV の肺癌患者98名 (Second study) を対象にした検討においても確認された。

h) 日本人がん患者におけるオキサリプラチンの薬理ゲノム学的解析

昨年度に引き続き、オキサリプラチン服用患者のゲノム DNA を用いて、未解析の遺伝子に関し、シーケンシング及びタイピングによる多型解析・ハプロタイプ解析を行った。国立がん研究センターより、一部の患者臨床情報を受領した。

i) パクリタキセル・カルボプラチン併用投与患者のメタボロミクス解析

継続してパクリタキセル・カルボプラチン併用投与患者血漿を用いたメタボローム解析を行い、結果のまとめを行った。

j) その他の抗がん剤の薬理ゲノム学研究

イリノテカン、パクリタキセル、5-FU、セツキシマブ投与検体に関しても、遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した。また網羅的な遺伝子多型解析結果と有効性及び副作用発現との関連について解析した。

k) メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索および薬剤応答性に関する研究

6カ所のナショナルセンター及び慶應義塾大学との共同研究として、死亡率が高い、または国民罹患率が高く経済的な損失をもたらしている主要11疾患を対象に、生体内代謝物質の総体であるメタボロームの解析を行い、症状等の表現形質発現に直結する生体内代謝物変動を指標に、新規の創薬標的・診断マーカー候補および薬剤反応性マーカー候補となる代謝物・代謝経路を同定する。今年度は脂質の網羅的同定・定量系を確立し、さらに拡張型心筋症モデルハムスターの心筋組織を用いて、発症と関連する代謝物の同定を行った。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

a) 遺伝子多型の機能解析及びタイピング法の開発

薬物—薬物相互作用における多型の影響を評価するため、CYP3A4の2種の遺伝子多型に関し、ミダゾラム1'位水酸化活性に対する数種の薬剤の阻害効果を解析した。またグルタチオンS-転移酵素のハプロタイプタグ多型に関し、迅速タイピング系を開発した。

b) CYP2C9の構造—活性相関に関する研究

CYP2C9の3種の遺伝子多型に関し、グリブドを基質として活性測定を行った。また、2種の多型に関し、大腸菌を用いた大量発現のためのベクターを構築した。

c) 酸性糖タンパク質の遺伝子多型同定と機能解析

パクリタキセル (PTX) 投与患者において、血清AGP値ならびにPTX薬物動態と相関するORM遺伝子上流領域における多型を見出した。また、この多型による発現影響を調べるためのin vitro解析系の構築を開始した。

d) バイオ医薬品の免疫学的副作用の評価技術の開発に関する調査・研究

抗体医薬品の免疫原性およびインフュージョン反応等の免疫学的副作用の評価試験系を作成するためのガイドライン調査およびヒト血液細胞等を用いたインビトロ試験法開発に関する基盤的調査・研究を行った。

e) 医薬品(候補化合物)の新規in vitro感作性試験法の開発

ヒト培養細胞を用いてアレルギー陽性化合物の感作性検出に関する種々の検討を行った。皮膚感作性試験法であるhuman Cell Line Activation Test(h-CLAT)が医薬品に対して適用可能かどうか検討する目的で、アレルゲン性のあることが知られているペニシリン類であるアンピシリンおよびペニシラミンを用いてh-CLATを行った。その結果、いずれも陽性判定を得た。また、h-CLATにおいてミエロペルオキシダーゼ(MPO)で代謝される医薬品への適用を目指して、MPOを安定的に発現する新規THP-1細胞株を遺伝子導入により樹立した。

f) ヒトiPS細胞による安全性評価系の開発

本研究では、医薬品(候補化合物)の安全性評価にiPS細胞を活用するために、iPS細胞の特性を解析し、細胞の状態を的確に把握するための指標を策定し、細胞の状態や変化を簡便に測定するための基盤情報・技術の確立を目指す。iPS細胞の肝細胞への分化誘導に伴う細胞形態変化、網羅的遺伝子発現プロファイル、薬物代謝酵素活性や酵素誘導に関して解析し、分化評価手法としての有用性が確認された。また、iPS細胞株およびiPS細胞樹立予定株の遺伝的バックグラウンドの一部を8遺伝子(CYP2D6, CYP3A7, SLC01B1, SLC22A2, ABCB11, ABCC1, ABCC

4, ABCB1)中の21多型に関して解析した。その結果、CYP2D6, SLC22A2, ABCB11, ABCB1に関しては各細胞株いずれも活性に影響を及ぼす可能性のある多型を有していることが判明した。

g) フラグメント分子軌道法によるタンパク質—医薬品相互作用解析手法を用いた重篤副作用発症機構の解明
重症薬疹発症の機序を解明するため、特定のHLA分子と原因医薬品との相互作用親和性に関する研究を開始した。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する研究

a) イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発

文部科学省「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトでフラグメント分子軌道法に基づいたバイオ分子相互作用シミュレーターの研究開発を行った。

b) 所内基盤ネットワークシステムの維持管理

平成19年度に構築した、国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク(NIHS-NET)システムの維持管理を行った。また、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。

5. その他の研究

a) 周産期母子の薬物治療の安全性(妊娠と薬情報センター事業における授乳と薬関連の業務)

授乳婦に対する薬物療法の安全性に関するエビ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している。平成22年度は、引き続き、成育医療センターよりエチゾラム及びロキソプロフェンを服用した授乳婦の血液と母乳及びその新生児の血液試料を受け入れた。エチゾラム及びロキソプロフェンの分析法を確立するとともに、これまでに集積した5組の母子のエチゾラムの試料及び4組の母子のロキソプロフェンの試料の測定を行った。エチゾラムのRID(relative infant dose)は平均3.16%、ロキソプロフェンのRIDは1%以下とともに低く、母乳を通じて薬物が新生児に摂取される量は少ないと考えられた。また、このことは、これらの薬物の新生児における血中濃度が低かったことから確認された。

安全性生物試験研究センター

センター長 西川 秋 佳

試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連(麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等をも含む関連物質の安全性評価とGLPの審査業務)、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、および、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価(リスク・アセスメント)と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関連する諸課題への対応業務によって構成されている。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当部門の事前審査等に、過去7年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPの審査は、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで審査が進んでおり、医薬品のGLPで調査成績が向上していることと相俟って、医療機器GLPについても次第に普及が進んでいる。医薬品の安全性にかかる研究業務としては、西川安全センター長を研究代表者とした「小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施方法及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究」によって、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン(案)」及び「治験対象医薬品のヒト初回投与試験のリスクの低減に関するガイダンス(案)」が作成された。平成23年度においても、研究が継続され、当該ガイドライン及びガイダンスの解説書作成にあたることになっている。

食品・食品添加物関連では、恒例となった第8回食品安全フォーラムが河村食品添加物部長を世話人として「食品中の化学物質とリスク」を巡る関連のトピックが取り上げられ、11月22日に長井記念ホールで開催された。なお、平成23年度の第9回食品安全フォーラムは、西川安全センター長を世話人として開催される。また食品・食品添加物の安全性評価については、本年度は国際汎用香料(イソキノリン、ビタミンU、ピロール)、既存添加物(キダチアロエ抽出物、クワ抽出物、カワラヨモギ抽出物、プロポリス抽出物)、指定添加物(過硫酸アンモニウム、チアミンラウリル硫酸塩、パラオキシ安息香酸ブチル、メチルヘスペリジン、食用赤色40号、食用赤色102号)及び健康食品(ミルラ)の評価が行われた。消除品目をのぞく品目については、引き続き報告書の作成が進んでいる。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は、食品安全委員会の所掌に移行したが、当

安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。また、JECFA/JMPR関連の国際調整会議への当センター専門家の貢献は、高く評価されている。その他、食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用いられる非食農薬の安全性評価業務は、環境省の所掌として別途審査が行われており、引き続き当安全センターの専門家が協力して進められている。

生活化学物質関連では、平成15年4月より行われている経産・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価は、分解性・蓄積性、スクリーニング毒性試験、および遺伝毒性にかかる(Q)SARのデータの試行的提示などを含めて、順調に進行している。平成20年度中に見直し作業が行われた化審法の改訂に引き続き、同ガイドラインおよび生殖発生関係のガイドラインが改訂された。ナノマテリアルの安全性評価については、総合評価研究室、毒性部及び病理部にて本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続き進行中である。なお、トキシコゲノミクス関連では、世界最大規模のトキシコゲノミクスデータベースが平成23年2月25日から基盤研ホームページより公開され、基盤研主催の第2期発表会が2月28日、長井記念ホールにて開催された。

調査業務としては、種々の国際機関(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS, ICCR, いわゆるVAM組織の活動、等)での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメント業務が行われている。WHO/IPCSによる遺伝毒性評価手法の国際標準化に関する会議へも、当センターから専門家が対応している。また、宇宙航空研究開発機構(JAXA)が仲介する宇宙空間に打ち上げて実験される物質の安全性に関する文書評価(助言)については、昨年度より安全センターの非公式所掌業務として受け入れ、協力している。

業務活動総括

当・安全センターの試験・研究・調査の各業務の目的は一言にしていえば、種々の化学物質の安全性評価である。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改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って毒性オミクス担当室の活動が進むなど日々新たな進展が展開している。

なお、当所の府中市への移転・移築については、平成26年度竣工の目途で府中市への折衝や移転計画が進行中であったが、当所の移転地域の北部分の国家公務員宿舎の建設計画が凍結となったことに伴って、待機状態が続いている。

人事と研究交流等の行事

最後に安全センターの人事では、小川久美子病理部長が平成22年12月1日付けにて就任した。平成23年5月末現在の当センターの構成は、室数が平成17年10月の薬理部の新規試験法評価(JaCVAM)室の1増、および平成18年10月の毒性部における毒性オミクス室の1増、他方平成16年4月の変異遺伝部細胞バンクの基盤研への移行に伴う1減以来増減はなく、4部、1省令室、16室となっている。5月末現在、センター長1、部長4、省令室長1、室長16、主任研究官17、研究員10(再任用を含む)、動物飼育長1(再任用)で、客員研究員16名を合わせると66名である。加えて、協力・流動研究員14、研究生・実習生15および技術・事務補助員32名の他、10名の短時間勤務職員等が在籍しており、総計は137名である。安全センターは、平成15年前後の人事の凍結が解除され徐々に欠員の補充がなされつつあり、18年中半以降は16室体制となっているが、変異遺伝部の1室減の回復や毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室のさらなる増員などに課題を残しており、引き続いてセンターの希求する将来へ向けてこれらの実現が期待されている。なお、次年度より、JaCVAMの体制を強化するため、安全センター全体が運営委員会に主体的に参画することが決定されている。

研究交流等の招聘事業としては、本年度は、6月28日に米国ミネソタ大学のMingyao Wang博士を迎え、セミナーを開催した。また、10月5日には米国NIEHSでICCVAM事務局を担当しているWilliam Stokes博士、10月7日にはILSI/HESIの事務局長のMichael Holsapple博士が来所し、安全センターの部長等と懇談した。

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會等に対して、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、本年度センター長は、スペインのバルセロナ市で開催された第12回国際トキシコロジー学会(7/19~23)に発表者として出席したほか、ハンガリーのブダペスト市で開催された第8回欧州毒性病理学会(9/28~10/1)及び米国ワシントンDCで開催された第50回米国トキシコロジー学会(3/6~10)に出席し、それぞれ安全センターの学術研究活動の一部を発信した。また、中国薬品生物製品検定所設立60周年記念式典(9/26)に西島所長及び本間変異遺伝部室長とともに参列し、引き続いて開催された中国薬品生物製品検定所とILSI/HESIとの合同ワークショップにも参加した。

毒性部

部長 菅野 純

概要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、一般化学物質(毒物・劇物)、農薬、殺虫剤、家庭用品、容器包装等の生活関連化学物質、食品や食品添加物などに加え、実験動物の開発と飼育管理、これらに必要な各種の研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、並びに必要な毒性試験法開発研究、等であり、これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究を加えて、センター内はもとより、所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと、これらを遂行している。平成18年10月1日付けにて、毒性部第五室(所掌:先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的試験及びこの研究に関すること)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、化学物質の複合暴露の分子応答解析研究、シックハウス症候群レベルの吸入暴露による中枢神経影響の解析、子ども問題への再着手など、新旧の問題への新規対応支援を実施している。他方、乱用薬物研究は研究所の方針により平成21年度で終了することとなった。

人事面では、平成22年9月1日付けで大久保佑亮博士を研究員として迎え、第3室に加わった。平成22年10月1日付けにて、堀井郁夫博士(昭和大学薬学部客員教授)を毒性部客員研究員として受入れ、研究指導を仰ぐこととなった。平成23年3月31日付けで、関田清司動物管理室長が定年退職した(尚、後任に小川幸男第1室長が翌4月1日付けで就任した。また、高橋 雄主任研究員が第4室長に昇任し、併せて、相崎健一第2室長が第1室長に、平林容子第4室長が第2室長に異動した)。また、斎藤 実研究員(再任用短時間勤務職員)が平成23年3月31日付けにて、安東朋子研究補助員が平成22年6月30日付けにて、松坂俊輔研究補助員が平成23年2月28日付けにて退職した。

業務関連での海外出張では、菅野 純毒性部長が、OECD/EDTAの内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する第一回アドバイザーグループ会合(5月16日~19日、フランス・パリ)への出席、第12回国際トキシコロジー学会における国際トキシコロジー連盟運営委員会への出席と研究成果の発表(7月17日~7月25日、スペイン・バルセロナ)、第11回国際システムバイオロジー

学会への出席と研究成果の発表（10月9日～15日，英国・エジンバラ），第50回米国トキシコロジー学会学術年会（3月3日～11日，米国・ワシントンD.C.）における研究成果の発表を行い，同時開催の国際トキシコロジー学会連合運営委員会（現在，同副会長）へ出席した。

平林容子第4室長が，日米欧の医薬品に関する規制の国際協調タリン会議（6月5日～12日，エストニア・タリン），第12回国際トキシコロジー学会（7月18日～24日，スペイン・バルセロナ），幹細胞に関するキーストンシンポジウム（1月29日～2月6日，米国・サンタフェ），第50回米国トキシコロジー学会（3月5日～13日，米国・ワシントンD.C.）への出席と発表を行った。

安彦行人主任研究官が，コールドスプリングハーバー研究所学術会議（10月26日～31日，米国・ローレル・ホロー），キーストン学術集会（2月27日～3月4日，米国・タホ市）への出席と発表を行った。

五十嵐勝秀主任研究官が，第50回米国トキシコロジー学会（3月6日～10日，米国・ワシントンD.C.）に日本トキシコロジー学会からの依頼（教育講演準備）を受けて出席した。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ，毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの実用化の最終段階として，平成21年度より「化学物質の有害性評価手法の迅速化，高度化に関する研究－網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為のインフォマティクス技術開発－」（厚生労働科学研究費補助金）を実施しているが，本研究により新たに開発された解析技術を応用した，化学物質の毒性評価・予測の試行を一部において開始した。加えて，シックハウス症候群を考慮した高精度な極低濃度吸入毒性の評価システムを構築することを目的とした「化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発，高度化に関する研究」（厚生労働科学研究費補助金）という先行3年間の研究成果を踏まえ，平成20年度より「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化，定量化，高精度化に関する研究－シックハウス症候群レベル低濃度暴露を考慮した吸入トキシコゲノミクスを核とする評価体系の開発－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始し，暴露条件の設定が比較的難しい昇華性あるいは難揮発性の化学物質，具体的には平成20年度はパラジクロルベンゼンおよびテトラデカン，21年度はクロルピリフォス，22年度はフェノブカルブ，ダイアジノンにつ

いて，それぞれ室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度にて，フェノブカルブは2時間単回吸入暴露，ダイアジノンは6時間を7日間，及び22時間を7日間吸入暴露し，経時的にサンプリングしたマウス肺・肝について網羅的遺伝子発現変動解析を実施し，それぞれの遺伝子発現プロファイルの特徴を明らかにした。その結果，病態の惹起或いは生体防御の発動を示唆する影響が高感度に捕捉され，これまで指摘されてきた従来の動物試験での症候検出可能濃度と，人に於いて報告される症候発現濃度に隔たりがあるという課題を遺伝子発現解析手法が克服しうることが示された。

さらに平成23年度より，先行6年間の研究成果を踏まえ「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化，定量化，高精度化に関する研究－シックハウス症候群を考慮した低濃度暴露における肺病変の確認，及び，中枢神経影響を包含する新評価体系の開発－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始し，極低濃度の長期暴露時（7～28日間）の肺を高精度に解析し，先行研究の遺伝子発現変動データの予見性を確認すること，及びシックハウス症候群等において倦怠感・疲労感等の「不定愁訴」の分子実態を把握することを目的として，先行研究での評価系を中枢影響評価と多臓器連関を包含するかたちに発展させ，肺・肝に加え中枢神経のトキシコゲノミクス解析を実施している。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して，3品目についての慢性/発がん性併用試験，1品目の繁殖試験，催奇形性試験，1品目の肝臓病理組織追加試験，および10品目の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。加えて，マイクロアレイ技術等を利用し，既に使用が認められている指定添加物等について安全性確認に資するデータを得ることを目的として，平成21，22年度共に各々3品目について検討した（食品安全部基準審査課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

2 化学物質について，*in vitro* 皮膚腐蝕性試験，ラットによる急性経口毒性試験，急性経皮毒性試験を実施した（化学物質安全対策室）。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌関係

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて，受容体原性毒性のメカニズムに基づくと理解される低用量影響が神経－内分泌－免疫系にまたがること，それを含めた作用の検出の為の「確定試験」として一生涯（発生，発達，成熟，

老化)の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し、その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

この詳細試験は、厚生労働省の内分泌かく乱化学物質・試験スキームに則り、内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。

また、この問題の国際協力の重要性を考慮し、OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内で進められている試験法策定の作業に関わり、研究成果に基づいて作業に貢献した。経済協力開発機構/内分泌かく乱化学物質の試験と評価に関して新たに組織されるアドバイザーグループの専門委員としてOECDの要請等に基づき登録され、第一回委員会に招聘された。厚生労働省を含む日本における内分泌かく乱化学物質問題のうち、ヒト影響に関する現状と展望を報告し、OECDガイダンスドキュメントの作成方針について論議を重ねた。環境影響については、環境省サイドのメンバーが担当した。ガイダンスドキュメント完成に向け、討議が継続されている。

2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法(化審法)に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、第二種監視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。また、化審法改正に伴い新たに導入される優先評価化学物質選定のためのスクリーニング評価の具体的な手法について提言を行い、第二種監視化学物質が優先評価化学物質に相当するかをスクリーニング評価するための調査を行った。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。既に内分泌シグナルや発生・分化、発がん、肝毒性、肺の低濃度暴露影響時、中枢神

経系等における遺伝子発現プロファイルを得、新たに見いだされた関連遺伝子情報を基に基礎的研究を行っている。

平成22年度は、多数の既存化学物質を可及的速やかにより正確、安価に評価するための基盤研究を継続実施し、第一期「化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究」(平成15~17年度)および第二期「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-」(平成18~20年度)の成果を受け、「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究-網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化のためのインフォマティクス技術開発-」(厚生労働科学研究費補助金)の研究計画を遂行した。これは、先行研究に於いて構築した約100種類の化学物質を対象にした単回(急性)暴露マウス肝トキシコゲノミクスデータベース、反復(慢性)暴露データベース、多種臓器間の連関性を検討するトキシコゲノミクスデータベース等に基づいて、大量データから生物学的に有意な情報を効率的に抽出し、毒性ネットワークを描出するためのインフォマティクス開発研究を行って、安全性評価に於けるトキシコゲノミクスの実用化に向けた研究の最終段階に着手するものである。遺伝子改変マウスにおける化学物質投与によるトランスクリプトーム変動の解析など、毒性ネットワーク描出に必要な特殊データを取得・解析しつつ、独自開発した解析プログラムの改良を進め、抽出精度・効率を向上させると共に、部分的な遺伝子発現ネットワークの自動描出にも成功しつつある。またNTTデータ・日本テラデータと共同実施してきたデータベース解析に関する研究の第九段階を実施し、マイクロアレイ測定における飽和問題およびクロスハイブリダイゼーション問題等の系統誤差を補正する基礎理論の開発と実用化を行い、特許を申請した。

2) タール色素等毒性試験法のための研究

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、平成22年度は「緑色204号」(ピラニンコンク)に関し、マウスに強制単回経口投与した際の肝における網羅的遺伝子発現変動解析を検討した(医薬食品局審査管理課)。

3) ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

フラーレンの腎障害性を調べるため、雄C57BL/6マウスにフラーレンを3mg/animalの用量にて単回

腹腔内投与し、慢性毒性試験を遂行した。繊維状物質の aspect ratio の差が悪性中皮腫誘発へ及ぼす影響を明らかにすることを目的に、純粋な炭素からなり、長さの異なるフラーレンナノウィスカー (FNW) の焼結体を雄 p53+/-マウスに単回腹腔内投与し、観察期間1年間の発がん性試験を開始した。ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究では、MWCNTを気管内投与したラット肺のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、炎症、免疫に関連する多くの遺伝子発現増加を確認した。さらに、MWCNTのダスト発生装置及び吸入暴露装置の開発研究を行い、環境保全型動物飼育棟に設置した。また、吸入暴露による健康影響の評価のため、酸化金属系ナノマテリアル（酸化チタン）及びフラーレン、カーボンナノチューブに焦点を当て、暴露情報および吸入暴露実験に関する各国の情報、文献情報等の公開情報を収集・整理した（厚生労働科学研究費補助金）。

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、毒性評価に必要な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継続した。

5) 化学物質の複合暴露による健康リスク評価に関する分子毒性的研究

中央環境審議会からも指摘され、一般の関心・不安も高いところの、環境中における化学物質の複合暴露の健康リスクについて、トキシコゲノミクスによる分子毒性的な有害性評価検討手法により、網羅性と定量性をもって複合影響の分子メカニズムの解明を可能とする基盤を構築するための研究を開始した（環境研究総合推進費）。

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) 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基盤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 (ER α) 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。ノックインマウスでは ER α 発現量が約1/5に低下しており、子宮内膜が分娩時に近い状態にあることが示唆された。

(2) Bisphenol-A (BPA) の5及び50 μ g/kgをSDラット妊娠6日目～離乳期 (PND20) まで母動物に強制経口投与し、雌性児の晩発影響について視床下部、下垂体、卵巣、膣及び乳腺等を詳細に検査した。その結果、BPA投与群の6ヶ月齢において性周期異常の誘発が再確認され、卵巣重量の低値、卵胞嚢胞の形成及び黄体形成不全のほか、血清LH値、FSH値、プロラクチン値、E2値の変動等の背景所見が得られた。引き続き視床下部のキスペクチンニューロンに焦点を当て、Kiss-1遺伝子発現等について解析を進める。

(3) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で、マウス胎児脳細胞を分離・初代培養（ニューロスフェア培養）して得られる神経幹細胞を対象とした解析を、細胞増殖、RNAiによる特異的遺伝子発現抑制、分化マーカー発現定量等を用い継続実施した。グルココルチコイド受容体の胎生14日由来胎児神経幹細胞における機能を解析した。その結果、グルココルチコイドが神経幹細胞にアストロサイトマーカーのGFAPを誘導する作用があることが判明した。

(4) 毒性発現メカニズムに支えられた新たな中枢神経系を主対象とした神経行動毒性評価系を確立する目的で、マウスに、オープンフィールド試験、明暗往来試験、条件付け学習記憶試験、及びプレパルス驚愕反応抑制試験からなる行動解析バッテリー試験系を適用し、クロルピリホス、あるいはカルバリル等の有機リン系農薬投与による脳高次機能への遅発影響の解析を実施した。並行して投与直後の遺伝子発現変動を明らかにする目的で海馬等のPercellome解析を実施し、遅発影響解明に関連する発現遺伝子リストを得た。

(5) 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。さらに脳のPercellome遺伝子発現解析を実施した。

(6) ドーモイ酸による遅発性の記憶毒性の発現メカニズムを解明する目的で、マウス条件付け学習記憶試験を行った。その結果、早期に生じる場所-連想記憶障害に加えて、遅発的に顕在化する音-連想記憶

障害の存在を見いだした。現在、軸索構成タンパク影響を検討中である(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)。

- (7) 社会性形成モデルとしてマウスを用いて、集団化に対応して学習記憶能が向上することを見いだすとともに、それにとまう遺伝子発現様式を解析した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)挑戦的萌芽研究)。
- (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、エストロゲン受容体 α ノックダウンマウスの行動解析を行った。また、それと並行して神経伝達物質調節機構への影響を検討するとともに脳のPercellome遺伝子発現解析を実施した。さらに、神経細胞突起影響を形態学的に検討した。
- (9) 内分泌かく乱化学物質の作用解明のために、東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲン作用解析を行い、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に導くことが明らかとなった(CELL誌に発表)ことを受け、骨芽細胞での作用解明に着手した。
- (10) マウス胚幹細胞を用い、内分泌かく乱化学物質としてBPAの影響についてマイクロレイ法を用いて解析した。その結果、long non-coding RNAの増加を確認した。この遺伝子を中心にさらに解析をすすめている。

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) Dll1遺伝子座にDll3遺伝子をノックインしたマウスの表現型を解析した結果、ホモ胚では体節形成の異常が回復せず、またDll3を過剰に発現するヘテロ胚では脊椎骨の形態に異常が観察された。これらのことから、Dll3はDll1の機能を代替するリガンドではなく、Notchシグナルに対する調節因子であることがわかった。さらにホモ胚では体節が形成されないにもかかわらず、脊椎骨の椎体には分節性がみられたことから、Notchシグナル以外の機構の関与が示唆された。同様に体節が形成されないMesp2ノックアウトマウスについても解析中である。体節後半部で β -ガラクトシダーゼを発現するTg-Uncx4.1マウスと交配して、体節の発生運命を解析した結果、体節が形成されないMesp2ノックアウトマウスにおいても、脊椎骨の椎体と椎間板の繰り返し構造が形成されることがわかった。
- (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、転写因子Tbx6依存的に制御されて

いること、またそれに対する抑制的なシグナルとしてT (Brachyury), Mesogeninといった遺伝子が作用していることを明らかにした。またこの機構の概略は、魚類からほ乳類まで共通することを明らかにし、いずれも国際学会において発表を行った。

- (3) サリドマイドに感受性を示すマウス胚内の遺伝子を標的としたアザラシ肢症発症の種差に関する研究(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤C)

ヒトで催奇形性を示すがげっ歯類では示さないサリドマイドの分子種差を詳細に明らかにすることを目的とし、以って、その有効薬剤としての多標的性と安全性を両立した新規誘導物質の設計に寄与するとともに、現行のウサギなどを用いた催奇形性評価の近代化に資するための検討を、サリドマイドを経胎盤単回投与した際の胚肢芽について、網羅的に遺伝子発現変動を解析することで検討している。

平成22年度はサリドマイド(0, 1,000mg/kg)を妊娠10日のマウスに経胎盤単回投与し経時的(投与2, 8及び24時間後)に得られた胚後肢・肢芽RNAサンプルについて網羅的に遺伝子発現変動を解析し、得られた遺伝子リストについて、その機能の妥当性並びに関係するシグナルネットワークを検討した。

2) 化学物質による子どもの健康影響に関する研究

- (1) 化学物質による子どもへの健康影響研究用に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活用し、DNAメチル化阻害物質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神経幹細胞を標的にした検討を開始した。
- (2) 「化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性的評価法に関する研究」研究班(厚生労働科学研究費補助金)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。特に幼若期マウスへのグルホシネート投与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(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)

網羅的遺伝子発現解析法を用いて、化学物質などの異物と生体との相互作用に起因する広範な対象を念頭に包括的な遺伝子発現影響を毒性発現スペクトラムとして捉え、メカニズムや標的の評価も視野に入れ多面

的な毒性の評価を可能とする予知技術を確立するための解析を進めている。障害性誘発モデル物質として、放射線及びベンゼンなどヒトでの白血病原性の知られる物質に注目し、酸化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、生体の異物に対する応答としての網羅的遺伝子発現変化が、個体や個体を構成する細胞ごとに決定論的に共通して応答する遺伝子群とは別に、個体ごとあるいは構成する細胞ごとに異なった多様な応答シグナルに沿って発現するストカスティック・シグナルが存在することを作業仮説として検討を進めている。

2) 造血幹細胞維持機構/生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した活性酸素障害発現機構に関する研究（科学研究費補助金（日本学術振興会）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。未分化脾コロニー形成細胞でのみ、若齢マウスに比べて加齢個体の静止期分画が拡大していることを明らかにしているが、この背景として、Runx と協調する造血機能性転写因子 Cbfb, epigenetic gene silencer の転写因子 Trim28, Akt の抑制因子で脱リン酸化酵素の Phlpp1 などの発現が加齢個体で抑制されていることを見出した。

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（科学研究費補助金（日本学術振興会）基盤研究C）

アリアルハイドロカーボン受容体 (AhR) 欠失マウスにベンゼンを暴露しても野生型で生じる造血障害が見られないことを示してきたが、新たに骨髓の網赤血球を指標としたベンゼン暴露後の小核発生頻度も野

生型の1/7に留まることを見出し、結果として障害そのものが発生していないことが明瞭となった。AhRの発現は、造血器系では造血幹・前駆細胞に局限していることから、造血幹・前駆細胞におけるAhRの制御とベンゼン暴露の影響の相互作用を遺伝子発現シグナルレベルで明らかにするために、造血幹・前駆細胞の遺伝子発現の検討を、細胞周期休止期分画と細胞周期分画の双方の、いわゆる造血幹細胞ニッチ・シグナルによるAhRの制御そのものと、ベンゼン暴露の引き起こす影響の両者から解明することを企図している。さしあたりLKS分画を幹細胞分画として、骨髓細胞における発現との差異にも着目し、解析を進めている。

5. 生体内埋設型医療機器の素材に係わる生物学的な安全性評価に関する研究—発がん性を主体とした再評価と国際調和—（厚生労働科学研究費補助金）

p53+/-マウスを用いたガラス板の背部皮下埋植実験の結果、「細菌共存環境」が埋植材料の発がんを促進することが示唆された。22年度は無菌マウスを用いて異物発がんの差異の追試を実施するとともに、術野の嚴重消毒と簡易消毒の異物発がんに及ぼす影響を調べるため、p53ヘテロ欠失マウスを用いた比較実験を遂行した。また、異物発がん機序解明に資するため、p53ヘテロ欠失マウスの背部皮下にガラス板を埋植後、10、15および20週後の組織を経時的に採取し、マイクロアレイ解析を行った。その結果、炎症・免疫応答、血管形成等に関する多くの遺伝子発現の増加が確認された。

薬 理 部

部 長 関 野 祐 子

概 要

当部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムや、医薬品の薬効薬理や安全性薬理に関する研究業務をおこなっている。平成22年度に行った研究業務を内容から大きく分類すると、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、2. 医薬品等の中核機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究、4. 安全性試験法の公定化に関する研究、5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究、6. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、である。平成22年より新たに開始された主な研究課題は、内閣府食品安

全委員会食品健康影響評価技術研究委託費「食品中化学物質への胎生～新生期曝露が情緒社会性に及ぼす影響評価手法の開発」(研究代表者：佐藤 薫第一室長)、保健医療分野における基礎研究推進事業「ヒト iPS 細胞由来モデル細胞(肝・神経・心筋)の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築に関する研究」(分担研究代表者：石田誠一第三室長)、厚生労働科学研究費補助金「ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究」(研究代表者：関野祐子薬理部長)、「個体の成長期における神経系および肝臓系細胞の機能解析による化学物質の健康影響評価法に関する研究」(研究代表者：宇佐見誠第四室長)、「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法と国際的統合性を目指した調査と妥当性研究」(研究分担者：小島 肇新規試験法評価室室長)、「国際協調を重視した化粧品・医薬部外品における安全性試験法の再評価に関する研究」(研究代表者：小島 肇新規試験法評価室室長)、「国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究」(研究分担者：小島 肇新規試験法評価室室長)、委託研究・政策創業総合研究事業「創業支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究」(研究代表者：石田誠一第三室長)、「国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立」(研究代表者：小島 肇新規試験法評価室室長)、一般試験研究費「麻薬関連物質の薬効とその作用メカニズムを簡便に評価する *in vitro* 実験系の開発」(担当：関野祐子薬理部長)である。また、平成22年度で終了した研究課題は、科学研究費補助金(文部科学省)「アクチンによるシナプス毛脳制御とその高次機能における役割」(研究分担者：関野祐子薬理部長)、「NADPH 酸化酵素による脂肪分化機構と生活習慣病への応用」(研究代表者：諫田泰成第二室長)である。

人事面ではまず、第一室室員である大久保聡子研究員(平成24年12月31日まで育児休暇を取得)の代替研究員であった栗脇淳一研究員が平成22年9月1日より美作大学短期大学部栄養学科の准教授として転出したため、平成22年11月1日より最上由香里博士が研究員として採用された。宮島敦子主任研究官(第三室)が医療機器部第2室室長として平成22年7月1日に昇任転出し、後任に群馬大学大学院医学系研究科助教であった入江智彦博士が採用され、平成23年3月1日より赴任し第一室に配属された。新規試験法評価室においては平成22年度の増員として、学習院大学理学部生命科学科ポストドクター研究員であった赤木純一博士を平成22年10月1日より研究員として採用した。宇佐見誠主任研究官は、平成22年8月1日付けで第四室長に昇任し、それに伴い関野薬理部長の第四室長兼任は解除された。その他の職員の異動で

あるが、非常勤職員(研究助手)として、久保 崇博士(7月1日付け、第三室)、派遣研究員として、高橋華奈子博士、片山敦子博士(共に平成22年7月1日付け、第一室)、林 和花博士(7月1日付け、第二室)、金 秀良博士(10月1日付け、第三室)が、短時間勤務非常勤研究員として新たに大津香苗氏(8月1日付け、第一室)黒田幸恵氏(10月1日付け、第三室)が、採用された。研究生として、群馬大学大学院医学系研究科博士課程一年藤枝智美氏、東京大学大学院新領域創成科学メディアカルゲノム専攻修士課程一年上野正義氏、門間和音氏、東京医科歯科大学大学院医学系研究科修士課程一年 Li Min 氏を受け入れた。第一室で研究を行っていた研究生の高木淳平氏は、慶応大学薬学系研究科修士課程修了にともない退所した。平成21年度に引き続き、客員研究員として井上和秀九州大学大学院薬学研究院教授、小澤正吾岩手医科大学薬学部教授、小泉修一山梨大学大学院医学工学総合研究部教授、および増田光輝博士を迎え入れ、協力研究員として(財)乙卯研究所の中込まどか博士を迎え入れた。

関野薬理部長は、昨年に引き続き群馬大学大学院医学系研究科の客員教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科非常勤講師を委嘱され、関連学会では、生理学会常任幹事を昨年より引き続き行い、本年度はさらに国際放射線神経生物学会理事、日本安全性薬理研究会幹事となった。薬学会ファルマシア委員の3年任期を終え、ファルマシアアドバイザーとなった。

行政協力としては、関野薬理部長は人事院の国家公務員採用I種試験(理工IV)試験専門委員を併任した。薬事・食品衛生審議会臨時委員として、医薬品等安全対策部会安全対策調査会のディート(忌避剤)に関する検討会に出席した。監視指導麻薬対策関連業務として医薬品の成分本質に関するWG委員ならびに薬事・食品衛生審議会薬事分科会指定薬物部会委員を務めた。さらに、食品添加物安全評価検討会委員、医療器機GLP評価委員、医薬品GLP評価委員、JaCVAM運営委員として評価業務に携わった。文部科学省関係において、科学研究費補助金審査に協力し、スーパーサイエンスハイスクール運営指導委員を務めた。石田誠一第三室長は薬事・食品衛生審議会専門委員として毒物劇物調査会に参加した。宮島主任研究官は、化学物質安全性評価委員会委員、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委員、化学物質GLP評価会議委員、化審法テストガイドライン検討委員会、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム検討委員会、食品安全委員会の肥料・飼料等専門調査会に協力した。宮島主任研究官が転出したため、8月以降は宇佐見第四室長が化学物質安全性評価委員会委員、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委員，化学物質 GLP 評価会議委員，Japan チャレンジプログラム報告書に係る信頼性評価業務担当（官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム検討委員会）を引き継いだ。宇佐見第四室長は，株式会社東レリサーチセンターの受託した，平成22年度内閣府食品安全委員会事務局業務「暫定基準が設定された化学物質（農薬及び飼料添加物）に係る食品健康影響評価に関する調査」の指導として JMPR 等における農薬評価書からの，翻訳文書の該当する専門分野に対する助言を行った（平成22年12月10日～平成23年3月31日）。簾内桃子主任研究官は独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター安全審査課研究員を併任し，国立医薬品食品衛生研究所と独立行政法人製品評価技術基盤機構との共同研究“構造活性相関手法による有害性評価手法の開発”プロジェクトに参画した。また，小島新規試験法評価室長は医薬品医療機器総合機構の専門委員を務め，医薬品一般名称に係る専門協議に専門委員として参加し，日本薬局方「輸液用ゴム栓試験法の見直し」に協力した。また，NEDO 高機能簡易型有害性評価手法の開発「培養細胞を用いた有害性評価手法の開発」推進委員，独立行政法人産業技術総合研究所化学物質評価用発光細胞の標準化技術調査委員をつとめた。

国際協力としては，石田第三室長が日本学術振興会二国間交流事業により，昨年度に引き続きフランス国立保健医学研究所と共同研究を行った。簾内主任研究官は ECVAM および JaCVAM が参画した国際的プロジェクト“分化型ヒト肝細胞 HepaRG および凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物動態・毒性評価バリデーション研究”に参加した。小島室長は OECD テストガイドラインナショナルコーディネーター，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ジメントチーム）NA（非動物実験）のメンバーかつ OECD 皮膚刺激性試験専門家としてガイドラインの作成に協力し，ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議），ICCR（化粧品国際規制会議）及び ICATM（代替試験法協力国際会議）の動物実験代替法バリデーション専門家として国際組織に協力した。また，米国 SACATM（動物実験代替法毒性試験顧問会議），ESAC（欧州動物実験代替法バリデーションセンター顧問会議）にオブザーバーとして参加し，審議に協力した。

会議関連の海外出張としては，石田第三室長が大韓民国韓国保健院 Ji-Won Jung 博士を訪ね，ヒトを含む ES 細胞の肝細胞への分化誘導の解析と肝毒性試験への応用に関する情報交換をおこなった。簾内主任研究官が ECVAM 第3回薬物動態・毒性代替法会議に参加し，欧州動物実験代替法センターを訪問し，*in vitro* 薬物動

態・毒性評価施設間バリデーション実施について協議した（イタリア，イスプラ市：9月14-18日）。小島室長が ESAC 第32回会議（イタリア，イスプラ市：4月12-16日）及び ESAC 第33回会議（イタリア，イスプラ市：10月11-15日）に招待され，日本の動物実験代替法の状況を発表した。ICH *in vitro* 生殖毒性試験ワークショップ（エストニア国，タリン市：6月4-7日）及び OECD 皮膚刺激性試験専門家会議（ドイツ，ベルリン市，10月18-23日）ではガイドラインの作成のための協議に参加した。動物実験代替プロジェクト FP7 AXLR 8 科学ワークショップ（ドイツ，ポツダム，5月29日-6月3日），ECVAM *in vitro* 皮膚感作性試験バリデーション実行委員会（イタリア，イスプラ市：6月22-26日），化学物質評価用発光細胞の標準化推進調査委員会の技術調査（イタリア，イスプラ市及びドイツ，ベルリン市：1月16-21日），国際コメットアッセイバリデーション研究第8回会議（英国，ロンドン，2月6-10日）では，試験法の調査・評価を行った。なお，赤木研究員も国際コメットアッセイバリデーション研究第8回会議（英国，ロンドン，2月6-10日）に参加した。

学会等のための海外出張としては，関野薬理部長がゴードンリサーチカンファレンス Cell Biology of the Neuron（アメリカ，ウォータービルバレー，6月26日-7月3日）に参加し，アクチン細胞骨格によるシナプス可塑性の制御メカニズムについて発表した。佐藤第一室長が北米神経科学学会（アメリカ，サンディエゴ，11月12-17日）に参加し，生後初期脳室下帯のマイクログリアによる神経細胞とオリゴデンドロサイト新生の調節について発表した。諫田第二室長はキーストーンシンポジウム A 8 部門（カナダ・バンクーバー，平成23年1月20-27日）に参加し，TGF β による乳癌幹細胞の増殖について発表した。簾内主任研究官が第50回米国毒性科学学会（アメリカ，ワシントン D.C.，平成23年3月5-12日）に参加し，ヒト肝 Cytochrome P450 によるレボメトトルファン代謝について発表した。小島室長は第12回国際トキシコロジー学会（スペイン，バルセロナ市，7月19-24日）に参加し，日本における動物実験代替法の行政的な認証の手順について発表した。ワクチン効能と安全性における動物実験の削減，苦痛軽減および代替に関する国際ワークショップ：科学的現状と今後の展望（米国，メリーランド州，ベセズダ市，9月13日-18日）にて座長を務めた。また，米国毒性学会50年会にて，JaCVAM の動向，培養表皮モデルを用いたコメットアッセイの条件検討等について発表した。

国内講演としては，関野部長が海馬と高次機能生理学会で海馬 CA2 領域の研究に関する教育講演を行い，慶応大学学生自主企画シンポジウムにおいて，記憶のメカ

ニズム研究に関する講演を行った。

学会シンポジウムでは、関野薬理部長が企画したシンポジウムが第88回日本生理学会大会と第84回日本薬理学会年会で採択されたが、震災の影響で両学会は誌上開催となった。

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) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究において、カーボンナノチューブに含まれている金属が超音波処理により溶出し、神経幹細胞増殖抑制作用およびミクログリア毒性をもつことを明らかとした。さらにカーボンナノチューブ微細粒の関与を検討するため生活衛生化学部と共同研究を行うことになった。
- 2) 創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究において、創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の構築を目的として、アデノウイルスにより複数の薬物代謝酵素を発現する細胞系の構築とHepaRG細胞のトランスポーター評価系としての有用性に関する研究を行った。
- 3) HepaRG細胞を用いたヒト肝前駆細胞の分化・脱分化切替の分子ネットワークの解明において、フランス国立保健医学研究所 (INSERM) Anne Corlu 博士との共同研究として、分化の初期過程においては、ゲノムDNAメチル化阻害剤を用いた実験より、ゲノムDNAのメチル化が関与することを示唆するデータを得た。
- 4) 個体の成長期における神経系および肝臓系細胞の機能解析による化学物質の健康影響評価法に関する研究において、第一室は、生後初期前脳矢状面切片培養系の神経幹細胞、神経系前駆細胞を蛍光標識し、遊走および分化の観察系を確立した。この実験系を用いて抗がん剤であるシタラビンが確かに標識細胞の遊走、分化を阻害することを確認した。第二室は、ヒトEmbryonic Carcinoma細胞株 NteraT2/clone D1からヒト神経幹/前駆細胞のモデル細胞を構築した。第三室はヒト胎児肝細胞培養系とそれを用いた成人肝細胞への分化誘導系について、成人肝細胞を対照としたメタボローム解析を実施した。その結果、胎児肝細胞由来の細胞では、成人肝細胞に比べ胆汁酸の生合成が低いこと、グルクロン酸抱合能が低いことを示唆する結果を得た。また、成人肝細胞においてオルニチン回路

の活性化が認められた。本研究は崇城大学松下 琢教授との共同研究である。また、ヒト新生児期の肝細胞においても胎児期に特有な CYP3A7mRNA 発現が高いことを示唆した。第四室は、実験系の確立として、神経堤細胞の機能解析法、発達成長期の脳神経系におけるニューロン・グリア新生評価実験法、神経幹/前駆細胞の培養法、及び胎児肝細胞の培養を確立した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 食品中化学物質への胎生～新生期曝露が情緒社会性に及ぼす影響評価手法の開発においてバルプロ酸、エタノール、ニコチンに胎生期、新生期に曝露された動物の扁桃体のマイクロアレイ解析を行い、共通の遺伝子、共通のパスウェイ、不安感に関連する遺伝子などからまず注目すべき30遺伝子を選定した。qRT-PCRにより定量性を確認し、代替実験が可能であることも明らかにした。
- 2) グリア型グルタミン酸トランスポーター新規調節機構の解明として、SNARE蛋白質である syntaxin をグリア型グルタミン酸トランスポーター EAAT2と共発現させたところ、EAAT2電流が抑制されることを明らかにした。PI4キナーゼ阻害によってEAAT2電流が阻害されることも明らかにした。SNARE蛋白質やPI4キナーゼがグルタミン酸トランスポーター機能を調節している可能性を見いだした。
- 3) アクチンによるシナプス機能制御とその高次機能における役割の研究において、ドレブリン A ノックアウトマウスの海馬スライスで記録される長期増強には年齢依存的な変化があることが示唆された。
- 4) 麻薬関連物質の薬効とその作用メカニズムを簡便に評価する *in vitro* 実験系の開発において、マウス脳より作成する扁桃体を含むスライス標本内の興奮と抑制回路機能を膜電位感受性色素により画像により解析する方法の導入を試みるために実験系を立ち上げた。

3. ヒト iPS 細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) ヒト iPS 細胞を用いた新規 *in vitro* 毒性評価系の構築ならびにヒト iPS 細胞由来モデル細胞 (肝・神経・心筋) の作成およびモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築において、先端医療開発特区に関する研究課題として、ヒト iPS 細胞を用いた新規 *in vitro* 毒性評価系の構築に関する研究と情報収集にあたった。具体的には、第一室は、マウス ES 細胞の分化誘導プロトコルを慶應大学より導入した。幹細胞から分化誘導を経て毒性評価系を確立するプロトコル構築を行うため、免疫染色、カルシウムイメージング実験系の最適化を行った。大阪医療センターより供与されたヒト iPS 由来 neurosphere を分化誘導し、神経回路形成に

成功した。慶應大学からも iPS 由来 neurosphere 供与を受けるため MTA を取り交わした。第二室はヒト iPS 細胞を用いて心筋への分化誘導を検討し、拍動 EB の作成および拍動心筋細胞の単離法を確立した。第三室は、iPS 細胞由来肝細胞の薬物動態関連因子の活性評価に関する検討項目を設定し、予試験として、先端医療開発特区参加研究機関から活性測定機関への輸送に関する検討を行い、輸送法に特段の問題がないことを確認した。in vitro 毒性評価系の構築とガイドライン化に関して、先端医療開発特区参加者と日本製薬工業協会との間で検討会を行った。本研究を中心とした成果を日本動物実験代替法学会、第23回大会におけるシンポジウムにて発表した。

2) 難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築において、大阪医療センターより供与された健康人 iPS 由来 neurosphere (難治性てんかん患者 iPS 由来 neurosphere のコントロール細胞) を分化誘導し、回路形成およびシナプスマーカー蛋白質の発現を確認した。さらに、てんかん患者脳由来細胞の供与も受け、正常神経系細胞とは異なる特質を持つことを明らかとした。

3) ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究が昨年10月に厚生労働科学研究費補助金で指定研究として採用され開始した。ヒト iPS 由来神経細胞の安全性評価系への応用、創薬応用の現状について情報収集を行った。第一室において、ヒト iPS 由来神経細胞の薬理試験への応用性・安定性を確認するため、複数種のヒト iPS 由来 neurosphere を使った比較実験を開始した。第二室において、ヒト iPS から心筋の分化誘導に成功した。iPS 株により分化しやすさが異なることが実証された。佐藤第一室長、諫田第二室長が、第2回日本安全性薬理研究会学術年会に参加し企業若手研究者と iPS 細胞の安全性薬理研究への応用性について意見交換を行った。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

1) 国際的整合性を目指す医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究において、in vitro 生殖毒性試験について詳細に検討し、ICH での議論に反映させた。

2) 動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究として、化粧品や医薬部外品、医薬品等の安全性評価のために用いられ、代替法の開発が十分でない皮膚透過性、眼刺激性、及び光毒性試験の代替法の開発を継続した。皮膚刺激性試験代替法及び眼刺激性試験代替法のバリデーションを実施した。

3) 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究として、内分泌かく乱化学物質試験法及

び遺伝毒性試験法の一つであるコメットアッセイについて欧米の動物実験代替法の専門機関と協力して国際共同研究を企画し、バリデーションを継続して実施した。

4) 国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究として、試験法を検証・評価する組織である JaCVAM の事務局として、皮膚感作性試験 (LLNA: BrdU 法) の導入を行政に提案した。酵母光生育阻害試験と赤血球光溶血性試験の組み合わせによる光毒性試験代替法及び In vitro 発熱性物質試験の評価を実施した。また、ヒト培養皮膚モデルを用いた遺伝毒性試験の開発研究を行った。

5) 国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立として、ヒト皮膚の人種差における調査研究を行った。

6) 医薬品・化学物質等の肝細胞を用いた国際的薬物代謝・毒性評価標準試験法の確立に関する研究において、ヒト肝細胞を用いた国際的薬物代謝酵素誘導・毒性評価標準試験法案による施設内バリデーションおよび施設間プレバリデーション結果について検討した。

5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

麻薬関連物質のヒト肝における代謝に関する研究において、Levomethorphan は、ヒト肝 CYP2D6 により O-脱メチル化されることを示した。

6. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) 化学物質による胚のタンパク発現変化の発生異常に及ぼす影響に関する研究において、既知の発生毒性物質 6 種類について、ラット全胚培養による発生毒性実験を実施し、胚タンパク解析用のサンプルを作成した。

2) ラット着床胚におけるタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのチャージバリエーションに関する研究において、化学物質による小胞体ストレスに関与するタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのリン酸化について調べたところ、チャージバリエーションの発現にリン酸化が関与することが示唆された。

3) ユビキチンリガーゼ CHIP プロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳がん治療法の開発において、乳癌幹細胞の増殖を誘導するホルモンの探索を行った結果、エストロゲンおよび TGF β を見出した。

7. その他 共同研究など

関野薬理部長は、興奮性シナプスの形成や維持に重要なアクチン結合蛋白の研究について、群馬大学大学院医学系研究科白尾智明教授と、アデノシン A1 受容体欠損マウスの脳内 FRS mRNA 発現変化に関する研究について東京大学医科学研究所システム生命科学技術開発共同研究ユニット後藤典子准教授と、マウス扁桃体スライ

ス標本からのアミノ酸遊離の可視化法を用いた研究について浜松医科大学生理学第一講座福田敦夫教授および豊橋技術科学大学環境・生命工学系吉田祥子講師から技術指導を受け共同研究を行い、海馬スライスからのATP遊離の可視化について生理学研究所池中一裕教授と生理学研究所において共同研究を行っている。佐藤第一室長は、難治性てんかん患者由来iPS細胞を用いた研究について大阪医療センター金村米博室長と、ヒトiPS細胞からの神経細胞への分化誘導について慶応大学医学部岡野栄之教授、岡田洋平准教授と、食品中化学物質の生後脳発達に及ぼす影響について、麻布大学生命環境科学部守口徹教授、北海道大学薬学部南雅文教授、東京慈恵会医科大学医学部加藤総夫教授、山梨大学大学院医学工学総合研究部小泉修一教授と共同研究を行っている。諫田第二室長は乳癌幹細胞におけるユビキチンリガーゼのエピゲノムに関する研究について筑波大学生命環境科学研究科柳澤純教授、東北大学医学部林慎一教授と、iPS細胞を用いた心毒性評価系について東京医科歯科大学難治疾患研究所黒川洵子准教授と、共同研究を行っている。小島室長は、藤田保健衛生大学医学部皮膚科客員講師として、松永佳世子教授と化粧品・医薬部外品の使用試験に関する共同研究を行っている。

病 理 部

部 長 小 川 久美子
前部長事務取扱 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。

人事面として、西川秋佳部長が、平成22年4月1日付けにて安全性生物試験研究センター長に就任し、病理部長事務取扱を併任することとなったが、小川久美子第三室長が平成22年12月1日付けで、病理部長に就任し、部長事務取扱の併任が解かれることとなった。一方、平成22年4月1日付けで、井上薫研究員が主任研究員に昇格した。また、入江かをる博士は平成22年3月31日付けで育児休業代用職員の任期満了となり、5月1日より引き続き協力研究員として研究協力を仰ぐこととなった。さらに、平成23年2月1日付けで曹永晩主任研究員が

第三室室長に昇格した。これに加えて、平成23年3月1日付けで高須伸二博士が研究員として採用され、平成23年3月25日付けで任期付研究員であった高橋美和博士が研究員として採用された。

短期海外出張として、梅村隆志第一室長はフランス・パリにてOECDが主催したGLP作業部会に出席して、昨年度実施したOECD加盟国による相互査察の最終評価ならびに今後の査察予定について討議した(平成22年5月18日～20日)。引き続き、ベルギー・ブリュッセルにて、ニュージーランドと日本よりなる評価チームの一員として、ベルギー査察当局によるGLP査察の現地調査を行った(5月21日～28日)。また、スイス・ジュネーブで開催された第73回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、食品添加物(香料)ならびに汚染物質の安全性評価を行った(6月8日～17日)。吉田緑第二室長はイタリア・ローマにて農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議(JMPR)2010の世界保健機関側の毒性専門家として農薬リスク評価に参加し、新規および定期的な再評価を含む計10剤の農薬の毒性についてリスク評価を行い、一日摂取許容量(ADI)および急性参照用量(Acute reference dose, ARfD)の設定を行った(平成22年9月21日～30日)。小川久美子第三室長は米国・ワシントンDCにて動物用医薬品承認基準国際化対応委員会(VICH)の安全性専門委員会に参加し、動物用医薬品の急性参照用量算出に関するガイドラインについて協議し、方針と原案の策定をおこなった(平成22年10月25～26日)。また、西川秋佳前部長および石井雄二研究員はスペイン・バルセロナで開催された第12回国際毒性学会(平成22年7月19～23日)に参加し、さらに西川秋佳前部長はハンガリー・ブダペストで開催された第8回欧州毒性病理学会(平成22年9月28日～10月1日)に参加し、井上薫主任研究員および高橋美和研究員は米国・ワシントンDCで開催された第50回米国毒性学会(平成23年3月6～10日)に参加し、それぞれ発表および討議を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器障害性に関する研究

1) 食品中の遺伝毒性を有する有害物質のリスク管理対策に関する研究

アクリルアミド(AA)をC57BL/6系 *gpt delta* マウスに投与し、肝臓と腎臓の *in vivo* 変異原性を検索した結果、肝臓では *gpt* 遺伝子突然変異頻度の上昇傾向と *red/gam* 遺伝子突然変異頻度の有意な上昇が認められたが、昨年度の結果を考慮した結果、これらの変化に酸化損傷の関与は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。AAの変異原性における

幼若期暴露の影響を検討するため、幼若期（3週齢）と成熟期（11週齢）のB6C3F1系 *gpt delta* マウスにAAを4週間投与し、肺、肝臓及び腎臓を採取した。投与期間中、アクリルアミドの神経毒性は幼若期投与において強く認められた（厚生労働科学研究費補助金）。

2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の毒性並びに発がん性の研究

セミカルバジドのマウス・経口・発がん性試験の投与を終了し、四肢をはじめとする骨の変形が観察され、全身諸臓器について標本を作製している（食品等試験検査費）。また、セミカルバジドのラット・経口慢性毒性・発がん性併合試験については、慢性毒性試験の病理組織学的検索を開始し、発がん性試験の動物実験を終了した（食品等試験検査費）。ブドウ果皮抽出物、ミルラ、鉄クロロフィリンナトリウム、グレープフルーツ種子抽出物およびコンドロイチン硫酸ナトリウムのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験のための用量設定試験を終了し、ブドウ果皮抽出物について本試験を開始した（食品等試験検査費）。オルトフェニルフェノールのラット膀胱発がん機序解明のための動物実験を終了し、遺伝子発現解析のためのサンプル採取を行った（一般試験研究費）。

2) 既存添加物の慢性毒性および発がん性に関する研究

オゾケライトのラット・経口・慢性毒性試験の病理組織検索を終了し、種々の臓器に投与物質に起因した肉芽腫が認められたほか、著変は認められなかった。発がん性試験の動物実験は終了し、病理組織学的検索を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。カラムスイッチング法を用いたLC-MS/MSによるアカネ色素成分ルシジンおよびルビアディンの特異的DNA付加体であるLuc-N²-dG, Luc-N⁶-dAの分析法を構築し、*in vivo* 試料での測定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。トコトリエノールの長期投与により誘発した肝結節性病変をマイクロダイセクションにより採取し、マイクロアレイ解析による網羅的遺伝子解析を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。また、トコトリエノールを *gpt delta* ラットに13週間投与して、肝臓のマイクロアレイ解析を実施した結果、DNA傷害関連遺伝子の変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究

MeIQxと動物用医薬品のフルメキンを併用投与した *gpt delta* マウス肝臓のマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析を行い、*in vivo* 変異原性の増強に関与する遺伝子の検索を開始した（厚生労働科学研究費補助

金）。*gpt delta* マウスに臭素酸カリウムとニトリロ三酢酸を13週間併用投与する実験を終了し、標的臓器の腎臓の病理組織標本を作製した（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta* ラットにMeIQxとβ-ナフトフラボン及びチアベンダゾールを併用投与し、肝臓の*in vivo* 変異原性を検索した結果、MeIQxの変異原性が抑制されることが明らかとなり、MeIQxの*in vivo* 変異原性には第2相代謝酵素による解毒経路の活性化が関与している可能性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。さらに、*gpt delta* マウスにルシジン配糖体とペンタクロロフェノールを併用投与した結果、肝臓のスルフトランスフェラーゼ活性が抑制され、ルシジン特異的DNA付加体の生成が腎臓及び肝臓において抑制されることを明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）。ラットにエストラゴールを4及び16週間経口投与した結果、4週目において肝臓の細胞増殖活性、DNA付加体形成及び*in vivo* 変異原性の用量依存的な増加が認められ、16週目には肝前がん病変が認められた（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta* マウスにエストラゴールを13週間投与した結果、DNA付加体形成及び*in vivo* 変異原性が用量依的に増加した（厚生労働科学研究費補助金）。アリストロキア酸の*in vivo* 変異原性を検索するため、6週齢のB6C3F1 *gpt delta* マウスに4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) 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究

gpt delta マウスに香料である1-メチルナフタレンを13週間投与した結果、一般毒性及び*in vivo* 変異原性において投与による変化は認められず、1-メチルナフタレンに遺伝毒性がないことを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta* ラットにサフロールを13週間投与した結果、肝臓の8-OHdGレベルは有意に増加し、発がん用量で*in vivo* 遺伝子突然変異頻度の有意な増加が認められたことから、サフロールの肝発がん機序に遺伝毒性メカニズムならびに酸化ストレス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）。*gpt delta* ラットに香料であるサフロールとペンタクロロフェノール又はN-アセチルシステインを併用投与する動物実験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta* ラットにメチルオイゲノールを13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）。*gpt delta* ラットにフランを13週間投与した結果、一般毒性評価ではフランの標的臓器である肝臓に障害が認められ、肝臓の前がん病変（変異肝細胞巣、胆管線維症）も認められたが、*in vivo* 変異原性は陰性だった。胆管線維症が肝臓葉特異的に認めら

れたことから、肝臓の葉ごとにおける *in vivo* 変異原性評価を実施したが、いずれも陰性だった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 食品中のグリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD 脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究

水溶液中での安定性が示されたグリシドール、グリシドールリノール酸エステル、グリシドールオレイン酸エステル、3-MCPD、3-MCPD パルミチン酸ジエステル、3-MCPD オレイン酸ジエステル、(sn1) 3-MCPD パルミチン酸モノエステルについて、*gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験を開始した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

6) アブラナ科野菜の発がん抑制作用を得るための摂取目標量と個体差のヒト尿を用いた測定に関する研究

アブラナ科野菜に含まれる4-methylthiobutyl isothiocyanate (MTBITC) をシリアンゴールデンハムスターに混餌投与し、尿中代謝物を検討したところ、MTBITC は検出限界以下であり、ITC 以外の代謝物への変換が示唆された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 動物用医薬品等に関する畜水産物の安全性確保に係る研究

ピペロニルブトキシサイドを *mzf2* 欠損マウスに1年間投与する実験を終了し、病理組織学的検索を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta* ラットを用いて合成抗菌剤ニトロフラントインおよびその代謝物であるニトロフルフラールとアミノヒダントインの *in vivo* 変異原性試験を実施した結果、ニトロフラントインで遺伝子突然変異頻度の上昇が認められ、代謝物であるアミノヒダントインの関与が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 胎児期・新生児期化学物質曝露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究

新生児期曝露による、脳腫瘍形成に対する影響を、経胎盤的にエチルニトロソ尿素 (ENU) を投与し、脳腫瘍を誘発したラット新生児に経母乳あるいは、混餌投与によるマグネシウムの影響を観察することで検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質曝露影響評価手法の確立に関する研究

新生児期からの曝露による、脳腫瘍形成に対する影響を検討する目的で、妊娠17日目の母ラットに ENU の経胎盤投与を行い、出産と同時に発達期神経毒であるマンガンを、母動物および離乳後は仔動物に合計34週間混餌投与した。仔動物の一般状態、体重、摂餌量及び生存率にマンガン投与による有意な変化はみられ

ず、マンガンによる中枢神経腫瘍の発生率、発生数及び体積に対する影響は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。同様のモデル系で、ニコチンの暴露試験を実施中である（厚生労働科学研究費補助金）。ヒト類似の脳腫瘍モデルマウスである Ptch マウスにおいて、生後4および21日の ENU 腹腔内投与では脳腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 化学物質の臨界期曝露が神経内分泌・生殖機能へ及ぼす遅発性影響の機序解明と指標確立に関する研究

ラットにおいて、 17α -ethynylestradiol 0~200 μ g/kg の新生児期単回曝露は、性成熟に大きく影響しないが、遅発性影響として用量依存性に性周期の変調を来すことが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築

種々の肝肥大誘導物質をラットに投与し、肝発がん機序を多角的に解析を実施した結果、肝肥大物質あるいは肝発がん物質に共通する因子の存在が明らかになった（食品健康影響評価技術研究委託費）。CAR ノックアウトマウスを用いて、CAR 遺伝子の肝発がん過程への関与について解析し、ピペロニルブトキシサイドとフェノバルビタールの肝発がん過程に CAR が関与すること、CAR が関与する肝肥大は必ずしも肝発がんに必要な変化ではないことが明らかになった（一般試験研究費）。

6) 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究

ラットを用いて卵胞および黄体を標的とする化学物質の卵巣毒性発現メカニズムを解析した。また、卵巣毒性を介した二次的な子宮発がんの動物実験を終了した（一般試験研究費）。

7) 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

ナノマテリアル（フラーレンおよびカーボンナノチューブ）の吸入曝露による中枢への影響を検出することはできなかった。ラットの経気道曝露された酸化チタンは肺のマクロファージに長期留まると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。

8) 発達期における腎毒性評価系の確立に関する研究

幼若 ICR および BALB/C マウスの腎毒性物質に対する感受性を検討するため、アドリアマイシンを投与し、腎臓の病理組織学的検索を開始した（一般試験研究費）。

9) 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

化学物質の短期毒性試験約380より、投与に関連して発現した約1600の病理組織学的所見を12の系統、339の用語に分類し、シソーラスを構築した(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

1) かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発

gpt delta ラットにオクラトキシン A を4週間投与した腎臓の皮質および髄質外帯部における *in vivo* 変異原性評価を実施した結果、発がん標的部位を含む髄質外帯部で *red/gam* 遺伝子変異頻度が上昇した(食品健康影響評価技術研究委託費)。オクラトキシン A 誘発 *in vivo* 変異原性に対する癌抑制遺伝子 *p53* の役割を調べるため、野生型である *gpt delta* (WT) マウスおよび *p53* 欠損 *gpt delta* (*p53KO*) マウスにオクラトキシン A を4週間投与し、腎臓における *in vivo* 変異原性を検索した結果、WT マウスでは、変異原性は認められなかったが、*p53KO* マウスでは *red/gam* 遺伝子変異頻度が上昇した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

2) 食品中のカビ毒(オクラトキシン A)に係る試験検査

オクラトキシン A を4週間投与した腎臓の皮質および髄質外帯部における酸化的 DNA 損傷と脂質過酸化レベルを検索した結果、いずれも変化は認められなかった。さらに、*gpt* 変異スペクトラム解析の結果、両部位共に GC:TA transversion 変異を含めた、特徴的な変異パターンは認められなかった(食品等試験検査費)。

5. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

Nrf2 欠損マウスを用いた臭素酸カリウムの発がん性を、病理組織学的検索により評価を継続した(一般試験研究費)。

6. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 代替毒性試験法の評価と開発に関する研究

gpt delta ラットを用いた包括試験法の有用性を検討するため、タモキシフェン及びペンタクロロフェノールを13週間単独及び併用投与し、コメットアッセイを行った結果、投与による変化は認められなかった(政策創薬総合研究事業)。*gpt delta* ラットの自然発生腫瘍スペクトラムを背景系統の F344系ラットと比較するための動物実験を継続し、96週目を経過した(政策創薬総合研究事業)。また、*Ptch* マウスを継代し、脳腫瘍および背景病変検索のための臓器サンプルを4世

代分収集した(一般試験研究費)。

2) 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究

Helicobacter pylori (ピロリ菌) 感染スナネズミに香料主成分であるクルクミン・カプサイシン・ピペリンを混餌投与し、慢性胃炎に対する抑制効果を検索した。カプサイシン・ピペリン投与により、慢性胃炎の程度は有意に抑制された。クルクミンは *in vitro* で最も強いピロリ菌増殖抑制を示したが、*in vivo* での胃炎抑制は明らかではなかった(がん研究助成金)。

3) げっ歯類モデルを用いたヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌の化学予防法の検討

スナネズミ胃癌モデルを用いて、ピロリ菌除菌後胃癌に対するアスピリンの化学予防効果を検討するための動物実験を開始した(科学研究費補助金(文部科学省))。

7. 発がん過程に影響を及ぼす諸因子の研究

1) 腎発がん物質の発がん機序と腫瘍発生部位特異性に関する研究

ラットに腎発がん物質クロロタロニルを投与し、投与により発生した病変とその発生部位について、病理組織学的検索を開始した(一般試験研究費)。

8. 化学物質データベースシステムの作成に関する研究

1) 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した(一般試験研究費)。

変異遺伝部

部長 能 美 健 彦

概 要

前年度に引き続き、研究面では、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質による遺伝毒性の構造活性相関に関する研究を行った。

一般に、遺伝毒性物質の作用には閾値が存在しないとされ、遺伝毒性物質はどのように微量であってもヒトにリスクを負わせるものと考えられている。だがヒトには、さまざまな生体防御機能(解毒代謝、DNA 修復、誤りのないトランススクリプション DNA 合成、アポトーシス等)が具備されており、微量の遺伝毒性物質の突然変異誘発作用は、自然突然変異のレベルにまで抑制される

可能性が考えられる。低用量遺伝毒性物質のリスク評価を当部の重要な研究課題と考え、平成21年度より厚生労働科学研究費の補助を得て「食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究」班を発足させ、多様な面（解毒代謝，DNA修復，トランスリージョンDNA合成等）から低用量遺伝毒性物質のリスク評価について研究を進めている。また、平成22年度からは「DNAポリメラーゼ ζ （ゼータ）の遺伝的改変による遺伝毒性閾値形成機構に関する研究」（科学研究費補助金（文部科学省））を開始し、トランスリージョンDNA合成が閾値形成にはたす役割について検討を進めている。トランスリージョンDNA合成とは、特殊なDNAポリメラーゼが損傷部位を乗り越えてDNA合成を行い、DNA損傷を突然変異に固定する生化学反応であり、トランスリージョンDNA合成に係わるDNAポリメラーゼの研究は、低用量域の遺伝毒性評価を行う基盤として重要と考えている。

遺伝毒性試験は、従来、*in vitro*（培養細胞，微生物）とマウス小核試験のみで行われることが多かったが、近年、動物個体（*in vivo*）を用いて遺伝毒性を評価する手法が開発されている。当部が中心に開発を進めた *gpt delta* トランスジェニックマウスおよびラット遺伝毒性試験は、複数の臓器で突然変異を検出することができるため、発がんの標的臓器で遺伝毒性が発がんに関与しているかを検討することができる。平成22年度は、F344 *gpt delta* トランスジェニックラットを用いて、植物由来の天然物（シリマリン）の大腸発がんおよび大腸における遺伝毒性に対する抑制作用について検討した（がん研究助成金）。*gpt delta* トランスジェニックマウスおよびラットを含むトランスジェニック動物を使った遺伝子突然変異試験については、平成23年3月にパリのOECD本部で開催された会議において、試験ガイドライン案が作成された。

トキシコロジーの分野では動物愛護が潮流であり、動物実験を *in vitro* 試験で代替し、さらにはコンピューターを用いて化学構造から（遺伝）毒性を予測することが求められている。平成22年度に開始した「統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究」（HS財団受託研究費）は、トランスジェニック動物を用いた遺伝毒性試験に異なるエンドポイントの試験を組み込んで、限られた数の動物からより多くの情報を得ることを目指す一方で、動物を使わない *in vitro* 代替試験法の開発を検討している。また構造活性相関に基づく *in vitro* 遺伝毒性試験の結果の予測に関し、その予測性の向上を図った（厚生労働科学研究費補助金）。

生活環境化学物質の遺伝毒性については、アクリルアミドのラットにおける遺伝毒性を検討し、アクリルアミ

ドの遺伝毒性は精巢で強く現れ、その程度は成熟動物より幼若動物で顕著であることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。またカーボンナノチューブの *in vitro* および *in vivo*（小核試験，*Pig-a* 遺伝子突然変異試験）における遺伝毒性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）については、医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物に関するガイドライン（M7）の策定が決定され、平成22年11月から専門家会議が組織された（厚生労働科学研究費補助金）。

第一室では主として（1）遺伝毒性メカニズムの研究、（2）遺伝毒性評価系の開発、（3）環境化学物質の遺伝毒性評価に関する研究、（4）遺伝毒性不純物の評価と管理に関する研究、（5）構造活性相関（QSAR）による化学物質の遺伝毒性の予測に関する研究を行った。（1）遺伝子ターゲティングによりゲノムの特定部位に、DNAの酸化損傷である8-オキソグアニンを導入し、その修復メカニズムを解析する研究を行った。8-オキソグアニンは、ゲノム内でもG:C→T:Aトランスバージョン突然変異を主に引き起こすことが明らかになった。慢性炎症の発がんに関与するとされるDNA付加体について、その突然変異誘発能およびメカニズムを *in vitro* 実験系を用いて検討した。炎症部位で生じる8-ブロモグアニン、8-ブロモアデニン、5-ブロモシトシンの3つの付加体のうち、8-ブロモグアニンのみが突然変異誘発能を有することが分かった。この研究成果は英国とドイツの環境変異原学会が主催する暴露バイオマーカーおよび酸化的DNA損傷に関する国際ワークショップで発表した。（2）*in vitro* コメット試験の標準化を目指して、ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験法の国際バリデーション共同研究を行った。共同研究の成果を基に、最終的にはOECDでのガイドライン化を目指す。内在性遺伝子である *Pig-a* 遺伝子を標的遺伝子とした *in vivo* 突然変異検出系を帝人ファーマとの共同研究により新規に導入、確立した。本試験系では、試験検体を処理した実験動物から簡便に得られる血液サンプル（赤血球）のGPI結合型膜タンパク質発現の有無を指標に *Pig-a* 遺伝子突然変異頻度を簡便に定量することが出来る。*gpt delta* トランスジェニックマウスから単離した初代培養肝細胞を用いた新たな *in vitro* 遺伝毒性試験を確立した。EGFおよびHGF添加により一過性の肝細胞分裂を誘導する条件下で *in vitro* 培養系における化学物質の遺伝毒性を *gpt* アッセイ法により評価した。その結果、ベンツピレン処理群では有意な突然変異頻度の上昇が見出されることが分かった。本試験系は代謝活性化を

必要とする化学物質の評価に有効である。(3) *in vitro*, もしくは *in vivo* 遺伝毒性試験系を用い、実際の環境化学物質の遺伝毒性評価を行った。生活環境中に存在し、健康リスクに懸念があるアクリルアミド(食品中発生物質)と、カーボンナノチューブ(微粒子ナノ物質)について試験を行った。アクリルアミドを成熟、および幼若ラットに飲水投与すると、幼若ラットにおいて、有意に *Pig-a* 遺伝子突然変異、末梢血小核頻度の増加が観察された。特に幼若ラットでは精巣に対して高いDNAアダクトの蓄積が観察された。フラーレン、およびカーボンナノチューブの一部は *in vitro* において染色体の倍数性を誘発した。また、フラーレンをマウス腹腔内に投与した試験では *Pig-a* 遺伝子突然変異の誘発は観察されなかった。*Pig-a* 遺伝子突然変異の標的臓器は骨髄造血系細胞であることから、フラーレンの遺伝毒性を適正に解析するには、他の遺伝毒性試験との組合せが必要であると考えられた。これら結果は第40回ヨーロッパ環境変異原学会、第41回米国環境変異原学会で発表された。(4) 医薬品に含まれる遺伝毒性不純物の評価と管理に関する研究を今年度より開始した。欧米のガイドラインを参考に、国際ガイドラインの策定を目指す。(5) QSARによる化学物質の遺伝毒性の予測の研究に関しては、DEREK, Mcase, Aworks, TIMESの4種類のプラットフォームを用いて一般化学物質、食品香料等を予測した。*in vivo* 小核試験の予測に関してはDEREKの開発元である英国ラーサ社、およびブルガリアのブルガス大学との共同研究により、プロトタイプの子測モデルの構築に成功した。

第二室では(1) 遺伝毒性試験用サルモネラ株の改変による各種変異原検出システムの検討、(2) 変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構、(3) トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験のバリデーション、(4) 統合型遺伝毒性試験法の開発、(5) 変異原物質が生殖細胞に誘発する変異の研究を行った。

(1) に関しては、エームス試験に用いるサルモネラ株において、トランスリジョンDNA合成に係わるDNAポリメラーゼを欠損させた株での、各種変異原の検出感度を詳細に調べた。(2) については、損傷乗り越えDNAポリメラーゼを不活化させたノックインヒト細胞株およびミスマッチ末端からの伸長活性を増大させたヒト細胞株を作出し、その感受性を検討した(科学研究費補助金(文部科学省))。(3) については、F344系 *gpt delta* トランスジェニックラットを用いて、植物由来の天然物であるシリマリンの大腸発がんおよび大腸における遺伝毒性に対する抑制作用について検討した(がん研究助成金)。(4) については、代替試験法として、エームス試験菌株でヒトDNAポリメラーゼ η を発

現させた株を作製し、UV感受性を調べた。*gpt delta* マウスの加齢による突然変異蓄積について検討した。肝臓では点突然変異頻度が加齢に伴い有意に増加したが、精巣では増加が認められなかった。欠失変異は肝臓および精巣ともに加齢に伴う増加がみられなかった(HS財団受託研究費)。(5) については、損傷乗り越えDNAポリメラーゼ κ (Polk)を不活化させたノックインマウスを作出し、Polkノックイン *gpt delta* ダブルトランスジェニックマウスの自然突然変異の特徴を分析し、高感度検出系としての有用性を検討した(地球環境保全等試験研究費)。

人事面では、水澤 博博士(元医薬基盤研究所)、青木康展博士(国立環境研究所)を客員研究員として、清水雅富博士(東京医療保健大学)を協力研究員として引き続き受け入れた。

短期海外出張としては、本間室長は5月23日から5月30日までカナダに出張し、モントリオールで開催された環境および健康科学の関する第14回定量的構造活性相関国際ワークショップに出席し、ポスター発表を行った。能美部長は6月21日から6月26日まで中国を訪問し、上海の中国科学院上海薬物研究所でセミナーを行い、杭州で開催された第2回西湖医薬国際会議で座長と招待講演を行った。本間室長は7月4日から7月9日までフランスとイギリスに出張し、パリのOECDを訪問し遺伝毒性試験の改正に関する打ち合わせを行い、その後リーズのラーサ社を訪問し、構造活性相関に関する研究打ち合わせを行った。本間室長は7月18日から7月25日までスペインに出張し、バルセロナで開催された第12回国際毒科学会へ出席した。本間室長は9月13日から9月19日までフィンランドとノルウェーに出張し、クピオのフィンランド国立公衆衛生研究所を訪問し、セミナーを行い、その後、オスロで開催された第40回ヨーロッパ環境変異原学会に出席し、ポスター発表を行った。山田室長は、9月14日から19日までノルウェーに出張し、オスロで開催された第40回欧州環境変異原学会で、ポスター発表を行った。能美部長は9月25日から10月2日までブラジルに出張し、グアルージャで開催された第10回抗変異発がん抑制機構国際会議で招待講演を行った。本間室長は9月25日から9月28日まで中国に出張し、北京で開催された中国薬品生物検定所創立60周年記念式典に参加し、記念シンポジウムでの招待講演を行った。本間室長は10月22日から10月28日まで米国に出張し、フォートワースで開催された第41回米国環境変異原学会に出席し、ナノ物質の遺伝毒性に関する招待講演を行った。本間室長は11月22日から11月24日まで韓国に出張し、コメット試験に関する国際シンポジウムに参加し、招待講演を行った。能美部長、本間室長、山田室長と増村主任研究官

は12月14日から12月19日までタイに出張し、パタヤで開催された第2回アジア環境変異原会議に出席して、能美部長は座長と招待講演、本間室長は招待講演、山田室長と増村主任研究官はポスター発表を行った。増村主任研究官はその後、突然変異試験に関する研究打ち合わせを行って、20日に帰国した。本間室長は2月2日から2月10日までインドとイギリスに出張し、ベロールで開催された第36回インド環境変異原学会に参加し、DNA二本鎖切断に関する招待講演を行い、その後ハンチントンで開催された、コメット試験に関する国際バリデーション会議に出席した。能美部長と本間室長は、平成23年3月1日から3月4日までフランス、パリのOECD本部で開催された遺伝毒性専門家会議とトランスジェニック動物を用いる遺伝子突然変異試験に関する会議に出席した。能美部長、本間室長、増村主任研究官は、3月6日から10日まで米国、ワシントンD.C.で開催された第50回米国トキシコロジー学会に参加し、能美部長と増村主任研究官はポスター発表を行った。また大会期間中に米国衛生研究所(NIH)を訪問し、ハイスループット毒性試験の開発状況を視察した。能美部長は3月11日に米国、ニューヨーク、コロンビア大学のHei教授を訪問しセミナーを行った。安井主任研究官は、3月27日から31日までドイツミュンスターで開催された英国とドイツの環境変異原学会が主催する暴露バイオマーカーおよび酸化的DNA損傷の国際ワークショップに出席しポスター発表を行った。

研究業績

1. 食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究

低用量域での遺伝毒性リスク評価に関わる *in vivo* および *in vitro* 遺伝毒性試験の評価方法について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

2. 統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究

エームス試験菌株におけるヒトDNAポリメラーゼ η の発現について紫外線感受性を使って調べた。新規 *in vivo* 遺伝毒性試験である *Pig-a* アッセイに関し、各研究施設間における共有化、最適化および改良を行った。*gpt delta* マウスの加齢に伴う遺伝子突然変異の蓄積について検討した。(HS財団受託研究費)。

3. 個体レベルでの発がんの予知と予防に関する基盤的研究

gpt delta ラットを用いてシリマリンの大腸における抗発がん抗変異作用について検討した(がん研究助成金)。

4. 国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性およ

び安全性に関する研究

医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の国際ガイドライン策定のため、米国、EUのガイドラインの特徴を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

5. 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究

in vitro コメット試験の標準化を目指し、試験条件の検討、許容しうる陰性対照データの標準値を設定した(厚生労働科学研究費補助金)。

6. 発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究

シグナル伝達に関与する阻害剤等の遺伝毒性を評価した(厚生労働省特別研究費補助金)。

7. DNAポリメラーゼ ζ (ゼータ)の遺伝的改変による遺伝毒性閾値形成機構に関する研究

損傷乗り越えDNAポリメラーゼ ζ を不活化させたノックインヒト細胞株およびミスマッチ末端からの伸長活性を増大させたヒト細胞株を作出し、その感受性を検討した(科学研究費補助金(文部科学省))。

8. 食品中成分から生成されるアクリルアミドのリスク管理対策に関する研究

アクリルアミドの遺伝毒性は *in vivo* で精巢に強く発現され、その程度は成熟動物より、幼若動物で顕著に表れることがわかった(厚生労働科学研究費補助金)。

9. ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究

ほ乳類培養細胞からなる遺伝毒性試験系を用いて、フラーレン、およびカーボンナノチューブの遺伝毒性を評価した。フラーレンは *in vivo* での *Pig-a* 遺伝子突然変異を誘発しないことが示された。また、カーボンナノチューブは *in vitro* で直径の大きさに依存して染色体の倍数性を誘発することが明らかになった(厚生労働科学研究費補助金)。

10. 環境化学物質の生殖細胞に対する遺伝毒性リスク評価法の開発に関する研究

gpt delta トランスジェニックマウスにDNAポリメラーゼ変異を導入して作出した *Polk* 変異マウスの高感度検出系としての有用性を検討した(地球環境保全等試験研究費)。

11. 都市大気中の浮遊粒子成分が動物体内で示す体細胞突然変異と遺伝毒性の評価

東京圏の大気から採取した浮遊粒子から得た抽出物を *gpt delta* マウスの肺中に投与して突然変異の解析を行った(科学研究費補助金(文部科学省))。

12. 化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関((Q)SAR)およびカテゴリーアプローチの実用

化に関する研究

肝毒性、腎毒性の *in silico* 評価法の開発、改良を行った。また、*in vivo* 小核試験の予測モデルの構築を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

13. 食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究

既に JECFA 等で評価された食品香料と我が国独自の食品香料について、構造活性相関手法を用いて遺伝毒性を予測し、陽性と予測された物質を中心にハイスループット変異原性試験を行い、結果を精査した（厚生労働科学研究費補助金）。

14. DNA トポイソメラーゼ I と DNA 修復のクロストークの網羅的解析

内在性 DNA 損傷としての DNA トポイソメラーゼ I の形成と修復機構について解析を行った（科学研究費補助金（文部科学省））。

15. DNA 付加体 1 分子による遺伝子変異解析系の構築と閾値の存在の検証

チミジンキナーゼ遺伝子のエキソン5に8-オキソグアニン DNA 付加体を導入して、遺伝子変異頻度を調べた（科学研究費補助金（文部科学省））。

16. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験

指定添加物について復帰突然変異試験、umu 試験、染色体異常試験、小核試験、トランスジェニックマウス変異原性試験を実施した（食品等試験検査費）。

総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

概 要

総合評価研究室では、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化審法に基づく新規及び既存化学物質の安全性評価及び化審法の新規化学物質届出業務の電子化に伴う業務を行うとともに、OECD の高生産量化学物質点検プログラムに関わる業務として初期評価文書の作成等を行っている。

研究面では、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、用量反応性評価におけるベンチマークドース手法の適用に関する研究、内分泌かく乱化学物質、環境化学物質や水道汚染物質の毒性評価及びこれらの化学物質による一般毒性及び生殖発生毒性に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究等を行っている。

行政支援業務としては、食品安全委員会、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会等に参加し、

食品関連物質や工業化学物質等の安全性確保のための厚生労働行政に協力している。

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22年10月に開催された第31回高生産量化学物質初期評価会議では、日本政府として Picric acid (CAS: 88-89-1) および 1,1'-(1,1-Dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene (CAS: 6362-80-7) の計 2 物質の初期評価文書と Monosodium 4-amino-5-hydroxynaphthalene-2,7-disulphonate (CAS: 5460-09-3) および 1,3,5-Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl) isocyanuric acid (CAS: 27676-62-6) の計 2 物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。平成23年4月に開催された第32回高生産量化学物質初期評価会議では、日本政府として Hydroxybenzaldehyde (CAS: 90-02-82) および Benzotrifluoride (CAS: 98-08-8) の計 2 物質の初期評価文書と Naphthylisobutylether (CAS: 2173-57-12) および 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diaminodiphenylmethane (CAS: 4240-73-3) の計 2 物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。平成22年6月には、フランスで開催された「OECD 第3回有害性評価タスクフォース会議」に出席し、加盟各国独自の評価文書および影響指標を限定した選択的評価文書の利用に関する事例や QSAR やカテゴリーアプローチの積極的な導入等に関する議論を行った。高生産量化学物質の初期評価文書の概要及び会議の内容については学術誌に公表した（化学生物総合管理, 6, 180-188, 2011; 6, 189-198, 2011）。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日に制定され、昭和49年4月に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験（いわゆるスクリーニング毒性試験）の実施を要求している。この試験結果から、人健康影響に関して第2種監視化学物質に相当するか否かの判定を行い、その結果が公表されている。当室では、この試験結果の評価作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成22年度は計381の新規化学物質についての評価作業を行った。

3. 既存化学物質の安全性評価業務

厚生労働省では、OECD 高生産量化学物質安全性点検計画の業務に関連した化合物と国内独自の既存化学物質について、国内の受託試験機関に委託してスクリーニング毒性試験を実施している。当室では、これらの試験

計画書の確認と最終報告書のピアレビュー及び評価作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成22年度は24物質についての43試験の試験計画書の確認作業を行った。さらに、提出された最終報告書案のピアレビュー及び評価作業を行った。

4. 化審法の届出業務の電子化に伴う業務

行政改革の一環として、新規化学物質の届出業務の電子化が進められている。本年度は、昨年に引き続き、化審法新規化学物質データベースにデータを入力し、試験法や評価法等についての問題点を検討するとともに、新たに申請された新規化学物質の評価作業をサポートした。さらに、三省（経済産業、環境、厚生労働）合同のデータベースの更新作業に協力した。

5. その他（各種調査会等）

WHO 飲料水水質ガイドライン改定専門家会合、EFSA 科学委員会のナノテクノロジーに関するワーキンググループ会議、OECD 有害性評価タスクフォース会議、安衛法 GLP 評価会議及び化学物質 GLP 評価会議に出席すると共に、安衛法 GLP 査察専門家、食品添加物安全性評価検討会、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会、内閣府食品安全委員会（器具・容器包装専門調査会、化学物質・汚染物質専門調査会）、環境省新規 POPs 等研究会及び中央環境審議会水環境部会環境基準健康項目専門委員会の活動に協力した。

研究業績

1. 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。平成22年度は、下記3つの研究を行った。

- (1) 化学物質リスク評価における（定量的）構造活性相関 [(Q) SAR] およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

ジメチルアニリンの構造異性体についてカテゴリーアプローチ適用の検討を行い、OECD 高生産量既存化学物質点検プログラムにおける評価書を作成した。

(Q) SAR 手法の開発においては、反復毒性試験における標的臓器毒性（脾臓、骨髄、および、甲状腺毒性）について、既存化学物質安全性点検データ及び関

連する文献情報をもとにそれぞれ4種の Rapid Prototype アラート構築に成功した。昨年度構築した肝毒性予測モデルについては、特徴部分構造と計算記述子を組み合わせることで精度向上が可能であることが示された。さらに、カテゴリーアプローチや (Q) SAR の効果的な利用に関するガイダンス作成に向けて、米国 EPA や EU, OECD の動向について情報収集を行った [厚生労働科学研究費補助金]。

- (2) 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

昨年度に引き続き、既存化学物質点検事業で実施された反復投与毒性試験および反復投与生殖毒性併合試験の報告書や NTP レポートをデータベース化するための項目について検討を行った [一般試験研究費]。

- (3) 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7試験データ及び新規化学物質の70試験データに関して、安全性評価業務と評価手法の研究のために、構造活性相関解析用のデータベースに化学物質構造の入力作業を行った [一般試験研究費]。

さらに、平成22年10月に開催された「OECD SIAM・QSAR 合同会合」及び「第4回 (Q) SAR アプリケーション・ツールボックス・マネジメント・グループ会議」に出席し、QSAR の結果を OECD 高生産量化学物質安全性点検計画における初期評価文書に反映させるための可能性や OECD QSAR ツールボックスの次期開発計画について議論を行った。

2. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するために、食品安全委員会や WHO が新たに健康影響を評価した化学物質や、新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報を収集し整理すると共に、化学物質の安全性評価手法に関する最新知見の動向調査を行い、得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。本年度は、環境経路暴露により健康影響が懸念される銀について、体内動態および毒性に関する情報を収集・整理するとともに、最新の安全性評価手法として近年注目されつつある、化学物質の複合暴露によるリスク評価手法及び作用機序に基づいた用量反応評価手法について国際動向を含めた最新情報を収集しまとめた [厚生労働科学研究費補助金分担研究]。さらに、平成22年12月に東京で開催された「WHO 飲料水水質ガイドライン（第4版）専門家会議」及び「WHO 水質関連専門家合同戦略会議」に出席し、ガイドライン発刊前の最終作業として、各章で解決すべき事項の検討や WHO による水質保全関連活動における統合的戦略の作成に関する討議を行った。

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノテクノロジーは、その新機能や優れた特性を持つ物質を作り出す技術により国家戦略としてその開発が進められており、その中心的な役割を果たす、ナノマテリアルの生体影響に関しては、多くの点で未知である。本研究では、これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。「ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究」では、OECDの作業グループのSG3に対応した試験データの収集のために、フラーレンと単層カーボンナノチューブの皮膚刺激性試験と皮膚感作性試験を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。さらに、「ナノマテリアルの潜在的慢性影響の評価手法確立に関する研究」では、毒性部および生活衛生化学部と共同で、フラーレンやナノチューブを気管内投与する場合の分散法や生体内分析法の検討を行った〔一般試験研究費〕。本研究分野に関連して、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority：EFSA）科学委員会のナノテクノロジーに関するワーキンググループ会議（第3回、第7回、第10回、第12回）に参加し、食品及び飼料へのナノ科学及びナノ技術の適用により生ずる潜在的なリスクに関するリスク評価ガイダンスの作成についての討議に参加した。本ガイダンスは、平成23年5月10日にEFSAから公開された。

4. 用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究

食品中の化学物質に関する健康影響評価における用量反応評価において有用であるベンチマークドース法の適用のためのガイダンス案を作成することを目的とした研究を行っている。本年度は、国際的なベンチマークドース適用の現状調査において、IPCSやEFSA等の用量反応性評価ガイダンスや疫学データを対象としたベンチマークドース適用事例を整理し、現状と問題点を整理するとともに、ベンチマークドースの算出手法の検討研究において国際評価機関や化審法でTDIやNOEL等が評価された物質について、ベンチマークドースの計算が可能な計数データを整理し、計算結果とNOAELとの比較検証を行った〔食品健康影響評価技術研究委託費〕。

5. 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究

OECD-EDTAで提案された化学物質の内分泌かく乱性評価 *in vitro* スクリーニング試験法のうち、行政的有用性が期待される方法について、OECDにガイドライン化に向けた研究を進めている。HeLa9903細胞を用いたエストロゲン受容体 α （ER α ）転写活性化試験法

（HeLa法）では、追加の国内1施設におけるバリデーション測定を開始した。米国で開発されたLumi-cell法については、バリデーション測定が終了し、バリデーション結果を基にしたICCVAMガイドライン案のpublic peer reviewが実施された。さらに、我が国で開発されたアンドロゲン受容体転写活性化法について、これまでに得られている国内バリデーション結果をもとにバリデーションレポート及びガイドライン案を作成し、OECDにピアレビュー提案を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

6. トキシコゲノミクスデータベースを活用した医薬品安全性評価に関する研究

（独）医薬基盤研究所、製薬企業と共同で実施している研究プロジェクトにおける、各種ワーキンググループにおいて解析結果をもとに今後の研究の進め方について議論した〔一般試験研究費〕。

7. 分化・増殖・シグナル（情報）伝達に関する因子並びに分子の安全性・生態影響評価に関する研究

ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の毒性に見られる性差および年齢差のメカニズムを明らかとするために、COS-1細胞を用いたtwo-hybrid assayを行い、PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 等の主要な核内受容体との反応性を調査した〔厚生労働科学研究費補助金 特別研究〕。

8. 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を目指した調査と妥当性研究

医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的としたQ3D専門家WGに参加して討議に加わると共に、日本側の作業分担として水銀の健康影響評価書のドラフト案を作成した〔厚生労働科学研究費補助金〕。

9. 水道用塗料の経年劣化に伴う溶出の実態等に関する研究

水道で使用される配管（鉄製）の鉄錆を防止あるいは抑制するため、配管の内面塗装に使用されている管更生工用エポキシ樹脂塗料の硬化剤原料の一つである4,4'-メチレンジアニリン（MDA）が経年劣化により溶出する可能性に関する検討と有害性評価研究によるリスク評価を行う研究において、MDAの毒性情報をとり纏めると共に、発がん性に関する定量評価を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

平成22年度所外研究員等の受け入れ名簿

Researchers List in Fiscal Year 2010

平成22年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 48名

平成23年3月31日現在

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
下村裕子	東京薬科大学名誉教授	生薬部	4.10.1		女	
末吉祥子	元当所有機化学部	有機化学部	13.4.1		女	
金子豊蔵	ヒューマンサイエンス財団動物実験実施施設認証センター認証評価員	毒性部	15.4.1	23.3.31	男	
小沼博隆	東海大学海洋学部水産学科教授	衛生微生物部	15.4.1		男	
小嶋茂雄	(独) 医薬品医療機器総合機構顧問	薬品部	16.8.1		男	
井上和秀	九州大学大学院薬学研究院教授	薬理部	17.3.1		男	
柴田敏郎	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1	23.3.31	男	
熊谷健夫	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
飯田修	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
吉松嘉代	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		女	
測野裕之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
菱田敦之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
河野徳昭	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
漆谷徹郎	同志社女子大学薬学部病態生理学教室教授	毒性部	17.4.1		男	
高田幸一	(独) 医薬品医療機器総合機構顧問	センター	17.4.1		男	
丹野雅幸	元当所有機化学部	有機化学部	17.5.1		男	
青柳伸男	(独) 医薬品医療機器総合機構顧問	薬品部	18.4.1		男	
前川昭彦	(独) 製品評価技術基盤機構化学物質管理センター技術顧問	毒性部	18.8.1	23.3.31	男	
増田光輝	元(財)ライオン歯科衛生研究所	薬理部	18.10.1		男	
小泉修一	山梨大学大学院医学工学総合研究部教授	薬理部	19.1.1		男	
渋谷淳	東京農工大学大学院共生科学技術院准教授	病理部	19.4.1		男	
高鳥浩介	東京農業大学客員教授	衛生微生物部	19.5.1		男	
小澤正吾	岩手医科大学薬学部教授	薬理部	19.5.1		男	
三森国敏	東京農工大学農学部教授	病理部	20.1.1		男	
田中光	東邦大学薬学部教授	薬品部	20.4.1		男	
小木美恵子	金沢工業大学バイオ・化学部応用バイオ学科教授	遺伝子細胞医薬部	20.4.1		女	
天野富美夫	大阪薬科大学生体防御学研究室教授	代謝生化学部	20.4.1		男	
藤田昌彦	元国立公衆衛生院衛生薬学部長	安全情報部	20.4.1		男	
竹村玲子	国立看護大学校教授	安全情報部	20.4.1		女	
江馬眞	(独) 産業技術総合研究所安全科学研究部招聘研究員	総合評価研究室	20.7.1		男	
今井俊夫	国立がんセンター研究所実験動物管理室長	センター	20.12.1		男	
海老塚豊	東京大学大学院薬学系研究科名誉教授	生薬部	21.2.1		男	
宮田直樹	名古屋市立大学教授	有機化学部	21.3.1		男	
緒方宏泰	明治薬科大学薬学部教授	薬品部	21.4.1		男	
青木康展	(独) 国立環境研究所環境リスク研究センター副センター長	変異遺伝部	21.4.1		男	
水澤博一	元(独) 医薬基盤研究所生物資源研究部部長	変異遺伝部	21.4.1		男	
澤田純一	(独) 医薬品医療機器総合機構嘱託	有機化学部	21.4.1		男	
川原信夫	(独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター長	生薬部	21.4.1		男	
降旗千恵	青山学院大学理工学部化学・生命科学科客員教授	遺伝子細胞医薬部	21.12.1		女	
井川洋二	東京医科歯科大学医学部生化学講座教授	毒性部	22.2.1		男	
井上達	(独) 医薬品医療機器総合機構嘱託	センター	22.4.1		男	
山口照英	(独) 医薬品医療機器総合機構嘱託	生物薬品部	22.4.1	23.3.31	男	
長谷川隆一	(独) 製品評価技術基盤機構技術専門職員	医薬安全科学部	22.4.1		男	
田口良	東京大学医学部メタボローム寄付講座特任教授	医薬安全科学部	22.4.1		男	
三瀬勝利	元(独) 医薬品医療機器総合機構専門委員	衛生微生物部	22.5.1		男	
熊谷進	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	22.5.1	22.12.28	男	
堀井郁夫	昭和大学薬学部客員教授	毒性部	22.10.1		男	
吉川敏一	京都府立医科大学教授	有機化学部	22.11.1		男	

(協力研究員) 40名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
壺井功	日本大学医学部准教授	毒性部	11.4.1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部准教授	有機化学部	11.11.1		男	
田中直子	大妻女子大学家政学部教授	有機化学部	13.7.1		女	
治京玉記	中村学園大学薬膳科学研究所講師	有機化学部	15.3.1		女	

角田正史	北里大学医学部公衆衛生学教室准教授	衛生微生物部	15.7.1			男	
貝沼章子	東京農業大学応用生物科学部准教授	有機化学部	16.1.1			女	
西川可穂子	防衛医科大学学校救急部助教	有機化学部	16.1.1			女	
中村高敏	(独) 医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部審査役	生薬部	16.4.1			女	
清水雅富	東京医療保健大学講師	変異遺伝部	16.7.1			男	
水川裕美子	同志社女子大学薬学部医療薬学科助教	毒性部	17.4.1			女	
糸数七重	日本薬科大学講師	生薬部	18.4.1			女	
平澤祐介	星薬科大学生薬学教室助教	生薬部	18.5.1			男	
天倉吉章	松山大学薬学部准教授	食品部	18.5.1			男	
細野哲司	横浜薬科大学講師	生物薬品部	19.4.1			男	
木下奈津美	(独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部調査専門員	生物薬品部	19.4.1	23.3.31		女	
袴田航	日本大学生物資源科学部農芸化学科専任講師	有機化学部	19.5.1			男	
中津則之	(独) 医薬基盤研究所基盤の研究部特任講師	毒性部	19.6.1			男	
中込まどか	(財) 乙卯研究所研究員	薬理部	19.6.1			女	
好村守生	松山大学薬学部助教	代謝生化学部	19.11.1			男	
安食菜穂子	金沢大学大学院自然科学研究科研究生	生薬部	19.11.1			女	
細江智夫	星薬科大学薬化学教室准教授	生薬部	19.11.1			男	
荒戸照世	(独) 医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部審査官	薬品部	20.4.1			女	
安藤剛	(独) 医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部審査専門官	生物薬品部	20.4.1			男	
石黒昭博	(独) 医薬品医療機器総合機構安全部医薬品安全課主査	医薬安全科学部	20.4.1	22.6.30		男	
北村勝	名古屋大学大学院医学系研究科非常勤講師	食品衛生管理部	20.8.1			男	
石田瑞	日本大学総合科学研究所研究員	生物薬品部	20.8.1			女	
伊藤嘉典	(財) マイコトキシン検査協会技術顧問	衛生微生物部	21.4.1	23.3.31		男	
室井正志	武蔵野大学薬学部准教授	衛生微生物部	21.5.1			男	
齋藤充生	(独) 医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部審査マネジメント課長	医薬安全科学部	21.6.1			男	
呉銀涼	韓国国立水産科学院食品安全研究団海洋水産研究士	食品衛生管理部	22.1.14	23.1.7		男	
高橋治男	千葉県衛生研究所上席研究員	衛生微生物部	22.2.1			男	
入江かをる	元当所病理部研究員	病理部	22.5.1			女	
久城真代	(独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所主任研究官	衛生微生物部	22.6.1			女	
佐藤里絵	(独) 農業・食品産業技術総合研究機構研究員	代謝生化学部	22.8.1			女	
門脇京子	(独) 医薬品医療機器総合機構安全第二部調査専門員	医薬安全科学部	22.8.1			女	
遊佐精一	中国国立常熟理工大学食品工学部客員教授	衛生微生物部	22.10.1			男	
小林哲	(独) 医薬品医療機器総合機構安全第一部薬剤疫学課課長代理	生物薬品部	22.10.1			男	
黒田拓也	(財) 先端医療振興財団先端医療センター技術員	遺伝子細胞医薬部	22.11.1			男	
草川森士	(財) 先端医療振興財団再生医療基盤研究グループ研究員	遺伝子細胞医薬部	23.2.1			男	
中西広樹	秋田大学バイオサイエンス教育・研究センター助教	医薬安全科学部	23.3.1			男	

(リサーチ・レジデント) 6名

氏名	所 属	受入部	入 所	退 所	性 別	備 考
中村公亮	(社) 日本食品衛生協会	代謝生化学部	21.7.1	22.9.30	男	
佐治哲矢	(社) 日本食品衛生協会	変異遺伝部	21.7.1	23.3.31	男	
門田修子	(社) 日本公衆衛生協会	食品衛生管理部	21.11.1	22.9.30	女	
金美蘭	(社) 日本公衆衛生協会	病理部	21.7.1	23.3.31	女	
若菜大悟	(特) 日米医学医療交流財団	生薬部	21.9.1	23.3.31	男	
小櫃 未	(特) 日米医学医療交流財団	代謝生化学部	22.5.1	23.3.31	女	

(研究生) 54名

氏名	所 属	受入部	入 所	退 所	性 別	備 考
佐々 彰	東京薬科大学生命科学部長	変異遺伝部	18.4.1		男	
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	
榊田和彌	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	食品衛生管理部	19.4.16	23.3.31	男	
今井耕平	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	19.5.22		男	
李 謙一	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	20.4.1		男	
櫻井智子	慶應義塾大学大学院薬学研究科委員長	代謝生化学部	20.4.1	22.9.30	女	
大塚亮一	(財) 残留農薬研究所理事長	食品衛生管理部	20.6.1	22.5.31	男	
鈴木裕太	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	20.10.1		男	
武田賢和	大阪府立大学生命環境科学研究科教授	病理部	21.4.1		男	
吾月遥	東邦大学薬学部薬物安全性学研究室准教授	遺伝子細胞医薬部	21.4.1	23.3.31	女	
坂本洋平	麻布大学獣医学部薬理学研究室教授	病理部	21.4.1	23.3.31	男	
山縣奈々子	東京農工大学大学院工学府長	有機化学部	21.4.1	23.3.31	女	
山田千尋	共立女子大学大学院教授	代謝生化学部	21.4.1	23.3.2	女	

村松美那	東京薬科大学生命科学部長	変異遺伝部	21.4.1	23.2.28	女	
日比大介	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	21.4.1		男	
蓮子雅之	麻布大学獣医学部教授	変異遺伝部	21.4.1	23.3.31	男	
高木淳平	慶應義塾大学薬学部准教授	薬理部	21.4.1	23.3.31	男	
門田智之	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	衛生微生物部	21.4.6		男	
小沼ルミ	東京都立産業技術研究センター理事長	衛生微生物部	21.4.13		女	
筒井真仁	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	21.4.20	23.3.31	男	
宮澤明史	星薬科大学教授	遺伝子細胞医薬部	21.6.1	23.3.31	男	
東原知宏	星薬科大学教授	衛生微生物部	21.6.1	23.3.31	男	
金子真梨恵	東京農業大学大学院教授	食品衛生管理部	21.6.2	23.3.31	女	
竹内まみ	東京農業大学大学院教授	食品衛生管理部	21.6.2	23.3.31	女	
蒔苗裕平	東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系長	医療機器部	21.11.1	23.3.31	男	
大塚裕忠	昭和大学バイオセーフティー委員会委員長	衛生微生物部	22.1.18	23.3.18	男	
李敏	東京医科歯科大学・難治新刊研究所准教授	薬理部	22.3.1		女	
林清吾	日本獣医生命科学大学教授	病理部	22.4.1		男	
木下麻緒	玉川大学農学部生命化学科准教授	衛生微生物部	22.4.1		女	
伊藤晴香	東京薬科大学薬学部准教授	機能生化学部	22.4.1		女	
佐武宗幸	関東学院大学工学部学科長	生活衛生化学部	22.4.1		男	
中澤志織	北海道大学大学院薬学研究院教授	生物薬品部	22.4.1	23.3.31	女	
石渡亜耶乃	共立女子大学大学院教授	代謝生化学部	22.4.1		女	
大杉直弘	麻布大学教授	変異遺伝部	22.4.1	23.3.31	男	
入江博美	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	22.4.1		男	
長谷川朗生	東京大学農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	22.4.15		男	
白石真純	北里大学大学院教授	生物薬品部	22.5.1		女	
小林尚	(財)食品分析開発センター SUNATEC 理事長	食品添加物部	22.5.6	22.9.30	男	
千葉弘太郎	北里大学薬学部生薬学教室教授	生活衛生化学部	22.5.25		男	
藤枝智美	群馬大学大学院医学系研究科長	薬理部	22.5.6		女	
上野正義	東京大学大学院新領域創成科学科専攻長	薬理部	22.5.13		男	
門間和音	東京大学大学院新領域創成科学科専攻長	薬理部	22.5.13		男	
打田光宏	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科	医薬安全科学部	22.6.28		男	
佐伯和美	東京医科歯科大学大学院教授	衛生微生物部	22.7.1		女	
Warangkhanachaisowwong	帯広畜産大学動物・食品衛生研究センター准教授	食品衛生管理部	22.9.21	22.10.1	女	
溝口嘉範	岡山市長	食品衛生管理部	22.9.27	22.10.22	男	
兼丸祐紀	昭和大学薬学部教授	変異遺伝部	22.10.1		男	
松尾沙織里	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	22.10.1		女	
大波牙子	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	22.10.1		女	
北澤隆宏	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	22.10.1	23.1.31	男	
園部研一	(財)日本冷凍食品検査協会理事長	食品部	22.11.1	23.3.31	男	
高橋勇貴	星薬科大学薬品分析化学教室教授	代謝生化学部	22.11.22		男	
村上慶行	東京農工大学教授	食品衛生管理部	23.1.4	23.3.31	男	
平岡大介	東京農工大学教授	食品衛生管理部	23.1.4	23.3.31	男	

(実習生) 38名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
大湊卓弥	明治薬科大学衛生化学教室教授	生物薬品部	21.6.1	23.3.31	男	
井口茉耶	明治薬科大学衛生化学教室教授	生物薬品部	21.6.1	23.3.31	女	
矢吹悠	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	22.2.22	23.3.31	男	
野島萌子	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	22.2.22	23.3.30	女	
竹内由起	東京薬科大学生命科学部長	有機化学部	22.3.1	23.3.31	女	
林祐子	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	22.4.1	23.3.9	女	
足立愛	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	22.4.1	23.3.9	女	
前田直樹	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	22.4.1	23.3.18	男	
村上絢美	日本大学生物資源科学部教授	生物薬品部	22.4.1	23.3.11	女	
小川史代	北里大学医療衛生学部学部長	衛生微生物部	22.4.1	23.2.15	女	
山口泰輔	日本大学生物資源科学部学部長	生薬部	22.4.1	23.3.26	男	
田中研次	東京医薬専門学校校長	生活衛生化学部	22.4.1	23.2.28	男	
恩智弘和	日本大学生物資源科学部学部長	生活衛生化学部	22.4.1	23.3.24	男	
野坂朋美	共立女子大学大学院教授	衛生微生物部	22.4.1	23.2.3	女	
柴田茜	明治薬科大学衛生化学教室教授	生物薬品部	22.4.1	23.3.31	女	
関川佑介	東京医療専門学校校長	生活衛生化学部	22.4.1	23.3.22	男	
永井美緒	明治薬科大学衛生化学教室教授	生活衛生化学部	22.4.1	22.11.25	女	

出川 惠一郎	明治薬科大学衛生化学教室教授	生活衛生化学部	22.4.1	23.3.31	男
西村 祥	明治薬科大学衛生化学教室教授	生活衛生化学部	22.4.1	22.7.30	男
藤沼 千月	明治薬科大学衛生化学教室教授	食品衛生管理部	22.4.1	23.3.31	女
岸川 佳奈子	明治薬科大学衛生化学教室教授	食品衛生管理部	22.4.1	23.3.31	女
箱岩 有美	明治薬科大学衛生化学教室教授	食品衛生管理部	22.4.1	23.3.31	女
松本 剛	明治薬科大学衛生化学教室教授	医薬安全科学部	22.4.1	23.3.31	男
中村 裕佑	明治薬科大学衛生化学教室教授	医薬安全科学部	22.4.1	23.3.31	男
大山 智子	明治薬科大学衛生化学教室教授	医薬安全科学部	22.4.1	23.3.25	女
江村 尚剛	日本大学生物資源科学部学部長	生 薬 部	22.4.1	23.3.26	男
石澤 聡美	玉川大学農学部教授	衛生微生物部	22.4.19	23.3.31	女
大井 理江	共立女子大学学長	食品添加物部	22.5.10	23.2.28	女
竹内 彩夏	東京家政大学家政学部教授	食品衛生管理部	22.5.24	23.2.25	女
佐藤 容行	工学院大学学長	有機化学部	22.6.29	23.3.31	男
関山 笑加	工学院大学学長	有機化学部	22.6.30	23.3.30	女
戸谷 香央里	麻布大学獣医学部内科学第一研究室准教授	衛生微生物部	22.7.1		女
中森 俊輔	北里大学薬学部生薬学教室教授	生活衛生化学部	22.7.6		男
K. シリラック	東海大学開発工学部学部長	薬 理 部	22.8.18	22.9.17	女
倉持 智美	東邦大学薬学部医療薬学教育センター准教授	遺伝子細胞医薬部	22.12.1		女
毛塚 麻希	東京農工大学教授	食品衛生管理部	23.1.4	23.3.31	女
倉島 恵愛	日本大学生物資源科学部学部長	有機化学部	23.2.10		女
元井 宏美	日本大学生物資源科学部学部長	有機化学部	23.2.10		女

Sugiyama, K., Muroi, M., Tanamoto, K., Nishijima, M., Sugita-Konishi, Y.: **Deoxynivalenol and nivalenol inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells**

Toxicol. Lett., **192**, 150-154 (2010)

Deoxynivalenol (DON) and nivalenol (NIV), trichothecene mycotoxins, are secondary metabolites produced by *Fusarium* fungi. Trichothecene mycotoxins cause immune dysfunction, thus leading to diverse responses to infection. The present study evaluated the effect of DON and NIV on nitric oxide (NO) production by RAW 264 cells stimulated with lipopolysaccharide (LPS). LPS-induced NO production was reduced in the presence of these toxins. The transcriptional activation and expression of inducible NO synthase (iNOS) by LPS were also repressed by these toxins. DON or NIV inhibited LPS-induced expression of interferon-beta (IFN-beta), which plays an indispensable role in LPS-induced iNOS expression. These results indicate that DON and NIV inhibit the LPS-induced NO and IFN-beta production, which both play an important role for host protection against invading pathogens, and suggests that the inhibition of these factors may be involved in the immunotoxic effects of these mycotoxins.

Keywords: Lipopolysaccharide, Inducible nitric oxide synthase, Macrophage, Deoxynivalenol, Nivalenol

Shinkai-Ouchi, F.* , Yamakawa, Y.* , Hara, H., Tobiume, M.* , Nishijima, M., Hanada, K.* , Hagiwara, K.* : **Identification and structural analysis of C-terminally truncated collapsin response mediator protein-2 in a murine model of prion diseases**

Proteome Sci., **8**, 53 (2010)

Prion diseases are fatal neurodegenerative disorders that accompany an accumulation of the disease-associated form (s) of prion protein (PrP^{Sc}) in the central nervous system. The neuropathological changes in the brain begin with focal deposits of PrP^{Sc}, followed by pathomorphological abnormalities of axon terminal degeneration, synaptic loss, atrophy of dendritic trees, and eventual neuronal cell death in the lesions. However, the underlying molecular basis for these neuropathogenic abnormalities is not fully understood. In a proteomic analysis of soluble proteins in the brains of mice challenged intracerebrally with scrapie prion (Obihiro I strain), we found that the amount of the full-length form of collapsin

response mediator protein-2 (CRMP-2; 61 kDa) decreased in the late stages of the disease, while the amount of its truncated form (56 kDa) increased to comparable levels observed for the full-length form. Detailed analysis by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry showed that the 56-kDa form (named CRMP-2-ΔC) lacked the sequence from serine518 to the C-terminus, including the C-terminal phosphorylation sites important for the regulation of axonal growth and axon-dendrite specification in developing neurons. The invariable size of the mRNA transcript in Northern blot analysis suggested that the truncation was due to post-translational proteolysis. By overexpression of CRMP-2-ΔC in primary cultured neurons, we observed the augmentation of the development of neurite branch tips to the same levels as for CRMP-2T514A/T555A, a non-phosphorylated mimic of the full-length protein. This suggests that the increased level of CRMP-2-ΔC in the brain modulates the integrity of neurons, and may be involved in the pathogenesis of the neuronal abnormalities observed in the late stages of the disease. We identified the presence of CRMP-2-ΔC in the brain of a murine model of prion disease. Of note, C-terminal truncations of CRMP-2 have been recently observed in models for neurodegenerative disorders such as ischemia, traumatic brain injury, and Wallerian degeneration. While the structural identity of CRMP-2-ΔC in those models remains unknown, the present study should provide clues to the molecular pathology of degenerating neurons in prion diseases in connection with other neurodegenerative disorders

Keywords: Prion

* 国立感染症研究所

Yamaoka, Y.*¹, Yu, Y.*², Mizoi, J.*¹, Fujiki, Y.*¹, Nishijima, M., Lee, Y.*², Nishida, I.*¹: **Phosphatidylserine synthase 1 is required for microspore development in *Arabidopsis thaliana***

Plant J., Epub ahead of print (2011)

Phosphatidylserine (PS) has many important biological roles, but little is known about its role in plants, partly because of its low abundance. We show here that PS is enriched in *Arabidopsis* floral tissues and that genetic disruption of PS biosynthesis decreased heterozygote fertility due to inhibition of pollen maturation. At1g

15110, designated PSS1, encodes a base-exchange-type PS synthase. *Escherichia coli* cells expressing PSS1 accumulated PS in the presence of l-serine at 23°C. Promoter-GUS assays showed PSS1 expression in developing anther pollen and tapetum. A few seeds with *pss1-1* and *pss1-2* knockout alleles escaped embryonic lethality but developed into sterile dwarf mutant plants. These plants contained no PS, verifying that PSS1 is essential for PS biosynthesis. Reciprocal crossing revealed reduced *pss1* transmission via male gametophytes, predicting a rate of 61.6% *pss1-1* pollen defects in PSS1/*pss1-1* plants. Alexander's staining of inseparable *qrt1-1* PSS1/*pss1-1* quartets revealed a rate of 42% having three or four dead pollen grains, suggesting sporophytic *pss1-1* cell death effects. Analysis with the nuclear stain 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) showed that all tetrads from PSS1/*pss1-1* anthers retain their nuclei, whereas unicellular microspores were sometimes anucleate. Transgenic *Arabidopsis* expressing a GFP-LactC2 construct that binds PS revealed vesicular staining in tetrads and bicellular microspores and nuclear membrane staining in unicellular microspores. Hence, distribution and/or transport of PS across membranes were dynamically regulated in pollen microspores. However, among unicellular microspores from PSS1/*pss1-2* GFP-LactC2 plants, all anucleate microspores showed little GFP-LactC2 fluorescence, suggesting that *pss1-2* microspores are more sensitive to sporophytic defects or show partial gametophytic defects.

Keywords: Phosphatidylserine synthase 1

*1 Laboratory of Plant Molecular Physiology, Graduate School of Science and Engineering, Saitama University

*2 Division of Molecular Life Sciences, Pohang University of Science and Technology, Korea

Kurebayashi, H., Okudaira, K.*, Ohno, Y.: **Species difference of metabolic clearance of bisphenol A using cryopreserved hepatocytes from rats, monkeys and humans**

Toxicology Letters, **198**, 210-215 (2010)

In vitro metabolism of bisphenol A (BPA), an weak estrogen, was studied with cryopreserved hepatocytes from rat, monkey and human, and was compared with in vivo metabolism reported. The metabolites identified include a major metabolite, BPA glucuronide (BPAG) and BPA sulfate (BPAS). The metabolic rates of bisphe-

nol A at 20µM by the hepatocytes (BPAG plus BPAS, nmol/10⁶ cells/h) followed the order of rats (48+12) > monkeys (18+4) > humans (8.6+0.8), respectively. The rate of BPAG formation was much higher than that of BPAS formation in all these species. For the BPAG formation, we have determined the apparent K (m) (µM) of rats (3), monkeys (7), and humans (5). V (max) (nmol/10⁶ cells/h) in hepatocytes followed the order of rats (55) > monkeys (22) > humans (11). The total CL (H) for the hepatic formation of BPAG plus BPAS (L/h/kg BW) estimated by well-stirred model with low f (B) value followed the order of rats (3.0) > monkeys (0.68) > humans (0.27), correlating well with in vivo studies of BPA subcutaneously injected rats and monkeys. This study showed that the cryopreserved hepatocytes could be a useful tool for assessing BPA metabolism and predicting systemic exposure of BPA.

Keywords: Bisphenol A, Species difference, Monkey, Human

* 東邦大学薬学部

Kosaka, N.*¹, Inaba, H.*², Okamoto, K.*³, Mizuno, M.*⁴, Sono, S.*⁵, Kato, Y.*⁶, Kishi, M.*⁶, Ashikaga, T.*⁵, Okamoto, Y.*⁴, Kuwahara, H.*³, Nakamura, T.*², Sakaguchi, H.*¹ and Ohno, Y.: **The Japanese Ring Study of a Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) for Predicting Skin Sensitization Potential (5th Report): A Study for Evaluating Preservative Skin Sensitization Potential Using h-CLAT** *AATEX*, **15** (2), 71-80 (2010)

We have developed the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) as an in vitro skin sensitization test. In this study, in order to examine whether h-CLAT can predict the skin sensitizing potential of a variety of preservatives, the ring study was performed in two independent laboratories. We selected a total of 16 preservatives, which have been used in cosmetic products at one time, and two different solvents, physiological saline (saline) and dimethylsulfoxide (DMSO). According to h-CLAT protocol, expression of CD86 and CD54 on THP-1 cells was measured by flow cytometry after 24 h treatment with each chemical at 8 doses. The skin sensitizing potential for 13 of 16 preservatives was correctly predicted in one laboratory and 12 of 16 preservatives in the other. These data indicate relatively high concordance with the animal tests. Furthermore,

five preservatives with sensitizing potential were tested using both solvents to compare the effect of saline and DMSO on the predicting capacity of h-CLAT. The sensitizing potential of these preservatives was correctly identified in both saline and DMSO. Our results from this small-scale ring study demonstrate the utility of h-CLAT for detecting the preservatives with skin sensitizing potential.

Keywords: h-CLAT, skin sensitization, alternatives, THP-1, preservative

*¹ Kao Corporation

*² Lion Corporation

*³ Kanebo Cosmetics Inc.

*⁴ KOSÉ Corporation

*⁵ Shiseido Co., Ltd.

*⁶ Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

Okamoto, K.^{*1}, Kato, Y.^{*2}, Kosaka, N.^{*3}, Mizuno, M.^{*4}, Inaba, H.^{*5}, Sono, S.^{*6}, Ashikaga, T.^{*6}, Nakamura, T.^{*5}, Okamoto, Y.^{*4}, Sakaguchi, H.^{*3}, Kishi, M.^{*2}, Kuwahara, H.^{*1} and Ohno, Y.: **The Japanese Ring Study of a Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) for Predicting Skin Sensitization Potential (6th Report) : A Study for Evaluating Oxidative Hair Dye Sensitization Potential Using h-CLAT**

AATEX, 15(2), 81-88(2010)

We are conducting a Japanese ring study to develop the human Cell Line Activation Test (h-CLAT). The aim of this study is to confirm whether the h-CLAT can predict skin sensitization for oxidative hair dyes. In addition, we studied the effect of test chemical fluorescence on prediction performance. h-CLATs were independently performed in two laboratories for eight chemicals, yielding good reproducibility between the laboratories. Good concordance was obtained between LLNA results and study chemicals. *p*-Phenylenediamine, which exhibits fluorescence at around 530 nm, which is in the h-CLAT measurement range, was correctly evaluated as positive by h-CLAT. It was possible to compensate for the influence of fluorescence in CD86/CD54 expression measurements, suggesting that substances exhibiting auto-fluorescence, such as oxidative hair dyes, can also be evaluated correctly. While a notably high, concentration-dependent CD54 expression was observed with Bandrowski's base, this expression was not observed with *p*-phenylenediamine, a result which

suggests that the sensitization responses of these two dyes may differ. In conclusion, it is suggested that h-CLAT is useful for evaluating the skin sensitization potential of oxidative hair dyes.

Keywords: h-CLAT, skin sensitization, alternatives, Bandrowski's base, hair dye

*¹ Kanebo Cosmetics Inc.

*² Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

*³ Kao Corporation

*⁴ KOSÉ Corporation

*⁵ Lion Corporation

*⁶ Shiseido Co., Ltd.

Sono, S.^{*1}, Mizuno, M.^{*2}, Kosaka, N.^{*3}, Okamoto, K.^{*4}, Kato, Y.^{*5}, Inaba, H.^{*6}, Nakamura, T.^{*6}, Kishi, M.^{*5}, Kuwahara, H.^{*4}, Sakaguchi, H.^{*3}, Okamoto, Y.^{*2}, Ashikaga, T.^{*1} and Ohno, Y.: **The Japanese Ring Study of a Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) for Predicting Skin Sensitization Potential (7th Report) : Evaluation of Volatile, Poorly Soluble Fragrance Materials**

AATEX, 15(2), 89-96(2010)

A ring study was conducted to examine whether the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) can predict the skin sensitization potential of fragrance materials with low solubility and high volatility. Seven fragrance materials which had previously been evaluated for skin sensitization potential in vivo (local lymph node assay; LLNA) were selected. In addition, to investigate the influence of volatility or solubility of test materials, we performed the assay with or without sealing of the plate or supersonic ultrasonic wave treatment of the sample solution. All experiments were performed independently in two laboratories. The reproducibility between the two laboratories was 100%. The accuracy with respect to LLNA was 86%: diethyl phthalate gave a false positive in the tests of both laboratories. Sealing the plate had little effect on the CV75 (75% cell viability) or CD86/CD54 RFI (relative fluorescence intensity of CD86/54 expression) values. Ultrasonic wave treatment of the sample solution altered the turbidity and CV75 values in some cases, but did not affect the CD86/CD54 RFI values. Our results indicate that h-CLAT is useful for evaluation of the skin sensitization potential of fragrance materials.

Keywords: skin sensitization, alternative test, fragrance,

h-CLAT

*¹ Shiseido Co., Ltd.

*² KOSÉ Corporation

*³ Kao Corporation

*⁴ Kanebo Cosmetics Inc.

*⁵ Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

*⁶ LION Corporation

Izutsu, K., Fujii, K.*¹, Katori, C.*², Yomota, C., Kawanishi, T., Yoshihashi, Y.*³, Yonemochi, E.*⁴, Terada, K.*⁵: **Effects of solute miscibility on the micro- and macroscopic structural integrity of freeze-dried solids**
J. Pharm. Sci., **99**, 4710-4719 (2010)

The purpose of this study was to elucidate the effect of solute miscibility in frozen solutions on their micro- and macroscopic structural integrity during freeze-drying. Thermal analysis of frozen solutions containing poly (vinylpyrrolidone) (PVP) and dextran showed single or multiple thermal transitions (T_g' : glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solutes) depending on their composition, which indicated varied miscibility of the concentrated noncrystalline polymers. Freeze-drying of the miscible solute systems (e. g., PVP 10,000 and dextran 1060, single T_g' induced physical collapse during primary drying above the transition temperatures T_g'). Phase-separating PVP 29,000 and dextran 35,000 mixtures (two T_g' 's) maintained their cylindrical structure following freeze-drying below both of the T_g' 's ($<-24^\circ\text{C}$). Primary drying of the dextran-rich systems at temperatures between the two T_g' 's (-20 to -14°C) resulted in microscopically disordered "microcollapsed" cake-structure solids. Freeze-drying microscopy (FDM) analysis of the microcollapsing polymer system showed locally disordered solid region at temperatures between the collapse onset (T_{c1}) and severe structural change (T_{c2}). The rigid dextran-rich matrix phase should allow microscopic structural change of the higher fluidity PVP-rich phase without loss of the macroscopic cake structure at the temperature range. The results indicated the relevance of physical characterization and process control for appropriate freeze-drying of multi-component formulations
Keywords: freeze-drying, collapse, formulation

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Izutsu, K., Yomota, C. and Kawanishi, T.: **Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose**

J. Pharm. Sci., **100**, 2935-2944 (2011)

The purpose of this study was to elucidate the effect of trehalose distribution across the membrane on the freeze-related physical changes of liposome suspensions and their functional stability upon freeze-thawing. Cooling thermal analysis of 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine liposome suspensions showed exotherm peaks of bulk (-15°C to -25°C) and intraliposomal (approx. -45°C) solution freezing initiated by heterogeneous and homogeneous ice nucleation, respectively. The extent of the intraliposomal solution freezing exotherm depended on liposome size, lipid composition, cosolutes, and thermal history, suggesting that osmotic dehydration occurred due to the increasing difference in solute concentrations across the membrane. A freeze-thawing study of carboxyfluorescein-encapsulated liposomes suggested that controlling the osmotic properties to avoid the freeze-induced intraliposomal solution loss either by rapid cooling of suspensions containing trehalose in both sides of the membrane (retention of the intraliposomal supercooled solution) or by cooling of suspensions containing trehalose in the extraliposomal media prior to freezing (e. g., osmotic shrinkage) led to higher retention of the water-soluble marker. Evaluation and control of the osmotically mediated freezing behavior by optimizing the formulation and process factors should be relevant to the cryopreservation and freeze-drying of liposomes.

Keywords: liposome, formulation, stabilization

Yoshida, H., Nishikawa, M.*¹, Kiyota, T.*¹, Uno, S.*¹, Toyota, H.*¹, Takahashi, R.*², Narita, M.*³, Takakura, Y.*¹: **5'-phosphate oligodeoxynucleotides enhance the phosphodiester-CpG DNA-induced inflammatory response in macrophages**

Eur. J. Immunol., **41**, 425-436 (2011)

We investigated whether nucleotides and nucleosides affect immune responses to phosphodiester-CpG DNA. Addition of non-CpG DNA to RAW264.7, murine macrophage-like cells, induced no significant TNF- α production irrespective of treatment with DNase I; however, DNase I-treated, but not untreated, non-CpG DNA increased the phosphodiester-CpG DNA-mediated

TNF- α production. Deoxynucleotides with a 5'-phosphate showed similar effects to those of DNase I-treated non-CpG DNA, but DNase II-treated DNA or deoxynucleosides did not. Subcutaneous injection of phosphodiester-CpG DNA into the mouse footpad induced little swelling of the paw; however, significant swelling was observed when DNase I-treated DNA was co-injected with phosphodiester-CpG DNA. These results imply that phosphodiester-CpG DNA-dependent inflammatory responses are increased by DNA molecules with a 5'-phosphate.

Keywords: Cytokines, macrophages, CpG motif, DNase I, 5'-phosphate

*¹ 京都大学大学院薬学研究科

*² 同志社女子大学薬学部

*³ 新潟大学大学院保健学研究科

Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S.*, and Kawanishi, T. :
Differences in crystallization rate of nitrendipine enantiomers in amorphous solid dispersions with HPMC and HPMCP

Int. J. Pharm., **407**, 111-118 (2011)

To clarify the contribution of drug-polymer interaction to the physical stability of amorphous solid dispersions, we studied the crystallization rates of nitrendipine (NTR) enantiomers with identical physicochemical properties in the presence of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate (HPMCP) and polyvinylpyrrolidone (PVP). The overall crystallization rate at 60°C and the nucleation rate at 50-70°C of (+)-NTR were lower than those of (-)-NTR in the presence of 10-20% HPMC or HPMCP. In contrast, similar crystallization profiles were observed for the NTR enantiomers in solid dispersions containing PVP. The similar glass transition temperatures for solid dispersions of (-)-NTR and (+)-NTR suggested that the molecular mobility of the amorphous matrix did not differ between the enantiomers. These results indicate that the interaction between the NTR enantiomers and HPMC or HPMCP is stereoselective, and that differences in the stereoselective interaction create differences in physical stability between (-)-NTR and (+)-NTR at 50-70°C. However, no difference in physical stability between the enantiomers was obvious at 40°C. Loss of the difference in physical stability between the NTR enantiomers suggests that the stereoselective interac-

tion between NTR and the polymers may not contribute significantly to the physical stabilization of amorphous NTR at 40°C.

Keywords: enantiomer, chiral polymer, crystallization

* School of Pharmacy, University of Connecticut

Sato, Y.*, Yamamoto, N.*, Kunitoh, H.*, Ohe, Y.*, Minami, H.*, Laird, N. M.*, Katori, N., Saito, Y., Ohnami, S.*, Sakamoto, H.*, Sawada, J., Saijo, N.*, Yoshida, T.*, Tamura, T.* : **Genome-Wide Association Study on Overall Survival of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Carboplatin and Paclitaxel**

J. Thoracic Oncology, **6**, 132-138 (2011)

Purpose: Our goal was to identify candidate polymorphisms that could influence overall survival (OS) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with carboplatin (CBDCA) and paclitaxel (PTX). Methods: Chemotherapy-naïve stage IIIB or IV NSCLC patients treated with CBDCA (area under the curve = 6 mg/mL/min) and PTX (200 mg/m², 3-hour period) were eligible for this study. The DNA samples were extracted from peripheral blood mononuclear cells before treatment, and genotypes at approximately 110,000 gene-centric single-nucleotide polymorphisms (SNPs) were obtained by Illumina's Sentrix Human-1 Genotyping BeadChip. Statistical analyses were performed by the log-rank test and Cox proportional hazards model. Results: From July 2002 to May 2004, 105 patients received a total of 308 cycles of treatment. The median survival time (MST) of 105 patients was 17.1 months. In the genome-wide association study, three SNPs were associated significantly with shortened OS after multiple comparison adjustment: rs1656402 in the EIF4E2 gene (MST was 18.0 and 7.7 months for AG [n = 50] + AA [n = 40] and GG [n = 15], respectively; p = 8.4! 10⁻⁸), rs1209950 in the ETS2 gene (MST = 17.7 and 7.4 months for CC [n = 94] and CT [n = 11] + TT [n = 0]; p = 2.8! 10⁻⁷), and rs9981861 in the DSCAM gene (MST = 17.1 and 3.8 months for AA [n = 75] + AG [n = 26] and GG [n = 4]; p = 3.5! 10⁻⁶). Conclusion: Three SNPs were identified as new prognostic biomarker candidates for advanced NSCLC treated with CBDCA and PTX. The agnostic genome-wide association study may unveil unexplored molecular pathways associated with the drug response, but our findings should

be replicated by other investigators.

Keywords: Advanced non-small lung cancer, Carboplatin, Paclitaxel, Genome-wide association study, Single-nucleotide polymorphisms

* National Cancer Center

坂本知昭, 中山幸治^{*1}, 藤巻康人^{*2}, 笹倉大督^{*3}, 川西 徹, 檜山行雄: 近赤外分光法を用いた医薬品の規格・基準の設定に関する研究 — 結晶レジボア型経皮吸収テープの品質評価法への応用と含量試験に用いる検量モデルの構築法に関する一例 —

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 971-982 (2010)

結晶レジボアシステム (結晶形成型) をもつ TDDS テープ中の主薬結晶の特異的検出を NIR 測定により行った。TDDS テープは薬剤を含有する基剤をライナーで保護し, また基剤を不織布等の支持板で固定するため, 調製後の外側からの品質確認が困難な剤形である。そこで, 透過反射 NIR 光を用いてライナーを剥がすことなく非破壊での基剤中主薬結晶の検出を試みた。6430 cm^{-1} 付近の出現する主薬成分の結晶化に由来する吸収を検出し, 結晶化の経過に伴いその吸収強度が増大することが確認できた。また, NIR 光をフォーカスモードにし, 約 3 mm 径の照射点を用いてテープ剤全体のマッピング測定を行った。その結果, テープ剤中の主薬結晶の大まかな分布を調べることができた。以上の結果により, 結晶レジボアシステムをもつ TDDS テープにおける結晶化工程の非破壊評価ツールを提案することができた。

NIR 分光法を用いた含量試験に使用する検量モデル構築法に関する検討を行った。テオフィリンを主薬成分とする錠剤モデルを作成し, 主薬定量のための検量モデル構築に必要な実験計画並びに現実的に必要とされるサンプル数を評価した。定量に用いた吸収はテオフィリンの N-H に由来する様々なスペクトル処理における PLS 検量モデルの作成を行い, 相関係数及び NIR 値の対照値 (HPLC 値) からの誤差を基に検量モデルの評価を行った。検量モデルの作成のための主薬と各添加剤の混合比は主薬と線形相関が生じない混合比を用いた。検量モデルは 5 水準 \times 6 サンプル及び 30 水準 \times 1 サンプルの 2 種類を比較した。その結果, 両検量モデルともに高精度の検量モデルを作成することができた。以上の結果から, 検量モデルの作成に供するサンプルは必ずしも多くの水準を用いる必要はなかった。

Keywords: NIR, Transdermal tapes, Macroscopic mapping

^{*1} 東和薬品 (株) 研究開発本部

^{*2} (地独) 東京都立産業技術研究センター

^{*3} ブルカーオプティクス (株)

Sakai-Kato, K., Hasegawa, T.^{*1}, Takaoka, A.^{*1}, Kato, M.^{*2}, Toyo'oka, T.^{*3}, Utsunomiya-Tate, N.^{*4}, Kawanishi, T.: **Controlled structure and properties of silicate nanoparticle networks for incorporation of biosystem components**

Nanotechnology, **22**, 205702 (2011)

Inorganic nanoparticles are of technological interest in many fields. We created silicate nanoparticle hydrogels that effectively incorporated biomolecules that are unstable and involved in complicated reactions. The size of the silicate nanoparticles strongly affected both the physical characteristics of the resulting hydrogel and the activity of biomolecules incorporated within the hydrogel. We used high-resolution transmission electron microscopy (TEM) to analyze in detail the hydrogel network patterns formed by the silicate nanoparticles. We obtained clear nanostructured images of biomolecule-nanoparticle composite hydrogels. The TEM images also showed that larger silicate nanoparticles (22 nm) formed more loosely associated silicate networks than did smaller silicate nanoparticles (7 nm). The loosely associated networks formed from larger silicate nanoparticles might facilitate substrate diffusion through the network, thus promoting the observed increased activity of the entrapped biomolecules. This doubled the activity of the incorporated biosystems compared with that of biosystems prepared by our own previously reported method. We propose a reaction scheme to explain the formation of the silicate nanoparticle networks. The successful incorporation of biomolecules into the nanoparticle hydrogels, along with the high level of activity exhibited by the biomolecules required for complicated reaction within the gels, demonstrates the nanocomposites' potential for use in medical applications.

Keywords: nanotechnology, nanoparticle, nanocomposite

^{*1} 大阪大学超高压電子顕微鏡センター

^{*2} 東京大学大学院薬学系研究科

^{*3} 静岡県立大学薬学部

^{*4} 武蔵野大学薬学部

橋井則貴, 川崎ナナ, 正田卓司, 福原 潔, 品川麻衣^{*1}, 榛葉信久^{*1}, 河合健蔵^{*2}, 嶋村英雄^{*2}, 余田光^{*2}, 奥田晴宏, 山口照英: **ヘパリン純度試験に関する研究 (第5報) ¹H-NMRによるヘパリンナトリウム確認試験及び純度試験に関する研究**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 469-476 (2010)

欧米国で発生した過硫酸化コンドロイチン硫酸 (OSCS) 混入ヘパリンナトリウムによる有害事象への対応として, 日本薬局方医薬品各条ヘパリンナトリウムの改訂が検討されている. 本研究では, ¹H-NMRがヘパリンナトリウムの確認試験, 並びに¹H-NMR OSCS限度試験として適用可能であることを実証した.

Keywords: ¹H-NMR, ヘパリンナトリウム, 過硫酸化コンドロイチン硫酸

^{*1} 味の素 (株) ライフサイエンス研究所

^{*2} 扶桑薬品工業 (株) 研究開発センター

Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Qin, Y., Fujita, N.^{*1}, Hattori, T.^{*1}, Miyata, K.^{*2}, Bando, A.^{*2}, Sekimoto, Y.^{*2}, Hama, T.^{*3}, Kashimura, M.^{*3}, Tatsumi, M.^{*4}, Mabuchi, K.^{*5}, Namekawa, H.^{*5}, Sakai, T.^{*6}, Hirose, M.^{*7}, Dobashi, S.^{*7}, Shimahashi, H.^{*8}, Koyama, S.^{*9}, Herr, S. O.^{*10}, Kawai, K.^{*11}, Yoden, H.^{*11}, Yamaguchi, T.: **Heparin identification test and purity test for OSCS in heparin sodium and heparin calcium by weak anion-exchange high-performance liquid chromatography**

Biologicals, **38**, 539-543 (2010)

Heparin sodium and heparin calcium, which are widely used as anti-coagulants, are known to potentially contain the natural impurity dermatan sulfate (DS). Recently serious adverse events occurred in patients receiving heparin sodium in the US, and a contaminant oversulfated chondroitin sulfate (OSCS) was found to be a cause of the events. To ensure the quality and safety of pharmaceutical heparins, there is need of a physicochemical identification test that can discriminate heparin from the heparin-related substances as well as a sensitive purity test for OSCS. Recently, HPLC with a strong-anion exchange column was proposed as the methods for identifying heparin and determination of OSCS in heparin sodium. Although this method is convenient and easy to perform, the only column suitable for this purpose is the Dionex IonPac AS11-HC column. In this study, we developed alternative identification test and test for OSCS in both heparin sodium and

heparin calcium using a weak anion-exchange column. The identification test allowed for separation of heparin from the impurity DS and contaminant OSCS in a shorter time. The purity test provided enough sensitivity, specificity, linearity, recovery and repeatability for OSCS. We believe that our methods will be useful for quality control of pharmaceutical heparins.

Keywords: heparin, oversulfated chondroitin sulfate, WAX-HPLC

^{*1} 味の素製薬 (株) 研究開発本部創薬研究センター

^{*2} (株) 大塚製薬工場

^{*3} Sanofi-aventis K.K.

^{*4} 沢井製薬 (株)

^{*5} 沢井製薬 (株) 関東工場

^{*6} 大洋薬品 (株) 関東工場

^{*7} テルモ (株)

^{*8} 日本臓器製薬 (株) 製剤研究所

^{*9} 持田製薬工場 (株)

^{*10} Pharmaceutical Product Support, LEO Pharma

^{*11} 扶桑薬品工業 (株) 研究開発センター

Ogawa, Y.^{*1}, Miura, Y.^{*2}, Harazono, A., Kanai-Azuma, M.^{*3}, Akimoto, Y.^{*3}, Kawakami, H.^{*3}, Yamaguchi, T., Toda, T.^{*2}, Endo, T.^{*2}, Tsubuki, M.^{*4} and Yanoshita, R.^{*5}: **Proteomic analysis of two types of exosomes in human whole saliva**

Biol. Pharm. Bull., **34**, 13-23 (2011)

Saliva contains a large number of proteins that participate in the protection of oral tissue. Exosomes are small vesicles (30-100 nm in diameter) with an endosome-derived limiting membrane that are secreted by a diverse range of cell types. We have recently demonstrated that exosomes are present in human whole saliva. In this study, we found that whole saliva contained at least two types of exosomes (exosome I and exosome II) that are different in size and protein composition. Proteomic analysis revealed that both types of exosomes contained Alix, Tsg101 and Hsp70, all exosomal markers, immunoglobulin A and polymeric immunoglobulin receptor, whereas they had different protein compositions. Most of dipeptidyl peptidase IV known as CD26 in whole saliva, was present on the exosome II and metabolically active in cleaving chemokines (CXCL11 and CXCL12). Human whole saliva exosomes might participate in the catabolism of bioactive peptides and play a regulatory role in local

immune defense in the oral cavity.

Keywords: exosome, human saliva, proteomic analysis

*1 帝京平成大学薬学部

*2 東京都立老人総合研究所

*3 杏林大学医学部

*4 星薬科大学医薬品化学研究所

*5 星薬科大学

Maeda, Y.*, Yusa, K., Nakano, Y.*, Harada, S.* :
Involvement of inhibitory factors in the inefficient entry of HIV-1 into the human CD4 positive HUT78 cell line

Virus Res., **155**, 368-371 (2011)

Little is known about whether human CD4 positive T cells, the principal natural target of HIV-1, have intrinsic factors, other than the receptor/coreceptor molecules, which modulate the entry efficiency of HIV-1. In the present study, we found that human T cell lines, HUT78 and PM1, were less permissive to VSV-G-mediated HIV-1 infection compared with the Jurkat cell line. Furthermore, HUT78 cells were also less sensitive to HIV-1 Env-mediated infection, while PM1 cells became susceptible to HIV-1. Real-time PCR analyses showed that less susceptibility of the cells to HIV-1 was due to block at, or prior to, reverse transcription of viral RNA. To clarify the entry efficiency of HIV-1 into these cell lines, we analyzed the internalization of p24 Ag into the cytosolic and vesicular fractions of post-nuclear extracts at 4h post-infection. When the cells were infected with HIV-1 pseudotyped with VSV-G, the amount of p24 Ag in the cytosolic fractions in both HUT78 and PM1 cells was lower than that observed in Jurkat cells. In the case of HIV-1 Env-mediated infection, however, PM1 cells exhibited comparable amounts of p24 Ag in the cytosolic fraction compared with Jurkat cells, while the amount of p24 Ag in HUT78 cells remained low. Heterokaryon experiments between susceptible and less susceptible cell lines suggested that some inhibitory factors counteracted VSV-G-mediated viral entry in PM1 and HUT78 cells, and HIV-1 Env-mediated viral entry in HUT78 cells.

Keywords: inhibitory factor, CD4⁺ T cells, HIV-1 p24

* Kumamoto University

Kiuchi, F.*¹, Goda, Y., Isizaki, M.*², Ito, H.*³, Kawasaki, T.*⁴, Kawahara, N.*⁵, Kanmoto, T.*⁶, Kikuchi, Y.*⁶, Kondo, S.*⁷, Sugimoto, C.*⁸, Narukawa, Y.*¹, Higano, T.*⁹, Yamamoto, Y.*¹⁰: **Crude drug identification tests with TLC in the Japanese Pharmacopoeia (I) On the TLC tests with 1-butanol/water/acetic acid solvent system**

Jpn. J. Pharmacog., **65**, 25-32 (2011)

The crude drug identification tests, which use 1-butanol/water/acetic acid solvent system for TLC in the Japanese Pharmacopoeia, were examined. Comparison of TLC chromatograms from 7 laboratories, using commercially available TLC plates purchased from Merck & Co. and Wako Pure Chemical Industries, revealed that the Rf values of the indicator spots were markedly influenced by the make of TLC plates, and in the tests of Lycium Bark and Plantago Herb, the Rf values observed were different from those indicated in the Japanese Pharmacopoeia. TLC chromatograms developed in two different lengths (7 cm and 10 cm) showed almost identical patterns for all the 12 identification tests examined. This indicates that it is possible to change the development length from 10 cm to 7 cm, which will save the time required for the development by about 45%, without affecting the results of the identification tests.

Keywords: TLC, the Japanese Pharmacopoeia, crude drug tests

*1 慶應義塾大学薬学部

*2 三和生薬 (株)

*3 和光純薬工業 (株)

*4 (株) ウチダ和漢薬

*5 (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

*6 (株) ツムラ

*7 小太郎漢方製薬 (株)

*8 救心製薬 (株)

*9 大正製薬 (株)

*10 (株) 栃本天海堂

Amakura, Y.*¹, Yoshimura, M.*¹, Kawahara, N.*², Goda, Y., Yoshida, T.*¹: **TLC-based identification test for the crude drug "Salviae miltiorrhizae Radix" and "Codonopsis Radix"**

Jpn. J. Pharmacog., **65**, 18-24 (2011)

Rapid and simple methods for TLC-based identification of the crude drug "Salviae miltiorrhizae Radix"

(danshen; root of *Salvia miltiorrhiza*) as well as “Codonopsis Radix” (tangshen; root of *Codonopsis pilosula* and *C. tangshen*) were developed. TLC and HPLC were preliminarily applied to characterization of possible chemical markers for evaluating their qualities, and two UV-sensitive compounds, lithospermic acid B and tanshinone IIA, were identified as TLC markers of danshen methanolic extracts prepared under a setting condition. On the other hand, although any UV-sensitive TLC marker of tangshen extract was not detected, a characteristic spot of D-fructose was definitely detected by spraying with diluted sulfuric acid test solution. The present data could be useful for development of convenient TLC test for identifying the danshen and tangshen. Keywords: *Salviae miltiorrhizae Radix*, *Codonopsis Radix*, thin-layer chromatography

*1 松山大学薬学部

*2 (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Hirasawa, Y.*¹, Hara, M.*¹, Nugroho, A. E.*¹, Sugai, M.*¹, Zaima, K.*¹, Kawahara, N., Goda, Y., Awang, K.*², Hadi, A. H. A.*², Litaudon, M.*³, Morita, H.*¹: **Bisnicalaterines B and C, atropisomeric bisindole alkaloids from *Hunteria zeylanica*, showing vasorelaxant activity**

J. org. chem., **75**, 4218-4223 (2010)

Two new bisindole alkaloids, bisnicalaterines B and C consisting of an eburnane and a corynanthe type of skeletons, were isolated from the bark of *Hunteria zeylanica*. Their absolute structures were detected by combination of NMR, CD, and computational methods, and each of them was shown to be in an atropisomeric relationship. Bisnicalaterines B and C showed potent vasorelaxant activity on isolated rat aorta.

Keywords: *Hunteria zeylanica*, atropisomeric bisindole alkaloid, bisnicalaterine

*1 Hoshi University

*2 University of Malaya

*3 Institut de Chimie de la Substances Naturelles, Centre Nationale de la Recherches Scientifique

Hosoe, J., Sugimoto, N., Goda, Y.: **Trial study to determine absolute purities of chemical reagents used as reference standards in Japanese Pharmacopoeia by using quantitative NMR (qNMR)**

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science, **41**, 960-970 (2010)

In the “Crude Drugs” section of the Japanese Pharmacopoeia (JP), many chemical reagents that are commercially available and chemically specified in the section on “Reagents and Test Solutions” are used as reference standards for quantitative analyses. However, there is no information on the absolute purity of these standards because it is very difficult to obtain pure natural compounds and determine their purity with International System of Units (SI) traceability. Therefore, in a strict sense, quantitative regulation by such marker compounds on crude drugs and related products in JP is somewhat ambiguous. Recently, quantitative NMR (qNMR) using a certified reference material as a qNMR reference has been developed. This method qualifies as an absolute quantification method and is theoretically able to determine the purity of any compound with SI traceability. Therefore, we are proposing to introduce the qNMR method to JP for the specification of reagents used as marker compounds. In this report, in order to clarify practical issues that must be solved before the adoption of qNMR by JP, we applied qNMR to reagents (and a naturally purified compound) which are known to have wide-ranging purity. As a result, we found that the selection of the specific NMR signal (s) for calculating the purity of the target compound was very important. It is our view that a simple non-exchangeable signal such as a singlet or doublet should be selected and that the numbers of selected signals should be modified depending on the level of purity of the target compound. Coexisting signals from impurities in the integration section cause integration errors and increasing the number of the selected signals consequently enhances the likelihood of accurate integrations. Further studies and intensive discussion in the panel on crude drugs in JP are needed to reach a final consensus on this issue.

Keywords: quantitative NMR, the Japanese Pharmacopoeia, crude drug marker compounds

Kikuchi, H., Uchiyama, N., Ogata, J., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Chemical constituents and DNA sequence analysis of a psychotropic herbal product** *Forensic Toxicol.*, **28**, 77-83 (2010)

In recent years, the distribution of a variety of psychotropic products, especially “spice” and “herbal

blends,” which are advertised to have narcotic-like effects, has become more widespread in the Japanese illegal drug market. We recently found two synthetic annabinoids, cannabicyclohexanol and JWH-018, that serve as adulterants in herbal products purchased via the Internet. In this study, we focused on a herbal product being sold as incense, which showed unknown components by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). The product did not show any peak corresponding to the above synthetic cannabinoids, but seven other peaks were identified by high-performance liquid chromatography and LC-MS. We identified them as *N*-methyltyramine (1), (*R*)-normacromerine (2), (*R*)-macromerine (3), (*S*)-vasicine (4), mescaline (5), harmaline (6), and harmine (7) by polarimetry, LC-MS, gas chromatography-mass spectrometry, high-resolution mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance spectroscopy. We also used DNA sequence analyses to identify the plant species of the product. As a result of the sequencing of *trnL-F*, internal transcribed spacer (ITS), and *rpl16* intron regions, three sequences derived from *Coryphantha macromeris* (Cactaceae), *Peganum harmala* (Zygophyllaceae), and *Turnera diffusa* (Turneraceae) were observed. Compounds 2 and 3, both phenethylamines, were reported to cause hallucinogenic effects and are frequently found in *Coryphantha* genus (Cactaceae). Therefore, the plant source of these compounds was considered to be *C. macromeris*. Compound 5 is known to be a psychoactive phenethylamine found in peyote (*Lophophora williamsii*) and San Pedro cactus (*Trichocereus pachanoi*). The β -carboline alkaloids 6 and 7 are known to be found in the seeds of *P. harmala*. Therefore, there seems to be no contradiction between the chemical constituents and the plant species estimated by DNA analyses, except for compound 5. This is the first report dealing with identification of the psychoactive cactus *C. macromeris* and its constituent compounds in a herbal product distributed in the illegal drug market.

Keywords: Herbal product, DNA analysis, LC-MS

丸山卓郎, 近藤健児^{*1}, 四柳雄一^{*2}, 山本 豊^{*3}, 川崎武志^{*4}, 司馬真央^{*1}, 寺坂和祥^{*5}, 山根真由^{*2}, Shu Zhu^{*6}, 坂田こずえ, 藤田正雄^{*4}, 穂山 浩, 西村直行^{*2}, 小松かつ子^{*6}, 水上 元^{*5}, 合田幸広: PCR-RFLP 法によるバクジュツのソウジュツに対する純度試験に対する妥当性確認試験

生薬学雑誌, **64**, 96-101 (2010)

An inter-laboratory validation study was performed for the purity test of *Atractylodes Rhizome* targeted for *Atractylodes Lancea Rhizome* based on a PCR-RFLP by 7 persons whose experience with PCR experiments ranges from 0 to 10 years. Twenty-five crude drugs derived from medicinal *Atractylodes* plants were distributed to each practitioner and the discrimination of them into *Atractylodes Rhizome* and *Atractylodes Lancea Rhizome* was carried out following the common experimental protocol. As a result, all practitioners achieved exact identification regardless of their experience with PCR or the kind of the instruments used in the test. This result indicates that the test is reliable for the discrimination of *Atractylodes Rhizome* and *Atractylodes Lancea Rhizome*.

Keywords: *Atractylodes Rhizome*, *Atractylodes Lancea Rhizome*, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)

*1 (株) ツムラ

*2 (株) 島津製作所

*3 (株) 栃本天海堂

*4 (株) ウチダ和漢薬

*5 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*6 富山大学和漢医薬学総合研究所

鎌倉浩之, 丸山卓郎, 杉村康司*, 飯田 修*, 合田幸広: 健康食品に使用されるパッションフラワーの基原種と成分について

日本食品化学学会誌, **17**, 198-206 (2010)

In our continuing research on guarantee for the safety of dietary supplements derived from medicinal plants, commercial passion flower products were investigated for their botanical origin on the basis of nrDNA ITS1 and cpDNA *trnL-F* IGS sequences, as well as with analyses of flavone glycoside and β -carboline alkaloid composition using LC-PDA-MS. Both nuclear and chloroplast DNA sequences well distinguished *P. incarnata*, from other species of the same genus, such as *P. edulis*, *P. caerulea*, *P. quadrangularis* and others. Three ITS1 genotypes were found in passion flower products which were assigned to *P. incarnata*, *P. edulis* and *P. edulis f. flavicarpa* with reference to the sequences of referential *Passiflora* plants. Flavone glycoside composition showed the species- and forma-specific variation and the profile of each product supported the results of DNA sequence

analyses. Fourteen passion flower products were analyzed for their source plant species, and were shown to be made from *P. incarnata* (nine samples) and *P. edulis* sensu lato (five samples) on the basis of the DNA and LC-PDA-MS analyses. Furthermore, β -carboline alkaloids such as harmine and harmaline which were reported as the constituents of *P. incarnata* were not detected in the products. Plant materials legally restricted to medicinal use in Japan are specified by their scientific names and listed on the Pharmaceutical Affairs Bureau Notification. However, those for general herbal products are not specified. According to the results, plant material used for general herbal products are suggested to be specified by scientific names in order to ensure their safety.

Keywords: Passion flower, LC-PDA-MS analysis, DNA analysis

* (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Sato, M.*, Anetai, M.*, Kamakura, H., Goda, Y.: **Migration of organophosphorus pesticides to decoctions of Kampo formula from crude drugs**

Pharmaceutical Medical Device Regulatory Science, **41**, 458-468 (2010)

During our studies on quality evaluation of crude drugs in Japan, we have detected organophosphorus pesticides in several crude drugs. In Japan, about 90% of crude drugs are used as raw materials for Kampo products after industrial decoction followed by a spray-drying process. To assess human exposure, it is important to determine the fate of the pesticides during the extraction step. In this study, we prepared 3 Kampo decoctions from crude drugs contaminated with organophosphorus pesticides and quantitatively determined residual pesticide concentrations in the decoctions and the crude drug residues. The maximum migration rate to the decoctions was 31% in the case of malathion in Citrus Unshiu Peel in Hochuekkito. The migration rates of the other pesticides, except malathion, parathion and parathion-methyl, were less than 20%. It is concluded that considerable amounts of these pesticides may remain in the crude drug residues or be lost by decomposition or vaporization during the decoction process. The amounts of organophosphorus pesticides, except tolclphos-methyl, in crude drug residues of Hochuekkito were related to log Kow, not to water solubility.

Keywords: Kampo formula, crude drugs, organophos-

phorus pesticide residue

* 北海道立衛生研究所

Sato, M.*, Hakamatsuka, T., Anetai, M.*, Kamakura, H., Goda, Y.: **Fate of organophosphorus pesticides in decoction based on a Kampo formula during drying**

Pharmaceutical Medical Device Regulatory Science, **41**, 816-822 (2010)

During quality evaluation of crude drugs, we have sometimes detected residual organophosphorus pesticides in them. In our previous study, we prepared 3 Kampo decoctions using crude drugs contaminated with organophosphorus pesticides and quantified the concentrations of the pesticides in the decoctions to evaluate the migration rates from crude drugs to decoctions. The migration rates were less than 28% for Hangekobokuto decoction. In Japan, about 90% of crude drugs are used as raw materials for Kampo dry extracts prepared from industrial decoctions. Therefore, in the present work, we investigated the fate of organophosphorus pesticides in a decoction based on a Kampo formula during the drying process. In the present work, we first prepared decoction of Hangekobokuto by utilizing Perilla Herb contaminated with parathion and parathion-methyl, and then freeze-dried or spray-dried the supernatant after centrifugation. The pesticide residues in the dried extract; and the removed herbal residue were measured by GC-FPD. The organophosphorus pesticide contents in the freeze-dried and spray-dried extracts were 43% (for both parathion and parathion-methyl) and less than 10% (parathion: 6.7%, parathion-methyl: 8.9%) of those in the decoction, respectively. On the other hand, 36% of parathion and 16% of parathion-methyl remained in the herbal residue obtained by centrifugation. These data suggest that substantial amounts of pesticides in the decoction were decomposed or vaporized during the drying process. It was calculated that more than 85% of residual organophosphorus pesticides contained in the original crude drug, Perilla Herb, is removed during the decoction and drying process. The final pesticide residue levels in the freeze-dried and spray-dried extracts were 10~14% and 2~3% of those in Perilla Herb, respectively.

Keywords: Kampo formula, drying process, organophosphorus pesticide residue

* 北海道立衛生研究所

Wakana, D., Kawahara, N., Goda, Y.: **Three new triterpenyl esters, codonopilates A-C, isolated from *Codonopsis pilosula***

J. Nat. Med., **65**, 18-23 (2011)

Three triterpenyl esters, codonopilates A-C, were isolated from *Codonopsis pilosula*, along with fourteen known compounds. Their structures were elucidated on the basis of chemical and spectroscopic investigations.

Keywords: *Codonopsis pilosula*, triterpenyl ester, Tojin

高橋市長*, 長谷川貴志*, 西條雅明*, 永田知子*, 若菜大悟, 合田幸広: **いわゆる健康食品中から検出されたシルデナフィル構造類似体について**

千葉県衛研年報, **58**, 55-60 (2011)

国内で流通している「いわゆる健康食品」の試買検査を行った結果, 分子量488を示す化合物が検出された。本物質は国内では「いわゆる健康食品」から検出された例のないメチソシルデナフィルだった。

Keywords: methisosildenafil, dietary supplement, sildenafil analog

* 千葉県衛生研究所

Inagaki, S.*, Taniguchi, S.*, Hirashima, H.*, Higashi, T.*, Min, J. Z.*, Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Toyo'oka, T.*: **HPLC enantioseparation of α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol and methylphenidate using a chiral fluorescent derivatization reagent and its application to the analysis of rat plasma**

J. Sep. Sci., **33**, 3137-3143 (2010)

Enantioseparation of α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol (D2PM) and methylphenidate (MPH; Ritalin®) using (*R*)-(-)-4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-(3-isothiocyanatopyrrolidin-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole as the chiral derivatization reagent has been achieved for the first time, and a simple, reliable detection method using HPLC with fluorescence detection has been developed. D2PM and MPH have been derivatized with (*R*)-(-)-4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-(3-isothiocyanatopyrrolidin-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole at 55°C for 15 min. The derivatives of D2PM and MPH have been separated, completely and rapidly, using a reversed-phase system within 16 min (resolution factor (R_s)=1.60 and 2.53, respectively). The detection limits of

(*R*)- and (*S*)-D2PM were found to be 6.8 and 13 ng/mL, respectively, and those of *D*- and *L*-threo-MPH were 61 and 66 ng/mL, respectively ($S/N=3$). The proposed method was successfully applied to the analysis of rat plasma, where the rats were separately dosed with D2PM and MPH (Ritalin).

Keywords: enantioseparation, fluorescence detection, HPLC

* School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

Min, J. Z.*, Yamashita, K.*, Toyo'oka, T.*, Inagaki, S.*, Higashi, T.*, Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Simultaneous and group determination methods for designated substances by HPLC with multi-channel electrochemical detection and their application to real samples**

Biomed. Chromatogr., **24**, 1287-1299 (2010)

Many psychotropic substances are illegally available on the streets and/or via the Internet. This wide distribution has become a serious social problem. To control this problem, many substances have been controlled as 'designated substances' (Shitei-Yakubutsu) in Japan since April 2007 by the Pharmaceutical Affairs Law, including tryptamines, phenethylamines and piperazines. In the present study, simultaneous determination methods using HPLC with multi-channel electrochemical detection (MECD) were developed for the designated substances. The proposed methods utilizing online electrochemical oxidation are the first report on the simultaneous determination of various designated substances. The methods involve direct determination and require no complicated pretreatments such as fluorescence labeling. The designated substances were separated by reversed-phase chromatography using a TSK-gel ODS-100V (4.6 × 250 mm, i.d., 3 μ m) and gradient elution by a mixture of potassium phosphate buffer, methanol and acetonitrile. The total separation of 31 designated substances was successfully performed but required long chromatographic run times. Thus, the designated substances were divided into three groups: (1) tryptamines, (2) phenethylamines and (3) piperazines and others. They were then analyzed by HPLC-MECD as another separation method. The suitable applied voltages for each designated substance were determined based upon the hydrodynamic voltammogram. The limits of

detection (signal-to-noise ratio of 3) of the designated substances for the most suitable voltages were in the range of 17.1 pg (5-MeO-MIPT) to 117 ng (indan-2-amine). The calibration curves based on the peak heights were linearly related to the amounts of the designated substances ($R^2 > 0.999$). Good accuracy and precision by intra-day assay and inter-day assay were also obtained using the present procedures. The proposed methods were applied to the analyses of the designated substance in several real samples.

Keywords: designated substances, HPLC, multi-channel electrochemical detection

* School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Miyajima, A., Sunouchi, M., Goda, Y.: **Chiral analyses of dextromethorphan/levomethorphan and their metabolites in rat and human samples using LC-MS/MS**

Anal. Bioanal. Chem., **400**, 165-174 (2011)

In order to develop an analytical method for the discrimination of dextromethorphan (an antitussive medicine) from its enantiomer, levomethorphan (a narcotic) in biological samples, chiral analyses of these drugs and their *O*-demethyl and/or *N*-demethyl metabolites in rat plasma, urine, and hair were carried out using LC-MS/MS. After the i.p. administration of dextromethorphan or levomethorphan to pigmented hairy male DA rats (5 mg/kg/day, 10 days), the parent compounds and their three metabolites in plasma, urine and hair were determined using LC-MS/MS. Complete chiral separation was achieved in 12 min on a Chiral CD-Ph column in 0.1% formic acid-acetonitrile by a linear gradient program. Most of the metabolites were detected as being the corresponding *O*-demethyl and *N*, *O*-didemethyl metabolites in the rat plasma and urine after the hydrolysis of *O*-glucuronides, although obvious differences in the amounts of these metabolites were found between the dextro and levo forms. No racemation was observed through *O*- and/or *N*-demethylation. In the rat hair samples collected 4 weeks after the first administration, those differences were more clearly detected and the concentrations of the parent compounds, their *O*-demethyl, *N*-demethyl, and *N*, *O*-didemethyl metabolites were 63.4, 2.7, 25.1, and 0.7 ng/mg for the dextro forms and 24.5, 24.6, 2.6, and 0.5 ng/mg for the

levo forms, respectively. In order to fully investigate the differences of their metabolic properties between dextromethorphan and levomethorphan, DA rat and human liver microsomes were studied. The results suggested that there might be an enantioselective metabolism of levomethorphan, especially with regard to the *O*-demethylation, not only in DA rat but human liver microsomes as well. The proposed chiral analyses might be applied to human samples and could be useful for discriminating dextromethorphan use from levomethorphan use in the field of forensic toxicology, although further studies should be carried out using authentic human samples.

Keywords: levomethorphan, dextromethorphan, enantioselective metabolism

Wada, M.*, Abe, K.*, Ikeda, R.*, Kikura-Hanajiri, R., Kuroda, N.*, Nakashima, K.*: **HPLC determination of methylphenidate and its metabolite, ritalinic acid, by high-performance liquid chromatography with peroxyoxalate chemiluminescence detection**

Anal. Bioanal. Chem., **400**, 387-393 (2011)

An HPLC-peroxyoxalate chemiluminescence (PO-CL) method for simultaneous determination of methylphenidate (MPH) and ritalinic acid (RA) was developed. The method was used to monitor MPH and RA after administration of MPH to rats. Deproteinized plasma spiked with 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (IS) was dried and labeled with 4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole (DBD-F). The labeled sample was cleaned with two kinds of solid-phase extraction cartridge, and the DBD-labels were separated on an ODS column with gradient elution using a mixture of CH_3CN and imidazole- HNO_3 buffer. Separation of MPH and RA can be achieved within 33-min. The LODs of MPH and RA at a signal-to-noise ratio of 3 were 2.2 and 0.4 ng mL^{-1} , respectively. Moreover, monitoring of MPH and RA after MPH administration (10 mg kg^{-1}) to rat could be performed. The concentration of RA 480 min after administration was eight times higher than that of MPH. The proposed HPLC-PO-CL method was useful for determination of MPH and RA in rat plasma and was successfully used to monitor these substances after MPH administration.

Keywords: methylphenidate, HPLC, peroxyoxalate chemiluminescence

* Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Sogawa, C.^{*1}, Sogawa, N.^{*1}, Ohyama, K.^{*1}, Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Sora, I.^{*2}, Kitayama, S.^{*1}: **Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity**

Current Neuropharmacology, **9**, 58-62 (2011)

Methylone 2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxyphenyl]propane-1-one) is a synthetic hallucinogenic amphetamine analog, like MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine), considered to act on monoaminergic systems. However, the psychopharmacological profile of its cytotoxicity as a consequence of monoaminergic deficits remains unclear. We examined here the effects of methylone on the transporters for dopamine (DAT), norepinephrine (NET), and serotonin (SERT), using a heterologous expression system in CHO cells, in association with its cytotoxicity. Methylone inhibited the activities of DAT, NET, and SERT, but not GABA transporter-1 (GAT1), in a concentration-dependent fashion with a rank order of NET > DAT > SERT. Methylone was less effective at inhibiting DAT and NET, but more effective against SERT, than was methamphetamine. Methylone alone was not toxic to cells except at high concentrations, but in combination with methamphetamine had a synergistic effect in CHO cells expressing the monoamine transporters but not in control CHO cells or cells expressing GAT1. The ability of methylone to inhibit monoamine transporter function, probably by acting as a transportable substrate, underlies the synergistic effect of methylone and methamphetamine.

Keywords: methylone, neurotransmitter transporter, monoaminergic systems

^{*1} Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

^{*2} Tohoku University School of Medicine

Kitajima, M.^{*1}, Iwai, M.^{*1}, Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Iida, M.^{*2}, Yabushita, H.^{*2}, Takayama, H.^{*1}: **Discovery of indole alkaloids with cannabinoid CB1 receptor antagonistic activity**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **21**, 1962-1964 (2011)

Three indole alkaloids, voacamine (1), 3,6-oxidovoacangine (2), and a new alkaloid, 5-hydroxy-3,6-oxidovoac-

cangine (3), isolated from *Voacanga africana* were found to exhibit potent cannabinoid CB1 receptor antagonistic activity. This is the first example of CB1 antagonists derived from natural alkaloids.

Keywords: CB1 antagonist, indole alkaloid, voacanga

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

^{*2} Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd

高橋美津子*, 桜井克巳*, 渡部健二郎*, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: **無承認無許可医薬品及び違法ドラッグのスクリーニング分析を指向したLC/MSライブラリーの構築**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 742-749 (2010)

インターネットを中心に販売されている法的に問題のある健康食品や違法ドラッグは含有形態が多成分系である場合が多く, その組み合わせも多様である. 従って, 検査すべき成分が容易に特定出来ない場合があり, 特定出来た場合も同定用標準品の入手が困難である場合が多い. 本研究では, このような問題を解決する一手法としてLC/MSライブラリー検索用ソフトを使用し, 医薬品成分(類似成分も含む)及び指定薬物のMSデータとリテンションタイムに関するライブラリーを構築した. さらに同ライブラリーを利用してスクリーニング分析を行った結果, シブトラミン, フルオキセチン, ピサコジル, フロセミド, シルデナフィル及びグリベンクラミドを検出した. これより, 検体の測定で得られたMSデータ及びリテンションタイムをライブラリーと照合することで, LC/MSによる未知成分の検索特定が可能であることが示された. また, 標準品の入手が困難な指定薬物等の化合物においても, MSデータと照合することで物質の推定が可能となり, 違法ドラッグに対し迅速な分析が可能になると考えられる.

Keywords: スクリーニング, 液体クロマトグラフ質量分析計, 無承認無許可医薬品

* 横浜市衛生研究所

高橋市長*, 長谷川貴志*, 西條雅明*, 永田知子*, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: **千葉県における違法ドラッグ試験調査について(平成21年度)**

千葉県衛研年報, **58**, 51-54 (2011)

平成21年度に試買した84製品について試験検査したところ, 2製品から指定薬物であるbk-MBDBが検出され, 32製品から試買後に追加指定されたJWH-018, カ

ンナビシクロヘキサノール, 4-メチルメトカチノン, JWH-073及びJWH-250を検出した。また, 10製品から指定薬物の構造類似体である4-フルオロメトカチノン, 4-メトキシメトカチノン及びJWH-200を検出した。

Keywords: 違法ドラッグ, 指定薬物, 流通実態調査

* 千葉県衛生研究所

Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles, JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products**

Forensic Toxicol., **29**, 25-37 (2011)

Six cannabimimetic indoles, including 4 new ones identified as designer drugs, have been found as adulterants in herbal or chemical products being sold illegally in Japan by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), high-resolution MS and nuclear magnetic resonance (NMR) analyses. The first two were identified as phenylacetyl indoles: JWH-251 (2-(2-methylphenyl (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl) ethanone, 1) and the demethyl-methoxylated analog JWH-250 (2-(2-methoxyphenyl (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl) ethanone, 2). Compound 2 was found in the UK and Germany in 2009. The third one was a naphthoylindole, JWH-081 (1-(4-methoxynaphthalenyl (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl) methanone, 3). In addition, JWH-073 (1-naphthalenyl (1-butyl-1*H*-indol-3-yl) methanone, 4), which was reported in our previous study, was detected in several products. Two additional compounds were also found: a naphthoyl-2-methylindole, JWH-015 (1-naphthalenyl (2-methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-yl) methanone, 5) and an *N*-morpholinylindole, JWH-200 (1-naphthalenyl (1-(2-(4-morpholinyl) ethyl)-1*H*-indol-3-yl) methanone, 6). Compounds 1 - 4 and 6 were reported to be synthetic cannabinoids with selective affinity for cannabinoid CB1 receptors. However, compound 5 was reported to be a selective CB2 receptor agonist causing immunosuppressive effects without psychotropic effects. This is the first report of the detection of synthetic cannabinoids possessing different types of activity in one illegal product. Quantitative analyses of the 6 cannabimimetic compounds in 20 products revealed that there was some variability among the concentrations of the detected compounds in each product. So far as

herbal cutting products, the total amounts of these cannabinoids ranged from 26 mg to 100 mg.

Keywords: synthetic cannabinoid, designer drug

Yamaguchi, K.*¹, Okamoto, N.*¹, Tokuoka, K.*¹, Sugiyama, S.*¹, Uchiyama, N., Matsumura, H.*¹, Inaka, K.*², Urade, Y.*³, Inoue, T.*¹: **Structure of inhibitor complex of old yellow enzyme from *Trypanosoma cruzi***

J. Synchrotron Rad., **18**, 66-69 (2011)

Old yellow enzyme (OYE) is an NADPH oxidoreductase which contains flavin mononucleotide as prosthetic group. The X-ray structures of OYE from *Trypanosoma cruzi* (TcOYE) which produces prostaglandin (PG) F_{2α} from PGH₂ have been determined in the presence or absence of menadione. The binding motif of menadione, known as one of the inhibitors for TcOYE, should accelerate the structure-based development of novel anti-chagasic drugs that inhibit PGF_{2α} production specifically.

Keywords: X-ray structure, Inhibitor complex, Prostaglandin synthase

*¹ 大阪大学大学院工学研究科

*² (株) 丸和栄養食品

*³ (財) 大阪バイオサイエンス研究所

Liu, Y.*^{1,2}, Nugroho, A. E.*¹, Hirasawa, Y.*¹, Nakata, A.*¹, Kaneda, T.*¹, Uchiyama, N., Goda, Y., Shiota, O.*³, Morita, H.*¹, Aisa, H. A.*²: **Vernodalidimers A and B, novel orthoester elemanolide dimers from seeds of *Vernonia anthelmintica***

Tetrahedron Lett., **51**, 6584-6587 (2010)

Two novel elemanolide dimers, vernodalidimers A and B, possessing a rare tricyclic ortho ester moiety, were isolated from the seeds of *Vernonia anthelmintica*. Their structures were elucidated by 1D and 2D NMR data and CD spectra. Vernodalidimers A and B exhibited potent cell growth inhibitory activity against HL-60 cells (IC₅₀ 0.72 and 0.47 μM, respectively).

Keywords: orthoester elemanolide dimer, vernodalidimers A and B, *Vernonia anthelmintica*

*¹ 星薬科大学

*² Chinese Academy of Sciences

*³ 徳島文理大学薬学部

Rasmussen, I.^{*1}, Pedersen, L.^{*1}, Byg, L.^{*1}, Suzuki, K., Sumimoto, H.^{*2}, Vildhardt, F.^{*1}: **Effects of F/G-actin ratio and actin turn-over rate on NADPH oxidase activity in microglia**

BMC Immunol., **11**, 44 (2010)

Most in vivo studies that have addressed the role of actin dynamics in NADPH oxidase function in phagocytes have used toxins to modulate the polymerization state of actin and mostly effects on actin has been evaluated by end point measurements of filamentous actin, which says little about actin dynamics, and without consideration for the subcellular distribution of the perturbed actin cytoskeleton. Here, we in addition to toxins use conditional expression of the major actin regulatory protein LIM kinase-1 (LIMK1), and shRNA knock-down of cofilin to modulate the cellular F/G-actin ratio in the Ra2 microglia cell line, and we use Fluorescence Recovery after Photobleaching (FRAP) in β -actin-YFP-transduced cells to obtain a dynamic measure of actin recovery rates (actin turn-over rates) in different F/G-actin states of the actin cytoskeleton. Our data demonstrate that stimulated NADPH oxidase function was severely impaired only at extreme actin recovery rates and F/G-actin ratios, and surprisingly, that any moderate changes of these parameters of the actin cytoskeleton invariably resulted in an increased NADPH oxidase activity. Actin polymerization and depolymerization both increase the FMLP and PMA-stimulated NADPH oxidase activity of microglia, which is directly correlated with neither actin recovery rate nor F/G-actin ratio. Our results indicate that NADPH oxidase functions in an enhanced state of activity in stimulated phagocytes despite widely different states of the actin cytoskeleton.

Keywords: superoxide, actin cytoskeleton, cofilin

^{*1} Copenhagen University, Denmark

^{*2} 九州大学大学院医学研究院

Nishimura, K.^{*1}, Sano, M.^{*1}, Ohtaka, M.^{*1}, Furuta, B., Umemura, Y.^{*1}, Nakajima, Y.^{*1}, Ikehara, Y.^{*1}, Kobayashi, T.^{*2}, Segawa, H.^{*1}, Takayasu, S.^{*1}, Sato, H.^{*2}, Motomura, K.^{*1}, Uchida, E., Kanayasu-Toyoda, T., Asashima, M.^{*1}, Nakauchi, H.^{*2}, Yamaguchi, T., Nakanishi, M.^{*1}: **Development of defective and persistent Sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming**

J. Biol. Chem., **286**, 4760-4771 (2011)

The ectopic expression of transcription factors can reprogram differentiated tissue cells into induced pluripotent stem cells. However, this is a slow and inefficient process, depending on the simultaneous delivery of multiple genes encoding essential reprogramming factors and on their sustained expression in target cells. Moreover, once cell reprogramming is accomplished, these exogenous reprogramming factors should be replaced with their endogenous counterparts for establishing autoregulated pluripotency. Complete and designed removal of the exogenous genes from the reprogrammed cells would be an ideal option for satisfying this latter requisite as well as for minimizing the risk of malignant cell transformation. However, no single gene delivery/expression system has ever been equipped with these contradictory characteristics. Here we report the development of a novel replication-defective and persistent Sendai virus (SeVdp) vector based on a noncytopathic variant virus, which fulfills all of these requirements for cell reprogramming. The SeVdp vector could accommodate up to four exogenous genes, deliver them efficiently into various mammalian cells (including primary tissue cells and human hematopoietic stem cells) and express them stably in the cytoplasm at a prefixed balance. Furthermore, interfering with viral transcription/replication using siRNA could erase the genomic RNA of SeVdp vector from the target cells quickly and thoroughly. A SeVdp vector installed with Oct4/Sox2/Klf4/c-Myc could reprogram mouse primary fibroblasts quite efficiently; 1% of the cells were reprogrammed to Nanog-positive induced pluripotent stem cells without chromosomal gene integration. Thus, this SeVdp vector has potential as a tool for advanced cell reprogramming and for stem cell research.

Keywords: Sendai virus vector, gene delivery, reprogramming

^{*1} (独) 産業技術総合研究所

^{*2} 東京大学医科学研究所

小木美恵子*, 石丸幸大*, 西脇基晃*, 宮脇英明*, 内田恵理子, 得永嘉昭*: **遺伝子導入用インパルス応力波素子開発のための実験的検討**

信学技報 IEICE Technical Report, **US2011-1**, 31-34 (2011)

細胞への遺伝子導入のための創発的インパルス応力波

(EISW) を発生させるための素子構造やその材料, 実験システムについて検討した。素子構造は黒色天然ゴムと透明高分子膜を接着剤で結合させた Confined 型応力波素子を提案する。その上で, EISW を測定するための計測部を含む実験試料を使って測定を行い, Confined 型の優位性を黒色天然ゴムのみで構成される Direct 型と比較して明らかにした。

Keywords: gene transfer, stress wave

* 金沢工業大学

佐藤陽治: 再生医療・細胞治療の規制等に関する欧米の動向—臨床応用に関する規制当局の支援の比較—

ヒューマンサイエンス, **22**, 28-32 (2011)

ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の状況下において, 重篤で生命を脅かす疾患や身体の機能を著しく損なう病態などのうち, 治療法に乏しいものに対する再生医療や細胞治療の実用化を望む声が高まっている。これらの医療に用いることを目的として加工 (培養・活性化・足場との複合化等) を施された細胞や組織, あるいは加工された細胞・組織を含む製品は「細胞・組織加工製品」(細胞・組織加工医薬品ないし細胞・組織加工医療機器) と呼ばれ, その開発では世界的にも熾烈な競争が展開されている。ただし細胞・組織加工製品は, 細胞という動的で複雑な成分を含むと同時に, 製品の態様や特性, 臨床上の適用法は多種多様であり, また, その臨床応用に関して限られた経験と知識しか存在しないため, 科学的根拠に基づいた品質や安全性等の確保のあり方や開発の合理的な進め方が課題となっている。比較的進んでいると言われる欧米においても, 当局は細胞・組織加工製品の実用化を促進するための試行を繰り返しながら規制の枠組みの整備を進めている。本総説では, 再生医療・細胞治療の規制等に関する欧米の動向を, 臨床応用に関する規制当局の支援を比較しながら解説した。

Keywords: 細胞・組織加工製品, 再生医療, 規制動向

佐藤陽治: 再生医療・細胞治療の規制に関する国際動向

PHARMSTAGE, **10**, 1-2 (2011)

治療法に乏しく, 重篤・致命的ないし QOL を著しく損なう疾病・損傷に対する活路として, 再生医療や細胞治療には非常に大きな期待が集まっている。これらの先進的な医療に用いることを目的として加工 (培養・活性化・足場との複合化等) を施された細胞や組織, あるいは加工された細胞・組織を含む製品は「細胞・組織加工製品」(細胞・組織加工医薬品ないし細胞・組織加工医療機器) と呼ばれ, その開発は世界的にも熾烈な競争が

展開している。ただし細胞・組織加工製品は, 細胞という動的で複雑な成分を含むと同時に, その臨床応用に関して限られた経験と知識しか存在しないため, 明確な科学的根拠に基づいた品質や安全性等の確保が課題となっている。本稿では, 比較的進んでいると言われる欧米にける, 実用化を促進するために試行を繰り返しながら進められている当局の規制の枠組みの整備について解説した。

Keywords: 細胞・組織加工製品, 再生医療, 規制動向

Jin, M. H.*¹, Yokoyama, U.*¹, Sato, Y., Shioda, A.*¹, Jiao, Q.*², Ishikawa, Y.*¹ and Minamisawa, S.*^{1,2}: **DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus**

J. Physiol. Sci., **61**, 167-179 (2011)

The ductus arteriosus (DA), a fetal arterial connection between the pulmonary artery and the aorta, has a character distinct from the adjacent arteries. We compared the transcriptional profiles of the DA and the aorta of Wistar rat fetuses on embryonic day 19 (preterm) and day 21 (near-term) using DNA microarray analyses. We found that 39 genes were expressed 2.5-fold greater in the DA than in the aorta. Growth hormone (GH) receptor (GHR) exhibited the most significant difference in expression. Then, we found that GH significantly promoted migration of DA smooth muscle cells (SMCs), thus enhancing the intimal cushion formation of the DA explants. GH also regulated the expression of cytoskeletal genes in DA SMCs, which may retain a synthetic phenotype in the smooth muscle-specific cytoskeletal genes. Thus, the present study revealed that GH-GHR signal played a role in the vascular remodeling of the DA.

Keywords: ductus arteriosus, growth hormone, DNA microarray

*¹ 横浜市立大学大学院医学研究科

*² 早稲田大学理工学術院

佐藤陽治, 鈴木和博, 早川堯夫*: EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向

医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 142-148 (2011)

バイオテクノロジーや幹細胞学等の進展に伴い, 再生医療・細胞治療などの先端医療で使用することを目的として, 培養・活性化等の加工が施された生細胞を含む医

薬品・医療機器(細胞・組織加工製品)が国内外で数多く開発されつつあり、今まで治療が困難であった疾患や重度の損傷への高い効果が期待されている。これらの開発の勢いに呼応し、細胞・組織加工製品の品質および安全性を確保するための行政施策・規制をいち早く整備することは、細胞・組織加工製品の実用化を促進して患者のもとにいち早く届けるという意味の上からも、製品の国際競争力確保の意味の上からも大きな課題である。また、製品の効率的な国際流通を視野に入れた場合、世界各国・各地域における承認審査での有効性・安全性・品質評価に関する考え方についての理解および国際的協調が不可欠である。欧州連合(EU)では、細胞・組織加工製品は体細胞治療薬(somatic cellular therapy products)または組織工学製品(tissue engineered products)の範疇に分類されている。従来、体細胞治療薬は遺伝子治療薬とともに先端医療医薬品(ATMP, advanced therapy medicinal products)という医薬品の一類型に分類されていたが、2008年12月より組織工学製品もATMPとして規制を受けることになった。また、同時にATMPの審査に特化した先端医療委員会(CAT)が創設されるなど、積極的な開発支援策が取られている。本稿ではEUにおける、これらの新しい取り組みについて概説した。

Keywords: 細胞・組織加工製品, ATMP, 規制動向

* 近畿大学薬学総合研究所

西田基宏*, 齋木翔太*, 北島直幸*, 仲矢道雄*, 佐藤陽治, 黒瀬 等*: **TRPC チャネルのリン酸化による心血管機能制御**

YAKUGAKU ZASSHI, **130**, 1427-1433(2010)

Calcium ions (Ca^{2+}) play an essential role in homeostasis and the activity of cardiovascular cells. Ca^{2+} influx across the plasma membrane induced by neurohumoral factors or mechanical stress elicits physiologically relevant timing and spatial patterns of Ca^{2+} signaling, which leads to the activation of various cardiovascular functions, such as muscle contraction, gene expression, and hypertrophic growth of myocytes. A canonical transient receptor potential protein subfamily member, TRPC6, which is activated by diacylglycerol and mechanical stretch, works as an upstream regulator of the Ca^{2+} signaling pathway required for pathological hypertrophy. We have recently found that the inhibition of cGMP-selective phosphodiesterase 5 (PDE5) suppresses agonist- and mechanical stretch-induced hypertrophy through inhibition of Ca^{2+} influx in

rat cardiomyocytes. The inhibition of PDE5 suppressed the increase in frequency of Ca^{2+} spikes induced by receptor stimulation or mechanical stretch. Activation of protein kinase G by PDE5 inhibition phosphorylated TRPC6 proteins at Thr69 and prevented TRPC6-mediated Ca^{2+} influx. Substitution of Ala for Thr69 in TRPC6 abolished the antihypertrophic effects of PDE5 inhibition. These results suggest that phosphorylation and functional suppression of TRPC6 underlies the prevention of cardiac hypertrophy by PDE5 inhibition. As TRPC6 proteins are also expressed in vascular smooth muscle cells and reportedly participate in vascular remodeling, TRPC6 blockade may be an effective therapeutic strategy for preventing pathologic cardiovascular remodeling.

Keywords: TRPC, phosphodiesterase, cardiac hypertrophy

* 九州大学大学院薬学研究科

Nishida, M.*¹, Suda, R.*¹, Nagamatsu, Y.*¹, Tanabe, S., Onohara, N.*¹, Nakaya, M.*¹, Kanaho, Y.*², Shibata, T.*³, Uchida, K.*³, Sumimoto, H.*⁴, Sato, Y. and Kurose, H.*¹: **Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation**

J. Biol. Chem., **285**, 15268-15277(2010)

Pertussis toxin (PTX) is recognized as a specific tool that uncouples receptors from Gi and Go through ADP-ribosylation. During the study analyzing the effects of PTX on Ang II type 1 receptor (AT1R) function in cardiac fibroblasts, we found that PTX increases the number of AT1Rs and enhances AT1R-mediated response. Microarray analysis revealed that PTX increases the induction of interleukin (IL)-1 β among cytokines. Inhibition of IL-1 β suppressed the enhancement of AT1R-mediated response by PTX. PTX increased the expression of IL-1 β and AT1R through NF- κ B, and a small GTP-binding protein, Rac, mediated PTX-induced NF- κ B activation through NADPH oxidase-dependent production of reactive oxygen species. PTX induced biphasic increases in Rac activity, and the Rac activation in a late but not an early phase was suppressed by IL-1 β siRNA, suggesting that IL-1 β -induced Rac activation contributes to the amplification of Rac-dependent signaling induced by PTX. Furthermore, inhibition of TLR4 (Toll-like receptor 4) abolished

PTX-induced Rac activation and enhancement of AT1R function. However, ADP-ribosylation of Gi/Go by PTX was not affected by inhibition of TLR4. Thus, PTX binds to two receptors; one is TLR4, which activates Rac, and another is the binding site that is required for ADP-ribosylation of Gi/Go.

Keywords: pertussis toxin, angiotensin receptor, Toll-like receptor

*1 九州大学大学院薬学研究科

*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科

*3 名古屋大学大学院生命農学研究科

*4 九州大学大学院医学研究科

鈴木孝昌：日本の体外診断用医薬品の規制をめぐる動向～DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標の策定

PHARMSTAGE, 7, 1-2 (2010)

個の医療の実現に向け、遺伝子診断の重要性が高まっている。一方で、DNA チップ（マイクロアレイ）等の革新的な分析ツールが開発され、診断ツールとしての応用が可能となりつつある。個の医療を推進する上でも、こうした革新的な診断ツールを積極的に活用していくことは重要であり、その有効性を担保するための評価指標の作成が早急に望まれていた。こうした流れを受け、平成18年度に次世代医療機器評価指標策定事業の一環として、厚生労働省を母体として「テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）」の審査に関するワーキンググループが、立ち上がり、経済産業省を母体とする開発側のWGと相互に連携をとりながら開発と審査に関するガイドラインを同時に作成した。DNA チップは「ジェノタイピング」用のツールと、「発現プロファイリング」用のツールに大別でき、後者はより課題が多く当面指標策定が難しいと考えられることから、より判定結果が明瞭であり、市場導入の可能性も高いジェノタイピング用に絞ってガイドラインを作成することとなった。その内容に関して概説する。

Keywords: 体外診断薬, DNA チップ, 評価指標

松岡厚子, 伊佐間和郎：生体機能化されたチタン合金の生物学的安全性評価

日本金属学会分科会シンポジウム「バイオメタルサイエンス研究の最前線」予稿集, 21-23 (2011)

骨組織適合性の高い Ti-Zr-Nb 合金にアルカリ処理後カルシウム導入のための表面処理を施し、そのアパタイト形成能を評価し、加えて、カルシウム導入した Ti-Zr-Nb 合金の細胞毒性試験及び骨芽細胞適合性試験を行っ

て生物学的安全性を評価した。その結果、アルカリ処理後 Ca(OH)₂ 処理は、Ti や Ti-Zr-Nb 合金等に高いアパタイト形成能を付与することができ、さらに、本研究で骨芽細胞の分化を促進させることが分かった。Ti-Zr-Nb 合金は力学的性質にも特長があり、有効性及び安全性の高い金属材料として、埋植医療機への応用が期待できる。

Keywords: チタン合金, アパタイト形成能, 骨芽細胞適合性

Sakagami, H.*¹, Kawano, M.*², Thet, M. M.*², Hashimoto, K.*¹, Satoh, K.*³, Kanamoto, T.*⁴, Terakubo, S.*¹, Nakashima, H.*¹, Haishima, Y., Maeda, Y.*⁵ and Sakurai, K.*⁵: **Anti-HIV and immunomodulation activities of cacao mass lignin-carbohydrate complex *In vivo***, 25, 229-236 (2011)

アルカリ条件下でオートクレーブ処理することにより、溶解性を高めたカカオマス由来滅菌リグニン配糖体 (LCC) の生物活性について検討した結果、カカオマス LCC は LPS と異なり、高い抗 HIV 活性と NO radical-scavenging 活性を示すが、iNOS 及びサイトカイン産生を誘導しないことが明らかになった。これらの結果から、カカオマス LCC と LPS の作用点は異なることが推測された。

Keywords: Anti-HIV activity, Cacao lignin-carbohydrate complex, LPS

*1 Division of Pharmacology, Meikai University School of Dentistry

*2 Meikai Pharmaco-Medical Laboratory, Meikai University School of Dentistry

*3 Department of Anatomy, School of Medicine, Showa University

*4 Department of Microbiology, St. Marianna University School of Medicine

*5 Lotte Co., Ltd.

澤田留美, 山田貴史, 土屋利江*, 松岡厚子：ヒト間葉系幹細胞の網羅的遺伝子発現解析 ー無血清培地を用いた *in vitro* 培養期間中の遺伝子発現の変化についてー

薬学雑誌, 130 (10), 1387-1393 (2010)

We examined the effects of serum-free medium on the gene expression changes in human mesenchymal stem cells (hMSCs) during the *in vitro* culture using a DNA microarray analysis. In this study, we cultured hMSCs with two kinds of medium; 1) MSCGM (contain 10% fetal bovine serum) or 2) STK2 (serum-free medium

developed for mesenchymal stem cells multiplication), and compared hMSCs proliferation, cell morphology, and gene expression changes until 50 days culture. Expression analysis was performed with Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array. hMSC proliferation was significantly higher in STK2 medium than in MSCGM medium. The cell morphology of hMSC cultured with STK2 was not significantly changed in 50 days culture. The gene expression changes in hMSCs during the *in vitro* culture were significantly higher in STK2 than in MSCGM. After 50 days culture, 1991 genes were significantly changed the expression levels compared with 3 days in STK2 but not MSCGM. The expressions of genes related to cell cycle, cancer, proliferation, and cell growth were significantly changed by STK2 for 50 days culture. It was also changed by STK2 that the expressions of genes related to the signaling pathways contain various growth factors, such as IGF-1, FGF, TGF- β , EGF, proliferation, and cell cycle. These results suggest that STK2 may be useful to obtain an enough number of hMSC cells for tissue engineered medical devices in short-term, however, it should be recognized that STK2 would alter the expressions of genes related to a variety of signaling pathways in hMSC if the culture period would be extended to obtain a large number of cells.

Keywords: human mesenchymal stem cells, gene expression, serum-free medium, proliferation, *in vitro* culture

* 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

Nakaoka, R., Yamakoshi, Y.*, Isama, K., and Tsuchiya, T.: **Effects of surface chemistry prepared by self-assembled monolayers on osteoblast behavior**

J. Biomed. Mater. Res., **94A**, 524-532(2010)

A surface of biomaterials is known to affect the behavior of cells after their adhesion on the surface, indicating that surface characteristics of biomaterials play an important role in cell adhesion, proliferation and differentiation. To assess the effects of functional groups on biomaterial surface, normal human osteoblasts (NHOsts) were cultured on surfaces coated with self-assembled monolayers (SAMs) containing various functional groups, and the adhesion, proliferation, differentiation, and gap junctional intercellular communication (GJIC) of the NHOsts were investigated. In the case

of SAM with terminal methyl groups (hydrophobic surface), NHOst adhesion and proliferation was less prevalent. In contrast, NHOsts were adhered well on SAMs with hydroxyl, carboxyl, amino, phosphate and sulfate group, which are relatively hydrophilic, their proliferation and differentiation level were dependent on the type of functional groups. Especially, when they were cultured on either SAMs with phosphate or sulfate group, both their alkaline phosphate activity and the calcium deposition by them were enhanced more than those cultured on a collagen-coated dish. More interestingly, GJIC of NHOsts, which has been reported to play a role in cell differentiation as well as homeostasis of cells, were not significantly different among the SAM surfaces tested. These suggest that a specific functional group on a material surface can regulate NHOst adhesion, proliferation and differentiation via cell-functional group interaction without influencing their homeostasis.

Keywords: surface chemistry, cell differentiation, gap junctional intercellular communication

* Department of Radiology and Department of Chemistry, University of Pennsylvania

迫田秀行, 石川 格, 脇谷滋之^{*1}, 天正恵治^{*2}, 佐藤道夫, 松岡厚子: **人工関節用超高分子量ポリエチレンのフラクトグラフィに関する基礎的研究**

臨床バイオメカニクス, **31**, 187-191 (2010)

人工関節用超高分子量ポリエチレンへのフラクトグラフィの応用により, 生体中における材料の長期変化に関する知見が得られる可能性があるが, 現在までに十分な知見が得られていない。そこで, 2種の試料(未劣化と劣化)を3つの条件(液体窒素中, 引張破断, 引張疲労破断)で破断させ, 電子顕微鏡で観察した。未劣化試料と劣化試料では, 破断面が大きく異なり, 両者の識別は容易であったが, 引張破断と引張疲労破断という破断条件の違いでは, 差が観察されなかった。

Keywords: fractography, UHMWPE, fracture

*1 大阪市立大学

*2 信州大学

Sakoda, H., Ishikawa, I., Jung, D. Y., Wakitani, S.*¹, Tensho, K.*², Sato, M. and Tsuchiya, T.: **Direct evaluation of fatigue property of ultra-high molecular weight polyethylene components of retrieved knee implants using small specimens**

Strength, Fracture and Complexity, **6**, 103-114 (2010)

人工関節用超高分子量ポリエチレンには、摩耗特性向上のために放射線照射による架橋処理がしばしば行われるが、この処理により疲労特性が低下することが指摘され、不具合発生が懸念されている。しかし、不具合を生じた人工関節の疲労特性評価法がなかったため、疲労特性の低下と不具合発生との関係は不明であった。抜去品から試験試料が作製可能な小さな試験片を用いた疲労特性評価法を開発し、不具合抜去品の疲労特性を評価したところ、酸化の進行、疲労特性、不具合の発生の間に関係があることがわかった。

Keywords: Joint implant, oxidation, fatigue

*¹ 大阪市立大学

*² 信州大学

迫田秀行, 石川 格, 松岡厚子, 西井 孝*, 菅野伸彦* : 破損したバイポーラ型人工骨頭の不具合要因分析

日本人工関節学会誌, **40**, 550-551 (2010)

バイポーラ型人工骨頭の破損例について、インプラントと臨床情報の分析により不具合要因分析を行った。超高分子量ポリエチレンの酸化劣化、骨頭保持のために設けられた切り欠き、摩耗、インピンジによる引張力などが破損の原因として考えられた。バイポーラ型人工骨頭では、デザインコンセプト上骨頭保持のための機構が必要であること、インピンジが回避できないことから、摩耗の抑制だけでなくこれらの部分の耐久性が重要である。

Keywords: 人工関節, 破損, 要因分析

* 大阪大学

石川 格, 迫田秀行, 菅野伸彦^{*1}, 松岡厚子, 土屋利江^{*2} : 光学式3Dデジタイザによる抜去人工股関節 UHMWPE ライナーの摩耗測定

臨床バイオメカニクス, **31**, 299-304 (2010)

Wear measurement of retrieved acetabular liners is necessary to elucidate the mechanisms of arthroplasty failure. This study evaluated the wear volume of retrieved acetabular liners using an optical 3D digitizer. In order to calculate the wear volume from measured geometry, information on the unworn geometry of the liner is needed, but the lack of this information becomes a problem. In this study, we introduced a novel calculation method to identify the unworn geometry of retrieved liners. This method assumes that the geometry

of the unworn sliding surface was a sphere and the center of the sphere was on the central axis of the liner. As a result of the verification test using test data, this method could identify the unworn geometry correctly. We applied this method to the geometry data of the retrieved liner measured by optical 3D digitizer, so that the unworn geometry of the sliding surface was estimated. It seemed that the unworn part of the sliding surface which is estimated by this method was consistent with visual examination of the liner. Using this estimated unworn geometry, the wear volume of the retrieved acetabular liner could be calculated. It is thought that the unworn surface estimation method proposed in this study can be applied to similar geometric data measured by other devices, such as a contact-type coordinate measurement machine or micro-CT.

Keywords: retrieved acetabular liner, wear measurement, optical 3D digitizer

*¹ 大阪大学大学院医学系研究科

*² 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

Ohkawara, S.*, Tanaka-Kagawa, T., Furukawa, Y., Nishimura, T. and Jinno, H.: **Activation of the Human Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 by Essential Oils**

Biol. Pharm. Bull., **33**, 1434-1437 (2010)

Transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1) is a non-selective cation channel activated by capsaicin. TRPV1 is expressed not only on human sensory neurons but also on human epidermal and hair follicle keratinocytes. Therefore, TRPV1 could have the potential to be a therapeutic target for skin disorders. To search for novel TRPV1 agonists, we screened 31 essential oils by using human TRPV1-expressing HEK 293 cells. TRPV1 was activated by 4 essential oils: rose, thyme geraniol, palmarosa, and tolu balsam. The dose-response curves for TRPV1 activation by the essential oils revealed a rank order potency [the half-maximal effective concentration (EC_{50})] of rose>palmarosa>thyme geraniol>tolu balsam, and rank order efficiency (% activity in response to 1 μ M capsaicin) of tolu balsam>rose>palmarosa>thyme geraniol. Moreover, the dose-response curves for TRPV1 activation by citronellol (main constituent of rose oil) and geraniol (main constituent of thyme geraniol and palmarosa oils) were consistent with the potency and efficiency of each

essential oil. In contrast, benzyl cinnamate and benzyl benzoate (main constituent of tolu balsam oil) and geranyl acetate (main constituent of thyme geraniol oil) did not show TRPV1 activity. In this first-of-its-kind study, we successfully investigated the role of some essential oils in promoting human TRPV1 activation, and also identified two monoterpenes, citronellol and geraniol, as new human TRPV1 agonists.

Keywords: transient receptor potential vanilloid subtype 1, monoterpene, essential oil

* 武蔵野大学薬学部

Ohkawara, S.^{*}, Tanaka-Kagawa, T., Furukawa, Y., Nishimura, T. and Jinno, H.: **Development of a SYBR Green Real-time Polymerase Chain Reaction Assay for Quantitative Detection of Human N-methyl-D-aspartate Receptors Subtype 1 Splice Variants**

J. Health Sci., **56**, 527-533 (2010)

N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) belong to the ionotropic glutamate receptor subclass and are widely distributed in the vertebrate brain. Molecular cloning has revealed the existence of seven NMDAR subunits: one NMDAR1 (NR1), four different NMDAR 2 (NR2A-D), and two different NMDAR3 (NR3A, B). Alternative splicing of the single NR1 gene generates eight isoforms with distinct functional properties. So far, the transcripts of the NR1 splice variants have been discriminated by Northern blot, in situ hybridization, or competitive polymerase chain reaction (PCR) methods all of which have their intrinsic limitations. In this study, we have developed a method to quantify the mRNAs of the NR1 splice variants by real-time PCR with the double-stranded DNA-binding dye SYBR Green I. The implementation of this assay will allow a better understanding of the regulatory mechanisms of the NR1 splice variants, and hence, their role in neuronal disease pathogenesis.

Keywords: N-methyl-D-aspartate, splice variants, real-time polymerase chain reaction

* 武蔵野大学薬学部

Hanioka, N.^{*1}, Tanabe, N.^{*1}, Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Nagaoka, K.^{*1}, Naito, S.^{*2}, Koeda, A.^{*3} and Narimatsu, S.^{*1}: **Functional characterization of human and cynomolgus monkey UDP-glucuronosyltransferase**

1A1 enzymes

Life Sci., **87**, 261-268 (2010)

AIMS: UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) plays important roles in the glucuronidation of various drugs and endogenous substances. Cynomolgus monkeys are regarded as experimental animals closer to humans in studies on safety evaluation and biotransformation for drug development. In this study, the similarities and differences in the enzymatic properties of UGT1A1 between humans and cynomolgus monkeys were precisely identified. MAIN METHODS: Human and cynomolgus monkey UGT1A1s (humUGT1A1 and monUGT1A1, respectively) were cloned, and the corresponding proteins were heterologously expressed in insect cells. The enzymatic properties of UGT1A1 proteins were characterized by kinetic analysis of 7-hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin (7-HFC), estradiol at 3-hydroxy position (E-3OH) and 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) glucuronidation. KEY FINDINGS: There were no significant differences in the levels of kinetic parameters for 7-HFC, E-3OH and SN-38 glucuronidation between humans and cynomolgus monkeys in both enzyme sources of liver microsomes and recombinant UGT1A1s. 7-HFC and E-3OH glucuronidation by human liver microsomes exhibited biphasic and sigmoidal kinetics, respectively, whereas the kinetics by cynomolgus monkey liver microsomes fitted the typical Michaelis-Menten model. SN-38 glucuronidation by human and cynomolgus monkey liver microsomes exhibited autoactivation kinetics. In recombinant UGT1A1 enzymes expressed in insect cells, the kinetics of 7-HFC, E-3OH and SN-38 glucuronidation fitted the substrate inhibition (7-HFC glucuronidation) or Hill equation (E-3OH and SN-38 glucuronidation), and each glucuronidation showed the same kinetic profile between humans and cynomolgus monkeys. SIGNIFICANCE: These findings suggest that the enzymatic properties of human and cynomolgus monkey UGT1A1 enzymes are very similar.

Keywords: UDP-glucuronosyltransferase 1A1, human and cynomolgus monkey, drug metabolism

*¹ 岡山大学大学院薬学研究科

*² 大塚製薬工場 (株)

*³ イナリサーチ (株)

Hanioka, N.* , Yamamoto, M.* , Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H. and Narimatsu, S.* : **Functional characterization of human cytochrome P450 2E1 allelic variants: in vitro metabolism of benzene and toluene by recombinant enzymes expressed in yeast cells**

Arch. Toxicol., **84**, 363-371 (2010)

Benzene and toluene are common organic solvents currently in worldwide industrial usage, which are metabolized mainly by hepatic cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) in humans. Genetic polymorphism of *CYP2E1* in 5'-flanking and coding regions has been found previously in Caucasian and Chinese populations. In this study, the effects of *CYP2E1* alleles causing amino acid substitutions (*CYP2E1**², *CYP2E1**³ and *CYP2E1**⁴; wild-type, *CYP2E1.1A*) on benzene hydroxylation and toluene methylhydroxylation were studied using recombinant CYP2E1 enzymes of wild-type (CYP2E1.1) and variants (CYP2E1.2 having Arg76His, CYP2E1.3 having Val389Ile and CYP2E1.4 having Val179Ile) expressed in yeast cells. The K_m , V_{max} and CL_{int} values of CYP2E1.1 were 10.1 mM, 9.38 pmol/min/pmol CYP and 0.99 nL/min/pmol CYP for benzene hydroxylation, and 3.97 mM, 19.9 pmol/min/pmol CYP and 5.26 nL/min/pmol CYP for toluene methylhydroxylation, respectively. The K_m , V_{max} and CL_{int} values for benzene and toluene metabolism of CYP2E1.2, CYP2E1.3 and CYP2E1.4 were comparable to those of wild-type CYP2E1. These findings may mean that the polymorphic alleles of *CYP2E1* causing amino acid substitutions are not directly associated with the metabolic activation of benzene and toluene. The information gained in this study should help to identify the variations in the toxicity of environmental pollutants.

Keywords: benzene, toluene, cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)

* 岡山大学大学院薬学研究科

Todo, H.* , Kimura, E.* , Yasuno, H.* , Tokudome, Y.* , Hashimoto, F.* , Ikarashi, Y. and Sugibayashi, K.* : **Permeation pathway of macromolecules and nanospheres through skin**

Biol. Pharm. Bull., **33**, 1394-1399 (2010)

The permeation pathway of macromolecules and nanospheres through skin was evaluated using fluorescent isothiocyanate (FITC)-dextran (average MW, 4 kDa) (FD-4) and nanospheres (500 nm in diameter) in

hairless rat abdominal skin and porcine ear skin as well as a three-dimensional cultured human skin model (cultured skin model). A low molecular hydrophilic compound, sodium fluorescein (FL) (MW, 376 Da), was used for comparison. FL penetrated the stratum corneum and permeated the viable epidermis of hairless rat skin, whereas less permeation of FL was observed through the cultured skin model, suggesting that the primary permeation pathway for the hydrophilic material may be skin appendages through the rat skin. A macromolecular compound, FD-4, was distributed through the hair follicles of the rat skin. In addition, nanospheres were detected in the hair follicles of porcine skin, although no skin permeation was detected. These findings suggest that appendage routes such as hair follicles can be a penetration pathway of macromolecules and nanospheres through skin.

Keywords: silicate macromolecule, nanosphere, skin permeation pathway

* 城西大学薬学部

田原麻衣子, 杉本直樹, 久保田領志, 西村哲治: **液体クロマトグラフィー/質量分析計による水道水中のハロ酢酸類の定量法の確立**

水道協会雑誌, **79**(4), 18-22 (2010)

ハロ酢酸類であるモノクロロ酢酸, ジクロロ酢酸及びトリクロロ酢酸の水道水質基準に係る検査法は, 長時間, かつ, 発がん性物質による抽出や誘導体化を必要とする. この問題を解消するため, 液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用い, 前処理なしで直接定量可能な分析法を構築した. 本法により 3 種ハロ酢酸の検出下限値は 0.5mg/L, 定量下限値は 2 mg/L となった. 水道水における 2 mg/L の添加試験は回収率 103-111% で, 3 試行の相対標準偏差が 5% 以内と再現性よく定量できた. また, 硝酸態窒素によるイオン化妨害や分解は観察されなかった. 構築した LC/MS 法は水道水質基準に係る検査法として期待できる.

Keywords: ハロ酢酸類, LC/MS, 硝酸態窒素

Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Sugimoto, N. and Nishimura, T.: **Risk assessment of fenthion oxide derivatives in aqueous environment**

J. Water. Environ. Technol., **8**(3), 215-221 (2010)

Fenthion (MPP), an organophosphorus pesticide, is widely used as an agricultural and household insecticide. The oxons are known to be the actual toxic forms

of organophosphorus pesticides. Using an *in vitro* cytochrome P450 (CYP) metabolism system, MPP was metabolized to produce five metabolites: MPP sulfoxide, MPP sulfone, MPP oxon, MPP oxon sulfoxide and MPP oxon sulfone. MPP sulfoxide was the main product, while MPP oxon sulfone and the other metabolites were produced in small amounts. On the other hand, MPP was converted to MPP oxon sulfone by chlorination in a water purification system, raising the possibility of human exposure to MPP oxon sulfone through drinking water. MPP oxon sulfone showed the highest acute toxicity among MPP and its metabolites. In addition, MPP oxon sulfone was not metabolized by CYP3A4, the major CYP isomer in humans. It is important that MPP and its oxides are monitored and their health risk assessed to control drinking water safety because MPP was detected in river water.

Keywords: MPP, oxide derivative, risk assessment

Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Sugimoto, N. and Nishimura, T.: **Determination of EDTA in water samples by SPE-gaschromatography/mass spectrometry**

J. Water. Environ. Technol., **8**(4), 347-353 (2010)

Japan's recommended method of EDTA determination is complex and time-consuming. In this study, a new method to prepare the solution to determine EDTA in water by solid-phase extraction-GC/MS was developed. Recovery yields were excellent with values ranging from 98.1 to 100.5%. Due to this method's ease and simplicity, it is suggested that this approach be adopted as Japan's recommended method for EDTA analysis. The method was applied to assess the concentrations of EDTA in river water from three regions of Japan. Median concentration of EDTA in river water samples was 115 μ g/L, and the concentrations ranged from 18.8 to 443 μ g/L. The highest concentration of EDTA (443 μ g/L) was observed in Tsurumi River. Sewage treatment plant (STP) effluent significantly contributed to high EDTA levels.

Keywords: EDTA, GC/MS, solid-phase extraction

杉本直樹, 多田敦子, 末松孝子^{*1}, 有福和紀^{*1}, 齋藤剛^{*2}, 井原俊英^{*2}, 吉田雄一^{*3}, 田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 山崎 壮, 河村葉子, 西村哲治:
定量 NMR を用いたダッタンソバ乾麺中のクエルセチンの迅速定量

日本食品化学学会誌, **17**, 179-184 (2010)

Quantitative NMR (qNMR) method was applied for the quantification of quercetin in tartary buckwheat (*Fagopyrum tataricum* L.) noodle. In the reagent market, quercetin is generally provided as quercetin + X hydrate of which the purity is not determined exactly. Hence, if using the reagent as the reference material for LC quantification, the reliability of analysis data will not be assured. qNMR is based on the fact that the signal intensities of a given NMR resonance are directly proportional to the molar amount of that nucleus in the sample, and is able to determine the contents with trace ability to International System of Units (SI units). The content of quercetin was calculated from the ratio of the signal intensities of a proton at H-2' on quercetin to eighteen protons of the methyl groups on hexamethyldisilane (HMD) used as the internal standard, after the concentration of HMD was corrected using potassium hydrogen phthalate (PHP), which is one of certified reference material (CRM). In the result, the content of quercetin in tartary buckwheat noodle was determined with SI-traceability to 1.58 \pm 0.14 mg/g as the anhydrate formula. The quantitative value was verified using general LC method after the purity of reagent was determined exactly. qNMR does not need its reference compound, the calibration curve and separation column like LC method. Our procedure in this study is rapid and simple with overall analysis time of only 10 min, and also the result is traceable to SI units.

Keywords: quantitative NMR, quercetin, tartary buckwheat noodle

*1 日本電子 (株)

*2 (独) 産業技術総合研究所

*3 和光純薬工業 (株)

鈴木俊也*, 小杉有希*, 保坂三継*, 矢口久美子*, 小縣昭夫*, 西村哲治, 中江 大*: **多摩川流域の下水処理場における医薬品の存在実態**

東京都健康安全研究センター研究年報, **61**, 333-339 (2010)

多摩川流域の下水処理場の水試料を対象に, 医薬品の存在実態調査を実施した. 調査対象の医薬品約100種類のうち, 流入下水及び処理下水からそれぞれ38及び35医薬品が検出された. それらの検出濃度は, 流入下水及び処理下水でそれぞれ数十 ng/L から十 μ g/L 及び数十 ng/L から数 μ g/L の範囲であった. 解熱鎮痛消炎剤の下

水処理場への負荷量は冬季に著しい増加が認められたが、高脂血症薬や高血圧症治療薬などの負荷量の変動は小さく、服用の実態に応じた結果が得られた。下水処理場から多摩川水系への負荷量は調査期間中ほぼ一定であり、河川水中の濃度は降雨などによる河川水量の影響を強く受けることが示唆された。スリダク、アマタジン、エピナスチン、メトプロロール、プロプラノロール、ロサルタン、スルピリド、ハロペリドロール、フルボキサミン及びロラゼパムの除去率は20%未満と他の医薬品に比べ低く、微生物による分解性が低いためと推察された。

Keywords: pharmaceutical, sewage treatment plant, analysis

* 東京都健康安全研究センター

菅野文子*, 富澤朋絵*, 西以和貴*, 岸 智裕*, 河上強志, 高橋保雄*, 小野寺祐夫*: 身体保護製品の昆虫忌非剤 (DEET) および鎮痒剤 (Crotamiton) による水環境汚染: 千葉県北西地域の河川水と水道水におけるそれらの存在, 季節変動および濃度の比較
環境化学, 20, 121-125 (2010)

Amberlite XAD-2 resin extracts of river and drinking water sampled each month during the period from January to December 2008 from Northwest Area of Chiba Prefecture were investigated in order to characterize and determine the organic pollutants. On the basis of GC/FID determinations of the extracts, over 90% of XAD extractable organic substances present in the river water concentrates was found to be reduced after processing in water treatment plant. Personal care products (DEET and Crotamiton) were also identified by GC/MS to be present at low concentrations, ranging from ND to 140 ng/L. The concentrations of these organic pollutants were dependent on the application periods. Although amounts of these organic pollutants in river water samples decreased remarkably after processing in the water treatment plant, it is necessary to conduct continuous bio-assays in order to evaluate the health risk effects of these personal care products and their chlorination byproducts in drinking water.

Keywords: river water, drinking water, personal care product

* 東京理科大学大学院薬学研究科

中島晴信*¹, 富山健一*², 河上強志, 伊佐間和郎: 家庭用品に含有されるトリブチルスズ, トリフェニルスズの分析法—公定分析法の改定に向けて—
薬学雑誌, 130, 945-954 (2010)

In preparing for the revision of the authorized analytical method for tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPT), which are banned from using according to the "Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances", an examination was conducted on the detection method of these substances using gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS), after derivatizing them (ethyl-derivatizing method and hydrogen-derivatizing method). Ethyl-derivatized compounds had stability, which enabled the detection of TPT with a higher sensitivity. In addition, a preparation suitable for the following analytical objects was established: (1) textile products, (2) water-based products (such as water-based paint), (3) oil-based products (such as wax), and (4) adhesives. Addition-recovery experiments were conducted using the prescribed pretreatment method, when each surrogate substances (TBT-d27, TPT-d15) were added and the data were corrected, good recovery rates (94.5-118.6% in TBT, and 86.6-110.1% in TPT) were obtained. When TBT and TPT in 31 commercially available products were analyzed based on the developed analytical method, an adhesive showed 13.2 µg/g of TBT content, which exceeded the regulatory criterion (1 µg/g as tin). Next, when the same products with different manufacturing date were analyzed, TBT (10.2-10.8 µg/g), which exceeded the regulatory criterion, was detected in 4 products among 8 products, and simultaneously, a high concentration (over 1000 µg/g) of dibutyltin (DBT) was detected. It was suggested that TBT as an impurity of DBT remained, and the manufacturer chose the voluntary recall of the product. The new method is considered sufficiently applicable as a revised method for the conventionally authorized method.

Keywords: GC/MS, organotin compounds, household products

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所

*² (独) 国立精神・神経医療研究センター

Kawakami, T., Isama, K., Nakashima, H. *, Tsuchiya, T. and Matsuoka, T.: **Analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial**

textile products in Japan

J. Environ. Sci. Health Part A, **45**, 1281-1295 (2010)

The purpose of this study was to clarify the actual condition of 26 types of carcinogenic primary aromatic amines (PAAs) originated from azo dyes in commercial textile products in Japan. In the case of textiles made of various fibers of various colors, the fibers were separated by color and analyzed. A total of 86 textile products (117 samples) were analyzed. Twenty-one kinds of PAAs were detected in the samples and almost all the PAAs were detected at low concentrations. However, the concentrations of benzidine, 3,3'-dimethoxybenzidine, and 2,4-diaminotoluene ($56\text{--}440\ \mu\text{g g}^{-1}$) in placemats made of cotton were found to exceed EU regulation limits of $30\ \mu\text{g g}^{-1}$. Although such placemats do not always come into contact with the user's skin, it is thought that they should be handled more carefully. Finally, 7 products (8 samples) contained PAAs at concentrations that exceeded the regulation limits. Two sample preparation methods (with and without solvent extraction) were performed on the same sample in order to compare the PAAs in samples in which it is difficult to separate the component materials, such as a cotton fabric that contained polyester fibers. In a comparison of the results obtained from the two methods, it was observed that the concentrations and/or kinds of PAAs detected in the samples were different. It was therefore thought that textile products that present this particular challenge should be analyzed by both methods.

Keywords: Aromatic amine, azo dye, textile products

* 大阪府立公衆衛生研究所

Hexig, B.*¹, Isama, K., Haishima, Y., Inoue, Y.*¹, Tsuchiya, T.*² and Akaike, T.*¹: **Self-Organization of the Compositional Gradient Structure in Hyaluronic Acid and Poly(N-isopropylacrylamide)**

J. Biomater. Sci., Polym. Ed., **21**, 1957-1970 (2010)

A compositional gradient structure in hyaluronic acid (HA) and poly (N-isopropylacrylamide) (PIPAAm) blend film was self-organized from a homogeneous aqueous solution in a plasma-treated polystyrene dish (PTPSD), and the formation mechanisms of the gradient structure were studied by casting the same solution on PTPSD and a non-treated polystyrene dish (NTPSD) under ambient and vacuum conditions. The formation of

a compositional gradient structure in HA/PIPAAm blend film was confirmed by scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray (EDX) mapping analysis and step-scan photoacoustic Fourier transformed infrared spectroscopy (PAS-FT-IR) measurements. The EDX mapping measurements for Na element revealed that the HA component gradually decreases from the dish-side to the air-side of the film cast on PTPSD, while for the film cast on NTPSD no such obvious change was observed on the cross-section. Further studies on the films prepared on PTPSD and NTPSD under ambient and vacuum conditions demonstrated that the hydrophilic interaction and the solvent evaporation rate were the most significant factors leading to the formation of a compositional gradient structure in the HA/PIPAAm blend system.

Keywords: self-organization, hyaluronic acid, poly (N-isopropylacrylamide)

*¹ 東京工業大学

*² 大阪大学医学部附属病院

Kanno, A.*¹, Nishi, I.*¹, Kishi, T.*¹, Kawakami, T., Takahashi, Y.*¹ and Onodera, S.*²: **Cholinesterase-inhibiting Potentials of Amberlite XAD-2 Resin Extracts Collected from River and Drinking Waters in Northwest District of Chiba Prefecture, Japan**

J. Health Sci., **56**, 664-674 (2010)

Amberlite XAD-2 resin extracts of river and drinking water sampled in each month during the period from January to December 2008 from the Northwest district of Chiba Prefecture were investigated to characterize and determine their cholinesterase (ChE)-inhibiting potentials and pesticide levels. The XAD-2 extracts from river water collected during the mid-spring to mid-summer periods exhibited strong inhibition effect to horse serum ChE, reflecting the application of organophosphorus and carbamate pesticides to paddy fields. Gas chromatographic mass spectrometric (GC/MS) determinations of the XAD-2 extracts of the river water collected during spring to summer periods also showed to be comparatively high levels of agricultural chemicals, such as herbicides, insecticides and fungicides, as compared with those detected in the drinking water. Although a considerable reduction in the ChE-inhibiting potentials and in the GC/MS detectable compound

levels was observed for the river water samples, it is particularly interest that ChE-inhibiting potentials still remained in the drinking water.

Keywords: river water, drinking water, ChE-inhibiting activity

* 東京理科大学大学院薬学研究科

Kanno, A.*, Nishi, I.*, Kishi, T.*, Kawakami, T., Takahashi, Y.* and Onodera, S.*: **Mutagenic potentials of Amberlite XAD-2-resin extracts obtained from river and drinking waters in the Northwest district of Chiba, Japan**

J. Toxicol. Sci., **35**, 817-826 (2010)

Amberlite XAD-2 resin extracts of river and drinking water sampled from the Northwest district of Chiba Prefecture in each month during the period from January to December 2008 were investigated to characterize and determine their mutagenic potentials and polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) levels. The extracts from the river water were shown to be mutagenic in *Salmonella typhimurium* TA98 (a flameshift mutagen) without S9 mix, with higher mutagenic responses in summer and early fall seasons. While the drinking water extracts exhibited weak mutagenicity in both the TA98 and TA100 strains (a base-pair substitution mutagen) without S9 mix, with high mutagenic responses in fall and early winter seasons. GC/MS determinations of the water concentrates showed some seasonal scatter in PAH levels in river water. In contrast, comparatively high concentrations of PAHs were observed for drinking water samples collected during warmer seasons. Statistical studies revealed that there is a lower correlation between the levels of flameshift mutagenicity and the concentrations of PAH in the river water concentrations, but a higher correlation between them in the drinking water samples.

Keywords: river water, drinking water, ChE-inhibiting activity

* 東京理科大学大学院薬学研究科

松田りえ子, 渡邊敬浩, 根本 了, 前田 守*, 下山晃*, 青島陽子*: **食品中の残留農薬分析結果の不確かさの推定 — 試験室内妥当性評価結果を用いて —**

食品衛生研究, **60**(6), 25-31 (2010)

農薬分析法の試験室内妥当性評価結果から, その機関

における分析値の不確かさ推定を試みた. 厚生労働省の通知試験法の中で有機リン系農薬のグループ試験法である EPN 等試験法の妥当性評価した結果推定された室内精度から, 不確かさを推定した.

Keywords: 不確かさ, 試験室内妥当性評価, 農薬分析

* (財) 日本冷凍食品検査協会

Nakamura, M.*, Noda, S.*, Kosugi, M.*, Ishiduka, N.*, Mizukoshi, K.*, Taniguchi, M.*, Nemoto, S.: **Determination of Dithiocarbamates and Milneb Residues in Foods by Gas Chromatography-Mass Spectrometry**

Food Hyg. Saf. Sci., **51**(5), 213-219 (2010)

A highly sensitive gas chromatographic-mass spectrometric (GC-MS) method was developed for dithiocarbamates (DTCs) and milneb in foods. DTCs and milneb were extracted from foods with cysteine-EDTA solution as sodium salts, and methylated with methyl iodide. Methyl derivatives of DTCs and milneb were cleaned up on a neutral alumina mini column and determined by GC-MS. The mean recoveries of DTCs and milneb were in the range of 72-120%, except for methiram. The quantification limits were 0.01 mg/kg (as CS₂) in foods except tea (0.1 mg/kg as CS₂). The developed method was applied to 10 compounds (4 dimethyldithiocarbamates, 3 ethylene-bisdithiocarbamates, polycarbamates, propineb and milneb).

Keywords: dithiocarbamate, methylation, GC-MS

* Japan Food Research Laboratories

上野英二*, 大野春香*, 棚橋高志*, 大島晴美*, 三上栄一*, 根本 了, 松田りえ子: **LC-MSによる畜水産物およびはちみつ中アセフェート, メタミドホスおよびオメトエートの分析**

食品衛生学雑誌, **51**(3), 122-127 (2010)

畜水産物およびはちみつ中のアセフェート, メタミドホスおよびオメトエートを定量するための同時分析法を検討した. 牛筋肉, 豚ギョーザ, はちみつなど12種類の試料 (5~10g) から, 無水硫酸ナトリウムで脱水しながら酢酸エチルで抽出し, GPC および PSA カラムクロマトグラフィーにより脱脂・精製したのち, カラムスイッチング付き ESI-SIM モード LC-MS で測定した. 回収率 (2 併行×5 日) は, はちみつを除いて 71.4~98.4% (併行精度 ≤12.5%, 室内精度 ≤14.1%) と良好であった. なお, はちみつに高純度のサロゲート物質を用いる内標準法を適用したところ, 回収率が 97.6~98.6% と大

きく改善された。

Keywords: acephate, animal and fishery product, LC-MS

* 愛知県衛生研究所

高橋邦彦*, 松本隆二*, 根本 了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる農産物中のヒドラメチルノンの分析
食品衛生学雑誌, **52**(1), 47-50 (2011)

高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計(LC-MS/MS)を用いた農産物中のヒドラメチルノンの分析法を検討した。試料にリン酸を添加してホモジナイズ後, アセトンで抽出した。この抽出液に飽和塩化ナトリウム溶液を加えてヘキサソールで転溶した。茶ではヘキサソール転溶操作の前に凝固液による処理を行った。精製はシリカゲルミニカラム(500mg)を用いた。測定条件として分析カラムにC18, 移動相は10mM酢酸アンモニウム含有メタノール-水(8:2), イオン化モードはESIのポジティブモードを用いた。検量線は0.002~0.2 μ g/mLの範囲で直線性を示した。パイナップルなど10種の農産物からの回収率(n=5)は約82~110%であり, 相対標準偏差は2~12%であった。

Keywords: hydramethylnon, agricultural product, LC-MS/MS

* 埼玉県衛生研究所

川上宏之*, 天倉吉章, 堤 智昭, 佐々木久美子, 池津鮎美*, 稲崎端恵*, 久保田恵美*, 豊田正武*: マグロ肉における脂質含有量とダイオキシン類, 総水銀およびメチル水銀レベルの関係について

食品衛生学会誌, **51**(5), 258-263 (2010)

天然/畜養クロマグロおよび畜養ミナミマグロの赤身, 中トロおよび大トロのダイオキシン類および総水銀を分析し, 部位, 畜養/天然および種差について検討した。検討の結果, ダイオキシン類濃度は, 脂質含有量との間に正の相関が見られ, 部位別濃度は赤身<中トロ<大トロであった。クロマグロは, 畜養と天然産で差がなく, 畜養ミナミマグロに対して約2~10倍ほど高い値を示した。総水銀濃度は, 脂質含有量との間に負の相関を示し, 部位別濃度は赤身>中トロ>大トロであった。畜養クロマグロの総水銀濃度は, 天然産と同レベルの蓄積であったが, 畜養ミナミマグロの約2~3倍高い値を示した。

Keywords: tuna, dioxins, mercury

*1 (財) 日本冷凍食品検査協会

*2 実践女子大学生生活科学部

渡邊敬浩, 堀口容正*, 後藤浩文*, 横島慎一*, 高附 巧, 松田りえ子: 即席めん類の酸価および過酸化

物価測定法の改良と性能評価

食品衛生研究, **60**(12), 25-33 (2010)

即席めん類の成分規格により規定された酸価ならびに過酸化物価測定法について, 有害試薬を使用しない方法への改良を検討した。検討に当たっては, これらの方法がCodex委員会の定める定義分析法(Type I)であることを考慮し, 現行の告示法からの変更を最小とすることを方針とし, 国内外で運用されている方法との整合を図った。

検討した分析法の性能評価の結果, 滴定に必要な量の油脂を安定して抽出することが可能であり, 告示法との間に性能の違いは認められなかった。また, 酸価ならびに過酸化物価ともに, 検討法と告示法との間で得られる測定値とそのばらつきに明らかな違いは認められなかった。さらに, 酸価あるいは過酸化物価が異なる種々の即席めん類および一部の菓子類, 総菜類についても適用可能であることが示された。

Keywords: acid value, peroxide value, noodle

*1 サンヨー食品(株)

*2 (財) 日本食品分析センター

*3 明治製菓(株)

渡邊敬浩, 松田りえ子: 収去検査に伴うサンプリングの現状調査

食品衛生研究, **61**(2), 19-30 (2011)

国内の各自治体等で実施されている検査として, 食品衛生法に準じた収去検査が挙げられる。しかし, この検査の実施に係るサンプリング(サンプリング計画ならびに手順)および, 判定とそれに伴い講じられる措置(分析値の運用)については, 参照可能な文書等が示されておらず, 各検査実施者に一任されているのが現状である。本研究では, 収去検査等を前提としたサンプリング計画や手順およびそれを通じて得られる分析値の運用指標について検討するため, この検討に不可欠な現状把握を目的に, 自治体担当者を対象としたアンケート調査を実施した。92の自治体から得られた回答を集計した結果, サンプリングに関する理解の違いや運用指標(判定の基準とそれに伴いされる措置の内容)の不明確さと共に, 収去検査の性質上の制限が明らかとなった。

Keywords: food sanitation law, inspection, sampling, questionnaire Survey

高附 巧, 渡邊敬浩, 松田りえ子: **ワイン, 魚介類, 精米, 乳, 粉乳およびヨーグルト中の過塩素酸塩濃度の実態調査**

食品衛生学会誌, **52**, 78-85 (2011)

過塩素酸塩は, 天然および人工物が存在し, 甲状腺へのヨウ素の取り込み阻害および甲状腺機能を抑制する。我が国における食品中の過塩素酸塩濃度の実態を調査するため, ワイン28試料, 魚介類20試料, 精米10試料, 乳(牛乳, 成分調整牛乳, 低脂肪牛乳, 加工乳, 乳飲料)30試料, 粉乳10試料およびヨーグルト10試料中の過塩素酸塩濃度を測定した。ワイン, 乳, 粉乳およびヨーグルトは全ての試料から過塩素酸が検出され, 濃度範囲はワイン0.2~103ng/g, 乳2~11ng/g, 粉乳3~35ng/gおよびヨーグルト2~11 ng/gであった。魚介類試料中8試料は定量限界(0.8ng/g)未満であり, 12試料から0.8~72ng/gの過塩素酸塩が検出された。精米は全試料が定量限界(1.0ng/g)未満であった。

Keywords: perchlorate, IC-MS/MS, dairy products

Amakura, Y.*¹, Tsutsumi, T., Nakamura, M.*², Handa, H.*², Yoshimura, M.*¹, Matsuda, R., Yoshida, T.*¹: **Aryl hydrocarbon receptor ligand activity of commercial health foods**

Food Chemistry, **126**, 1515-1520 (2011)

The aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a ligand-activated transcription factor that mediates toxicological effects by binding to agonists such as dioxins. We previously reported the presence of natural dioxin-like ligands in foods. To further characterise natural ligands with dioxin-like activity, we examined the influence of 50 kinds of commercial supplement and health food on the AhR, using a reporter gene assay. Some samples, prepared using soybean, sesame, or propolis as an ingredient, were revealed to show AhR-binding activity, similar to that of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), at high concentrations. To characterise the AhR-activating substances in eight active samples, the respective extracts were subjected to fractionation with n-hexane, ethyl acetate, and water, followed by estimating their AhR activities. The n-hexane fraction of the propolis extract sample, and the ethyl acetate fractions of the other samples, showed AhR activity similar to that of TCDD, at a high concentration range. HPLC analysis of the active fractions identified isoflavones, such as daidzein and glycitein, and flavones, such as tectochrysin and chrysin, in the samples. Among these compounds, tectochrysin exhibited marked

AhR activation. Flavonoids, which are characterised as natural AhR ligands, are known to have representative beneficial effects on human health. The natural AhR ligands identified in this study are known to be useful for human health. Therefore, it is considered that AhR may play a beneficial regulatory role in humans.

Keywords: aryl hydrocarbon receptor, health food, dioxin

*¹ Matsuyama university

*² Hiyoshi Corporation

Nakagawa, R.*¹, Murata, S.*¹, Ashizuka, Y.*¹, Shintani, Y.*¹, Hori, T.*¹, Tsutsumi, T.: **Hexabromocyclododecane determination in seafood samples collected from Japanese coastal areas**

Chemosphere, **81**, 445-452 (2010)

The levels of three hexabromocyclododecane (HBCD) isomers and ΣHBCDs in 54 wild and 11 farmed seafood samples collected from four regions of Japan were determined by LC/MS/MS. For the fish classified as Anguilliformes, Perciformes, Clupeiformes and farmed Salmoniformes, the medians (ranges) of ΣHBCDs are 2.09 (0.05-36.9), 0.75 (ND-26.2), 0.12 (0.09-77.3) and 1.29 (1.09-1.34) ng/g ww, respectively. However, HBCDs were not detected in samples classified as Crustacea, Mollusca, Pleuronectiformes and Scorpaeniformes, or if detected, the levels were very low. The rank correlation between ΣHBCDs (or α-HBCD) and fat content could not be found except for the Japanese sea bass of the Tohoku region. In HBCD isomer profiles, for fish samples above 20 ng/g ww, the trend was found that γ-HBCD was predominant, which suggests the influence of discharge from a nearby industrial plant. In the other wild fish and the farmed fish samples, on the other hand, α-HBCD was mostly predominant, which suggests biomagnification via the food chain. Additionally, to assess the risk to human health, based on the determined HBCD median concentrations for Anguilliformes, farmed Salmoniformes and Perciformes, the daily intake of HBCDs from fish by an average Japanese adult was tentatively calculated to be 3.7, 2.3 and 1.3 ng/kg body weight/day, respectively.

Keywords: hexabromocyclododecane, LC/MS/MS, dietary intake

* Fukuoka Institute of Health and Environmental

Sciences

秋山卓美, 佐々木 亮^{*1}, 山崎 壮, 棚元憲一^{*2}, 山形一雄^{*1}, 河村葉子: SDS-PAGE による既存添加物酵素のタンパク質分離パターン

日本食品化学学会誌, 17, 88-95 (2010)

日本では, 食品用酵素は既存添加物名簿に記載されているが, その名称は酵素機能を表しており, 酵素タンパク質を特定できる名称ではない。そのため, 一つの酵素品目に異なる基原に由来する製品が含まれている。酵素製品に含まれるタンパク質を化学的に分析して基原生物種や菌種の確認ができれば, 酵素の簡便な基原確認試験法として利用が期待できる。そこで, α -アミラーゼ, β -アミラーゼ, カタラーゼ, β -ガラクトシダーゼ, グルコアミラーゼ, セルラーゼ, プロテアーゼ, ヘミセルラーゼについて, 日本国内で現在流通している製品を可能な限り網羅的に収集した。103製品を試料として用い, SDS-PAGE により分析した。含有量の大きいタンパク質の分子量を求めたところ, 多くの製品に関して基原によって特徴的なタンパク質分離パターンを示した。植物由来酵素では, 種の確認が可能であった。細菌・真菌由来酵素では, 菌種の確認が可能なお例が多かったが, *Bacillus* 属のように属の確認しかできない例もあった。

Keywords: food manufacturing enzyme, SDS-PAGE, origin

^{*1} 日本大学^{*2} 武蔵野大学秋山卓美, 林 歩美^{*1}, 山崎 壮, 多田敦子, 杉本直樹, 尹 永淑^{*1}, 功刀 彰^{*1}, 棚元憲一^{*2}, 河村葉子: TLC と GC/MS を用いたテルペノイド系ガムベースの識別法

食品衛生学雑誌, 51, 264-271 (2010)

既存添加物名簿に記載もしくはかつて記載されていたガムベースのうち, トリテルペノイドを多く含有するとされているマスチック, ダンマル樹脂, ニュウコウ, ベンゾインガムおよびエレミ樹脂と, ジテルペノイドを多く含有するとされているロシンおよびコーパル樹脂について, 簡便なクロマトグラフィー手法による識別法を検討した。TLC では品目ごとに互いに異なる特徴的なパターンを示したことから, 品目の識別が可能であった。次に, 試料をメチルエステル化した誘導体を GC/MS で分析した。TIC クロマトグラムは品目ごとに互いに異なる特徴的なパターンを示し, 明らかな差異が見られた。また, 各品目の主要構成成分を検出することができ, 品目ごとに特徴的な, 判別の指標成分となり得る化

合物が存在した。今回検討した TLC 分析法は簡便な確認試験法として, GC/MS 分析法は含有成分の確認試験法として利用できることから, テルペノイド系ガムベースの体系的分析法としても品目間の判別法としても有用な試験法である。

Keywords: gum base, terpenoid, chromatography

^{*1} 東京薬科大学^{*2} 武蔵野大学秋山卓美, 山崎 壮, 棚元憲一^{*}: 改良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
食品衛生学雑誌, 52, 40-46 (2011)

ウロン酸含有増粘多糖類の構成糖組成比を GC 分析する方法を検討した。単糖にジエチルジチオアセタール化と TMS 化を施して GC/MS で分析する既報の方法の反応スケールを 5 倍にし, さらに溶媒抽出を用いた調製法に変更し, 操作性と再現性を向上させた。多糖類 7 品目を加水分解し, 改良操作法により誘導体化して GC/FID で分析した。構成糖の誘導体をクロマトグラム上でいずれも単一のピークとして検出し, 互いに分離することができ, 同定と定量が可能であった。構成糖の種類と含量比から 7 品目を区別することができた。さらに加水分解反応の最適化を試みたところ, グルクロン酸は中性糖よりも加水分解に時間がかかることが示された。品目間の識別は 6 時間の加水分解で十分であるが, 構成糖組成比の精密な比較を行う場合には, 構成糖毎に加水分解時間の最適化を行う必要があると考えられた。

Keywords: thickening polysaccharide, diethyldithioacetal, gas chromatography

^{*} 武蔵野大学多田敦子, 高橋加奈, 杉本直樹, 末松孝子^{*1}, 有福利紀^{*1}, 齋藤 剛^{*2}, 井原俊英^{*2}, 吉田雄一^{*3}, 石附京子, 西村哲治, 山崎 壮, 河村葉子: 定量 NMR に基づく既存添加物中のクエルセチンおよびクエルセチン配糖体の絶対定量

食品衛生学雑誌, 51, 205-212 (2010)

我々は, 国際単位系 (SI) にトレーサブルな有機化合物の絶対定量法として, 定量 NMR (quantitative NMR: qNMR) の開発を行っている。本研究では qNMR を応用し, 既存添加物ルチン (抽出物), ルチン酵素分解物およびクエルセチンの各添加物製品中のルチン, イソクエルシトリンおよびクエルセチンや, これら化合物の市販試薬の絶対定量を行った。今回新たに, 計量学的に正確に値付けされた 1,4-ビストリメチルシリルベンゼン-*d*₄

(1,4-BTMSB-*d*₄) を qNMR 基準物質として用い、そのメチル基と測定化合物の各 2' 位プロトンとのシグナル積分値比から含量を算出し、より簡便な 1 段階の qNMR 測定を行った。その結果、qNMR を用いることにより、分離操作を行うことなく、かつ、測定対象化合物と同一の標準品を必要とせずに、ルチン、イソクエルシトリンおよびクエルセチンの定量が可能であることを見出した。

Keywords: quercetin glycoside, qNMR, food additive

*1 日本電子 (株)

*2 (独) 産業技術総合研究所

*3 和光純薬工業 (株)

Ito, Y., Onobori, K., Yamazaki, T., and Kawamura, Y.: **Tigloylshikonin, a new minor shikonin derivative, from the roots and the commercial root extract of *Lithospermum erythrorhizon***

Chem. Pharm. Bull., **59**, 117-119 (2011)

Tigloylshikonin, a new shikonin derivative esterified with tiglic acid ((*E*)-2-methylbut-2-enoic acid), was isolated as a minor pigment from a food colorant "Shikon color", a commercial root extract from *Lithospermum erythrorhizon* SIEBOLD *et* ZUCCARINI. The structure of tigloylshikonin was elucidated using ¹H, ¹³C, the difference NOE, and 2D NMR techniques. Its stereochemistry was determined by chiral-phase HPLC analysis. Tigloylshikonin was also found in the roots of *L. erythrorhizon*, which indicated that this new shikonin derivative is a typical component of naphthoquinone pigments in the roots of *L. erythrorhizon*.

Keywords: Shikon color, shikonin, tiglic acid

石附京子, 多田敦子, 杉本直樹, 松本 清^{*1,2}, 受田浩之^{*3}, 松藤 寛^{*4}, 山崎 壮, 河村葉子: **既存添加物ドクダミ抽出物の品質評価**

日本食品化学学会誌, **17**, 192-197 (2010)

ドクダミ抽出物は天然由来の酸化防止剤の一つで、既存添加物に関連した通知 (1996年、既存添加物名簿収載品目リスト) には、「ドクダミ科ドクダミ (*Houttuynia cordata* THUNB.) の葉より、エタノールで抽出し、精製して得られたものである。主成分はイソクエルシトリンである。」と記載されている。既存添加物ドクダミ抽出物として提供された製品の LC/MS による成分分析の結果、イソクエルシトリンよりむしろクエルシトリン、ヒペリンが主に検出された。しかし、その成分組成は、ドクダミを基原とする生薬ジュウヤクの葉部からの抽出物

と類似し、基原の妥当性が確認された。また、既存添加物製品の DPPH ラジカル消去活性を測定した結果、明らかな抗酸化活性が確認された。

Keywords: food additive, Dokudami extract, *Houttuynia cordata* THUNB

*1 九州大学大学院農学研究院

*2 崇城大学生物生命学部

*3 高知大学農学部

*4 日本大学生物資源科学部

六鹿元雄, 山口未来, 大野浩之*, 河村葉子: **ナイロン製品からのモノマーおよび芳香族第一級アミン類の溶出**

食品衛生学雑誌, **51**, 228-236 (2010)

ナイロン製品 21 試料について、熱分解ガスクロマトグラフィー (Py-GC/MS) を用いてそのナイロンの種類を判別するとともに、モノマー 2 種類及び芳香族第一級アミン類 (PAAs) 21 種類の溶出量を LC/MS/MS により測定した。試料の材質はナイロン 6 が 1 検体、ナイロン 66 が 15 検体、ナイロン 6/66 共重合体が 3 検体、ナイロンと PE, PP のラミネートが 2 検体であった。ただし、ナイロン 66 製品はナイロン 6 のモノマーである ε-カプロラクタム (CPL) も含有していた。また、20% エタノール 60°C 30 分間でのモノマー及び PAAs の溶出量は、ラップフィルム 1 検体を除くすべての検体から CPL が 0.015~38 μg/mL、すべてのナイロン 66 製品とナイロン 6/66 製品 1 検体から 1,6-ヘキサメチレンジアミンが 0.002~0.013 μg/mL 検出された。また、4,4'-ジアミノジフェニルメタンが 3 検体から 0.006~4.3 μg/mL、アニリンが 4 検体から 0.032~0.23 μg/mL、その他 4-クロロアニリンが 2 検体から各 0.001 μg/mL、2-トルイジン及び 1-ナフチルアミンがそれぞれ 1 検体ずつから 0.002 及び 0.066 μg/mL 検出された。

Keywords: nylon, caprolactam, primary aromatic amine

* 名古屋市衛生研究所

六鹿元雄, 四柳道代, 河村葉子: **食品用金属製器具の材質中鉛試験法**

食品衛生学雑誌, **52**, 10-17 (2011)

金属製品の材質中鉛試験法を確立した。測定法としてフレイム-原子吸光分析 (AAS) 法、フレイムレス-原子吸光分析 (GFAA) 法、誘導結合プラズマ発光分析 (ICP) 法及び蛍光 X 線分析 (XRF) 法の比較を行い、試験溶液の調製法についても検討を行った。試料 100 mg を精秤し、塩酸・硝酸 (3:1) 混酸 (チタンは塩酸)

を2.5mL加えて溶解した。これに水を加えて50mLとしたものを試験原液とし、0.1mol/L硝酸で適宜希釈して試験溶液とした。鉛を0.1%添加した時の回収率は90~118%と良好であった。鉛を0.0098~0.11%含有する標準物質を測定したところ、各定量値は認証値とほぼ近い値を示した。本法はアルミニウム、鉄、ステンレス鋼、銅、スズ、チタン製品に適用でき、AAS法、GFAA法、ICP法ともに鉛試験法として適用可能であった。また、XRF法はスクリーニング法または簡易定量法として有用であった。ICP法を用いて市販金属製器具22検体の鉛含有量を測定したところ、6検体から0.011~0.040%の鉛が検出された。

Keywords: metal utensil, lead, test method

阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 平原嘉親, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 河村葉子: **DART-TOF/MSを用いたポリ塩化ビニル中の可塑剤の検索およびフタル酸エステルのスクリーニング法の検討** 食品衛生学雑誌, **51**, 160-169 (2010)

Direct analysis in real time (DART) イオン化装置に time of flight/mass spectrometry (TOF/MS) を組み合わせた DART-TOF/MS を用いて、ポリ塩化ビニル (PVC) 中の可塑剤の検索とフタル酸エステルのスクリーニング法を検討した。可塑剤40種を DART-TOF/MS で測定したところ、ほとんどの可塑剤でプロトン付加体の擬分子イオン $[M+H]^+$ が得られ、分子量が容易に推定された。また、PVC 製シート及び玩具中の可塑剤を測定したところ、それぞれの可塑剤に相当するマススペクトルが得られ、容易に可塑剤の検索ができた。さらに、DART-TOF/MS におけるフタル酸エステルのイオン強度を検出限界または最適な目安値で選抜することにより、フタル酸エステル含有量が0.1%を超える試料を見逃すことなくスクリーニングできることを示した。DART-TOF/MS 測定は操作が簡便で、瞬時に結果が得られるため PVC 中の可塑剤の検索やフタル酸エステルのスクリーニングに有用である。

Keywords: DART-TOF/MS, polyvinyl chloride, phthalate

Ohno, H.* and Kawamura, Y.: **Analysis of acrylonitrile, 1,3-butadiene, and related compounds in acrylonitrile-butadiene-styrene copolymers for kitchen utensils and children's toys by headspace gas chromatography/mass spectrometry**

J. AOAC International, **93**, 1965-1971 (2010)

A headspace gas chromatography/mass spectrometry method was developed for the simultaneous deter-

mination of the residual levels of acrylonitrile (AN), 1,3-butadiene (1,3-BD), and their related compounds containing propionitrile (PN) and 4-vinyl-1-cyclohexene (4-VC) in acrylonitrile-butadiene-styrene (ABS) copolymers for kitchen utensils and children's toys. A sample was cut into small pieces, then *N,N*-dimethylacetamide and an internal standard were added in a sealed headspace vial. The vial was incubated for 1 h at 90°C and the headspace gas was analyzed by gas chromatography/mass spectrometry. The recovery rates of the analytes were 93.3-101.8% and the coefficients of variation were 0.3-6.5%. In ABS copolymers, the levels were 0.3-50.4 $\mu\text{g/g}$ for AN, ND-4.5 $\mu\text{g/g}$ for PN, 0.06-1.58 $\mu\text{g/g}$ for 1,3-BD, and 1.1-295 $\mu\text{g/g}$ for 4-VC. The highest level was found for 4-VC, which is a dimer of 1,3-BD, and the next highest was for AN, which is one of the monomers of the ABS copolymer. Furthermore, the method was also applied to acrylonitrile-styrene (AS) copolymers and polystyrenes (PS) for kitchen utensils, and nitrile-butadiene rubber (NBR) gloves. In AS copolymers, AN and PN were detected at 16.8-54.5 and 0.8-6.9 $\mu\text{g/g}$, respectively. On the other hand, the levels in PS and NBR samples were all low.

Keywords: acrylonitrile, 1,3-butadiene, headspace gas chromatography/mass spectrometry

* Nagoya City Public Health Research Institute

大野浩之*, 鈴木昌子*, 河村葉子: **4種擬似溶媒による合成樹脂製食品用器具の蒸発残留物量の検討** 食品衛生学雑誌, **52**, 66-70 (2011)

4種擬似溶媒(水, 4%酢酸, 20%エタノール及びヘプタン)を用い、合成樹脂製食品用器具12樹脂71検体の蒸発残留物量を調査した。測定は規格試験法に準じて行った。定量限界は5 $\mu\text{g/mL}$ であった。ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、アクリロニトリル・スチレン樹脂、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリメチルペンテン、ポリメタクリル酸メチル及びポリエチレンテレフタレート製品では、蒸発残留物量はヘプタンの場合が最も高く、その他の溶媒は非常に低かった。一方、メラミン樹脂及びナイロン製品では、4%酢酸または20%エタノールの場合が最も高く、ヘプタンが最も低かった。この結果、合成樹脂の種類別に最適な溶出溶媒の選択が可能となり、迅速かつ効率良く試験を行うことができるようになると考えられた。

Keywords: evaporation residue, migration test, food-

simulating solvent

* 名古屋市衛生研究所

尾崎麻子*, 大嶋智子*, 大垣寿美子*, 河村葉子: **ポリ乳酸製器具・容器包装の含有物質の検討および溶出液の変異原性**

食品衛生学雑誌, **51**, 220-227 (2010)

ポリ乳酸製器具・容器包装7検体について食品衛生法における規格試験を実施した。さらに、その他の含有物質や溶出物質の検討をICP-AES及びGC/MSを用いて行い、溶出液について2種類の変異原性試験を実施した。その結果、全ての試料が食品衛生法における規格基準を満たしており、金属の溶出もほとんど見られなかった。溶出液のGC/MSによるピーク検索の結果、大きなピークは見られず、レックアッセイ及びumu-テストの両方の試験において全ての試料が陰性を示した。umu-テストにおいて汁椀の溶出液がβ-ガラクトシダーゼ活性を若干増加させたが、素地であるポリ乳酸からの溶出物によるものではなく、塗装面のポリウレタンによるものと推測された。

Keywords: polylactic acid, rec-assay, umu-test

* 大阪市立環境科学研究所

Suzuki, T.*¹, Ota, Y., Kasuya, Y.*¹, Mutsuga, M., Kawamura, Y., Tsumoto, H.*¹, Nakagawa, H.*¹, Finn, M. G.*² and Miyata, N.*¹: **An unexpected example of copper-mediated *in situ* click chemistry**

Angew Chem. Int. Ed., **49**, 6817-6820 (2010)

In the course of a search for histone deacetylase (HDAC) inhibitors using *in situ* click chemistry, we unexpectedly observed the first example of protein-Cu acceleration of the azide-alkyne cycloaddition reaction. Adventitious cuprous ion bound to HDAC8 accelerated triazole formation between one azide-alkyne pair among 30 possibilities, showing that the protein target guided the powerful Cu-accelerated reaction, presumably by selective binding in the active site. In addition to providing a new route to HDAC inhibitors, these results provide a basis for developing new types of protein-based catalysts for click chemistry.

Keywords: copper, cycloaddition, protein

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

*² The Scripps Research Institute

山本茂貴: **食品安全におけるリスクアナリシス**

日本リスク研究学会誌, **20**(3), 185-187 (2010)

Risk analysis framework introduced into food safety. Codex Alimentarius Commission recommended this framework into food safety to set the international standards. Risk analysis consists of three elements, risk management, risk assessment and risk communication. Since 2003, Japanese food safety policy introduced this framework. Ministry of Health, Labor and Welfare and Ministry of Agriculture, Forest, and Fisheries are risk management bodies. Food safety commission in the Cabinet Office is the risk assessment body. Risk analysis in food safety is necessary and important in the world food trade.

Keywords: Food safety, Risk analysis, Risk management

Pinto, A. F.*¹, Todorovic, S.*¹, Hildebrandt, P.*¹, Yamazaki, M.*², Amano, F.*³, Igimi, S., Rom-o, C. V.*¹, Teixeira, M.*¹: **Desulforubrythrin from *Campylobacter jejuni*, a novel multidomain protein**

Journal of Biological Inorganic Chemistry, **16**(3), 501-510 (2011)

A novel multidomain metalloprotein from *Campylobacter jejuni* was overexpressed in *Escherichia coli*, purified, and extensively characterized. This protein is isolated as a homotetramer of 24-kDa monomers. According to the amino acid sequence, each monomer was predicted to contain three structural domains: an N-terminal desulforedoxin-like domain, followed by a four-helix bundle domain harboring a non-sulfur μ-oxo diiron center, and a rubredoxin-like domain at the C-terminus. The three predicted iron sites were shown to be present and were studied by a combination of UV-vis, EPR, and resonance Raman spectroscopies, which allowed the determination of the electronic and redox properties of each site. The protein contains two FeCys (4) centers with reduction potentials of +240 mV (desulforedoxin-like center) and +185 mV (rubredoxin-like center). These centers are in the high-spin configuration in the as-isolated ferric form. The protein further accommodates a μ-oxo-bridged diiron site with reduction potentials of +270 and +235 mV for the two sequential redox transitions. The protein is rapidly reoxidized by hydrogen peroxide and has a significant NADH-linked hydrogen peroxide reductase activity of 1.8 μmol H₂O (2) min⁻¹ mg⁻¹. Owing to its building blocks and its

homology to the rubrerythrin family, the protein is named desulforubrerythrin. It represents a novel example of the large diversity of the organization of domains exhibited by this enzyme family.

Keywords: Desulforubrerythrin, *Campylobacter jejuni*, multidomain

*¹ Universidade Nova de Lisboa

*² (財) 微生物化学研究会

*³ 大阪薬科大学

Saito, E.* , Yoshida, N.* , Kawano, J.* , Shimizu, A.* , Igimi, S.: **Isolation of *Staphylococcus aureus* from raw fish in relation with culture methods**

J. Vet. Med. Sci., **73**(3), 287-292(2011)

Five hundred and fifty fish samples from various stages in the course of distribution in Hyogo Prefecture (209 retailed in super markets, 173 obtained from fishery cooperatives at a harbor, 91 caught by trawling and 77 caught by rod fishing) were examined for contamination with *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*). *S.aureus* was detected in 41 (19.6%) of the retail fish samples and 46 (26.6%) of the samples from the fishery cooperatives. No *S.aureus* was isolated from the live fish (91 trawled and 77 fished by rod). With regard to the retail fish, the contamination rate of processed fish (26.0%) was significantly higher than that of unprocessed fish (14.2%). For 88 samples, the efficacy of the selective medium was compared using Baird-Parker agar and mannitol salt agar supplemented with egg yolk (MSEY agar) by the direct plate and enrichment culture methods. Using the direct culture method, the *S.aureus* positive rate with the Baird-Parker agar (30.7%) was significantly higher ($P<0.01$) than that with the MSEY agar (6.8%). The enrichment culture method remarkably raised the *S.aureus* detection rate. Seventy-eight (85.7%) of 91 isolates belonged to the human ecovar. Sixty-two (68.1%) of the 91 isolates had some enterotoxin genes, including 44 (48.4%) with the sea gene. These data showed that the fish were contaminated with *S.aureus* after landing and that Baird-Parker agar had an advantage in detecting *S.aureus* with a direct plate culture.

Keywords: culture methods, *Staphylococcus aureus*, raw fish

* 神戸大学

Asakura, H., Churin, Y., Bauer, B., Boettcher, J. P., Bartfeld, S., Hashii, N., Kawasaki, N., Mollenkopf, H. J., Jungblut, P. R., Brinkmann, V., Meyer, T. F.* : ***Helicobacter pylori* HP0518 affects flagellin glycosylation to alter bacterial motility**

Mol. Microbiol., **78**, 1130-1144(2010)

ピロリ菌は、感染性胃潰瘍・胃癌のリスク因子として、ヒトの胃組織に定着するが、運動性はその定着過程に必須とされる。本研究では、HP0518遺伝子変異がG27株の運動性を亢進させることを見出し、これが鞭毛のO型糖鎖修飾の亢進に因ることを実証した。更に、高い運動性を示すHP0518変異菌株はAGS細胞における付着性とCagAリン酸化、NF- κ B活性化を亢進させた。以上の成績より、HP0518は鞭毛における脱糖鎖性を有し、病原体-宿主相互作用の中で重要な役割を担う鞭毛の調節因子として機能することを明らかにした。

Keywords: *Helicobacter pylori*, HP0518, flagellar glycosylation

* Max Planck Institute for Infection Biology, Germany

Kawasaki, M.* and Machii, K.: **Basic Research on Developing Scallop Tissue Reference Material for Quality Assurance of Diarrhetic Shellfish Poisoning (DSP) Mouse Bioassay (MBA): -Free Fatty Acid (FFA) in Homogenized Frozen Scallop Slurry and its Effect on MBA**

J. Environ. Chem., **21**, 75-78(2011)

Diarrhetic shellfish poisoning (DSP) is one of the gastrointestinal illness caused by the consumption of shellfish contaminated with toxigenic dinoflagellates. The main toxins responsible for DSP are Okadaic acid (OA) and its derivatives. Remarkable increase of free fatty acid (FFA) in the hepatopancreas (HP) of scallops during storage in a freezer is occasionally observed and it results in pseudo-positive with the MBA for DSP. In the process of making reference material (RM) for MBA, which is consisted of a set of a vial containing a piece of filter infused with OA and DSP negative slurry of homogenized scallop whole meat (WH), we investigated the concentration of FFA. The determination of OA and FFA concentrations was performed using liquid chromatography with a fluorometric detector for anthryl diazomethane (ADAM) derivatives. In this study FFA composition and toxicity were surveyed in homogenized scallop tissue stored in a freezer at-70°C for 4 months. Most of the samples were

nontoxic as determined by mouse bioassay and showed low FFA concentration; one sample showed both toxic and high FFA concentrations. These results suggest that the determination of FFA concentration in scallop tissue by HPLC coupled with the MBA for DSP is important for RM.

Keywords: Diarrhetic Shellfish Poisoning, free fatty acid, reference material

* (財) 食品薬品安全センター

Iwahori I, J.^{*1}, Yamamoto, A.^{*2}, Suzuki, H., Yamamoto, T.^{*3}, Tsutsui, T.^{*3}, Motoyama, K.^{*4}, Sawada, M.^{*4}, Matsushita, T.^{*5}, Hasegawa, A.^{*5}, Osaka, K.^{*6}, Toyofuku, H.^{*7} and Kasuga, F.: **Quantitative risk assessment of *Vibrio parahaemolyticus* in finfish: a model of raw horse mackerel consumption in Japan**

Risk Analysis, **30**, 1817-1832 (2010)

アジの刺身による腸炎ビブリオ感染の確率論的リスクアセスメントモデルを作成し、各リスク因子の影響度を比較した。輸送中に高温に曝されることにより、発症確率が50%上昇することを明らかにした。

Keywords: Dose-response model, quantitative risk assessment, *Vibrio parahaemolyticus*

*¹ 高知大学医学部

*² 兵庫県立健康環境科学研究所

*³ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所

*⁴ (株) 日立東日本ソリューションズ

*⁵ (株) 三菱総合研究所

*⁶ 東北大学大学院歯学研究所

*⁷ 国立保健医療科学院

Teunis, P. F. M.^{*1}, Kasuga, F., Fazil, A.^{*2}, Ogden, I. D.^{*3}, Rotariu, O.^{*4} and Strachan, N. J. C.^{*4}: **Dose response modeling of *Salmonella* using outbreak data**

Int. J. Food Microbiol., **144**, 243-249 (2010)

サルモネラによる集団感染事例のデータを基に、摂取菌数と感染率および発症率との相関関係を別々に関数化した。ID50として、発症には感染の成立よりも5倍多くの菌数が必要であることが示された。

Keywords: *Salmonella*, dose response, risk assessment

*¹ National Institute of Public Health and the Environment, The Netherlands

*² Public Health Agency of Canada

*³ School of Medicine, University of Aberdeen

*⁴ School of Biological Sciences, University of Aberdeen

Iizuka, S.^{*1}, Oka, T.^{*2}, Tabara, K.^{*1}, Omura, T.^{*1}, Katayama, K.^{*2}, Takeda, N.^{*3} and Noda, M.: **Detection of sapoviruses and noroviruses in an outbreak of gastroenteritis linked genetically to shellfish**

J. Med. Virol., **82**, 1247-1254 (2010)

Norovirus (NoV) and sapovirus (SaV) are important pathogens of human gastroenteritis. Compared to NoV, the transmission route of SaV is unclear. An outbreak of gastroenteritis occurred at a restaurant in June 2008, and SaV and NoV were detected in fecal specimens from 17 people who ate at the restaurant and one asymptomatic food handler and also in stripped shellfish and liquids remaining in the shellfish packages by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and/or real-time RT-PCR. Nucleotide sequencing analysis of the RT-PCR products corresponding to the partial capsid region revealed 99.3-100% identities for SaV and 98.6-99.3% identities for NoV among the digestive diverticulum of the frozen stripped shellfish (*Ruditapes philippinarum*), "Asari," the package liquid, and feces from symptomatic or asymptomatic guests. These results suggested a link between the consumption of contaminated shellfish and clinical features in the patients. While the transmission of NoV by shellfish has been reported, this report shows that SaV can also be transmitted by shellfish.

Keywords: sapovirus, shellfish, gastroenteritis outbreak

*¹ 島根県保健環境研究所

*² 国立感染症研究所

*³ Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections

Ueki, Y.^{*1}, Shoji, M.^{*1}, Okimura, Y.^{*1}, Miyota, Y.^{*1}, Masago, Y.^{*2}, Oka, T.^{*3}, Katayama, K.^{*3}, Takeda, N.^{*3}, Noda, M., Miura, T.^{*4}, Sano, D.^{*4}, and Omura, T.^{*2}: **Detection of Sapovirus in oysters**

Microbiol. Immunol., **54**, 483-486 (2010)

SaV sequences which are either genetically identical or similar were detected from oysters, feces from gastroenteritis patients, and domestic wastewater samples in geographically close areas. This is the first report of the detection of SaV in oysters which meet the legal requirements for raw consumption in Japan.

Keywords: commercial oyster, human sapovirus, water contamination

*¹ 宮城県保健環境センター

*² 東北大学大学院工学研究科

*³ 国立感染症研究所

*⁴ 北海道大学工学部

Motomura, K.^{*1}, Yokoyama, M.^{*1}, Ode, H.^{*1}, Nakamura, H.^{*1}, Mori, H.^{*1}, Kanda, T.^{*1}, Oka, T.^{*1}, Katayama, K.^{*1}, Noda, M., Tanaka, T.^{*2}, Takeda, N.^{*1}, Sato, H.^{*1}, Norovirus Surveillance Group of Japan.: **Divergent evolution of norovirus GII/4 by genome recombination from May 2006 to February 2009 in Japan**

J. Virol., **84**, 8085-8097 (2010)

Norovirus GII/4 is a leading cause of acute viral gastroenteritis in humans. We examined here how the GII/4 virus evolves to generate and sustain new epidemics in humans, using 199 near-full-length GII/4 genome sequences and 11 genome segment clones from human stool specimens collected at 19 sites in Japan between May 2006 and February 2009. Phylogenetic studies demonstrated outbreaks of 7 monophyletic GII/4 subtypes, among which a single subtype, termed 2006b, had continually predominated. Phylogenetic-tree, bootscanning-plot, and informative-site analyses revealed that 4 of the 7 GII/4 subtypes were mosaics of recently prevalent GII/4 subtypes and 1 was made up of the GII/4 and GII/12 genotypes. Notably, single putative recombination breakpoints with the highest statistical significance were constantly located around the border of open reading frame 1 (ORF1) and ORF2 ($P < 0.000001$), suggesting outgrowth of specific recombinant viruses in the outbreaks. The GII/4 subtypes had many unique amino acids at the time of their outbreaks, especially in the N-term, 3A-like, and capsid proteins. Unique amino acids in the capsids were preferentially positioned on the outer surface loops of the protruding P2 domain and more abundant in the dominant subtypes. These findings suggest that intersubtype genome recombination at the ORF1/2 boundary region is a common mechanism that realizes independent and concurrent changes on the virion surface and in viral replication proteins for the persistence of norovirus GII/4 in human populations.

Keywords: norovirus, genome recombination, GII/4

*¹ 国立感染症研究所

*² 堺市衛生研究所

末永朱美*, 田中寛子*, 蔵田和正*, 花木陽子*, 毛利好江*, 野田 衛, 石村勝之*, 池田義文*, 笠間良雄*, 吉岡嘉暁*: **広島市で分離された腸管出血性大腸菌 O157:H7の分子疫学的解析**

広島県獣医学会雑誌, **25**, 75-79 (2010)

2008~2009年に広島市で分離された腸管出血性大腸菌 O157:H7, 15事例28株を, パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE), IS-printing 法, Multiple-Locus Variable-number tandem repeat Analysis (MLVA) の3法で分子疫学的解析を行い, 比較検討した. IS-printing 法では15事例28株を12のコード型に分けることができ, 同一事例の株は全て同一コード型に分類された. PFGE 法, MLVA 法によるクラスタ解析において, 類似度を適切に設定することで同一事例の株は同一型として分けられ, 3法ではほぼ一致した型別を行うことができた. これにより集団事例や家族間感染事例では一致した型となり疫学的関連の裏付けとなった. 一方, 散発事例で同一型となった株もあり, 疫学的関連性を示すデータは認められないが, 共通の感染源を持つ可能性が示唆された.

Keywords: enterohemorrhagic Escherichia coli, IS-printing system, multiple-locus variable-number tandem repeat analysis

* 広島市衛生研究所

横井 一^{*1}, 田中俊光^{*1}, 小林圭子^{*1}, 岩撫晴子^{*1}, 野口喜信^{*1}, 三井良雄^{*1}, 岡本 明^{*1}, 若岡未記^{*2}, 西郡恵理子^{*2}, 渡部展彰^{*2}, 清田智子^{*2}, 加曾利東子^{*2}, 大山照雄^{*2}, 西村正樹^{*2}, 本橋 忠^{*2}, 小川さやか^{*2}, 小山大雅^{*2}, 長嶋真美^{*2}, 大野喜昭^{*2}, 大塚正毅^{*2}, 中台啓二^{*2}, 池上 宏^{*2}, 石井孝司^{*3}, 野田 衛: **A型肝炎ウイルスによる食中毒事例-千葉市**

病原微生物検出情報, **32**, 78-79 (2011)

2011年1月に千葉市内の飲食店(寿司屋)を原因施設とするA型肝炎ウイルスによる食中毒事例が発生したので, その概要について報告した.

Keywords: hepatitis A virus, food poisoning, Sushi restaurant

*¹ 千葉市衛生研究所

*² 千葉市保健所

*³ 国立感染症研究所

入谷展弘^{*1}, 久保英幸^{*1}, 改田 厚^{*1}, 関口純一朗^{*1}, 後藤 薫^{*1}, 長谷 篤^{*1}, 齊藤武志^{*2}, 石黒正博^{*2}, 鎌

倉和哉*², 吉田英樹*², 清原知子*³, 石井孝司*³, 野田衛: **大阪市で認められた A 型肝炎 3 症例について**
病原微生物検出情報, **31**, 296-297 (2010)

2010年10週以降に A 型肝炎が国内で急増した状況において, 2010年4月~6月に大阪市で認められた3症例の A 型肝炎について分子疫学的解析を実施した. その結果, 本3症例に疫学的な関連性はなく, 個別の感染によるものであったと考えられた. 今回実施した A 型肝炎ウイルス (HAV) の分子疫学的解析は, 各症例間の関連性や感染地域の推定に有用であり, 原因究明に重要な情報になると考えられた.

Keywords: hepatitis A virus, molecular epidemiology

*¹ 大阪市環境科学研究所

*² 大阪市保健所

*³ 国立感染症研究所

石井孝司*, 清原知子*, 吉崎佐矢香*, 佐藤知子*, 脇田隆字*, 中村奈緒美*, 島田智恵*, 中島一敏*, 多田有希*, 野田衛: **2010年春季に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析**

病原微生物検出情報, **31**, 287-289 (2010)

日本での A 型肝炎患者数は2007年以降非常に低いレベル (150人/年程度) で推移していたが, 2010年は3月から全国各地で A 型肝炎が多発し, 最終的には年間342人の患者発生を見た. 全国の地方衛生研究所と共同で, A 型肝炎患者の糞便または血清から A 型肝炎ウイルスゲノムの配列を決定し, 流行状況を分子疫学的に解析した. その結果, 今年の流行株は genotype 1A の2つのクラスターと 3A の1つのクラスターに大部分が分類されることが判明した. 本年に A 型肝炎が多発した理由は, 従来日本に常在していた株に加え, 東南アジア由来と考えられる株が新たに日本で流行し, また韓国で大流行した株も一部日本に侵淫してきたためであると考えられた.

Keywords: hepatitis A, molecular epidemiology, diffuse outbreak

* 国立感染症研究所

吉田徹也*¹, 宮坂たつ子*¹, 畔上由佳*¹, 内山友里恵*¹, 笠原ひとみ*¹, 上田ひろみ*¹, 長瀬博*¹, 藤田暁*¹, 石井孝司*², 野田衛: **長野県における A 型肝炎事例の疫学的分析**

病原微生物検出情報, **31**, 294-295 (2010)

2010年春季に長野県内において, A 型肝炎患者3例の届出があった. 疫学調査の結果, 3例中2例は海外渡

航歴があり, 患者糞便から検出された A 型肝炎ウイルス (HAV) はそれぞれ遺伝子型 IA および IIIA に分類された. 海外渡航歴のなかった1例は, 発病の約1か月前にアサリの生塩漬けを喫食しており, 検出された HAV の遺伝子型は IIIA に分類された. 遺伝子型 IA に分類された1株は, 2010年我が国における主流菌株やフィリピン河川水由来株と同じクラスターに分類された. 疫学情報と HAV の遺伝子型等の情報が迅速かつ広域に収集・解析されることにより, 原因究明や予防対策に役立つと考えられた.

Keywords: hepatitis A virus, molecular epidemiology

*¹ 長野県環境保全研究所

*² 国立感染症研究所

増本久人*¹, 南亮仁*¹, 野田日登美*¹, 江口正宏*¹, 原崎孝子*¹, 鶴田清典*¹, 北島正章*², 片山浩之*², 清原知子*³, 石井孝司*³, 野田衛: **A 型肝炎ウイルス検出事例の分子疫学的検討-佐賀県**

病原微生物検出情報, **31**, 292-294 (2010)

佐賀県で2010年3月から6月の間に計7事例の A 型肝炎発生届出があり, そのうち5事例の患者便検体およびその1事例の患者自宅敷地内の井戸水1件について A 型肝炎ウイルス (HAV) の VP1/2A 遺伝子領域の検出を試みた. その結果, 4事例の患者便検体と井戸水1件から HAV を検出した. 検出 HAV は全て IA 型に分類され, それらは2種類のクラスターに分類された. 井戸水を感染源と特定するには至らなかった.

Keywords: hepatitis A virus, molecular epidemiology, well water

*¹ 佐賀県衛生薬業センター

*² 東京大学大学院工学系研究科

*³ 国立感染症研究所

吉田徹也*, 宮坂たつ子*, 畔上由佳*, 内山友里恵*, 笠原ひとみ*, 上田ひろみ*, 長瀬博*, 藤田暁*, 野田衛: **掃除機内ダストからのノロウイルスおよびサポウイルス汚染実態調査**

病原微生物検出情報, **31**, 317-319 (2010)

ダストから簡便で効率よくノロウイルス (NoV) を回収するための検出法を確立し, ダスト中の NoV 等の汚染実態調査を実施した. 一般家庭のダスト59検体中2検体 (3.4%) が NoV 陽性, 1検体 (1.7%) がサポウイルス (SaV) 陽性であった. 2008/09シーズンは35検体中 NoV あるいは SaV 陽性がそれぞれ1検体 (2.9%), 2009/10シーズンは24検体中1検体 (4.2%) が NoV 陽

性であった。汚染ダストの中にはウイルス量が 10^6 コピー/gを超えるものも存在していた。さらに、ダストのNoV, SaVの汚染は長期間にわたり継続したことから、ダストがNoV, SaVの感染源となる可能性が示唆された。

Keywords: norovirus, sapovirus, dust

* 長野県環境保全研究所

長岡宏美*, 湊 千壽*, 山田俊博*, 川森文彦*, 杉山寛治*, 野田 衛: 2009~2010年に静岡県で発生したノロウイルス集団胃腸炎事例について

病原微生物検出情報, **31**, 320-321 (2010)

2009年4月~2010年10月までに静岡県(政令市を除く)で発生した集団胃腸炎のうち, 54例(2009年39事例うち食中毒7事例, 2010年15事例うち食中毒2事例)から, ノロウイルス(NoV)が検出された。これら54事例について, 遺伝子型を調べ, 流行遺伝子型の傾向を解析した。また, 食中毒事例の食品について, その処理方法に若干の改良を加え, より高感度な検出を試みた。

Keywords: norovirus, outbreak, PCR

* 静岡県環境衛生科学研究所

岡智一郎*¹, 片山和彦*¹, 小林慎一*², 飯高順子*³, 野田 衛: 愛知県と川崎市の食中毒事例から検出されたサポウイルスGI/2の塩基配列の比較

病原微生物検出情報, **31**, 324-325 (2010)

2010年1月に愛知県で発生した給食弁当を原因とした食中毒事例および2010年4月に神奈川県川崎市の中華料理店で発生した食中毒事例から検出されたサポウイルス(SaV)株は, カプシドの部分配列(333塩基)を用いた系統樹解析により, いずれもGI/2に分類された。そのため, 両事例で検出された株の異同性を把握するために, 両株の塩基配列を比較したところ, 333塩基のうち, 331塩基(99.4%)の配列が一致し, 株間で異なった2塩基はアミノ酸変異を伴わない同義置換であった。また, 川崎市の事例で検出されたSaV株の塩基配列は2009年に北海道と宮城県の急性胃腸炎患者糞便から検出された株と100%一致した。

Keywords: sapovirus, genotype, GI/2

*¹ 国立感染症研究所

*² 愛知県衛生研究所

*³ 川崎市衛生研究所

Tanaka, H., Sugita-Konishi, Y., Takino, M.*¹, Tanaka, T.*², Toriba, A.*³, Hayakawa, K.*³: A Survey of the Occurrence of *Fusarium* Mycotoxins in Biscuits in Japan by Using LC/MS

J. Health Sci., **56**(2), 188-194(2010)

By adopting a rapid and sensitive method for simultaneous detection of nivalenol (NIV), deoxynivalenol (DON), fusarenon-X (FX), 3-acetyl deoxynivalenol (3ADON), HT-2 toxin (HT-2), T-2 toxin (T-2) and zearalenone (ZEN), the natural occurrence of these mycotoxins in biscuits made of wheat (201 samples) in Japan was surveyed. Samples were analyzed by LC/MS with atmospheric pressure photo ionization (APPI). Further confirmation was performed by liquid chromatography/time of flight mass spectrometry (LC/TOFMS). The average contamination of each *Fusarium* mycotoxin was 3.1, 23, 0.7, 0.1 and 4.2 ng/g for NIV, DON, HT-2, T-2 and ZEN, respectively. Multiple toxins were observed in 120 samples while FX and 3ADON were not detected. The incidence of these toxins was 41% for NIV, 98% for DON, 19% for HT-2, 11% for T-2 and 2% for ZEN. There were no significant differences in the concentration and incidence between conventional biscuits made of wheat and biscuits made of wheat for infants. This is the first report concerning the presence of NIV, DON, HT-2, T-2 and ZEN in biscuits in Japan.

Keywords: *Fusarium* mycotoxin, contamination survey, LC/MS/<LC/time of flight mass spectrometry, biscuit, Japan

*¹ Agilent Technologies Japan, Limited

*² Kobe Institute of Health

*³ Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa

Kimura, J.*¹, Abe, H.*¹, Kamitani, S.*¹, Toshima, H.*¹, Fukui, A.*¹, Miyake, M.*², Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y., Yamamoto, S., Horiguchi, Y.*¹: *Clostridium perfringens* Enterotoxin Interacts with Claudins via Electrostatic Attraction

Journal of Biological Chemistry., **285**(1), 401-408(2010)

Clostridium perfringens enterotoxin (CPE), a causative agent of food poisoning, is a pore-forming toxin disrupting the selective permeability of the plasma membrane of target cells, resulting in cell death. We previously identified claudin as the cell surface receptor for CPE. Claudin, a component of tight junctions, is a tetratrans-

membrane protein and constitutes a large family of more than 20 members, not all of which serve as the receptor for CPE. The mechanism by which the toxin distinguishes the sensitive claudins is unknown. In this study, we localized the region of claudin responsible for interaction with CPE to the C-terminal part of the second extracellular loop and found that the isoelectric point of this region in sensitive claudins was higher than insensitive claudins. Amino acid substitutions to lower the pI resulted in reduced sensitivity to CPE among sensitive claudins, whereas substitutions to raise the pI endowed CPE-insensitive claudins with sensitivity. The steric structure of the claudin-binding domain of CPE reveals an acidic cleft surrounded by Tyr³⁰⁶, Tyr³¹⁰, Tyr³¹², and Leu³¹⁵, which were reported to be essential for interaction with the sensitive claudins. These results imply that an electrostatic attraction between the basic claudin region and the acidic CPE cleft is involved in their interaction.

Keywords: *Clostridium perfringens*, enterotoxin, receptor, binding, claudin

*¹ Department of Molecular Bacteriology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

*² Laboratory of Veterinary Public Health, Department of Veterinary Environmental Sciences, Osaka Prefecture University

Hosokawa, M.^{*1}, Asakawa, H.^{*2}, Kaido, T.^{*1}, Sugaya, C.^{*3}, Inoue, Y.^{*3}, Tsunoda, M.^{*3}, Itai, K.^{*4}, Kodama, Y., Sugita-Konishi, Y., Aizawa, Y.^{*3}: **Deterioration of Renal Function in ICR-derived Glomerulonephritis (ICGN) Mice by Subacute Administration of Fluoride in drinking water**

Fluoride., **43**(1), 1-44 (2010)

Sodium fluoride was administered at 0, 25, 50, 100, and 150 ppm F in drinking water for 4 weeks to Institute of Cancer Research (ICR) derived glomerulonephritis (ICGN) mice. Fluoride was also administered to ICR mice at 0 and 150 ppm. Blood was sampled from the tail artery of each mouse twice a week for the determination of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (CRE). All ICGN mice in the 150 ppm F group and 4 of 9 in the 100 ppm F group died before the end of four weeks, but no ICR control mice died. The mean values of BUN and CRE in the serum of the 150 ppm ICGN mice were significantly higher than those in the ICGN control mice

at the end of the exposure period. The mean relative liver weight of the 150 ppm ICGN mice was significantly lower than that of the ICGN control mice. We conclude that F significantly exacerbates renal dysfunction.

Keywords: Blood urea nitrogen, Fluoride and lomerulonephritis, ICGN mice, Kidney dysfunction, Renal insufficiency, Serum creatinine

*¹ Kitasato University Graduate School of Medical Sciences

*² Kitasato University School of Allied Health Sciences

*³ Kitasato University Department of Preventive Medicine and Public Health

*⁴ Department of Hygiene and Public Health, School of Medicine Iwate Medical University

Poapolathep, A.^{*1}, Poapolathep, S.^{*1}, Sugita-Konishi, Y., Wongpanit, K.^{*2}, Machii, K., Itoh, Y., Kumagai, S.^{*3}: **The Effect of Naringenin on the Fate and Disposition of Deoxynivalenol in Piglets**

J. Vet. Med. Sci., **72**(10), 1289-1294 (2010)

This research was conducted to evaluate the effect of naringenin (NAG) on fate and dispositions of deoxynivalenol (DON) in piglets following intravenous (i.v.) administration. Three piglets (Group 1) were pretreated orally with NAG at a dosage of 25 mg/kg bw, once a day for 3 consecutive days, followed by a single i.v. injection of DON at a dosage of 1 mg/kg bw. The other three piglets (Group 2) were intravenously administered with DON at the same dosage. The level of DON in the plasma and various piglets tissues were measured using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. The plasma levels of DON were higher in the NAG-untreated piglets than in the NAG-pretreated piglets at each time point. However, the plasma DON concentrations in the piglets pretreated with NAG was lower than those of NAG-untreated piglets. The elimination half-life was longer in the NAG-untreated piglets than in the piglets pretreated with NAG. The initial peak concentration, area under the curve and mean residence time were higher in the NAGuntreated piglets than in the piglets pretreated with NAG. Plasma biomarker enzyme activities were also monitored and the levels of gamma glutamyltranspeptidase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, blood urea nitrogen, and creatinine were considerably lower in the piglets pretreated with NAG than in the NAG-

untreated piglets. The toxicokinetic data and blood biochemical parameters indicate that NAG enhances the excretion of DON and reduces the opportunity for damage in piglets. Consequently, its toxicity is greater in NAG-untreated piglets than in piglets pretreated with NAG.

Keywords: blood chemistry, deoxynivalenol, dispositions, naringenin, piglets

*¹ Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University

*² Faculty of Natural Resources and Agro-Industry, Chalermphrakiat Sakonnakhon Province Campus, Kasetsart University

*³ Research Center for Food Safety, The University of Tokyo

Hamada, M.^{*1}, Satsu, H.^{*1}, Ashida, H.^{*2}, Sugita-konishi, Y., Shimizu, M.^{*1}: **Metabolites of Galangin by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-Inducible Cytochrome P450 1A1 in Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cells and Their Antagonistic Activity toward Aryl Hydrocarbon Receptor**

J. Agric. Food Chem., **58** (13), 8111-8118 (2010)

Galangin, a dietary flavonoid, inhibited cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) expression induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). This inhibitory activity remained after permeating human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers, but was reduced when galangin permeated TCDD-pretreated Caco-2 cells. The present study tested whether TCDD affected the intestinal metabolism of flavonoids. LC-MS/MS analyses showed that galangin and two galangin glucuronoid conjugates were reduced 0.7-fold, whereas kaempferol (a galangin oxidate) and kaempferol glucuronoid conjugate were increased 1.5-fold by permeating TCDD-pretreated Caco-2 cells, as compared to untreated Caco-2 cells. An assay using recombinant human CYP1A1 and the CYP1A1 inhibitor R-naphthoflavone revealed that CYP1A1 oxidized galangin to kaempferol. These results indicated that galangin was metabolized to kaempferol by TCDD-inducible CYP1A1 in Caco-2 cells. A previous study revealed that kaempferol had much weaker inhibitory activity than galangin toward TCDD-induced CYP1A1 expression. Therefore, the oxidative metabolism of galangin to kaempferol in TCDD-pretreated Caco-2 cells implicated reduction in the inhibitory activity of

galangin.

Keywords: Caco-2, CYP1A1, galangin, kaempferol, metabolism, TCDD

*¹ Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

*² Department of Agrobioscience, Applied Chemistry in Bioscience Division, Graduate School of Agricultural Sciences, Kobe University

Tanaka, H., Takino, M.^{*1}, Sugita-Konishi, Y., Tanaka, T.^{*2}, Leeman, D.^{*3}, Toriba, A.^{*4}, Hayakawa, K.^{*4}: **Determination of *Fusarium* mycotoxins by liquid chromatography/tandem mass spectrometry coupled with immunoaffinity extraction**

Rapid Communications in Mass Spectrometry., **24**(16), 2445-2452 (2010)

A method for the simultaneous quantitative determination of deoxynivalenol (DON), T-2 toxin (T-2), HT-2 toxin (HT-2) and zearalenone (ZEN) in wheat and biscuit by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC/ESI-MS/MS) coupled with immunoaffinity extraction is described. A clean-up was carried out using a DZT MS-PREP[®] immunoaffinity column (IAC), and the effect of the sample dilution rate and sample loading was investigated. Furthermore, the effects of ion suppression of a multifunctional column (MFC) and the IAC in the clean-up were compared. The results with the DZT MS-PREP[®] IAC showed that it is possible to make the sample dilution rate low, and indicated a higher solvent-tolerance than usual with an IAC. Sample loading was optimized at 0.25 μg. Ion suppression was lowered by purification of the toxins using the DZT MS-PREP- IAC. Recoveries of each mycotoxin from wheat and biscuit samples spiked at two levels ranged from 78 to 109%. The limits of detection in wheat and biscuit was in the range of 0.03-0.33-ng·g⁻¹. From these studies, it is suggested that use of an IAC is effective in the clean-up of each mycotoxin, and, when combined with LC/ESI-MS/MS, it is good for the determination of mycotoxins in foodstuffs due to its rapidity and high sensitivity.

Keywords: LC/ESI-MS/MS, deoxynivalenol (DON), T-2 toxin (T-2), HT-2 toxin (HT-2) and zearalenone (ZEN)

*¹ Agilent Technologies Japan, Ltd

*² Kobe Institute of Health

*³ R-Biopharm Rhone Ltd

*⁴ Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

Matsukane, Y.*¹, Sato, H.*¹, Tanaka, S.*², Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y.: ***Kudoa iwatai* and two novel *Kudoa* spp., *K. trachuri* n. sp. and *K. thunni* n. sp. (Myxosporae: Multivalvulida), from daily consumed marine fish in western Japan**

Parasitol Res., **108**, 913-926 (2011)

Abstract Infection of marine fish by certain myxosporan species of the genus *Kudoa* results in unsightly cyst formation in the trunk muscle or post-mortem myoliquefaction, causing a great economic loss to aquaculture industries, capture fisheries, and fish dealers. In addition, consumers encountering unsightly *Kudoa* cysts in fish fillets believe them to be unknown foreign materials acquired during processing. To identify prevalent *Kudoa* spp. encountered in daily life by the Japanese population, fresh fish slices (sashimi) or fish fillets with whitish spots were collected during a 7-month period (May to December 2008) at local markets in the city of Yamaguchi, western Japan. *Kudoa* cysts were found in three Japanese seaperches (*Lateolabrax japonicus*), two black sea bream (*Acanthopagrus schlegelii*), two Japanese jack mackerel (*Trachurus japonicus*), and one albacore (*Thunnus alalunga*). *Kudoa iwatai* was identified in all the examined Japanese seaperch and black sea bream from Japan's Inland Sea, as assessed by morphology and genetic analysis of the 18S and 28S ribosomal RNA gene (rDNA). *Kudoa trachuri* n. sp. from two Japanese jack mackerel fished in the Japanese Sea off Nagasaki and *Kudoa thunni* n. sp. from one albacore fished in the Pacific Ocean had a spore, which was semiquadrate in shape in apical views and ovoid in lateral views, with four equal shell valves and drop-like polar capsules. Scanning electron microscopy revealed that these three *Kudoa* species had different types of small projections at the apex of each valve. The 18S and 28S rDNA sequences of *K. trachuri* n. sp. and *K. thunni* n. sp. were found to be closely related to those of *Kudoa crumena*; however, these sequences were distinct in each of the species, which additionally exhibited different morphological features.

Keywords: 粘液胞子虫, サバ, ビンチョウマグロ, 黒ダイ, 市販魚肉

*¹ Laboratory of Veterinary Parasitology, Faculty of Agriculture Yamaguchi University

*² Laboratory of Plant Pathology, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University

Nakatani, Y.*¹, Satoh, T.*², Saito, S.*², Watanabe, M.*³, Yoshiike, N.*⁴, Kumagai, S.*⁵, Sugita-Konishi, Y.: **Simulation of deoxynivalenol intake from wheat consumption in Japan using the Monte Carlo method**

Food Additives and Contaminants., **28**(4), 471-476 (2011)

The aim of this study was to evaluate the current advisory level in Japan for deoxynivalenol (DON) in foods. To this end, we estimated the intake of DON based on its presence in wheat using a probabilistic computer simulation method. Values for the concentration of DON in wheat were based on those reported in surveys of 638 wheat samples conducted from 2002 to 2004. Data regarding consumption of 108 wheat-based products according to age group were obtained from the 2002 Japan national survey on food consumption. Two data sets on the consumption of wheat-based products and contamination of DON in wheat were analysed using three DON regulatory scenarios: no regulation, 1100 mg/kg₁ and 2000 mg/kg₁. Because consumption distributions contained two peaks for each age category, it was assumed that two log-normal distributions for each age category were needed to achieve a better fit to the distribution models. The results of simulated DON intake using the Monte Carlo method showed that children aged 1-6 years have the highest DON intake. However, the 95th percentile of simulated intake of DON in each age group was below the provisional maximum tolerable daily intake (TDI) of 1 mg/kg₁ body weight using any regulation scenario. The 99th percentile of simulated DON intake in the 1-6-year-old group was greater than TDI at approximately 2 mg/kg₁ body weight. These results suggest that the current dietary intake of DON from wheat consumption does not exert a significant health effect, but we may need to reconsider the current regulation value for the 1-6-year-old age group. In addition, we may need a better method to fit the distribution to the log-normal distribution better.

Keywords: exposure assessment, risk assessment, mycotoxins, Fusarium, bakery products, bread

*¹ Department of Bioenvironmental Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University

*² Kitasato Clinical Research Center, School of Medicine, Kitasato University

*³ Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Kitasato University

*⁴ Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Welfare

*⁵ Research Center for Food Safety, The University of Tokyo

Lee, K.^{*1}, French, N. P.^{*2}, Hara-Kudo, Y., Iyoda, S.^{*3}, Ideki Kobayashi, H.^{*4}, Sugita-Konishi, Y., Tsubone, H.^{*1}, Kumagai, S.^{*1}: **Multivariate Analyses Revealed Distinctive Features Differentiating Human and Cattle Isolates of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Japan**

Journal of Clinical Microbiology., **49**(4), 1495-1500(2011)

Genotypes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 isolated from humans and cattle were analyzed by uni- and multivariable logistic regression, and population structure methods, to gain insight into transmission and the nature of human infection. Eleven genotyping assays, including PCR typing of five virulence factors (*stx*₁, *stx*₂, *stx*_{2c}, *eae*, and *ehxA*) and a lineage-specific polymorphism assay using six markers (LSPA 6), were considered in the analyses. The prevalence of the *stx*₁, *stx*₂, and *stx*_{2c} virulence factors was significantly different between human and cattle isolates. However, multivariable regression revealed that the presence of only the *stx*₂ gene was significantly associated with human isolates after controlling for confounding effects. LSPA6 typing demonstrated an apparent difference in the distribution of LSPA6 lineages between human and cattle isolates and a strong association between *stx* genotypes and LSPA6 genotypes. Population genetics tools identified three genetically distinct clusters of STEC O157. Each cluster was characterized by *stx* genotypes and LSPA6 genotypes. The human isolates typically comprised LSPA6 lineage I with *stx*₁ *stx*₂ strains and LSPA6 lineage I/II with *stx*₂ or *stx*₂ *stx*_{2c} strains. In contrast, the cattle isolates comprised LSPA6 lineage II strains with *stx*_{2c} or *stx*₂ *stx*_{2c} strains in addition to the clusters identified for the human isolates. Our analyses provide new evidence that the *stx*₂ gene is the most distinctive feature in human isolates compared to cattle

isolates in Japan, and only a subset of the genetically diverse population isolated from cattle is involved in human illnesses. Our results may contribute to international comparisons and risk assessments of STEC O157. Keywords: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157, *stx* genotype, LSPA6 genotype, molecular epidemiology, population genetics

*¹ Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo

*² Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences, Massey University

*³ Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases

*⁴ National Agriculture and Food Research Organization, National Institute of Animal Health

Sugiyama, K., Kawakami, H.^{*}, Kamata, Y. and Sugita-Konishi, Y.: **Effect of a combination of deoxynivalenol and nivalenol on lipopolisaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophages**
Mycotoxin Res., **27**, 57-62(2011)

Deoxynivalenol (DON) and nivalenol (NIV) are trichothecene mycotoxins produced by *Fusarium* fungi as secondary metabolites. Both compounds have the immunotoxic effects that the productions of inflammatory mediators by activated macrophages is disturbed. Cocontamination with DON and NIV can occur; however, the effects of simultaneous contamination are not well known. The present study investigated the combined effects of DON and NIV on nitric oxide (NO) production by mouse macrophages stimulated with lipopolisaccharide (LPS). The inhibitory effect of DON and NIV on NO release from activated macrophages has already been reported as an appropriate indicator of immunotoxic effect of the both compounds. LPS-induced NO production in macrophages was inhibited by both of these toxins individually in a dose dependent manner, and toxin mixtures at the same concentration inhibited NO production in the same manner. These results suggest that the combined effects of DON and NIV can be predicted based on addition of each compound alone. Keywords: deoxynivalenol, nivalenol, nitric oxide

* 共立女子大学

宮原美知子, 荒川英二*: 市販二枚貝での腸炎ビブリオの季節変動

防菌防黴誌, **38**, 515-520 (2010)

東京で市販しているアサリとハマグリについて腸炎ビブリオとその毒素産生性を4月から10月まで毎週3検体ずつ検討した。腸炎ビブリオの菌数についてはMPN法で検討した。腸炎ビブリオが確認されたのは77%の検体からで、その内の27%が*tdh*産生遺伝子を、また29%が*trh*産生遺伝子を保有していることがPCRで確認できた。最近日本での腸炎ビブリオ食中毒の発生は激減しているが、市販二枚貝のほとんどに腸炎ビブリオが検出され、海水温度の上昇とともに菌数も上昇し、その約30%に毒素産生性遺伝子が確認されたことから、二枚貝の調理や取り扱いには今後も気を付けなければならない。

Keywords: 腸炎ビブリオ, 二枚貝, 季節変動

* 国立感染症研究所

Miyahara, M., Taguchi, M.^{*1}, Kanki, M.^{*1}, Kai, A.^{*2}, Ishihara, T.^{*3}, Kimata, H.^{*4}, Gunji, A.^{*5} and Tsukamoto, T.^{*6}: **A Collaborative Study on a Method to Detect *Salmonella* in Food**

Biocontrol Science, **15**, 69-73 (2010)

Fourteen laboratories with expertise in *Salmonella* detection in food joined in a collaborative study. The laboratories performed qualitative analyses of ground pork samples using the proposed detection method. *Salmonella* Typhimurium (hydrogen sulfide-producing strain) and *Salmonella* Senftenberg (hydrogen sulfide-nonproducing strain) were used for inoculation. Three levels of *Salmonella* contamination were used for the study (0, 1-10, and 11-100 cfu/25 g). We evaluated the presence of *Salmonella* in each sample and the serological O group. Unmarked samples delivered to the laboratories were accurately judged to be inoculated or not inoculated with *Salmonella* at a 99.8% (419 / 420) detection rate in this collaborative study. The proposed method is suitable as a standard method to detect *Salmonella* in food.

Keywords: collaborative study, *Salmonella* detection, standard method

^{*1} Osaka Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*3} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*4} Kobe Institute of Health

^{*5} Japan Food Research Laboratories (Osaka branch)

^{*6} TBL

Iibuchi, R.^{*}, Hara-Kudo, Y., Hasegawa, A.^{*} and Kumagai, S.^{*}: **Survival of *Salmonella* on a polypropylene surface under dry conditions in relation to biofilm-formation capability**

J. Food Prot., **73**, 1506-1510 (2010)

This study was conducted to gain insights into the survival of *Salmonella* on a polypropylene surface in relation to the ability of these bacteria to form a biofilm. We selected *Salmonella* strains known for the relative ease or difficulty with which they formed biofilms based on microtiter plate assays and studied the survival of these strains on polypropylene discs in a desiccation chamber by sequentially counting CFUs. The biofilm-forming strains survived longer on the plastic disc surface than did biofilm-deficient strains. The biofilm-forming strains remained at over 10⁴ CFU per plate until day 175, whereas the biofilm-deficient strains decreased to below 10² CFU per plate on day 20 or below 10⁴ CFU per plate on day 108. Extracellular materials on the polypropylene surface were observed by scanning electron microscopy and crystal violet staining for the biofilm-forming strains but not for the biofilm-deficient strains. The extracellular polymeric materials on the polypropylene surface may have protected the bacterial cells from dryness, although the possibility of some inherent resistance to environmental stresses linked to biofilm formation could not be excluded. These results indicate that *Salmonella* strains with high biofilm productivity may be a greater risk to human health via food contamination by surviving for longer periods compared with strains with low biofilm productivity.

Keywords: *Salmonella*, Survival, biofilm

* Tokyo University

田中廣行^{*1}, 土屋 禎^{*2}, 大島赴夫^{*2}, 鈴木達也^{*2}, 工藤由起子: **技能試験データに基づく細菌数の不確かさの推定**

日本食品微生物学会雑誌, **27**, 158-162 (2010)

食品衛生外部精度管理調査における各試験所の試験実施条件に関する情報の解析を行った。なお、解析の対象とした情報は、①試験実施者の実務年数、②試料調製時におけるフィルター処理(ろ過処理)の有無、③ホモジナイザーなどによる試料調製時間および④集落の計数方

法の4項目とし、トップダウン方式の1手法として、技能試験データに基づき細菌数の不確かさの推定を試みるとともに、技能試験における各試験所の試験実施条件に関する情報の解析を行った。

Keywords: 不確かさ, 細菌数

*1 (財) 日本食品分析センター

*2 (財) 食品薬品安全センター

森 哲也*1, 田中廣行*2, 和田真太郎*1, 伊藤 武*1, 宇田川藤江*2, 工藤由起子: **市販の生食用カット野菜, カット果実およびスプラウトの微生物汚染調査** 日本食品微生物学会雑誌, **27**, 163-170 (2010)

本研究では、国内主要地域で流通・販売されている生食用カット野菜, カット果実およびスプラウトを対象として、一般生菌数を測定し、季節別, 月別, 地域別に比較した。また大腸菌 (*E. coli*), サルモネラ, 腸管出血性大腸菌 (EHEC) および腸管毒素原性大腸菌 (ETEC) の汚染状況を調べた。カット野菜, カット果実およびスプラウトの一般生菌数は、カット果実が 4.3 ± 1.1 Log CFU/g, カット野菜が 5.7 ± 1.1 Log CFU/g, スプラウトが 7.7 ± 0.5 Log CFU/gであった。カット野菜およびカット果実は夏季に菌数が高かった ($p < 0.01$) が、スプラウトでは冬季, 夏季で菌数の差は認められなかった。また、購入地域別での一般生菌数では一部地域で差が認められた。メロンの一般生菌数は、国産が 4.1 ± 1.3 Log CFU/g, 輸入が 5.0 ± 1.2 Log CFU/gであり、輸入の菌数が国産と比較して高かった ($p < 0.01$)。大腸菌 (*E. coli*) は、カット野菜1,127検体中45検体 (4.0%), カット果実504検体中3検体 (0.6%), スプラウト470検体中20検体 (4.3%) で陽性であった。サルモネラ, EHEC, ETEC は、いずれの検体も陰性であった。以上の結果より、国内で市販されているカット野菜, カット果実およびスプラウトのサルモネラおよび病原大腸菌による汚染は低いことが推察された。しかし、一般生菌数および大腸菌 (*E. coli*) の陽性率が夏季に高いことから、製造工程の衛生管理を徹底し一般生菌数を抑えることが、より衛生的な製品の供給に重要であり、今後病原微生物の検出が増加した場合には微生物基準の設定を考慮する必要がある。

Keywords: カット野菜, カット果実, 微生物汚染

*1 (財) 東京顕微鏡院

*2 (財) 日本食品分析センター

Ohtsuka, K.*1, Tanaka, M.*2, Ohtsuka, M.*3, Takatori, K. and Hara-Kudo, Y.: **Comparison of detection**

methods for *Escherichia coli* O157 in beef livers and carcasses

Foodborne Pathogen and Disease, **7**, 1563-1567 (2010)

Beef organ meat such as liver, and beef are major food sources contaminated with *Escherichia coli* O157. This study investigated the detection method of *E. coli* O157 in beef liver and carcass. In an experiment with beef liver inoculated with *E. coli* O157, the direct plating method, plating after the immunomagnetic separation (IMS) method, and Shiga toxin (Stx)-producing *E. coli* detection and *E. coli* O157 detection loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assays were compared for the detection of Stx-producing *E. coli* O157. Fifty and 45 % of samples were positive by Stx-producing *E. coli* detection LAMP assay and *E. coli* O157 detection LAMP assay, respectively. Thirty-five and 10 % of samples were positive by the IMS method and direct plating method, respectively. In an examination of beef swab samples, contamination frequencies with *E. coli* O157 were analyzed by LAMP assays and the IMS method. *E. coli* O157 was detected in 12 of 230 samples (5.2 %). There was no sample in which is positive for *E. coli* O157 isolation but negative for LAMP assays for Stx gene and O157 antigen gene. Four samples (1.7 %) were positive by both LAMP assays but negative by the IMS method. Because there was no sample in which the O157 antigen gene was positive but not the Stx gene, this indicated that the IMS method failed to detect *E. coli* O157. Twenty-nine samples (12.6 %) were positive for the Stx gene but not the O157 antigen gene, indicating that screening Stx gene and O157 gene by LAMP assays are effective to save time and effort to isolate *E. coli* O157 by the IMS method because the LAMP assay is more sensitive. This suggested that samples positive for Stx gene and O157 gene should be examined by the IMS method to isolate *E. coli* O157.

Keywords: *E. coli* O157, beef, carcasses

*1 Saitama Institute of Public Health

*2 Saitama Prefectural Meat Inspection Center

*3 Department of Public Health and Medical Services, Food and Safety Division, Saitama Prefectural Government

Kadota, T.*1,2, Takezawa, Y.*1, Hirano, S.*1, Tajima, O.*1, Maragos, M. C.*3, Nakajima, T.*4, Tanaka, T.*5, Kamata, Y. and Sugita-Konishi, Y.: **Rapid detection**

of nivalenol and deoxynivalenol in wheat using surface plasmon resonance immunoassay

Analytica Chimica Acta, **673**, 173-178 (2010)

小麦中のニバレノールとデオキシニバレノールの濃度を測るためにモノクローナル抗体を用いての表面プラズモン共鳴免疫測定法を開発した。

モノクローナル抗体を用いての拮抗阻害アッセイ法では、ニバレノールとデオキシニバレノールに交差反応が見られた。これらの結果は、共鳴プラズモンアッセイ法がニバレノールとデオキシニバレノールの共汚染を迅速にスクリーニングする有用な方法であった。

Keywords: Mycotoxin, Surface, Plasmon Resonance, Immunoassay

*¹ Central Laboratories for Frontier Technology, Center for Food Safety Science, Kirin Holdings Company, Limited

*² United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

*³ Mycotoxin Research Unit, National Center for Agricultural Utilization Research, USDA-ARS

*⁴ Research Team for Fusarium Heasd Blight Control, National Agricultural Research Center for Kyusyu-Okinawa Region

*⁵ Kobe Institute of Health

Matsukane, Y.*¹, Sato, H.*², Tanaka, S., Kamata, Y. and Sugita-Konishi, Y.: **Kudoa septempunctata n. sp. (Myxosporia: Multivalvulida) from an aquacultured olive flounder (Paralichthys olivaceus) imported from Korea**

Parasitol Res, **107**, 865-872 (2010)

韓国から輸入された養殖ヒラメ中の筋肉に存在した新しいミクソスポレアン種クドア・セプテンプンクタータについて記載する。この種は、炎症反応を起こすことなく筋肉中に偽シストを形成した。この種のスポアは不規則な放線上で7つの極囊を持っていた。スポアは、幅11.8厚さ9.4長さ8.5マイクロメートルだった。この新しい種の、リボゾーマルRNA 遺伝子はクドアサラソニーに97.6パーセント同一だった。この新しい種は、今まで知られているクドア属のすべてとスポアの形とSSU rDNA 配列が異なっていた。

Keywords: Kudoa septempunctata, Flounder, Aqua Culture

* 山口大学

小沼ルミ*¹, 渡辺麻衣子, 工藤由起子, 小西良子, 高鳥浩介*², 一戸正勝*³, 瓦田研介*¹: **炭素源資化性分析を用いた環境汚染糸状菌の同定および同定精度の向上**

防菌防黴, **38**, 363-369 (2010)

MicroLog System を用いた炭素源資化性分析による環境汚染糸状菌 4 属30菌種での同定について検討した。その結果、(1)正しく同定されたのは供試真菌種のうち非好乾性の *Aspergillus* 属で81.8%, *Penicillium* 属で41.7% および *Cladosporium* 属で100%であった;(2)正しく同定された菌種でも SIM 規定値を下回る場合があり、同定精度に問題があった;(3)好乾性真菌用の前培養用平板培地の検討を行う必要があった;(4)供試真菌株で SIM 値を補正した後のデータベースを用いて分析を行った結果、供試真菌株では比較的高い精度で菌種を同定できた;以上のことが明らかとなった。よって、炭素源資化性分析は SIM 値の補正を行うことで形態学および分子生物学的同定を補完する同定法として有効であることが示唆された。

Keywords: environmental filamentous fungi, identification, carbon source utilization

*¹ (地独) 東京都立産業技術研究センター

*² NPO 法人カビ相談センター

*³ 東京家政大学

Watanabe, M., Lee, K.*¹, Goto, K.*², Kumagai, S.*¹, Sugita-Konishi, Y. and Hara-Kudo, Y.: **Rapid and effective DNA extraction method for a large amount of fungal DNA**

J. Food Prot., **73**, 1077-1084 (2010)

To identify a rapid method for extracting a large amount of DNA from fungi related with food hygiene, extraction methods using fungal pellets formed rapidly in liquid media were compared. Combinations of physical and chemical or enzymatic methods were evaluated with three species of yeast, 10 species of ascomycetous molds and four species of zygomycetous molds. Bead grinding was used as the physical method, followed by chemical methods using sodium dodecyl sulfate (SDS), cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB) and benzyl chloride, and two commercial kits. Quantity calculated by UV absorbance at 260 nm, quality by the ratio of UV absorbance at 260 and 280 nm, gene amplifications and electrophoresis profiles of whole genomes were analyzed. From the results, the combinations of bead grinding and SDS method, and bead grinding and CTAB method

were the most effective for DNA extraction for yeasts and ascomycetous molds, and zygomycetous molds, respectively. For both groups of molds, the combination of bead grinding and CTAB method was the best method. Because this combination is relatively effective for yeasts, it is effective to extract of a large amount of DNA from a wide range of fungi. The DNA extraction method is useful to develop gene indexes to identify fungi using a molecular method, such as DNA fingerprinting.

Keywords: fugal DNA extraction, liquid medium, bead grinding

*¹ 東京大学大学院

*² 三井農林 (株) 食品総合研究所

Watanabe, M., Masaki, H.^{*1}, Mori, T.^{*2}, Tsuchiya, T.^{*3}, Konuma, H.^{*4}, Hara-Kudo, Y. and Takatori, K.: **Inactivation effects on yeasts and molds in mineral water by UV irradiation and ozone treatment**

J. Food Prot., **73**, 1537-1542 (2010)

In recent years, bottled mineral water goes through inactivation methods other than traditional heat treatment during the production process; however, there are fewer reports of the effects of these inactivation methods on yeasts and molds in mineral water than on bacteria and protozoan oocysts. In this study, we selected UV irradiation and ozone treatment as non-heat treatments and evaluated their effects on the yeast and the mold inoculated into mineral water compared with heat treatment at 85°C. The 5-log reduction occurred with 31, 433 μJ/cm² UV irradiation for *S.cerevisiae* or 588, 285 μJ/cm² for *P.pinophilum*. The treatment time for 5-log reduction estimated for UV irradiation was about 0.6 min for *S.cerevisiae* and about 10.7 min for *P.pinophilum*, whereas for the ozone concentration of 0.1 ppm, it was 1.75 min for *S.cerevisiae* and 2.70 min for *P.pinophilum*, and for the concentration of 0.6 ppm, it was 0.32 min for *S. cerevisiae* and 0.57 min for *P.pinophilum*. Comparison of the inactivation effects among the three methods showed that UV irradiation and ozone treatment had relatively less inactivation effect than heat treatment at 85°C. Therefore, when UV irradiation and ozone treatment are applied for inactivation of mineral water, it seems that they need the combination with heat treatment to achieve a definite effect. Furthermore, yeast cells are more sensitive to all three inactivation

methods than mold spores, and there is a possibility that the sensitivity of yeast cells and mold spores to these inactivation methods varies among genera.

Keywords: UV irradiation, ozone treatment, fugal inactivation

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² (財) 東京顕微鏡院

*³ (財) 日本食品分析センター

*⁴ 東海大学

Watanabe, M., Tsutsumi, F.^{*1}, Lee, K.^{*2}, Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S.^{*2}, Takatori, K.^{*3}, Hara-Kudo, Y. and Konuma, H.^{*1}: **Enumeration methods for fungal contaminants in fruits by the most probable number method**

J. Food Sci., **75**, 564-567 (2010)

In this study, enumeration methods for fungi in foods were evaluated using fruits which are often contaminated by fungi in the field and rot because of fungal contaminants. As the test methods, we used the standard most probable number (MPN) method with liquid medium in test-tubes, which is traditionally used as the enumeration method for bacteria, and the plate-MPN method with agar plate media, in addition to the surface plating method as the traditional enumeration method for fungi. We tested 27 samples of nine commercial domestic fruits using their surface skin. The results indicated that the standard MPN method showed slow recovery of fungi in test-tubes and lower counts than the surface plating method and plate-MPN method in almost all samples. The fungal count on the fourth day of incubation was approximately the same as on the tenth day by the surface plating method or the plate-MPN method, indicating little difference between the fungal counts obtained by these two methods. Because fungal counts are estimated based on the number of plates with growing colonies in the plate-MPN method, the statistical procedure in this method can provide a more logical count than counting the number of colonies in the surface plating method. Moreover, the plate-MPN method is a little laborious. These advantages demonstrated that the plate-MPN method is a superior and rapid method for enumeration of fungi.

Keywords: most probable number method, fungal contamination, fruit

*1 東海大学

*2 東京大学大学院

*3 NPO 法人カビ相談センター

大西貴弘：国産ミネラルウォーターのエンドトキシン濃度測定による水源およびその製造所における細菌汚染検出の試み

日本食品微生物学雑誌, **27**, 141-145 (2010)

ミネラルウォーターの水源およびその製造所における細菌汚染の指標としてエンドトキシンを利用できるか検討を行った。国産ミネラルウォーター41銘柄中3銘柄において非殺菌のヨーロッパ産ミネラルウォーターの約5~15倍、水道水の約2.5~7.7倍という非常に高いエンドトキシン濃度を示した。グラム陰性菌とエンドトキシン濃度の関係を表す回帰曲線を作成したところ、この3銘柄のエンドトキシン濃度は約 $8.9 \times 10^3 \sim 2.2 \times 10^4$ cfu/mlのグラム陰性菌に相当した。さらにこの3銘柄中1銘柄から大腸菌群の遺伝子が検出された。以上の結果から、ミネラルウォーター中のエンドトキシン濃度を測定することはミネラルウォーターにおける殺菌・除菌前の細菌汚染をスクリーニングするのに有用であることが明らかになった。

Keywords: mineral water, endotoxin, limulus test

Moe, K.*¹, Mimura, J.*¹, Ohnishi, T., Wake, T.*¹, Yamazaki, W.*², Nakai, M.*¹ and Misawa, N.*¹: **The mode of biofilm formation on Smooth surfaces by *Campylobacter jejuni***

J. Vet. Med. Sci., **74**, 411-416 (2010)

Campylobacter jejuni has the ability to form biofilm. When bacterial suspensions in Brucella broth were incubated in microplate wells with a glass coverslip, microcolonies 0.5~2 mm in diameter were formed on the coverslip within 2 hr from the start of incubation. These microcolonies gradually grew and formed a biofilm of net-like connections within 6 hr. Transmission electron microscopy indicated that massive amounts of extracellular material masked the cell surface, and this material bound ruthenium red, suggesting the presence of a polysaccharide moiety. Scanning electron microscopy indicated that the flagella acted as bridges, forming net-like connections between the organisms. To determine the genes associated with biofilm formation, aflagellate (flaA-) and flagellate but non-motile (motA-) mutants were constructed from strain 81-176 by natural transformation-mediated allelic exchange. The flaA- and motA- mutants did not form the biofilm exhibited

by the wild-type strain. These findings suggest that flagella-mediated motility as well as flagella is required for biofilm formation in vitro.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, biofilm

*1 Miyazaki University

*2 Osaka Prefectural Institute of public Health

Horinouchi, T.*¹, Nakagawa, H.*¹, Suzuki, T.*¹, Fukuhara, K., Miyata, N.*²: **Photoinduced nitric oxide release from a nitrobenzene derivative in mitochondria**

Chem. Eur. J., **17**, 4809-4813 (2011)

We report a novel NO donor (RpNO), containing a 2,6-dimethylnitrobenzene moiety for photocontrollable NO release and a rhodamine moiety for targeting to mitochondria. Photorelease of NO from RpNO in aqueous solution was confirmed by means of ESR analysis. Cellular release of NO from RpNO was confirmed with the aid of DAF-FM-DA, an NO-specific fluorescence probe. RpNO was colocalized with MitoTracker Green-FM, a mitochondrial stain, in HCT116 colon cancer cells and exhibited photodependent cytotoxicity. Our results indicate that RpNO is an effective NO donor for time-controlled, mitochondria-specific NO treatment

Keywords: mitochondria, NO donor, photolysis

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Horinouchi, T.*¹, Nakagawa, H.*¹, Suzuki, T.*¹, Fukuhara, K., Miyata, N.*²: **A novel mitochondria-localizing nitrobenzene derivative as a donor for photocaging of nitric oxide**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **21**, 2000-2002 (2011)

We report a novel green-fluorescent NO donor, NBDNO, bearing a 2,6-dimethylnitrobenzene moiety for photocontrollable NO release and a triphenylphosphonium moiety for targeting to mitochondria. Photorelease of NO from NBDNO was confirmed by means of ESR analysis in aqueous solution. Intracellular release of NO from NBDNO was confirmed by using DAR-4M AM, an NO-specific fluorescence probe. NBDNO was colocalized with MitoRed, a mitochondrial stain, in HCT116 colon cancer cells. Our results indicate that NBDNO is an effective NO donor for time-controlled, mitochondria-specific NO treatment.

Keywords: Nitric oxide, Photoinduced release, Mitochondria

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Kurihara, M., Okuda, H., Nagano, M.^{*2}, Suemune, H.^{*2}, Tanaka, M.^{*3}: **Conformational studies on peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids: chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid as an α -helical inducer**

Org. Biomol. Chem., **9**, 3303-3312 (2011)

Four types of α,α -disubstituted amino acids {i.e., α -aminoisobutyric acid (Aib), 1-aminocyclopentane-carboxylic acid (Ac_5c), (3*S*,4*S*)-1-amino-(3,4-dimethoxy)cyclopentanecarboxylic acid [(*S,S*)- Ac_5c^{dOM}] and its enantiomeric (*R,R*)- Ac_5c^{dOM}] were introduced into L-leucine-based hexapeptides and nonapeptides. The dominant conformations of eight peptides: Cbz-(L-Leu-L-Leu-dAA)₂-OMe [dAA = 1: Aib; 2: Ac_5c ; 3: (*S,S*)- Ac_5c^{dOM} ; 4: (*R,R*)- Ac_5c^{dOM}] and Boc-(L-Leu-L-Leu-dAA)₃-OMe [dAA = 5: Aib; 6: Ac_5c ; 7: (*S,S*)- Ac_5c^{dOM} ; 8: (*R,R*)- Ac_5c^{dOM}], were investigated by IR, CD spectra and X-ray crystallographic analysis. The CD spectra revealed that Aib hexapeptide 1 and Ac_5c hexapeptide 2 formed right-handed (*P*) 3_{10} -helices, while Ac_5c^{dOM} hexapeptides 3 and 4 formed a mixture of (*P*) 3_{10} - and α -helices. The Aib nonapeptide 5 formed a (*P*) 3_{10} -helix, the Ac_5c nonapeptide 6 formed a mixture of (*P*) 3_{10} - and α -helices, and the Ac_5c^{dOM} nonapeptides 7 and 8 formed (*P*) α -helices. X-ray crystallographic analysis revealed that the Aib hexapeptide 1 formed a (*P*) 3_{10} -helix, while (*S,S*)- Ac_5c^{dOM} hexapeptide 3 formed a (*P*) α -helix. In addition, the Ac_5c nonapeptide 6 and (*R,R*)- Ac_5c^{dOM} nonapeptide 8 formed (*P*) α -helices. The Aib and achiral Ac_5c residues have the propensity to form 3_{10} -helices in short peptides, whereas the chiral Ac_5c^{dOM} residues have a penchant for forming α -helices.

Keywords: peptide, helix, secondary structure

*¹ 大阪薬科大学

*² 九州大学薬学部

*³ 長崎大学薬学部

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M.^{*1}, Tanaka, M.^{*2}, Nagasawa, K.^{*3}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (*E*)-chalcone**

Tetrahedron Lett., **52**, 798-801 (2011)

Stabilized short helical heptapeptides containing a combination of an α -aminoisobutyric acid as a helical promoter and L/D-serine derivatives to produce cross-linked units were synthesized. The cyclic peptide *R*₃, *rR*-2, which had D-serine derivatives at its 3rd and 7th positions, formed a stable right-handed (*P*) α -helix in solution and the crystalline state. Furthermore, its N-terminal free helical peptide catalyzed the enantioselective epoxidation of (*E*)-chalcone to afford the epoxide in a high yield and moderate enantioselectivity.

Keywords: helix, X-ray crystallographic analysis, organocatalyst

*¹ 大阪薬科大学

*² 長崎大学薬学部

*³ 東京農工大学大学院

Demizu, Y., Nakatsu, A., Honzawa, S.^{*1}, Yamashita, A.^{*1}, Sugiura, T.^{*1}, Kittaka, A.^{*1}, Kato, S.^{*2}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor**

Lett. Org. Chem., **8**, 43-47 (2011)

We developed a facile synthesis process for producing optically active non-secosteroidal ligands (YR301-304), which are stereoisomers of LG190178, and evaluated their performance in transcriptional assays using mutant vitamin D receptor (VDR). It was found that all of them had stronger activities than the natural ligand 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ [1 α ,25(OH)₂D₃]. In particular, YR301 showed potent activity for both wild-type and mutant Arg274Leu VDR.

Keywords: Mutant vitamin D receptor, Non-secosteroidal ligand, Transcriptional assay

*¹ 帝京大学

*² 東京大学大学院

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Sato, Y., Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Three-dimensional structure control of diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences in the solid state**

J. Org. Chem., **75**, 5234-5239 (2010)

Three diastereomeric -Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib-peptides composed of the same numbers of L-Leu, D-Leu, and Aib residues were synthesized: Boc-L-Leu-L-Leu-Aib-D-Leu-D-Leu-Aib-OMe(1), Boc-L-Leu-D-Leu-

Aib-L-Leu-D-Leu-Aib-OMe (2), and Boc-L-Leu-D-Leu-Aib-D-Leu-L-Leu-Aib-OMe (3). The crystals of the three peptides were characterized by X-ray crystallographic analysis as follows: (1) orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 21.383 \text{ \AA}$, $b = 11.070 \text{ \AA}$, $c = 19.560 \text{ \AA}$, $Z = 4$, $R_i = 0.0527$, and $R_w = 0.1562$; (2) monoclinic, $P2_1$, $a = 9.391 \text{ \AA}$, $b = 21.278 \text{ \AA}$, $c = 11.662 \text{ \AA}$, $\beta = 99.125$, $Z = 2$, $R_i = 0.0507$, and $R_w = 0.1447$; and (3) triclinic, P_1 , $a = 12.545 \text{ \AA}$, $b = 14.913 \text{ \AA}$, $c = 15.330 \text{ \AA}$, $\alpha = 77.622$, $\beta = 66.601$, $\gamma = 78.839$, $Z = 2$, $R_i = 0.0775$, and $R_w = 0.1971$. The three diastereomeric peptides, 1, 2, and 3, showed unique conformations. That is to say, 1 was folded into a left-handed (M) 3_{10} -helical structure, 2 was folded into a distorted β -hairpin nucleated by a type II' β -turn-like structure, and 3 was folded into an S-shape turn structure based on two type II'/III β -turns. Keywords: peptide, secondary structure, conformational analysis

*1 大阪薬科大学

*2 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Tanaka, M.*¹, Doi, M.*², Kurihara, M., Okuda, H., Suemune, H.*³: **Conformations of peptides containing a chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid within the sequence of Aib residues**

J. Pept. Sci., **16**, 621-626 (2010)

A single chiral cyclic α,α -disubstituted amino acid, (3*S*,4*S*)-1-amino-(3,4-dimethoxy) cyclopentanecarboxylic acid [(*S,S*)-Ac₅c^{dOM}], was placed at the N-terminal or C-terminal positions of achiral α -aminoisobutyric acid (Aib) peptide segments. The IR and ¹H NMR spectra indicated that the dominant conformations of two peptides Cbz-[(*S,S*)-Ac₅c^{dOM}]-(*Aib*)₄-OEt (1) and Cbz-(*Aib*)₄-[(*S,S*)-Ac₅c^{dOM}]-OMe (2) in solution were helical structures. X-ray crystallographic analysis of 1 and 2 revealed that a left-handed (M) 3_{10} -helical structure was present in 1 and that a right-handed (P) 3_{10} -helical structure was present in 2 in their crystalline states.

Keywords: α -aminoisobutyric acid, chiral cyclic α,α -disubstituted amino acid, conformational analysis

*1 長崎大学薬学部

*2 大阪薬科大学

*3 九州大学薬学部

Nagano, M.*¹, Doi, M.*², Kurihara, M., Suemune, H.*¹, Tanaka, M.*³: **Stabilized α -helix-catalyzed enantio-**

selective epoxidation of α,β -unsaturated ketones

Org. Lett., **12**, 3564-3566 (2010)

Chiral cyclic α -amino acid containing oligopeptide catalyzed highly enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones and the α -helical secondary structure of the peptide catalyst were revealed by X-ray crystallographic analysis.

Keywords: peptide, X-ray crystallographic analysis, organocatalyst

*1 九州大学薬学部

*2 大阪薬科大学

*3 長崎大学薬学部

Itoh, Y.*¹, Ishikawa, M.*², Naito, M., and Hashimoto, Y.*³: **Protein knockdown using methyl bestatin-ligand hybrid molecules: design and synthesis of inducers of ubiquitination-mediated degradation of cellular retinoic acid-binding proteins**

J. Am. Chem. Soc., **132**, 5820-5826 (2010)

Induction of selective degradation of target proteins by small molecules (protein knockdown) would be useful for biological research and treatment of various diseases. To achieve protein knockdown, we utilized the ubiquitin ligase activity of cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1), which is activated by methyl bestatin (MeBS, 2). We speculated that formation of an artificial (nonphysiological) complex of cIAP1 and a target protein would be induced by a hybrid molecule consisting of MeBS (2) linked to a ligand of the target protein, and this would lead to cIAP1-mediated ubiquitination and subsequent proteasomal degradation of the target protein. To verify this hypothesis, we focused on cellular retinoic acid-binding proteins (CRABP-I and -II) and designed hybrid molecules (compounds 4) consisting of MeBS (2) coupled via spacers of various lengths to all-trans retinoic acid (ATRA, 3), a ligand of CRABPs. Compounds 4 induced selective loss of CRABP-I and -II proteins in cells. We confirmed that 4b induced formation of a complex of cIAP1 and CRABP-II in vitro and induced proteasomal degradation of CRABP-II in cells. When neuroblastoma IMR-32 cells were treated with 4b, the level of CRABP-II was reduced and cell migration was inhibited, suggesting potential value of CRABP-II-targeting therapy for controlling tumor metastasis. Our results indicate that 4b possesses sufficient activity, permeability, and stability in cells to be employed in

cellular assays. Hybrid molecules such as 4 should be useful not only as chemical tools for studying the biological/physiological functions of CRABPs but also as candidate therapeutic agents targeting CRABPs.

Keywords: ubiquitin, IAP, protein knockdown

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Dohgu, S.*, Sumi, N.*, Nishioku, T.*, Takata, F.*, Watanabe, T.*, Naito, M., Shuto, H.*, Yamauchi, A.* and Kataoka, Y.*: **Cyclosporin A induces hyperpermeability of the blood-brain barrier by inhibiting autocrine adrenomedullin-mediated up-regulation of endothelial barrier function**

Eur. J. Pharmacol., **644**, 5-9(2010)

Cyclosporin A, a potent immunosuppressant, can often produce neurotoxicity in patients, although its penetration into the brain is restricted by the blood-brain barrier (BBB). Brain pericytes and astrocytes, which are periendothelial accessory structures of the BBB, can be involved in cyclosporin A-induced BBB disruption. However, the mechanism by which cyclosporin A causes BBB dysfunction remains unknown. Here, we show that in rodent brain endothelial cells, cyclosporin A decreased transendothelial electrical resistance (TEER) by inhibiting intracellular signal transduction downstream of adrenomedullin, an autocrine regulator of BBB function. Cyclosporin A stimulated adrenomedullin release from brain endothelial cells, but did not affect binding of adrenomedullin to its receptors. This cyclosporin A-induced decrease in TEER was attenuated by exogenous addition of adrenomedullin. Cyclosporin A dose-dependently decreased the total cAMP concentration in brain endothelial cells. A combination of cyclosporin A (1μM) with an adenylyl cyclase inhibitor, 9-(tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-amine (SQ22536; 10μM), or a protein kinase A (PKA) inhibitor, N-[2-(p-bromocinnamylamino)ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide dihydrochloride (H89; 1μM), markedly increased sodium fluorescein permeability in brain endothelial cells, whereas each drug alone had no effect. Thus, these data suggest that cyclosporin A inhibits the adenylyl cyclase/cyclic AMP/PKA signaling pathway activated by adrenomedullin, leading to impairment of brain endothelial barrier function.

Keywords: blood-brain barrier, cyclosporin A

* 福岡大学薬学部

Okuhira, K., Fitzgerald, M. L.*, Tamehiro, N.*, Ohoka, N., Suzuki, K., Sawada, J., Naito, M. and Nishimaki-Mogami, T.: **Binding of PDZ-RhoGEF to ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) induces cholesterol efflux through RhoA activation and prevention of transporter degradation**

J. Biol. Chem., **285**, 16369-16377(2010)

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)-mediated lipid efflux to apolipoprotein A1 (apoA-I) initiates the biogenesis of HDL. Here we show the Rho guanine nucleotide exchange factors PDZ-RhoGEF and LARG bind to C-terminus of ABCA1 by a PDZ-PDZ interaction, and prevent ABCA1 protein degradation by activating RhoA. ABCA1 is a protein with a short half-life, and apoA-I stabilizes ABCA1 protein, however depletion of PDZ-RhoGEF/LARG by RNAi suppressed the apoA-I stabilization of ABCA1 protein in human primary fibroblasts. Exogenous PDZ-RhoGEF expression activated RhoA and increased ABCA1 protein levels and cholesterol efflux activity. Likewise, forced expression of a constitutively-active RhoA mutant significantly increased, whereas a dominant-negative RhoA mutant decreased ABCA1 protein levels. The constitutively-active RhoA retarded ABCA1 degradation, thus accounting for its ability to increase ABCA1 protein. Moreover, stimulation with apoA-I transiently activated RhoA, and the pharmacological inhibition of RhoA or the dominant-negative RhoA blocked the ability of apoA-I to stabilize ABCA1. Finally, depletion of RhoA or RhoGEFs/RhoA reduces the cholesterol efflux when transcriptional regulation via PPARγ is eliminated. Taken together, our results have identified a novel physical and functional interaction between ABCA1 and PDZ-RhoGEF/LARG, which activates RhoA resulting in ABCA1 stabilization and cholesterol efflux activity.

Keywords: atherosclerosis, HDL, ABCA1

* Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

Sakai, S.*¹, Ohoka, N., Onozaki, K.*¹, Kitagawa, M.*², Nakanishi, M.*³, Hayashi, H.*¹: **Dual mode of regulation of cell division cycle 25 A protein by TRB3**

Biol. Pharm. Bull., **33**(7), 1112-1116(2010)

We have recently demonstrated that TRB3, a novel

stress-inducible protein, is an unstable protein regulated by the ubiquitin-proteasome system. The expression level of TRB3 protein is down-regulated by anaphase-promoting complex/cyclosome-cell division cycle division 20 homolog 1 (APC/C(Cdh1)) through its D-box motif. Here we demonstrate that TRB3 regulates the stability of cell division cycle 25 A (Cdc25A), an essential activator of cyclin dependent kinases (CDKs). The expression level of Cdc25A protein is suppressed by over-expression of TRB3, while knockdown of TRB3 enhances the endogenous Cdc25A expression level. On the other hand, Cdc25A degradation induced by DNA damage is significantly rescued by TRB3. When serine residues in the DSG motif, which is the critical sequences for the degradation of Cdc25A induced by DNA damage, is mutated to alanine (Cdc25A (DSG2X)), both stimulatory and protective effects of TRB3 on the Cdc25A degradation is disappeared. TRB3 protein interacts with both wild Cdc25A and mutant Cdc25A (DSG2X). Expression level of the endogenous TRB3 protein is down-regulated in a genotoxic condition. These results suggest TRB3 is a regulator for adjusting the expression level of Cdc25A both in a normal and a genotoxic conditions.

Keywords : TRB3, Cdc25A, ubiquitin

*1 名古屋市立大学薬学研究科

*2 浜松医科大学

*3 名古屋市立大学医学研究科

Kim, S., Ohoka, N., Okuhira, K., Sai, K., Nishimaki-Mogami, T., Naito, M.: **Modulation of RIP1 ubiquitylation and distribution by MeBS to sensitize cancer cells to tumor necrosis factor α -induced apoptosis**

Cancer Sci., **101** (11), 2425-2429 (2010)

Overexpression of anti-apoptosis protein cIAP1 due to its genetic amplification is found in certain cancers such as esophageal squamous cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, cervical cancer and lung cancer, and plays a significant role in resistance to cancer therapy. We previously reported that a class of small molecules represented by (-)-N-[(2S, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyl]-L-leucine methyl ester (MeBS) activates auto-ubiquitylation of cIAP1 for proteasomal degradation, and enhances apoptosis of various cancer cells. However, the molecular mechanism of how MeBS

sensitizes cancer cells to apoptosis via downregulation of cIAP1 is not well understood. Here, we show that ubiquitylation and distribution of RIP1, a protein ubiquitylated by cIAP1, is modulated by MeBS. Upon tumor necrosis factor (TNF) α stimulation, ubiquitylated RIP1 associates with the TNF-receptor (TNFR) complex, whereas non-ubiquitylated RIP1 associates with caspase 8. MeBS reduces the ubiquitylated RIP1 in the TNFR complex and increases non-ubiquitylated RIP1 bound to caspase8. Downregulation of RIP1 by siRNA reduces apoptosis induced by TNF α plus MeBS treatment. These results indicate an important role of RIP1 in apoptosis induced by combined treatment with TNF α and MeBS, suggesting that MeBS sensitizes cancer cells to apoptosis by modulating RIP1 ubiquitylation and distribution.

Keywords : MeBS, TNF α , RIP1

Iguchi, Y.*, Yamaguchi, M.*, Sato, H.*, Kihira, K.*, Nishimaki-Mogami, T. and Une, M.* : **Bile alcohols function as the ligands of membrane-type bile acid-activated G protein-coupled receptor**

J. Lipid Res., **51**, 1432-1441 (2010)

TGR5 is a G protein-coupled receptor that is activated by bile acids, resulting in an increase in cAMP levels and the subsequent modulation of energy expenditure in brown adipose tissue and muscle. Therefore, the development of a TGR5-specific agonist could lead to the prevention and treatment of various metabolic disorders related to obesity. In the present study, we evaluated the ability of bile alcohols, which are structurally and physiologically similar to bile acids and are produced as the end products of cholesterol catabolism in evolutionarily primitive vertebrates, to act as TGR5 agonists. In a cell-based reporter assay and a cAMP production assay performed in vitro, most bile alcohols with a side chain containing hydroxyl group(s) were highly efficacious agonists for TGR5 comparable to its most potent ligand in the naturally occurring bile acid, lithocholic acid. However, the abilities of the bile alcohols to activate TGR5 varied with the position and number of the hydroxyl substituent in the side chain. Additionally, the conformation of the steroidal nucleus of bile alcohols is also important for its activity as a TGR5 agonist. Thus, we have provided new insights into the structure-activity relationships of bile alcohols as TGR5 agonists.

Keywords : TGR5, bile alcohol, bile acid

* 広島国際大学薬学部

Iguchi, Y.* , Nishimaki-Mogami, T., Yamaguchi, M.* , Teraoka, F.* , Kaneko, T.* and Une, M.* : **Effects of chemical modification of ursodeoxycholic acid on TGR5 activation**

Biol. Pharm. Bull., **34**, 1-7 (2011)

The aim of this study is to examine the ability of the bile acid analogues obtained by chemical modification of ursodeoxycholic acid (UDCA) for TGR5 activation. Eleven UDCA analogues including 3- or 7-methylated UDCA and amino acid conjugates were investigated as to their ability to activate TGR5 by means of the luciferase assay. It was noteworthy that 7 α -methylated UDCA, namely 3 α , 7 β -dihydroxy-7 α -methyl-5 β -cholanoic acid, had a significantly high affinity for and ability to activate TGR5 as compared to UDCA. Additionally, FXR activation ability of 7 α -methylated UDCA was low relative to that of UDCA. However, other modification of UDCA, such as the introduction of methyl group at its C-3 position and oxidation or epimerization of hydroxyl group in the C-3 position, could not elicit such remarkable effect. The present findings would provide a useful strategy for the development of TGR5-selective agonist.
Keywords: TGR5, bile alcohol, bile acid

* 広島国際大学薬学部

Cui, H., Okuhira, K., Ohoka, N., Naito, M., Kagechika, H.* , Hirose, A. and Nishimaki-Mogami, T.: **Tributyltin chloride induces ABCA1 expression and apolipoprotein A-I-mediated cellular cholesterol efflux by activating LXRalpha/RXR**

Biochem. Pharmacol., **81**, 819-824 (2011)

Organotins, including tri-butyltin chloride (TBTC), are widely used in agricultural and chemical industries and cause persistent and widespread pollution. TBTC has been shown to activate nuclear receptor retinoid X receptor (RXR)/PPAR γ signaling by interacting with RXR to modulate adipogenesis. However, whether TBTC affects liver X receptor (LXR)/RXR activity and subsequently the expression of cholesterol mobilizing genes is not known. In this study, we evaluated the ability of TBTC to activate LXR/RXR and ABC transporter A1 (ABCA1) expression. ABCA1 plays a critical role in HDL generation, maintaining cholesterol homeostasis,

and cholesterol accumulation-induced diseases, such as atherosclerosis and pancreatic islet dysfunction. In a reporter gene assay, TBTC activated LXR α /RXR but not LXR β /RXR. In mouse macrophage RAW264 cells, TBTC activated the ABCA1 promoter in an LXR-responsive element dependent manner and increased ABCA1 mRNA expression. TBTC augmented ABCA1 protein levels and apolipoprotein A-I-dependent cellular cholesterol efflux (HDL generation). The LXR-target fatty acid synthase and Sp α mRNA levels were also increased by TBTC exposure. We conclude that TBTC has the ability to activate permissive LXR α /RXR signaling and thereby modulate cellular cholesterol efflux.

Keywords: Tributyltin, RXR, ABCA1

* 東京医科歯科大学

Sai, K., Saito, Y., Tatewaki, N., Hosokawa, M.*¹, Kaniwa, N., Nishimaki-Mogami, T., Naito, M., Sawada, J., Shirao, K.*², Hamaguchi, T.*², Yamamoto, N.*², Kunitoh, H.*², Tamura, T.*², Yamada, Y.*², Ohe, Y.*², Yoshida, T.*², Minami, H.*², Ohtsu, A.*², Matsumura, Y.*², Saijo, N.*², Okuda, H.: **Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients**

Br. J. Clin. Pharmacol., **70**, 222-233 (2010)

AIMS Human carboxylesterase 1 (CES1) hydrolyzes irinotecan to produce an active metabolite SN-38 in the liver. The human CES1 gene family consists of two functional genes, *CES1A1* (*IA1*) and *CES1A2* (*IA2*), which are located tail-to-tail on chromosome 16q13-q22.1 (*CES1A2-IA1*). The pseudogene *CES1A3* (*IA3*) and a chimeric *CES1A1* variant (*varIA1*) are also found as polymorphic isoforms of *IA2* and *IA1*, respectively. In this study, roles of *CES1* genotypes and major SNPs in irinotecan pharmacokinetics were investigated in Japanese cancer patients. **METHODS** *CES1A* diplotypes [combinations of haplotypes A (*IA3-IA1*), B (*IA2-IA1*), C (*IA3-varIA1*) and D (*IA2-varIA1*)] and the major SNPs (-75T>G and -30G>A in *IA1*, and -816A>C in *IA2* and *IA3*) were determined in 177 Japanese cancer patients. Associations of *CES1* genotypes, number of functional *CES1* genes (*IA1*, *IA2* and *varIA1*) and major SNPs, with the AUC ratio of (SN-38 + SN-38G)/irinotecan, a parameter of in vivo CES activity, were analyzed for 58 patients treated with irinotecan monotherapy. **RESULTS** The median

AUC ratio of patients having three or four functional *CESI* genes (diplotypes A/B, A/D or B/C, C/D, B/B and B/D; n= 35) was 1.24-fold of that in patients with two functional *CESI* genes (diplotypes A/A, A/C and C/C; n= 23) [median (25th-75th percentiles): 0.31 (0.25-0.38) vs. 0.25 (0.20-0.32), P= 0.0134]. No significant effects of *varIA1* and the major SNPs examined were observed.

CONCLUSION This study suggests a gene-dose effect of functional *CESIA* genes on SN-38 formation in irinotecan-treated Japanese cancer patients.

Keywords: carboxylesterase, irinotecan, genetic polymorphism

*¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba Institute of Science

*² National Cancer Center

Nakamura, R., Satoh, R., Nakamura, R., Shimazaki, T. *¹, Kasuga, M. *², Yamaguchi-Shinozaki, K. *², Kikuchi, A. *¹, Watanabe, K. N. *², Teshima, R.: **Immunoproteomic and 2D-DIGE Analysis of *Arabidopsis* DREB1A-Transgenic Potato**

Biol. Pharm. Bull., **33**(8), 1418-1425 (2010)

To produce crops that are more tolerant to stresses such as heat, cold, and salt, transgenic plants have been produced those express stress-associated proteins. In this study, we used immunoproteomic and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) methods to investigate the allergenicity of transgenic potatoes expressing *Arabidopsis* DREB1A (dehydration responsive element-binding protein 1A), driven by the rd29A promoter or the 35S promoter. Immunoproteomic analysis using sera from potato-allergic patients revealed several immunoglobulin E (IgE)-binding protein spots. The patterns of protein binding were almost the same between transgenic and non-transgenic potatoes. The IgE-binding proteins in potato were identified as patatin precursors, a segment of serine protease inhibitor 2, and proteinase inhibitor II by matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) MS/MS. 2D-DIGE analysis revealed several differences in protein expression between non-transgenic potato and transgenic potato; those showing increased expression in transgenic potatoes were identified as precursors of patatin, a major potato allergen, and those showing decreased expression in transgenic potatoes were identified as lipoxygenase and glycogen (starch) synthase.

These results suggested that transgenic potatoes may express slightly higher levels of allergens, but their IgE-binding patterns were almost the same as those of control potatoes. Further research on changes in protein expressions in response to environmental factors is required to confirm whether the differences observed in this study are due to gene transfection, rather than environmental factors.

Keywords: transgenic crops, DREB1A, potato

*¹ Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

*² Biological Resources Division, Japan International Research Center for Agricultural Sciences (JIRCAS)

Nakamura, R., Nakamura, R., Watanabe, K. *, Oka, K. *, Ohta, S. *, Mishima, S. *, Teshima, R.: **Effects of propolis from different areas on mast cell degranulation and identification of the effective components in propolis**

Int. Immunopharmacol., **10**(9), 1107-12 (2010)

Propolis is considered to down-regulate type I allergy, but the effective components of propolis remain unknown. In addition, propolis components vary depending on the area from which they are collected due to variations among wild plants in an area. Therefore, we compared the effects of water and ethanol extracts of propolis from Brazil and China on mast cell degranulation and cytokine production, thereby identifying effective components in propolis. The amount of released beta-hexosaminidase via high-affinity IgE receptor I (Fc epsilon RI) from rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells was used as an index of degranulation. All propolis extracts inhibited degranulation from antigen-stimulated RBL-2H3 cells, but the effective doses differed according to collection areas. The ethanol extract of Chinese propolis, which was the strongest inhibitor of mast cell degranulation, was divided into compounds using normal- and reversed-phase liquid chromatography. The isolated anti-allergic components were identified as chrysin, kaempferol and its derivative, and chrysin was revealed to inhibit IL-4 and MCP-1 production from antigen-stimulated RBL-2H3 cells. HPLC quantification also revealed the Brazilian propolis extract to contain only small amounts of these flavonoids, which suggested that variation in propolis components could affect anti-allergic properties.

Keywords : Propolis, Mast cells, Flavonoids

* Research Center, API Co., Ltd.

Nakamura, R., Uchida, Y., Higuchi, M., Nakamura, R., Tsuge, I.*, Urisu, A.* and Teshima, R.: **A convenient and sensitive allergy test: IgE crosslinking-induced luciferase expression in cultured mast cells**

Allergy, **65**, 1266-1273 (2010)

Background : For the detection of allergen-specific IgE in sera, solid-phase IgE-binding assays like the CAP test are commonly used. Although such immunochemical methods are very sensitive, they frequently produce false positives. Degranulation of the human IgE receptor (FcεRI)-transfected rat mast cell (RBL) lines seems to be a possible indicator for human IgE, but spontaneous mediator release from these cells in the presence of human sera is not negligible.

Methods : The nuclear factor of activated T-cells (NFAT)-responsive luciferase reporter gene was stably transfected into human FcεRI-expressing RBL-SX38 cells. One established clone (RS-ATL8) was sensitized with 1:100 dilution of sera from egg white allergy patients and then stimulated with purified or a crude extract of egg white allergen.

Results : Sensitization with 15pg/ml IgE was sufficient to detect IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE) by anti-IgE stimulation. Allergen-specific EXiLE was elicited by as little as 1fg/ml of egg white protein without cytotoxicity. There was a good correlation between results with EXiLE and oral food challenge tests on egg-allergy patients (P=0.001687, Fisher's exact test). The measured values of EXiLE and the CAP test also correlated well (R=0.9127, Spearman's test).

Conclusion : The EXiLE test using RS-ATL8 cells is a promising *in vitro* IgE test to evaluate the biological activity of the binding between IgE and allergens.

Keywords : IgE, allergy test, mast cell

* 藤田保健衛生大学医学部

Teshima, R., Nakamura, R., Satoh, R., Nakamura, R.: **2D-DIGE analysis of rice proteins from different cultivars**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **58** (3 Suppl.), S30-S35 (2010)

The 2D-DIGE (2-Dimensional Fluorescence Difference

Gel Electrophoresis) method was applied to proteomic phenotyping of natural variants in 10 varieties of rice (Nipponbare, Koshihikari, Sasanishiki, Akitakomachi, Hitomebore, Hinohikari, Kasalath, Rexark, Bleiyo, Choko) from the world rice collection (WRC) in the Gen Bank of the National Institute of Agrobiological Sciences (NIAS), Japan.

Salt-soluble protein extracts of Nipponbare brown rice were labeled with Cy2 fluorochrome and used as an internal standard. Protein extracts from nine other rice varieties were labeled with Cy3 or Cy5 fluorochrome and applied to 2D-PAGE (13-cm gel length) analysis. Approximately 700 spots of rice proteins were observed. Fluorescence intensities of each of these spots for the nine rice varieties were expressed as relative ratios to that of Nipponbare. Statistical analysis revealed the spot numbers of five Japanese rice varieties above threshold five (relative ratio of each variety to Nipponbare exceeded 5-fold or was less than 1/5) to be less than three, while those of four varieties from other countries were more than five (especially, Kasalath which was 29 and Bleiyo which was 23). The 2D-DIGE method seems to be useful for analyzing natural varieties of different cultivars and also for comparing the expression of allergen proteins.

Keywords : Rice seed, Allergen, Proteomics

Satoh, R., Koyano, S., Takagi, K., Nakamura, R., Teshima, R.: **Proteomic analysis of known and candidate rice allergens between non-transgenic and transgenic plants**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **59** (3), 437-444 (2011)

Salt-soluble proteins extracted from non-transgenic and transgenic rice were evaluated for the presence of known and potential allergens by proteomic techniques. The salt-soluble proteins were extracted, separated by 1D and 2D electrophoresis, and analyzed by Western blotting. 1D immunoblot analysis with patients' sera revealed few qualitative differences between the IgE-binding proteins of the non-transgenic and transgenic rice. 1D immunoblot with antigen-specific-animal sera revealed no qualitative or quantitative differences in two known allergens, RAG2 and glyoxalase I, between non-transgenic and transgenic rice. Multiple spots containing known and novel IgE-binding proteins were detected among the salt-soluble proteins of non-transgenic rice by 2D immunoblotting. Two globulin-like

proteins, a 52 kDa protein and a 63 kDa protein, were identified as novel IgE-binding proteins that are candidates for rice allergens. These globulin-like proteins were homologous to Cupin superfamily allergens. Quantitative analysis of 19, 52, and 63 kDa globulins with protein-specific animal sera showed no significant differences in the expression of these proteins between the transgenic rice and non-transgenic rice. These results indicate that none of the known or novel endogenous IgE-binding proteins detected in this study appear to be altered by genetic modification.

Keywords: Rice, Transgenic, IgE-binding protein, Allergen, Proteomics

Oguchi, T.*¹, Onishi, M.*², Mano, J.*¹, Akiyama, H., Teshima, R., Futo, S.*², Furui, S.*¹, Kitta, K.*¹: **Development of multiplex PCR method for simultaneous detection of four events of genetically modified maize: DAS-59122-7, MIR604, MON863 and MON 88017**

Food Hyg. Saf. Sci., **51**, 92-100 (2010)

A novel multiplex PCR method was developed for the simultaneous event-specific detection of four events of GM maize, i.e. DAS-59122-7, MIR604, MON88017, and MON863. A single laboratory validation study suggested that the limits of detection (LOD) of the multiplex PCR method were 0.16% for MON863, MIR604, and MON 88017, and 0.076% for DAS-59122-7. We have previously developed a nonaplex (9plex) PCR method for eight events of GM maize, i.e. Bt11, Bt176, GA21, MON810, MON863, NK603, T25, and TC1507. Together with the nonaplex PCR method, the newly developed method enabled to detect and identify eleven GM maize events, which are frequently used for a commercial purpose. In addition, this combinational analysis may be useful for the detection of combined event products of GM maize. Keywords: genetically modified (GM), maize (*Zea mays*), multiplex PCR

*¹ National Food Research Institute

*² Fasmac Co., Ltd.

Sato, Y., Akiyama, H., Matsuoka, H., Sakata, K., Nakamura, R., Ishikawa, S.*, Inakuma, T.*, Totsuka, M., Sugita-Konishi, Y., Ebisawa, M., Teshima, R.: **Dietary Carotenoids Inhibit Oral Sensitization and the Development of Food Allergy**

J. Agric. Food Chem., **58**, 7180-7186 (2010)

Type I allergic disorders, and particularly food hypersensitivities, are becoming increasingly common worldwide. This study investigated whether dietary enrichment with carotenoids inhibited oral sensitization to an antigen and the development of food allergies. The effects of a diet high in carotenoids were investigated in B10A mice that were orally sensitized to ovalbumin (OVA). The serum titers of OVA-specific immunoglobulin E (IgE), IgG1, and IgG2a were inhibited in mice fed *ad libitum* on a diet high in α -carotene or β -carotene, compared with the control mice, when orally sensitized to OVA. High α -carotene and β -carotene diets inhibited the immediate reduction in body temperature and rise in serum histamine associated with active systemic anaphylaxis in OVA-sensitized B10A mice. After re-stimulation with OVA *in vitro*, the production of T-helper 2-type cytokines by splenocytes from mice fed a diet high in carotenoids was lower than in control mice. Furthermore, the proportion of CD4⁺ CD103⁺ T cells in the Peyer's patches of mice fed a carotenoid-rich diet was significantly lower than in control mice. These results suggest that an increased oral intake of carotenoids inhibits OVA-specific IgE and IgG1 production, and antigen-induced anaphylactic responses, by inhibiting specific T-cell activation in the mucosal immune system. A diet high in carotenoids might therefore prevent the development of food allergies.

Keywords: β -carotene, food allergy, IgE

* Research Institute, Kagome Company, Limited

Abbott, M.*¹, Hayward, S.*¹, Ross, W.*¹, Godefroy, S. B.*¹, Ulberth, F.*², Van Hengel, A. J.*², Roberts, J.*³, Akiyama, H., Popping, B.*⁴, Yeung, J. M.*⁵, Wehling, P.*⁶, Taylor, S. L.*⁷, Poms, R. E.*⁸, Delahaut, P.*⁹: **Validation Procedures for Quantitative Food Allergen ELISA Methods: Community Guidance and Best Practices**

J. AOAC Int., **93**, 442-450 (2010)

This document provides supplemental guidance on specifications for the development and implementation of studies to validate the performance characteristics of quantitative ELISA methods for the determination of food allergens. It is intended as a companion document to other existing publications on method validation. The guidance is divided into two sections: information

to be provided by the method developer on various characteristics of the method, and implementation of a multilaboratory validation study. Certain criteria included in the guidance are allergen-specific. Two food allergens, egg and milk, are used to demonstrate the criteria guidance. These recommendations will be the basis of the harmonized validation protocol for any food allergen ELISA method, whether proprietary or nonproprietary, that will be submitted to AOAC and/or regulatory authorities or other bodies for status recognition. Regulatory authorities may have their own particular requirements for data packages in addition to the guidance in this document. Future work planned for the implementation and validation of this guidance will include guidance specific to other priority allergens.

Keywords: allergen, detection, ELISA, validation

*¹ Health Canada, Food Directorate, Health Products and Food Branch

*² European Commission, Joint Research Centre, Institute for Reference Materials and Measurements

*³ National Measurement Institute, Department of Innovation, Industry, Science and Research

*⁴ Eurofins Scientific

*⁵ Nestlé Nutrition, Product Technology Center-Fremont

*⁶ General Mills, Inc.

*⁷ Food Allergy Research and Resource Program, University of Nebraska

*⁸ ICC-International Association for Cereal Science and Technology

*⁹ CER Groupe-Laboratoire d' Hormonologie

Akiyama, H., Sakata, K., Spiegelhalter, F.^{*1}, Furui, S.^{*2}, Nakashima, A.^{*3}, Kitta, K.^{*2}, Teshima, R.: **Interlaboratory Validation of an Event-Specific Real time Polymerase Chain Reaction Detection Method for Genetically Modified DAS59132 maize**

Food Hyg. Saf. Sci., **51**, 65-70 (2010)

A real-time polymerase chain reaction (PCR) method specific for genetically modified (GM) maize event DAS 59132 (E32) was adapted for qualitative detection of low level presence of E32. The method was validated by a collaborative trial with eight participating Japanese laboratories. Sensitivity was assessed with three different samples of corn flour fortified to 0%, 0.05% and 0.1% (w/w) E32 respectively. In addition, a 0.01% E32 DNA solution was used. The detection limit with DNA

solution was estimated to be approximately 0.01%. In conclusion, the results of the study confirmed this real-time PCR method as a reliable tool for qualitative detection of E32 maize.

Keywords: genetically modified maize, recombinant DNA, real time PCR, DAS59132

*¹ Eurofins GeneScan, Inc.

*² National Food Research Institute

*³ Hiroshima Prefectural Institute of Public Health and Environment

Mano, J.^{*}, Yanaka, Y.^{*}, Akiyama, H., Teshima, R., Furui, S.^{*}, Kitta, K.^{*}: **Improvement of polymerase chain reaction-based Bt11 maize detection method by reduction of non-specific amplification**

Food Hyg. Saf. Sci., **51**, 32-36 (2010)

The Bt11 maize-specific qualitative detection method based on polymerase chain reaction (PCR) in the JAS analytical test handbook has been widely used for administrative monitoring of GM crops and quality control of commercially distributed grains. In the present investigation, some apparently false-positive detections were observed in assays using the Bt11 maize-specific method, and these erroneous results were proved to have been caused by non-specific DNA amplification. We improved the detection method to reduce non-specific amplification by decreasing the concentration of magnesium ions in the PCR mixture. The subsequent evaluation of analytical performance demonstrated no marked difference between the currently used and the improved methods, except for the reduced non-specific amplification. We conclude that the currently used standard method should be replaced with the improved method for the reliable detection of Bt11 maize.

Keywords: polymerase chain reaction (PCR), genetically modified organism (GMO), non-specific amplification

* National Food Research Institute

清木興介^{*1}, 織田浩司^{*1}, 柴原裕亮^{*2}, 蒲生玲子^{*3}, 有馬優美^{*3}, 酒井信夫, 中村 厚, 安達玲子, 塩見一雄^{*4}, 穂山 浩, 手島玲子: **加工食品中の甲殻類タンパク質定量検査法における標準品調製法の検討**

食品衛生学雑誌, **51**, 133-138 (2010)

えび・かにに定量検査法における標準品の調製法に関して検討を行った結果, 抽出液にプロテアーゼインヒビタ

ーを添加し、さらに100℃、10分間加熱することにより、試料中のプロテアーゼの影響を低減させ、安定した標準品原液を調製することが可能となった。また、本調製法に基づき、標準品原液を3ロット調製し電気泳動とタンパク質の定量を行った。電気泳動像においては160, 41, 37kDa付近にそれぞれ1本、20~16kDaの範囲に4本の明瞭なバンドが認められた。また、タンパク質の定量値から、標準的な濃度範囲は2.74~4.10mg/mLであった。

Keywords: えび・かに定量検査法, 食物アレルギー, 特定原材料

*1 (株) マルハニチロホールディングス

*2 日水製薬 (株)

*3 (株) ニッポンジーン

*4 東京海洋大学

Sakai, Y.^{*1}, Ishihata, K.^{*2}, Nakano, S.^{*2}, Yamada, T.^{*2}, Yano, T.^{*3}, Uchida, K.^{*1}, Nakao, Y.^{*1}, Urisu, A.^{*4}, Adachi, R., Teshima, R., Akiyama, H.: **Specific detection of banana residue in processed foods using polymerase chain reaction**

J. Agric. Food Chem., **58**, 8145-8151 (2010)

Specific polymerase chain reaction (PCR) methods were developed for the detection of banana residue in processed foods. For high banana specificity, the primer set BAN-F/BAN-R was designed based on the large subunit of ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase (*rbcL*) genes of chloroplasts and used to obtain amplified products specific to banana by both conventional and real-time PCR. To confirm the specificity of these methods, genomic DNA samples from 31 other species were examined; no amplification products were detected. Subsequently, eight kinds of processed foods containing banana were investigated using these methods to confirm the presence of banana DNA. Conventional PCR had a detection limit of 1 ppm (w/w) banana DNA spiked in 50 ng of salmon testis DNA, while SYBR Green I real-time semi-quantitative PCR had a detection limit as low as 10 ppm banana DNA. Thus, both methods show high sensitivity and may be applicable as specific tools for the detection of trace amounts of banana in commercial food products.

Keywords: allergen, real-time polymerase chain reaction, ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase gene

*1 Nagahama Branch, Oriental Yeast Co., Ltd.

*2 Food Safety Research Institute, Nissin Foods Holdings Co., Ltd.

*3 Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University

*4 Fujita Health University, The Second Teaching Hospital

峰松和彦^{*1}, 中村公亮, 穂山 浩, 張替直輝^{*2}, 中島治, 橋田和美^{*3}, 手島玲子, 飯塚太由^{*1}: **コンニャク製粉含有コメ粉からのコメ DNA 抽出精製法の検討**
食品衛生学雑誌, **51**, 247-252 (2010)

安全性未承認の遺伝子組換え (GM) コメの試験法として、polymerase chain reaction (PCR) を用いた GM コメ DNA の検知法が厚生労働省から通知されている。コメ加工品として中国から輸入されるコンニャク製粉含有コメ粉の DNA 検査は、コンニャク多糖成分の妨害によって DNA 抽出液の調製が困難であったため、これまで「検知不能」の判定結果となる場合が多かった。本研究では、DNA 抽出操作前にコンニャク多糖を分離し、その後、コメ粉の DNA を精製する方法を確立した。本法で得られたコメ DNA 試料は、定性 PCR 及びリアルタイム PCR 法による検査が可能であることが確認された。

Keywords: 遺伝子組換えコメ, コンニャク製粉, コメ加工食品

*1 (財) 食品環境検査協会

*2 武庫川女子大学薬学部

*3 (独) 農研機構食品総合研究所

Harikai, N.^{*1}, Akiyama, H., Kondo, K., Kitta, K.^{*2}, Teshima, R., Yoshida, Y.^{*1}: **A novel chromogenic method for determining the genetically modified soybean content in soybean powder with primer extension**

Jpn. J. Food Chem. Safety, **17**, 110-115 (2010)

A conventional method for determining the Roundup Ready soybean (RRS) content in soybean powder was developed. The RRS DNA-specific oligodeoxyribonucleotide immobilized on a plastic plate was used as the primer of the primer extension reaction (PEXT) with the RRS specific PCR product obtained from the DNA extracts of soybean powder as the templates. The PEXT product was labeled with biotin and visualized by chromogenic reaction using avidin and biotin-conjugated alkaline phosphatase. This method could detect 10⁹ copies of the RRS specific DNA sequence in assay

solution, and good correlation ($r=0.99$) was observed between the logarithm of copy number and the color intensity up to 10^{12} copies of RRS specific DNA sequence. By optimizing PCR conditions for amplifying the RRS specific sequence, this method could detect the RRS content in the soybean powder between 0.1 and 5.0%.

Keywords: arrayed primer extension, DNA microarray, genetically modified organism

*¹ Mukogawa Women's University

*² National Food Research Institute

Takabatake, R.^{*1}, Onishi, M.^{*2}, Koiwa, T.^{*3}, Futo, S.^{*2}, Minegishi, Y.^{*4}, Akiyama, H., Teshima, R., Furui, S.^{*1}, Kitta, K.^{*1}: **Establishment and Evaluation of Event-Specific Quantitative PCR Method for Genetically Modified Soybean MON89788**

Food Hygiene and Safety Science, **51**, 242-246 (2010)

A novel real-time PCR-based analytical method was developed for the event-specific quantification of a GM soybean event; MON89788. The conversion factor (Cf) which is required to calculate GMO amount was experimentally determined. The method was evaluated by in-house analyses and the blind tests in a multilaboratory trial using real-time PCR instruments. The limit of quantitation for the method was estimated to be 0.1%. The trueness and precision were evaluated as bias and reproducibility of relative standard deviation (RSD_R), and the determined bias and RSD_R values for the method were both less than 20%. These results suggest that the developed method would be suitable for practical analyses for the quantification of MON 89788.

Keywords: MON89788, event-specific, genetically modified (GM), real-time PCR, Soybean

*¹ National Food Research Institute

*² Fasmac Co., Ltd.

*³ Food and Agricultural Materials Inspection Center

*⁴ Nippon Gene Co., Ltd.

Takabatake, R.^{*1}, Kodama, T.^{*2}, Matsuoka, T.^{*2}, Futo, S.^{*3}, Minegishi, Y.^{*4}, Watai, M.^{*5}, Sawada, C.^{*6}, Nakamura, K., Akiyama, H., Teshima, R., Furui, S.^{*1}, Akihiro, H.^{*1}, Kitta, K.^{*1}: **Evaluation of quantitative PCR methods for genetically modified maize (MON 863, NK603, TC1507 and T25)**

Food Sci. Technol. Res., **16**, 421-430 (2010)

Novel real-time PCR-based quantitative methods were developed for three GM maize event: MON863, NK603, and TC1507. The quantitative methods were designed to amplify an event-specific segment for MON863, NK 603, and a construct-specific segment for TC1507. We also redeveloped an event-specific quantitative method for T25 because the target sequence for T25 used in our previous method was also introduced into TC1507. The conversion factor (Cf) which is required for calculating GMO amount, for each GM event was determined with three types of real-time PCR equipments, ABI PRISM 7700, 7900HT, and 7500. The quantitative methods for four GM events were evaluated by a blind test in an interlaboratory study using two instruments, ABI PRISM 7700 and 7900HT. The blind test was also conducted in a multilaboratory trial using ABI PRISM 7500. The trueness, the precision, and the limit of quantitation were determined. Although the bias expressing the trueness, for MON863, TC1507, and T25 were slightly high, all the data suggested that these developed methods are suitable for the practical identification and quantification of these GM maize events.

Keywords: genetically modified (GM), interlaboratory study, maize (*Zea mays*), real-time PCR system

*¹ National Food Research Institute

*² Food and Agricultural Materials Inspection Center

*³ Fasmac Co., Ltd.

*⁴ Nippon Gene Co., Ltd.

*⁵ Japan Food Research Laboratories

*⁶ Japan Frozen Foods Inspection Corp

Kodama, T.^{*1}, Kasahara, M.^{*1}, Minegishi, Y.^{*2}, Futo, S.^{*3}, Sawada, C.^{*4}, Watai, M.^{*5}, Akiyama, H., Teshima, R., Kurosawa, Y.^{*6}, Furui, S.^{*6}, Hino, A.^{*6}, Kitta, K.^{*6}: **Interlaboratory Study of Qualitative PCR Method for Roundup Ready Soybean**

J. AOAC Int., **94**, 224-231 (2010)

Quantitative and qualitative methods based on polymerase chain reaction (PCR) have been developed for genetically modified organism (GMO), and we previously conducted interlaboratory studies for GMO quantitative methods. In this study, we conducted an interlaboratory study for a qualitative method for GM soybean, Roundup Ready soy (RRS) with primer pairs previously designed for the quantitative method of RRS.

Fourteen laboratories in Japan participated in this study. Each participant extracted DNA from 1.0 g each of soy samples containing 0, 0.05, and 0.10 % of RRS, and performed PCR with primer pairs for an internal control gene (*Le1*) and RRS, followed by agarose gel electrophoresis. The PCR product amplified in this PCR system for *Le1* was detected from all samples. The sensitivity, specificity, false negative rate, and false positive rate of the method were obtained from the results of RRS detection. False negative rates at the level of 0.05 and 0.10 % of RRS samples were 6.0 and 2.3 %, respectively, revealing that the limit of detection of the method was 0.10 %. The current study demonstrated that the qualitative method would be practical for monitoring the labeling system of GM soy.

Keywords: Roundup Ready Soybean, PCR, detection

*¹ Food and Agricultural Materials Inspection Center

*² Nippon Gene Co., Ltd.

*³ Fasmac Co., Ltd.

*⁴ Japan Frozen Foods Inspection Corp

*⁵ Japan Food Research Laboratories

*⁶ National Food Research Institute

Akiyama, H., Makiyama, D, Nakamura, K., Sasaki, N.^{*1}, Minegishi, Y.^{*2}, Mano, J.^{*3}, Kitta, K.^{*3}, Ozeki, Y.^{*1}, Teshima, R.: **A Novel Detection System for the Genetically Modified Canola (*Brassica rapa*) Line RT73**

Anal. Chem., **82**, 9909-9916 (2010)

The herbicide-tolerant genetically modified Roundup Ready canola (*Brassica napus*) line RT73 has been approved worldwide for use in animal feed and human food. However, RT73 *Brassica rapa* lines derived from interspecific crosses with RT73 *B. napus* have not been approved in Japan. Here, we report on a novel system using individual kernel analyses for the qualitative detection of RT73 *B. rapa* in canola grain samples. We developed a duplex real-time polymerase chain reaction (PCR) method to discriminate *B. napus* and *B. rapa* DNA using scatter plots of the end-point analyses; this method was able to discriminate a group comprising *B. rapa* and *Brassica juncea* from a group comprising *B. napus*, *Brassica carinata*, and *Brassica oleracea*. We also developed a duplex real-time PCR method for the simultaneous detection of an RT73-specific sequence and an endogenous *FatA* gene. Additionally, a DNA-

extraction method using 96-well silica-membrane plates was developed and optimized for use with individual canola kernels. Our detection system could identify RT73 *B. rapa* kernels in canola grain samples enabling the accurate and reliable monitoring of RT73 *B. rapa* contamination in canola, thus playing a role in its governmental regulation in Japan.

Keywords: Roundup Ready canola, *Brassica rapa*, real-time polymerase chain reaction

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Nippon Gene Co., Ltd.

*³ National Food Research Institute

Nakamura, K., Fujioka, S.^{*1}, Fukumoto, S.^{*1}, Inoue, N.^{*2}, Sakamoto, K.^{*1}, Hirata, H.^{*3}, Kido, Y., Yabu, Y.^{*4}, Suzuki, T.^{*4}, Watanabe, Y.^{*1}, Saimoto, H.^{*4}, Akiyama, H., Kita, K.^{*1}: **Trypanosome alternative oxidase, a potential therapeutic target for sleeping sickness, is conserved among *Trypanosoma brucei* subspecies** *Parasitol. Int.*, **59**, 560-564 (2010)

Trypanosoma brucei rhodesiense and *T. b. gambiense* are known causes of human African trypanosomiasis (HAT), or "sleeping sickness," which is deadly if untreated. We previously reported that a specific inhibitor of trypanosome alternative oxidase (TAO), ascofuranone, quickly kills African trypanosomes in vitro and cures mice infected with another subspecies, non-human infective *T. b. brucei*, in in vivo trials. As an essential factor for trypanosome survival, TAO is a promising drug target due to the absence of alternative oxidases in the mammalian host. This study found TAO expression in HAT-causing trypanosomes; its amino acid sequence was identical to that in non-human infective *T. b. brucei*. The biochemical understanding of the TAO including its 3 dimensional structure and inhibitory compounds against TAO could therefore be applied to all three *T. brucei* subspecies in search of a cure for HAT. Our in vitro study using *T. b. rhodesiense* confirmed the effectiveness of ascofuranone (IC50 value: 1 nM) to eliminate trypanosomes in human infective strain cultures.

Keywords: Human African Trypanosomiasis, Sleeping sickness

*¹ The University of Tokyo

*² Obihiro University of Agriculture and Veterinary

Medicine

*³ Nagoya City University

*⁴ Tottori University

Nakamura, K., Yamada, C.*¹, Akiyama, H., Takabatake, R.*², Kitagawa, M.*³, Kitta, K.*², Kawakami, H.*¹, Teshima, R.: **Evaluation of tomato DNA fragmentation and PCR amplicon size for detection of tomato DNA in processed products**

Jpn. J. of Food Chem. and Safety, **17**, 123-129 (2010)

The degree of DNA fragmentation in various commercially processed tomato products was investigated using polymerase chain reaction (PCR) with primers designed to amplify amplicons of different lengths. From the low-processed tomato products like tomato paste, fragments up to 284 bp could be amplified, while from highly processed products, such as ketchup, sauce, chili sauce and juice, fragments of only 92 bp could be amplified. We detected, for the first time, tomato DNA from commercially processed tomato products by amplifying a 92 bp target amplicon using conventional PCR. In addition, tomato DNA could be detected in all processed tomato products using qualitative real-time PCR with specific primers and fluorescently labeled probes, targeting the 92 bp amplicon. Thus, primers and probes designed to target the approximately 90 bp amplicon are essential for the detection of unauthorized genetically modified tomato contamination in processed tomato products.

Keywords: processed tomato products, amplifiable amplicon length, qualitative real-time PCR

*¹ Department of Food Science & Nutrition, Kyoritsu Women's University

*² National Food Research Institute

*³ Research Institute, Kagome Company, Limited

Sakai, S., Adachi, R., Akiyama, H., Teshima, R., Doi, H.*¹, Shibata, H.*¹, Urisu, A.*²: **Determination of Walnut Protein in Processed Foods by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: Interlaboratory Study**

J. AOAC Int., **93**, 1255-1261 (2010)

Because food allergens from tree nuts, including walnuts, are a frequent cause of adverse food reactions for allergic patients, the labeling of foods containing ingredients derived from tree nuts is required in

numerous countries. According to Japanese regulations, the labeling of food products containing walnuts is recommended. To ensure proper labeling, a novel sandwich ELISA kit for the determination of walnut protein in processed foods (Walnut Protein [2S-Albumin] Kit; Morinaga Institute of Biological Science, Inc.; "walnut kit") has been developed. We prepared seven types of incurred samples (model processed foods: biscuits, bread, sponge cake, orange juice, jelly, chicken meatballs, and rice gruel) containing 10 μ g walnut soluble protein/g of food for use in interlaboratory evaluations of the walnut kit. The walnut kit displayed sufficient reproducibility relative standard deviations (interlaboratory precisions: 5.8-9.9% RSD_R) and a high level of recovery (81-119%) for all the incurred samples. All the repeatability relative standard deviation (RSD_r) values for the incurred samples that were interlaboratory evaluation suggested that the walnut kit could be used as a precise and reliable tool for determination of walnut protein in processed foods.

Keywords: food allergen, interlaboratory studies, ELISA, walnut

*¹ Morinaga Institute of Biological Science, Inc.

*² Fujita Health University

中村 厚, 酒井信夫, 川浦知子*, 小林政人*, 安達玲子, 穂山 浩, 手島玲子: **すり身およびその加工食品中に自然混入する甲殻類の実態調査**

日本食品化学学会誌, **17**, 213-220 (2010)

2008年6月, 厚生労働省は我が国の食品表示制度を改正し, えびおよびかにを特定原材料に指定した。それに伴い, 魚肉製品77検体(すり身29検体およびその加工食品48検体)に甲殻類由来のタンパク質およびDNAが含まれているか, ELISA法およびPCR法を用いて実態調査を行った。その結果, ELISA法において定量下限値以上の甲殻類タンパク質が検出されたすり身検体は75.9%(Mキット)または79.3%(Nキット)であった。また, えびPCR法では62.1%, かにPCR法では3.4%が陽性であった。すり身加工食品では, 56.3%(Mキット)または72.9%(Nキット)の検体が陽性となり, えびPCR法, かにPCR法の陽性率はそれぞれ72.9%, 2.1%であった。このように, 魚肉すり身およびその加工食品には, 意図しない甲殻類の自然混入が高頻度に認められた。特に, 小さい魚体を原料とするすり身から高濃度の甲殻類タンパク質が検出される場合が多く見受けられた。

Keywords: crustacean soluble protein, allergen, processed food

* (財) 食品分析開発センター SUNATEC

Ishii-Watabe, A., Saito, Y., Suzuki, T., Tada, M., Ukaji, M., Maekawa, K., Kurose, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Kawasaki, N., Yamaguchi, T., Nakajima, T. E.*¹, Kato, K.*¹, Yamada, Y.*¹, Shimada, Y.*¹, Yoshida, T.*¹, Ura, T.*², Saito, M.*², Muro, K.*², Doi, T.*¹, Fuse, N.*¹, Yoshino, T.*¹, Ohtsu, A.*¹, Saijo, N.*¹, Hamaguchi, T.*¹, Okuda, H. and Matsumura, Y.*¹: **Genetic polymorphisms of *FCGRT* encoding FcRn in a Japanese population and their functional analysis**

Drug Metab. Pharmacokinet., **25**, 578-587 (2010)

Neonatal Fc receptor (FcRn) plays an important role in regulating IgG homeostasis in the body. Changes in FcRn expression levels or activity caused by genetic polymorphisms of *FCGRT*, which encodes FcRn, may lead to interindividual differences in pharmacokinetics of therapeutic antibodies. In this study, we sequenced the 5'-flanking region, all exons and their flanking regions of *FCGRT* from 126 Japanese subjects. Thirty-three genetic variations, including 17 novel ones, were found. Of these, two novel non-synonymous variations, 629G>A (R210Q) and 889T>A (S297T), were found as heterozygous variations. We next assessed the functional significance of the two novel non-synonymous variations by expressing wild-type and variant proteins in HeLa cells. Both variant proteins showed similar intracellular localization as well as antibody recycling efficiencies. These results suggested that at least no common functional polymorphic site with amino acid change was present in the *FCGRT* of our Japanese population.

Keywords: genetic polymorphisms, FcRn, monoclonal antibody

*¹ (独) 国立がん研究センター

*² 愛知がんセンター

Saito, Y., Yamamoto, N.*¹, Katori, N., Maekawa, K., Fukushima-Uesaka, H., Sugimoto, D., Kurose, K., Sai, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Kunitoh, H.*¹, Ohe, Y.*¹, Yoshida, T.*¹, Matsumura, Y.*¹, Saijo, N.*¹, Okuda, H. and Tamura, T.*¹: **Genetic polymorphisms and haplotypes of *por*, encoding cytochrome p450 oxidoreductase,**

in a Japanese population

Drug Metab. Pharmacokinet., **26**, 107-116 (2011)

Cytochrome P450 oxidoreductase (POR) transfers electrons from NADPH to all microsomal cytochrome P450 (CYP) enzymes and is necessary for microsomal CYP activities. In this study, to find genetic variations and to elucidate the haplotype structures of *POR*, we comprehensively screened the genetic variations in the 5'-flanking region, all the exons and their flanking introns of *POR* for 235 Japanese subjects. Seventy-five genetic variations including 26 novel ones were found: 7 were in the 5'-flanking region, 2 in the 5'-untranslated region (5'-UTR, non-coding exon 1), 16 in the coding exons (10 nonsynonymous and 6 synonymous), 45 in the introns, 4 in the 3'-UTR and 1 in the 3'-flanking region. Of these, 4 novel nonsynonymous variations, 86C>T (T29M), 1648C>T (R550W), 1708C>T (R570C) and 1975G>A (A659T), were detected with allele frequencies of 0.002. We also detected known nonsynonymous SNPs 683C>T (P228L), 1237G>A (G413S), 1453G>A (A485T), 1508C>T (A503V), 1510G>A (G504R) and 1738G>C (E580Q) with frequencies of 0.002, 0.009, 0.002, 0.434, 0.002 and 0.002, respectively. Based on the linkage disequilibrium (LD) profiles, the analyzed region could be divided into two LD blocks. For Blocks 1 and 2, 14 and 46 haplotypes were inferred, respectively, and 2 and 6 common haplotypes found in more than 0.03 frequencies accounted for more than 81% of the inferred haplotypes. This study provides fundamental and useful information for the pharmacogenetic studies of drugs metabolized by CYPs in the Japanese population.

Keywords: genetic polymorphisms, haplotype, POR

* 国立がん研究センター

Saeki, M., Kurose, K., Hasegawa, R. and Tohkin, M. : **Functional analysis of genetic variations in the 5'-flanking region of the human *MDR1* gene**

Mol. Genet. Metab., **102**, 91-98 (2011)

薬物間相互作用の発症に関与しているP-糖タンパク質の発現量に個人差が生じる要因を明らかにすることを目的とした。その結果、P-糖タンパク質の転写調節領域に存在する一塩基置換によって転写活性が低下することがわかった。以上の結果より、転写調節領域の遺伝子多型がP-糖タンパク質の発現量に個人差が生じる要因の一つであることが明らかになった。

Keywords: P-glycoprotein, gene transcription, individ-

ual difference

Maekawa, K., Harakawa, N., Yoshimura, T.* , Kim, S. R., Fujimura, Y.* , Aohara, F.* , Sai, K., Katori, N., Tohkin, M., Naito, M., Hasegawa, R., Okuda, H., Sawada, J., Niwa, T.* and Saito, Y.: **CYP3A4*16 and CYP3A4*18 Alleles Found in East Asians Exhibit Differential Catalytic Activities for Seven CYP3A4 Substrate Drugs**

Drug Metab. Dispos., **38**, 2100-2104 (2010)

CYP3A4, the major form of cytochrome P450 (P450) expressed in the adult human liver, is involved in the metabolism of approximately 50% of commonly prescribed drugs. Several genetic polymorphisms in CYP3A4 are known to affect its catalytic activity and to contribute in part to interindividual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CYP3A4 substrate drugs. In this study, catalytic activities of the two alleles found in East Asians, CYP3A4*16 (T185S) and CYP3A4*18 (L293P), were assessed using the following seven substrates: midazolam, carbamazepine, atorvastatin, paclitaxel, docetaxel, irinotecan, and terfenadine. The holoprotein levels of CYP3A4.16 and CYP3A4.18 were significantly higher and lower, respectively, than that of CYP3A4.1 when expressed in Sf21 insect cell microsomes together with human NADPH-P450 reductase. CYP3A4.16 exhibited intrinsic clearances ($V(\max)/K(m)$) that were lowered considerably (by 84-60%) for metabolism of midazolam, carbamazepine, atorvastatin, paclitaxel, and irinotecan compared with CYP3A4.1 due to increased $K(m)$ with or without decreased $V(\max)$ values, whereas no apparent decrease in intrinsic clearance was observed for docetaxel. On the other hand, $K(m)$ values for CYP3A4.18 were comparable to those for CYP3A4.1 for all substrates except terfenadine; but $V(\max)$ values were lower for midazolam, paclitaxel, docetaxel, and irinotecan, resulting in partially reduced intrinsic clearance values (by 34-52%). These results demonstrated that the impacts of both alleles on CYP3A4 catalytic activities depend on the substrates used. Thus, to evaluate the influences of both alleles on the pharmacokinetics of CYP3A4-metabolized drugs and their drug-drug interactions, substrate drug-dependent characteristics should be considered for each drug.

Keywords: genetic polymorphism, CYP3A4, function

* 田辺三菱製薬 (株)

Gay, S. C.*¹, Roberts, A. G.*¹, Maekawa, K., Talakad, J. C.*¹, Hong, W. X.*², Zhang, Q.*², Stout, C. D.*² and Halpert, J. R.*¹: **Structures of Cytochrome P450 2B4 Complexed with the Antiplatelet Drugs Ticlopidine and Clopidogrel**

Biochemistry, **49**, 8709-8720 (2010)

Prior X-ray crystal structures of rabbit cytochrome P450 2B4 (2B4) in complexes with various imidazoles have demonstrated markedly different enzyme conformations depending on the size of the inhibitor occupying the active site. In this study, structures of 2B4 were determined with the antiplatelet drugs clopidogrel and ticlopidine, which were expected to have greater freedom of movement in the binding pocket. Ticlopidine could be modeled into the electron density maps in two distinct orientations, both of which are consistent with metabolic data gathered with other mammalian P450 enzymes. Results of ligand docking and heme-induced NMR relaxation of drug protons showed that ticlopidine was preferentially oriented with the chlorophenyl group closest to the heme. Because of its stereocenter, clopidogrel was easier to fit in the electron density and exhibited a single orientation, which points the chlorophenyl ring toward the heme. The C (α) traces of both complexes aligned very well with each other and revealed a compact, closed structure that resembles the conformation observed in two previously determined 2B4 structures with the small molecule inhibitors 4-(4-chlorophenyl)imidazole and 1-(4-chlorophenyl)imidazole. The 2B4 active site is able to accommodate small ligands by moving only a small number of side chains, suggesting that ligand reorientation is energetically favored over protein conformational changes for binding of these similarly sized molecules. Adjusting both protein conformation and ligand orientation in the active site gives 2B4 the flexibility to bind to the widest range of molecules, while also being energetically favorable.

Keywords: X-ray crystallography, CYP2B4, ticlopidine, clopidogrel

*¹ University of California, San Diego

*² The Scripps Research Institute

Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M.*¹, Matsunaga, K.*², Tohkin, M., Kurose, K., Furuya, H.*³, Takahashi, Y.*⁴,

Muramatsu, M.^{*5}, Kinoshita, S.^{*6}, Abe, M.^{*2}, Ikeda, H.^{*4}, Kashiwagi, M.^{*5}, Song, Y.^{*5}, Ueta, M.^{*6}, Sotozono, C.^{*6}, Ikezawa, Z.^{*1} and Hasegawa, R. for JSAR research group.: **HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients**

Epilepsia, **51**, 2461-2465 (2010)

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare but life-threatening severe cutaneous adverse reactions. Recently, strong associations of HLA-B*1502 with carbamazepine-induced SJS/TEN have been found in Han Chinese patients. These associations have been confirmed in several Asian populations, excluding Japanese. SJS patients carrying HLA-B*1508, HLA-B*1511, or HLA-B*1521, which are members of the HLA-B75 type along with HLA-B*1502, were detected in studies in India and Thailand. In the current study, we genotyped the HLA-B locus from 14 Japanese typical and atypical SJS/TEN patients in whom carbamazepine was considered to be involved in the onset of adverse reactions. Although there were no HLA-B*1502 carriers, four patients had HLA-B*1511. Our data suggest that HLA-B*1511, a member of HLA-B 75, is a risk factor for carbamazepine-induced SJS/TEN in Japanese.

Keywords: HLA-B*1502, HLA-B75, serotype

^{*1} Department of Environmental Immunodermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

^{*2} Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine

^{*3} Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Oomuta Hospital

^{*4} Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, National Epilepsy Center

^{*5} Molecular Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

^{*6} Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Sugiyama, E., Kaniwa, N., Kim, S. R., Hasegawa, R., Saito, Y., Ueno, H.^{*1}, Okusaka, T.^{*1}, Ikeda, M.^{*1}, Morizane, C.^{*1}, Kondo, S.^{*1}, Yamamoto, N.^{*1}, Tamura, T.^{*1}, Furuse, J.^{*2}, Ishii, H.^{*2}, Yoshida, T.^{*3}, Saijo, N.^{*2} and Sawada, J.^{*4}: **Population pharmacokinetics of gemcitabine and its metabolite in Japanese cancer patients: impact of genetic polymorphisms**

Clin. Pharmacokinet., **49**, 549-558 (2010)

Gemcitabine is an anticancer drug, which is effective against solid tumours, including non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. The aim of this study was to determine the factors, including genetic polymorphisms of cytidine deaminase (*CDA*), deoxycytidine kinase (*DCK*) and solute carrier family 29A1 (*SLC29A1* [*hENTI*]), that alter the pharmacokinetics of gemcitabine and its inactive metabolite (dFdU) in Japanese cancer patients.

Two hundred forty-six Japanese cancer patients who received 30-minute intravenous infusions of gemcitabine at 800 or 1000 mg/m² in the period between September 2002 and July 2004 were recruited for this study. Two patients who experienced gemcitabine-derived life-threatening toxicities in October 2006 and January 2008 were added to this analysis. Plasma concentrations of gemcitabine and dFdU were measured by HPLC. In total, 1973 and 1975 plasma concentrations of gemcitabine and dFdU, respectively, were used to build population pharmacokinetic models using nonlinear mixed-effects modelling software (NONMEM version V level 1.1).

Two-compartment models fitted well to plasma concentration-time curves for both gemcitabine and dFdU. Major contributing factors for gemcitabine clearance were genetic polymorphisms of *CDA*, including homozygous *CDA**3 [208G>A (Ala70Thr)] (64% decrease), heterozygous *3 (17% decrease) and *CDA* -31delC (an approximate 7% increase per deletion), which has a strong association with *CDA**2 [79A>C (Lys27Gln)], and coadministered S-1 (an approximate 19% increase). Genetic polymorphisms of *DCK* and *SLC29A1* (*hENTI*) had no significant correlation with gemcitabine pharmacokinetic parameters. Aging and increased serum creatinine levels correlated with decreased dFdU clearance.

A population pharmacokinetic model that included *CDA* genotypes as a covariate for gemcitabine and dFdU in Japanese cancer patients was successfully constructed. The model confirms the clinical importance of the *CDA**3 genotype.

Keywords: population pharmacokinetics, gemcitabine, *CDA**3

^{*1} National Cancer Center Hospital

^{*2} National Cancer Hospital East

*3 National Cancer Center Research Institute

*4 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Komeiji, Y.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*2} and Nakano, T.: **Three-body the fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD)**

Chem. Phys. Lett., **484**, 380-386 (2010)

The fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) was improved by the introduction of the three-body extension (FMO3) and the generalized dynamic fragmentation. An analytical energy gradient was derived for FMO3 to realize FMO3-MD. An algorithm of generalized dynamic fragmentation was devised to treat each covalent-bonded and, optionally, hydrogen-bonded atom cluster as a fragment in the course of FMO-MD. The new algorithms were tested by performing conventional MO-MD, FMO2-MD, based on two-body extension, and FMO3-MD simulations of (H₂O)₃₂ and H⁺(H₂O)₃₂. FMO2-MD resulted in lower precision, especially in H⁺(H₂O)₃₂, while FMO3-MD gave a precision comparable to that of MO-MD.

Keywords: FMO3, FMO-MD

*1 (独) 産業技術総合研究所

*2 立教大学

Fujiwara, T.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*1}, Komeiji, Y.^{*2}, Okiyama, Y.^{*3}, Mori, H.^{*4}, Nakano, T. and Miyoshi, E.^{*5}: **Fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) simulations on hydrated Zn (II) ion**

Chem. Phys. Lett., **490**, 41-45 (2010)

Recently, the method of fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) was enhanced by including the three-body corrections (FMO3) [Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, *Chem. Phys. Lett.* **484** (2010) 380]. This simulation protocol was applied to a droplet model consisting of a divalent zinc ion and 64 water molecules, in order to investigate the hydration structure in ab initio fashion. The first peak position of the Zn-O radial distribution function (RDF) was evaluated to be 2.05 Å at the FMO3-HF/6-31G level of theory, which was in agreement with an X-ray value of 2.06 ± 0.02 Å. The coordination number was evaluated to be 6, corresponding to an octahedral coordination.

Keywords: FMO-MD, Zn (II) ion

*1 立教大学

*2 (独) 産業技術総合研究所

*3 東京大学

*4 お茶の水女子大学

*5 九州大学

Okiyama, Y.^{*1}, Nakano, T., Yamashita, K.^{*2}, Mochizuki, Y.^{*3}, Taguchi, N.^{*3} and Tanaka, S.^{*4}: **Acceleration of fragment molecular orbital calculations with Cholesky decomposition approach**

Chem. Phys. Lett., **490**, 84-89 (2010)

A novel method, Cholesky decomposition with adaptive metric (CDAM), is applied to the two-electron integral calculations in the fragment molecular orbital (FMO) method. We thus accelerate the Hartree-Fock and the second-order Møller-Plesset perturbation (MP2) energy calculations substantially. Especially, the MP2 part for fragment dimers, which is computationally expensive, is accelerated by a factor of about 10. The CDAM approximations would enable FMO-MP2 calculations to easily process multiple structure samples even including dynamics of large molecular systems and lead to next-generation high-performance computations where statistical samplings or free energy estimates would be important.

Keywords: FMO, Cholesky decomposition, CDAM

*1 東京大学

*2 NEC ソフト (株)

*3 立教大学

*4 神戸大学

Yamagishi, K.^{*1}, Yamamoto, K.^{*2}, Mochizuki, Y.^{*1}, Nakano, T., Yamada, S.^{*3} and Tokiwa, H.^{*1}: **Flexible ligand recognition of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARγ)**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **20**, 3344-3347 (2010)

The peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPARγ) is a direct pharmacological target for drugs that enhance insulin sensitivity and are used clinically for the treatment of type II diabetes. Because the specificity of ligand recognition is lower for PPAR- than for other nuclear receptors, PPAR- can bind a larger variety of ligand types. In order to elucidate why the ligand recognition of PPAR- is so flexible, we performed correlated fragment molecular orbital calculations for complexes of PPAR- and each of two distinctive ligands, rosiglitazone and farglitazar. We found quite different

patterns of ligand binding for these two ligands. The ligand-binding system of rosiglitazone, a drug in common clinical use, is based mainly on local electrostatic interactions around the thiazolidine ring, whereas both electrostatic interactions and van der Waals dispersion interactions with hydrophobic residues are required for the binding of farglitazar to PPAR γ . We suggest that the development of novel ligands will require adequately hydrophobic pharmacophores.

Keywords: FMO, PPAR γ

*¹ 立教大学

*² 昭和薬科大学

*³ 日本大学

Sato, M.^{*1}, Yamataka, H.^{*1}, Komeiji, Y.^{*2}, Mochizuki, Y.^{*1} and Nakano, T.: **Does amination of formaldehyde proceed through a zwitterionic intermediate in water- Fragment molecular orbital molecular dynamics simulations by using constraint dynamics**
Chem. Eur. J., **16**, 6430-6433 (2010)

The present FMO-MD simulations clearly show that the reaction of ammonia and formaldehyde produces carbinolamine by the stepwise mechanism through the zwitterionic intermediate, not by the concerted mechanism. Although there are many subjects to be refined, such as calculation levels, boundary conditions and relaxation time, simulations including hundreds of explicit water molecules at a full QM level as presented here will be a promising method to provide molecular level information in both organic and biological chemistry.

Keywords: FMO-MD, amination of formaldehyde, zwitterionic intermediate

*¹ 立教大学

*² (独) 産業技術総合研究所

Mochizuki, Y.^{*1}, Yamashita, K.^{*2}, Fukuzawa, K.^{*3}, Takematsu, K.^{*4}, Watanabe, H.^{*4}, Taguchi, N.^{*1}, Okiyama, Y.^{*5}, Tsuboi, M.^{*1}, Nakano, T. and Tanaka, S.^{*4}: **Large-scale FMO-MP3 calculations on the surface proteins of influenza virus, hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA)**
Chem. Phys. Lett., **493**, 346-352 (2010)

Two proteins on the influenza virus surface have been well known. One is hemagglutinin (HA) associated with

the infection to cells. The fragment molecular orbital (FMO) calculations were performed on a complex consisting of HA trimer and two Fab-fragments at the third-order Møller-Plesset perturbation (MP3) level. The numbers of residues and 6-31G basis functions were 2351 and 201276, and thus a massively parallel-vector computer was utilized to accelerate the processing. This FMO-MP3 job was completed in 5.8 h with 1024 processors. Another protein is neuraminidase (NA) involved in the escape from infected cells. The FMO-MP3 calculation was also applied to analyze the interactions between oseltamivir and surrounding residues in pharmacophore.

Keywords: FMO3, MP3, hemagglutinin

*¹ 立教大学

*² NEC ソフト (株)

*³ みずほ情報総研 (株)

*⁴ 神戸大学

*⁵ 東京大学

Watanabe, H.^{*1}, Okiyama, Y.^{*2}, Nakano, T. and Tanaka, S.^{*1}: **Incorporation of solvation effects into the fragment molecular orbital calculations with the Poisson-Boltzmann equation**
Chem. Phys. Lett., **500**, 116-119 (2010)

We developed FMO-PB method, which incorporates solvation effects into the Fragment Molecular Orbital calculation with the Poisson-Boltzmann equation. This method retains good accuracy in energy calculations with reduced computational time. We calculated the solvation free energies for polyalanines, Alpha-1 peptide, tryptophan cage, and complex of estrogen receptor and 17 β -estradiol to show the applicability of this method for practical systems. From the calculated results, it has been confirmed that the FMO-PB method is useful for large biomolecules in solution. We also discussed the electric charges which are used in solving the Poisson-Boltzmann equation.

Keywords: FMO, Poisson-Boltzmann equation

*¹ 神戸大学

*² 東京大学

Kurisaki, I.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*2}, Nakano, T., Mochizuki, Y.^{*3}, Watanabe, H.^{*1} and Tanaka, S.^{*1}: **Fragment molecular orbital (FMO) study on stabilization**

mechanism of neuro-oncological ventral antigen (NOVA)-RNA complex system

J. Mol. Str. (THEOCHEM), **962**, 45-55 (2010)

We report the molecular mechanism of protein-RNA complex stabilization based on the electronic state calculation. Fragment molecular orbital (FMO) method based quantum mechanical calculations were performed for neuro-oncological ventral antigen (NOVA)-RNA complex system. The inter-molecular interactions and their effects on the electronic state of NOVA were examined in the framework of ab initio quantum calculation. The strength of inter-molecular interactions was evaluated using inter-fragment interaction energies (IFIEs) associated with residue-RNA base and residue-RNA backbone interactions. Under the influence of inter-molecular interactions, the change of electronic state of NOVA upon the complex formation was examined based on IFIE values associated with intra-NOVA residue-residue interactions and the change of atomic charges by each residue. The results indicated that non-specifically recognized bases contributed to the stability of the complex as well as specifically recognized bases and that the secondary structure of NOVA was remarkably associated with the change of electronic state upon the complex formation.

Keywords: FMO, IFIE, NOVA

*¹ 神戸大学

*² みずほ情報総研 (株)

*³ 立教大学

Taguchi, N.*¹, Mochizuki, Y.*² and Nakano, T.: Fragment molecular orbital calculations for excitation energies of blue- and yellow-fluorescent proteins

Chem. Phys. Lett., **504**, 76-82 (2010)

The excitation energies of blue- and yellow-fluorescent proteins (BFP and YFP) were evaluated by the method of configuration interaction singles and perturbative doubles CIS (D) in conjunction with the fragment molecular orbital (FMO) scheme. Three amino acid residues were identified to be contributive to the excitation energy by the so-called pairwise procedure. Under the multilayer treatment (MFMO) with these selected residues, the best estimates for BFP and YFP were obtained as 3.36 and 2.53 eV, respectively, where the second-order self-energy shift was utilized to modify the CIS (D) expression [Mochizuki, *Chem. Phys. Lett.*

472 (2009) 143]. These values were comparable to the respective experimental values of 3.21/3.25 and 2.41 eV.

Keywords: FMO, BFP, YFP

* 立教大学

Mochizuki, Y.*¹, Nakano, T., Komeiji, Y.*², Yamashita, K.*³, Okiyama, Y.*⁴, Yoshikawa, H.*¹ and Yamataka, H.*¹: Fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) method with MP2 gradient

Chem. Phys. Lett., **504**, 95-99 (2010)

The energy gradient of the second-order Møller-Plesset perturbation theory (MP2) has been implemented in conjunction with the fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) method including up to three-body correction (FMO3). A hybrid integral-direct approach of both atomic and molecular orbital indices was utilized with parallelism for the gradient calculations. A droplet model consisting of 64 water molecules was then simulated with the 6-31G* basis set. The first peak position of O-O radial distribution function was evaluated to be 2.75 Å at the FMO3-MP2 level, whereas the corresponding Hartree-Fock (FMO3-HF) value was 2.89 Å. Comparison with an X-ray value of 2.73 Å indicated better reliability of the MP2 gradient for FMO-MD.

Keywords: FMO3, MP2, MD

*¹ 立教大学

*² (独) 産業技術総合研究所

*³ NEC ソフト (株)

*⁴ 東京大学

Fujita, T.*¹, Nakano, T. and Tanaka, S.*²: Fragment molecular orbital calculations under periodic boundary condition

Chem. Phys. Lett., **506**, 112-116 (2011)

The periodic boundary condition (PBC) is incorporated in the fragment molecular orbital (FMO) method to appropriately describe systems with aqueous solutions. We present benchmark calculations for (H₂O)₆₄ and show that this PBC-FMO method can eliminate artificial surface effects. An application to molecular dynamics simulation for liquid water is also shown, and calculated radial distribution functions are in reasonable agreement with those obtained from experiments. It is thus confirmed that the present PBC-FMO method is

useful for ab initio simulations in aqueous solution.

Keywords: PBC, FMO, MD

* 神戸大学

Hirabayashi, Y. and Inoue, T.: **The low-dose issue and stochastic responses to endocrine disruptors**

J. App. Toxicol., **31**, 84-88 (2011)

The impact of endocrine disruptors, and specifically the low-dose issue, involves interdisciplinary sciences. Thus, in the past these topics have been published widely in the toxicology area. Owing to recent developments in biology, including the whole-genome reading program, the mechanisms underlying the low-dose issue have been clarified. These mechanisms have been found to involve stochastic and probabilistic receptor-mediated adverse effects induced by endocrine disruptors. The effects thought to be induced by low doses of endocrine-disrupting chemicals remain disputed, and the underlying mechanisms remain poorly understood. Three independent factors, each only recently identified and never before encountered in the history of toxicological studies, are associated with what is termed the 'low-dose issue'. First, toxicological risk has been estimated only by extrapolation of adverse phenotypes from high-dose effects and thus provides no reliable information on low-dose effects observed at the right time under experimental paradigm with sufficient sensitivity. Second, toxicity is based on disturbances of homeostatic regulation, a largely unexplored area in toxicology. Third, toxicity is based on stochastic and probabilistic xenobiotic response, a new field of toxicology that is specifically linked to low-dose and less-frequent events. To resolve the low-dose issue whether it causes effects or whether effects observed at low-doses should be considered 'adverse' - or both, each of these factors needs to be addressed.

Keywords: computational toxicology, deterministic xenobiotic responses, systems toxicology

Otsuka, K. *, Hirabayashi, Y., Tsuboi, I. and Inoue, T.: **Regeneration capability of Lin⁻/c-Kit⁺/Sca-1⁺ cells with or without radiation exposure for repopulation of peripheral blood in lethally irradiated mice monitored using Ly5.1 isotype on days 35, 90, and 270 after transplantation**

Exp. Hematol., **38**, 417-425 (2010)

OBJECTIVE: Hematopoietic stem cells are supposed to repopulate and maintain long-term regeneration of the recipient's bone marrow and peripheral blood. In this study, we evaluated the regeneration capability of Lin⁽⁻⁾/c-Kit⁽⁺⁾/Sca-1⁽⁺⁾ (LKS) cells, the putative hematopoietic stem cells, after radiation exposure at graded doses, for long-term regeneration of peripheral blood in lethally irradiated recipients. **MATERIALS AND METHODS:** LKS primitive progenitor cells, collected from the bone marrow of Ly5.1 mice that had been irradiated at graded increased doses (0.5, 1, 1.5, and 2 Gy) were transfused into lethally irradiated (9.5 Gy) Ly5.2 mice. Then, the Ly5.1 chimeric ratio in repopulated peripheral blood cells in the recipients was monitored. A reactive oxygen species (ROS)-reacting CM-H(2)DCFDA dye was used to evaluate the amount of ROS in LKS primitive progenitor cells with/without irradiation. Moreover, the amount of intracytoplasmic ROS generated after irradiation was estimated in terms of percent attenuation of cellular increase in number by the treatment with 100 microM N-acetyl-L-cysteine before irradiation. **RESULTS:** Differential regeneration capability of LKS cells irradiated at graded increased doses showed a dose-dependent suppression of regeneration of peripheral blood in the recipient mice as compared with LKS cells without radiation exposure. The amount of intracytoplasmic ROS in LKS cells was much smaller than that in mature bone marrow cells, and that of ROS in LKS increased slightly after radiation exposure, as evaluated by CM-H(2)DCFDA dye fluorescence analysis. The estimated amount of ROS generated in LKS cells after radiation exposure was different between progenitor cells for early regeneration and those for late regeneration; namely, the amount of ROS in progenitors on day 270 were estimated to be smaller than that in progenitors for day 35 or day 90. **CONCLUSIONS:** Because of the small amount of generated radiation-induced ROS calculated in terms of attenuation rate after N-acetyl-L-cysteine treatment, progenitor cells regenerating peripheral blood cells 270 days after transfusion were assumed to be anaerobic and more immature and radioresistant than those on day 35 or day 90. However, limited long-term regeneration capability (up to 270 days) of steady-state LKS cells than that of unfractionated rescue bone marrow cells suggests that LKS cells do not seem to be true hematopoietic stem cells.

Keywords: long-term regeneration capability, reactive oxygen species

* Central Research Institute of Electric Power Industry

Tsuboi, I., Harada, T.^{*}, Hirabayashi, Y., Kanno, J., Inoue, T. and Aizawa, S.^{*}: **Inflammatory biomarker, neopterin, predominantly enhances myelopoiesis, which suppresses erythropoiesis via activated stromal cells**

Immunobiology, **215**, 348-355 (2010)

Neopterin is produced by monocytes and is a useful biomarker for inflammation. We found previously that neopterin enhanced myelopoiesis but suppressed B-lymphopoiesis triggered by the positive and negative regulations of cytokines produced by stromal cells in mice. The effects of neopterin on erythropoiesis during the enhancement of myelopoiesis were determined in the present study using C57BL/6J mice. The intravenous injection of neopterin into mice resulted in a prolonged decrease in the number of femoral erythroid progenitor cells (BFU-Es and CFU-Es), whereas the number of femoral myeloid progenitor cells (CFU-GMs) was increased. Interestingly, the oscillatory changes in the number of erythroid progenitor cells were reciprocal to those of myeloid progenitor cells. The expression of Cdc42, a regulator of the balance between erythropoiesis and myelopoiesis, was down-regulated, implying that the suppression of erythropoiesis is due to myelopoietic predominance. Furthermore, the expression of SDF-1 in stromal cells, a negative regulator of erythropoiesis, was up-regulated. These results suggest that neopterin facilitates myelopoiesis in the bone marrow by suppressing erythropoiesis, thereby contributing to the potential up-regulation of inflammatory process.

Keywords: Cdc42, hematopoietic progenitor cells, SDF-1

* Nihon University

Oginuma, M.^{*1}, Takahashi, Y., Kitajima, S., Kiso, M.^{*1}, Kanno, J., Kimura, A.^{*1,2} and Saga, Y.^{*1}: **The oscillation of Notch activation, but not its boundary, is required for somite border formation and rostral-caudal patterning within a somite**

Development, **137**, 1515-1522 (2010)

Notch signaling exerts multiple roles during different steps of mouse somitogenesis. We have previously

shown that segmental boundaries are formed at the interface of the Notch activity boundary, suggesting the importance of the Notch on/off state for boundary formation. However, a recent study has shown that mouse embryos expressing Notch-intracellular domain (NICD) throughout the presomitic mesoderm (PSM) can still form more than ten somites, indicating that the NICD on/off state is dispensable for boundary formation. To clarify this discrepancy in our current study, we created a transgenic mouse lacking NICD boundaries in the anterior PSM but retaining Notch signal oscillation in the posterior PSM by manipulating the expression pattern of a Notch modulator, lunatic fringe. In this mouse, clearly segmented somites are continuously generated, indicating that the NICD on/off state is unnecessary for somite boundary formation. Surprisingly, this mouse also showed a normal rostral-caudal compartment within a somite, conferred by a normal *Mesp2* expression pattern with a rostral-caudal gradient. To explore the establishment of normal *Mesp2* expression, we performed computer simulations, which revealed that oscillating Notch signaling induces not only the periodic activation of *Mesp2* but also a rostral-caudal gradient of *Mesp2* in the absence of striped Notch activity in the anterior PSM. In conclusion, we propose a novel function of Notch signaling, in which a progressive oscillating wave of Notch activity is translated into the rostral-caudal polarity of a somite by regulating *Mesp2* expression in the anterior PSM. This indicates that the initial somite pattern can be defined as a direct output of the segmentation clock.

Keywords: notch signaling, *mesp2*, somitogenesis

^{*1} Division of Mammalian Development, National Institute of Genetics

^{*2} Cell Architecture Laboratory, National Institute of Genetics

Arase, S.^{*1}, Ishii, K.^{*1}, Igarashi, K., Aisaki, K., Yoshio, Y.^{*1}, Matsushima, A.^{*2}, Shimohigashi, Y.^{*2}, Arima, K.^{*1}, Kanno, J., Sugimura, Y.^{*1}: **Endocrine disrupter bisphenol A increases in situ estrogen production in the mouse urogenital sinus**

Biol. Reprod., **84**, 734-42 (2011)

The balance between androgens and estrogens is very important in the development of the prostate, and even small changes in estrogen levels, including those

of estrogen-mimicking chemicals, can lead to serious changes. Bisphenol A (BPA), an endocrine-disrupting chemical, is a well-known, ubiquitous, estrogenic chemical. To investigate the effects of fetal exposure to low-dose BPA on the development of the prostate, we examined alterations of the in situ sex steroid hormonal environment in the mouse urogenital sinus (UGS). In the BPA-treated UGS, estradiol (E(2)) levels and CYP19A1 (cytochrome P450 aromatase) activity were significantly increased compared with those of the untreated and diethylstilbestrol (DES)-treated UGS. The mRNAs of steroidogenic enzymes, Cyp19a1 and Cyp11a1, and the sex-determining gene, Nr5a1, were up-regulated specifically in the BPA-treated group. The up-regulation of mRNAs was observed in the mesenchymal component of the UGS as well as in the cerebellum, heart, kidney, and ovary but not in the testis. The number of aromatase-expressing mesenchymal cells in the BPA-treated UGS was approximately twice that in the untreated and DES-treated UGS. The up-regulation of Esrrg mRNA was observed in organs for which mRNAs of steroidogenic enzymes were also up-regulated. We demonstrate here that fetal exposure to low-dose BPA has the unique action of increasing in situ E(2) levels and CYP19A1 (aromatase) activity in the mouse UGS. Our data suggest that BPA might interact with in situ steroidogenesis by altering tissue components, such as the accumulation of aromatase-expressing mesenchymal cells, in particular organs.

Keywords: bisphenol A, in situ estrogen production, urogenital sinus

*1 Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology, Mie University Graduate School of Medicine

*2 Laboratory of Structure-Function Biochemistry, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Kyushu University

Ikegami, D.*¹, Narita, M.*¹, Imai, S.*¹, Miyashita, K.*¹, Tamura, R.*¹, Narita, M.*¹, Takagi, S.*¹, Yokomizo, A.*¹, Takeshima, H.*¹, Ando, T.*¹, Igarashi, K., Kanno, J., Kuzumaki, N.*¹, Ushijima, T.*², Suzuki, T.*¹: **Epigenetic modulation at the CCR2 gene correlates with the maintenance of behavioral sensitization to methamphetamine**

Addic. Biol., **15**, 358-361 (2010)

The intermittent administration of methamphetamine

produces behavioral sensitization to methamphetamine. In the limbic forebrain, mainly including the nucleus accumbens, of mice that had been intermittently treated with methamphetamine, we found a significant increase in mRNA of a chemokine, CCR2. This increase was accompanied by a significant increase in histone H3 lysine 4 (H3K4) trimethylation at its promoter. Interestingly, the maintenance of sensitization to methamphetamine-induced hyperlocomotion was significantly decreased in CCR2 knockout mice. These findings suggest that increased CCR2 associated with epigenetic modification after the intermittent administration of methamphetamine may be associated with the maintenance of sensitization to methamphetamine-induced hyperlocomotion.

Keywords: epigenetic modulation, behavioral sensitization, CCR2

*1 Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

*2 Carcinogenesis Division, National Cancer Center Research Institute

Yoshida, T.*¹, Sekine, T.*¹, Aisaki, K., Mikami, T.*¹, Kanno, J., Okayasu, I.*²: **CITED2 is activated in ulcerative colitis and induces p53-dependent apoptosis in response to butyric acid**

J. Gastroenterol., **46**, 339-349 (2011)

BACKGROUND: In ulcerative colitis (UC), *Fusobacterium varium* is significantly detected in patients' mucosa, and butyric acid (BA), abundantly produced by the bacterium, activates the p53 system and induces epithelial apoptosis, as we previously reported. However, factors active in the link between BA and p53 have yet to be clarified. Here, we identified a gene activated by BA specifically in UC-associated cancer cell lines and ascertained the mechanism of its activation of p53.

METHODS: cDNA microarray analysis based on the Percellome (per cell normalization) method was performed on BA-stimulated UC-associated cancers and sporadic colorectal cancer cell lines under conditions mimicking colonic epithelium UC. For validation of microarray results, molecular, biochemical, and histopathological analyses were performed.

RESULTS: We found the CBP/p300-interacting transactivator with glutamic acid/asparagine-rich carboxy-terminal domain 2 (CITED2) to be specifically upregulated in UC-associated cancer cell lines by BA treatment,

at both mRNA and protein expression levels. CITED2 could be shown to induce p53 acetylation and p53-dependent apoptosis, accompanied by binding of CBP/p300. BA-dependent apoptosis was suppressed by an inhibitor of monocarboxylate transporter-1 and an siRNA for p53. In inflammatory foci of UC, histologically evident inflammatory activity and CITED2 expression were significantly correlated.

CONCLUSIONS: CITED2 was identified as UC-associated protein by cDNA microarray based on the Percellome method under UC-mimicking conditions in vitro. CITED2 activation may induce mucosal apoptosis and erosion by activating p53 and thus play a critical role in linking enteric bacteria with mucosal inflammation in UC.

Keywords: ulcerative colitis, p53-dependent apoptosis, CITED2

* Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine

Hirata, N., Sekino, Y. and Kanda, Y.: **Nicotine increases cancer stem cell population in MCF-7 cells**
Biochem. Biophys. Res. Commun., **403**, 138-143 (2010)

Epidemiological studies have suggested that cigarette smoking is related to increased breast cancer risk. Nicotine is most likely related to the risk in cigarette smoking. However, the mechanisms by which nicotine promotes cancer development are not fully understood. It has recently been suggested that development of breast cancer are originated from cancer stem cells, which are a minor population of breast cancer. In the present study, we investigated the effects of nicotine on the population of cancer stem cells in MCF-7 human breast cancer cells, using flow cytometry with a cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase (ALDH). We found that nicotine increased ALDH-positive cell population in a dose-dependent manner. We further demonstrated that a PKC-Notch pathway is involved in the effect of nicotine. In addition, the effect of nicotine was blocked by treatment with the $\alpha 7$ subunit-selective antagonist of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) α -Bungarotoxin. These data suggest that nicotine increases the stem cell population via $\alpha 7$ -nAChR and the PKC-Notch dependent pathway in MCF-7 cells. These findings reveal a relationship between nicotine and the cancer stem cells in human breast cancer.

Keywords: cancer stem cells, nicotine, notch

Usami, M., Mitsunaga, K.*¹, Miyajima, A., Sunouchi, M. and Doi, O.*²: **Complement component C3 functions as an embryotrophic factor in early postimplantation rat embryos**

Int. J. Dev. Biol., **54**, 1277-1285 (2010)

A presumed embryotrophic factor for early postimplantation rat embryos, partially purified from rat serum, was identified as complement component C3 (C3), the central component of the complement system, by sequence analysis of its N-terminal. Purified rat C3 showed embryotrophic activity for rat embryos cultured from day 9.5 of gestation for 48 h in the culture medium composed of rabbit serum. The maximum embryotrophic activity of C3 was observed around 0.5 mg/ml, a level which is lower than rat serum C3 levels. In the culture medium composed of rat serum, cultured rat embryos selectively consumed C3, and C3-depletion by cobra venom factor affected embryonic growth. Inactivation of the internal thiolester bond of C3, the critical functional site for its activity in the complement system, by methylamine had no effects on its embryotrophic activity. Purified rabbit C3 had only weak embryotrophic activity for cultured rat embryos, suggesting species specificity of the embryotrophic activity of C3. Immunochemical analyses showed the specific presence of C3 on the visceral yolk sac, but not on the embryo proper of day 9.5 or 10.5 rat embryos both in utero and in vitro. In analysis using fluorescein-labeled rat C3, unfragmented C3s bound to the visceral yolk sac stronger than C3b, the primary active fragment of C3 in the complement system. These results indicate that C3, which has always been considered to be detrimental to embryos, functions as an embryotrophic factor by novel mechanisms probably through the visceral yolk sac. The present study thus provides new insights into functions of C3 and postimplantation embryonic growth.

Keywords: complement component C3, embryo trophic factor, rat

*¹ 東邦大学薬学部

*² 岐阜大学応用生物科学部

Kojima, H., Takeyoshi, M.*¹, Sozu, T.*², Awogi, T.*³, Arima, K.*⁴, Idehara, K.*⁵, Ikarashi, Y., Kanazawa, Y.*⁶, Maki, E.*⁷, Omori, T.*⁸, Yuasa, A.*⁹, Yoshimura, I.*¹⁰:

Inter-laboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation

J. Appl. Toxicol., **31** (1), 63-74 (2011)

The murine local lymph node assay (LLNA) is a well-established alternative to the guinea pig maximization test (GPMT) or Buehler test (BT) for the assessment of the skin sensitizing ability of drugs and chemicals. Instead of radioisotope using in this method, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan (CERI) has developed a modified LLNA based on the 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) incorporation (LLNA-BrdU ELISA). We conducted the validation study to evaluate the reliability and relevance of LLNA-BrdU ELISA.

The experiment involved 7 laboratories, wherein 10 chemicals were examined under blinded conditions. In this study, 3 chemicals were examined in all laboratories and the remaining 7 were examined in 3 laboratories. The data were expressed as the BrdU incorporation using ELISA method for each chemical-treated group, and the stimulation index (SI) for each chemical-treated group was determined as the increase in the BrdU incorporation relative to the concurrent vehicle control group. An SI of 2 was set as the cut-off value for exhibiting skin sensitization activity.

The results of this study obtained in the experiments conducted for the 3 chemicals that were examined in all the 7 laboratories and all the 7 chemicals were sufficiently consistent with small variations in their SI values. The sensitivity, specificity, and accuracy of LLNA-BrdU ELISA against those of GPMT/BT were 7/7 (100%), 3/3 (100%), and 10/10 (100%), respectively.

Keywords: Inter-laboratory validation, Local lymph node assay, Skin sensitization

Yamamoto, N.*¹, Hirano, K.*¹, Kojima, H., Sumitomo, M.*¹, Yamashita, H.*¹, Ayaki, M.*², Taniguchi, K.*¹, Tanikawa, A.*¹, Horiguchi, M.*¹: **Cultured human corneal epithelial stem/progenitor cells derived from the corneal limbus**

In Vitro Cell Dev. Biol. Anim., **46** (9), 774-780 (2010)

Stem/progenitor cells of the human corneal epithelium are present in the human corneal limbus, and several corneal epithelial stem/progenitor cell markers have been reported. Recently, the neurotrophin family receptors were reported to be useful markers of corneal epithelial stem/progenitor cells. Therefore, we examined an enzymatic separation method for obtaining corneal epithelial stem/progenitor cells and measuring the change in the expression of low-affinity neurotrophin receptor p75 (p75NTR), a receptor belonging to the neurotrophin family. As a result, it was found that our separation method preserved cell viability. Furthermore, p75NTR was mainly observed in epithelial basal cells as were the corneal epithelial stem/progenitor markers p63 and integrin β 1. p75NTR was also observed in the cultured cells, but its frequency decreased with passage. In conclusion, we propose that our culture method will enable the culture of corneal stem cells and that it is a useful tool for elucidating the molecular basis of the niche that is necessary for the maintenance of epithelial stem cells in the corneal limbus. Furthermore, we conclude that p75NTR is a useful cell marker for evaluating the characteristics of stem/progenitor cells in culture.

Keywords: human corneal epithelium, corneal limbus, low-affinity neurotrophin receptor p75 (p75NTR)

*¹ (財) 化学物質評価研究機構

*² 大阪大学

*³ 大塚製薬 (株)

*⁴ 大正製薬 (株)

*⁵ ダイセル化学工業 (株)

*⁶ (財) 食品薬品安全センター

*⁷ (財) 食品農医薬品安全性評価センター

*⁸ 京都大学

*⁹ 富士フィルム (株)

*¹⁰ 東京大学

*¹ 藤田保健衛生大学

*² 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院

柘植英哉*¹, 森 充生*¹, 大庭澄明*¹, 大内 正*¹, 寺田三郎*¹, 五島隆志*², 田邊豊重*², 山影康次*³, 田中憲穂*³, 渡辺美香*³, 畔上二郎*³, 大向英夫*³, 小島肇: 平成21年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告, 輸液用ゴム栓試験法の見直し (第3報) — 細胞毒性試験法の検討 —
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42** (3), 258-271 (2011)

注射剤等の「直接の容器」に使用されているプラスチック製医薬品容器については, その品質を規定する試験法が日局に「プラスチック製医薬品容器試験法」として

規定されている。この一般試験法は、日局13 (1996年4月施行)において、「輸液用プラスチック容器試験法」から「プラスチック製医薬品容器試験法」へ名称が変更されるとともに、動物を用いる試験(急性毒性試験、皮内反応試験、発熱性物質試験、溶血性試験及び埋植試験)が削除され、*in vitro*の細胞毒性試験が導入された。一方、同じ注射剤等の「直接の容器」として使用されるゴム栓については、日局に「輸液用ゴム栓試験法」が規定されているが、日局9 (1976年4月施行)以来30年間以上、見直しがなされず今日に至っており、動物を用いた急性毒性試験、発熱性物質試験及び溶血性試験は現在も規定され実施されている。しかし、2005年6月に「動物の愛護及び管理に関する法律」が改正され、動物実験における動物使用数の削減、動物に与える苦痛の低減、及び動物を使用しない方法への置き換えの努力が義務付けられ、法律遵守の観点から、日局「輸液用ゴム栓試験法」の再評価が必要な状況にある。

以上の背景から、動物を用いる急性毒性試験、発熱性物質試験及び溶血性試験のうち、急性毒性試験法を細胞毒性試験法へ切り替えるため、その基礎データを取得することを目的に本研究を行った。

Keywords: 日局, 細胞毒性試験法, 輸液用ゴム栓

*1 (社) 東京医薬品工業協会

*2 大阪医薬品協会技術研究委員会

*3 (財) 食品薬品安全センター

Saegusa, Y.^{*1,2}, Woo, G. H., Fujimoto, H., Inoue, K., Takahashi, M., Hirose, M.^{*3}, Igarashi, K., Kanno, J., Mitsumori, K.^{*1}, Nishikawa, A. and Shibutani, M.^{*1}: **Gene expression profiling and cellular distribution of molecules with altered expression in the hippocampal CA1 region after developmental exposure to anti-thyroid agents in rats**

J. Vet. Med. Sci., **72**, 187-195 (2010)

To determine whether developmental hypothyroidism causes permanent disruption of neuronal development, we first performed a global gene expression profiling study targeting hippocampal CA1 neurons in male rats at the end of maternal exposure to anti-thyroid agents on weaning (postnatal day 20). As a result, genes associated with nervous system development, zinc ion binding, apoptosis and cell adhesion were commonly up- or down-regulated. Genes related to calcium ion binding were up-regulated and those for myelination were often down-regulated. We, then, examined immunohistochemical cellular distribution of

Ephrin type A receptor 5 (EphA5) and Tachykinin receptor (Tacr)-3, those selected based on the gene expression profiles, in the hippocampal formation at the adult stage (11-week-old) as well as at the end of exposure. At weaning, both EphA5- and Tacr3-immunoreactive cells with strong intensities appeared in the pyramidal cell layer or stratum oriens of the hippocampal CA1 region. Although the magnitude of the change was decreased at the adult stage, Tacr3 in the CA1 region showed a sustained increase in expressing cells until the adult stage after developmental hypothyroidism. On the other hand, EphA5-expressing cells did not show sustained increase at the adult stage. The results suggest that developmental hypothyroidism caused sustained neuronal expression of Tacr3 in the hippocampal CA1 region, probably reflecting a neuroprotective mechanism for migration.

Keywords: Developmental hypothyroidism, Hippocampal CA1 region, Tacr3

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

*2 Gifu University

*3 Food Safety Commission

Ishii, Y., Okamura, T., Inoue, T., Fukuhara, K., Umemura, T. and Nishikawa, A.: **Chemical structure determination of DNA bases modified by active metabolites of lucidin-3-O-primeveroside**

Chem. Res. Toxicol., **23**, 134-141 (2010)

Lucidin-3-O- primeveroside (LuP) is one of the components of madder root (*Rubia tinctorum* L.; MR) which is reported to be carcinogenic in the kidney and liver of rats. Since metabolism of LuP generates genotoxic compounds such as lucidin (Luc) and rubiadin (Rub), it is likely that LuP plays a key role in MR carcinogenesis. In the present study, the chemical structures of Luc-specific 2'-deoxyguanosine (dG) and 2'-deoxyadenosine (dA) adducts following the reactions of dG and dA with a Luc carbocation or quinone methide intermediate derived from Acetoxy-Luc were determined by liquid chromatography with photodiode array and electron spray ionization-mass spectrometry (LC-PDA-ESI/MS). The identification of the two measurable adducts as Luc-N(2)-dG and Luc-N(6)-dA was confirmed by NMR analysis. Subsequently, using a newly developed quantitative analytical method using LC-ESI/MS, the formation of Luc-N(2)-dG and Luc-N

(6)-dA from the reaction of calf thymus DNA with Luc in the presence of S9 mixture was observed. The fact that this reaction with Rub also gave rise to the same dG and dA adducts strongly suggests that Rub genotoxicity involves a metabolic conversion to Luc. The precise determination of the modified DNA bases generated by LuP and the method for their analysis may contribute to further comprehension of the mode of action underlying carcinogenesis by MR and related anthraquinones.

Keywords: DNA adduct, Lucidin-3-O-primeveroside

Takami, S., Imai, T., Cho, Y. M., Hirose, M. and Nishikawa, A.: **Lack of modifying effects of prepubertal exposure to acrylamide (AA) on N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced multi-organ carcinogenesis in F344 rats**

J. Toxicol. Sci., **35**, 57-68 (2010)

Acrylamide (AA) has been reported to be formed in fried and baked foods with various concentrations, and exposure levels to AA from cooked foods in children are estimated to be higher than those in adults. In order to evaluate the carcinogenicity of AA exposure during childhood, we conducted a medium-term carcinogenicity study with prepubertal administration of AA followed by treatments of a multi-organ-targeted genotoxic carcinogen and a promoting agent for thyroid carcinogenesis in rats. A total of 36 postpartum F344 rats were given drinking water containing AA at 0, 20, 40 or 80 ppm for 3 weeks during the lactation period, and their weaned offspring received the same AA-containing water for 3 more weeks. Offspring were then injected with N-methyl-N-nitrosourea (MNU; 40 mg/kg body weight, i.p.) once at week 7 after birth. Half the animals of the 0 and 40 ppm groups were additionally treated with the anti-thyroid agent sulfadimethoxine (SDM; 125 ppm) in the drinking water thereafter. Offspring were subjected to complete necropsy at week 50. All the major organs and macroscopic abnormalities were excised and examined histopathologically. There was no significant difference in the incidences of hyperplastic and neoplastic lesions in the target organs of AA and/or MNU, such as the brain, spinal cord, pituitary gland, thyroid, adrenal glands, uterus, mammary glands, clitoral gland and tunica vaginalis. In conclusion, no significant modifying actions of AA on MNU-induced multi-organ carcinogenesis were exhibited in any organs of rats when exposed prepubertally under the present

experimental conditions.

Keywords: Acrylamide, Carcinogenesis, Prepubertal exposure

Jin, M., Dewa, Y.*¹, Kawai, M.*^{1,2}, Nishimura, J.*¹, Saegusa, Y.*^{1,2}, Kemmochi, S.*^{1,2}, Harada, T.*¹, Shibutani, M.*¹ and Mitsumori, K.*¹: **The threshold dose for liver tumor promoting effects of dicyclanil in ICR mice**

J. Toxicol. Sci., **35**, 69-78 (2010)

To determine the threshold dose of dicyclanil (DC) that induces hepatocellular tumor-promoting effects associated with reactive oxygen species (ROS) generation via their metabolic pathways, partial hepatectomized ICR male mice were fed diets containing 0, 187.5, 375 or 750 ppm DC after an intraperitoneal injection of N-diethylnitrosamine (DEN) to initiate hepatocarcinogenesis. Immunohistochemically, the proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive cell ratio was significantly increased in the DEN + 750 ppm DC group compared with the DEN alone group. However, significant increases in the number of gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)-positive cells and formation of microsomal ROS were not observed in the DEN + DC groups compared with the DEN alone group. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) showed that the expression of Cyp1a1, Cyp1a2, and OGG1 genes was significantly up-regulated in mice given diets containing 375 ppm DC or more, 187.5 ppm DC or more, and 750 ppm DC, respectively. These results suggest that the threshold dose of DC that induces ROS-mediated liver tumor promotion in mice is more than 750 ppm, although expression of the Cyp1a2 gene, which is related to ROS generation, was up-regulated in the liver of mice, even at a DC dose of 187.5 ppm.

Keywords: Dicyclanil, ROS generation, Threshold dose

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Gifu University

Takahashi, M., Yoshida, M., Inoue, K., Morikawa, T. and Nishikawa, A.: **Age-related susceptibility to induction of osteochondral and vascular lesions by semicarbazide hydrochloride in rats**

Toxicol. Pathol., **38**, 598-605 (2010)

To compare the susceptibility to toxicity of semicarbazide hydrochloride (SEM-HCl) between young and

adult rats, 3- and 20-week-old female SD rats were given a diet containing SEM-HCl at 0, 500, or 1,000 ppm and 0 or 1,000 ppm, respectively, for 4 weeks. Half of the animals were then maintained on basal diet for a further 2 weeks as recovery groups. Only in young rats was deformation of the knee joints as well as thorax and tail observed at 500 and 1,000 ppm. Histopathologically, severe osteochondral lesions, such as disarrangement and thickening of the epiphyseal cartilage and deformation of articular cartilage, were observed, but the severity of these lesions became reduced during the recovery period. In adult rats, osteochondral lesions were relatively mild. Fissures in the cartilage matrix of the tibia were characteristic of adult rats, and in these, reduction of severity was not obvious in the recovery group. In the thoracic aorta, the appearance of elastic laminae was altered only in young rats in both the 4-week treatment and recovery groups. These results suggest that growing animals are more susceptible to toxicity of SEM-HCl than adults are. Effects and the induced lesions link to the developing stage of the target organs.

Keywords: Semicarbazide hydrochloride, Osteolathyrism, Children

Saegusa, Y.^{*1,2}, Woo, G. H., Fujimoto, H., Kemmochi, S.^{*1,2}, Shimamoto, K.^{*1,2}, Hirose, M.^{*3}, Mitsumori, K.^{*1}, Nishikawa, A. and Shibutani, M.^{*1}: **Sustained production of Reelin-expressing interneurons in the hippocampal dentate hilus after developmental exposure to anti-thyroid agents in rats**

Reprod. Toxicol., **29**, 407-414 (2010)

To detect molecular evidence reflecting a permanent disruption of neuronal development due to hypothyroidism, distribution of Reelin-producing cells that function in neuronal migration and positioning was analyzed in the hippocampal dentate hilus using rats. From gestation day 10, maternal rats were administered either 6-propyl-2-thiouracil (PTU) at 3 or 12ppm (0.57 or 1.97 mg/kg body weight/day) or methimazole (MMI) at 200ppm (27.2mg/kg body weight/day) in the drinking water and male offspring were immunohistochemically examined at the end of exposure on weaning (postnatal day 20) and at the adult stage (11-week-old). Offspring with MMI and 12ppm PTU displayed evidence of growth retardation lasting into the adult stage. On the other hand, all exposure groups showed a sustained

increase in Reelin-expressing cells in the dentate hilus until the adult stage in parallel with Calbindin-D-28K-expressing cells at weaning and with glutamic acid decarboxylase 67-positive cells in the adult stage, confirming an increase in gamma-aminobutyric acid (GABA) ergic interneurons. At the adult stage, NeuN-positive postmitotic mature neurons were also increased in the hilus in all exposure groups, however, the increased population of Reelin-producing cells at this stage was either weakly positive or negative for NeuN, indicative of immature neurons. At weaning, neuroblast-producing subgranular zone of the dentate gyrus showed increased apoptosis and decreased cell proliferation suggestive of impaired neurogenesis. The results suggest that sustained increases of immature GABAergic interneurons synthesizing Reelin in the hilus could be a signature of compensatory regulation for impaired neurogenesis and mismigration during the neuronal development as a hypothyroidism-related brain effect rather than that secondary to systemic growth retardation.

Keywords: Impaired brain development, Reelin, GABAergic interneuron

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Gifu University

^{*3} Food Safety Commission

Pitchakarn, P.^{*1,2}, Ogawa, K., Suzuki, S.^{*1}, Takahashi, S.^{*1}, Asamoto, M.^{*1}, Chewonarin, T.^{*2}, Limtrakul, P.^{*2} and Shirai, T.^{*1}: **Momordica charantia leaf extract suppresses rat prostate cancer progression *in vitro* and *in vivo***

Cancer Sci., **101**, 2234-2240 (2010)

Cancer metastasis is a major cause of death in cancer patients, with invasion as a first step greatly contributing to the failure of clinical treatments. Any compounds with an inhibitory influence on this process are therefore of prime interest. *Momordica charantia* (bitter melon) is widely consumed as a vegetable and especially as a folk medicine in Asia. Here, we investigated the anti-invasive effects of bitter melon leaf extract (BMLE) on a rat prostate cancer cell line (PLS10) *in vitro* and *in vivo*. The results indicated that non-toxic concentrations of BMLE significantly inhibited the migration and invasion of cells *in vitro*. The results of zymography showed that BMLE inhibited the secretion of MMP-2, MMP-9

and urokinase plasminogen activator (uPA) from PLS10. Real-time RT-PCR revealed that BMLE not only significantly decreased gene expression of MMP-2 and MMP-9, but also markedly increased the mRNA level of TIMP-2, known to have inhibitory effects on the activity of MMP-2. An EnzChek gelatinase/collagenase assay showed that collagenase type IV activity was partially inhibited by BMLE. In the *in vivo* study, intravenous inoculation of PLS10 to nude mice resulted in a 100% survival rate in the mice given a BMLE-diet as compared with 80% in the controls. The incidence of lung metastasis did not show any difference, but the percentage lung area occupied by metastatic lesions was slightly decreased in the 0.1% BMLE treatment group and significantly decreased with 1% BMLE treatment as compared with the control. Thus, the results indicate for the first time an anti-metastatic effect of BMLE both *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: Prostate cancer, Metastasis, Bitter melon

*¹ Nagoya City University

*² Chiang Mai University

Hibi, D., Imazawa, T.* , Kijima, A., Suzuki, Y., Ishii, Y., Jin, M., Umemura, T. and Nishikawa, A. : **Investigation of Carcinogenicity for Levamisole Administered in the Diet to F344 Rats**

Food Chem. Toxicol., **48**, 3321-3326 (2010)

A two year carcinogenicity study of anthelmintic drug levamisole (LV) was performed using 50 male and 50 female F344 rats at dietary drug concentrations of 0, 60, or 300 ppm. The daily intakes of LV were calculated to be 2.6, 12.9 mg/kg b.w./day for males and 2.9, 14.1 mg/kg b.w./day for females, respectively. No significant differences in general condition and survival rate (82%, 74%, 80% in males and 84%, 84%, 84% in females, respectively) were observed. In the 300 ppm group, suppression of body weight gain was observed from the onset of treatment and reduction in final body weights was 6% in males and 11% in females. Significant increases in the absolute and/or relative weights of the lungs, heart, spleen, liver, kidneys, and adrenals were observed in males and/or females treated with 300 ppm. Some of high incidences neoplasms were observed, and there were also tendencies to increase for mammary gland fibroma and thoracic/abdominal cavity mesothelioma in males. However, there were no significant inter-group

differences in incidences, histopathological types or differences compared with historical control data. Thus, it was concluded that LV was not carcinogenic to male and female F344 rats under the experimental conditions. Keywords: Two year carcinogenicity study, Levamisole

* National Institute of Biomedical Innovation

Yahia, D.*^{1,2}, El-Nasser, M. A.*¹, Abedel-Latif, M.*¹, Tsukuba, C.*², Yoshida, M., Sato, I.*² and Tsuda, S.*²: **Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction**

J. Toxicol. Sci., **35**, 527-533 (2010)

Perfluorooctanoic acid (PFOA) has similar characteristics to perfluorooctane sulfonate (PFOS) in reproduction toxicity featured by neonatal death. We found that PFOS exposure to mice during pregnancy led to intracranial blood vessel dilatation of fetuses accompanied by severe lung collapse which caused neonatal mortality. Thus, we adopted the corresponding experimental design to PFOS in order to characterize the neonatal death by PFOA. Pregnant ICR mice were given 1, 5 and 10 mg/kg PFOA daily by gavage from gestational day (GD) 0 to 17 and 18 for prenatal and postnatal evaluations, respectively. Five to nine dams per group were sacrificed on GD 18 for prenatal evaluation; other 10 dams were left to give birth. No maternal death was observed. The liver weight increased dose-dependently, with hepatocellular hypertrophy, necrosis, increased mitosis and mild calcification at 10 mg/kg. PFOA at 10 mg/kg increased serum enzyme activities (GGT, ALT, AST and ALP) with hypoproteinemia and hypolipidemia. PFOA treatment reduced the fetal body weight at 5 and 10 mg/kg. Teratological evaluation showed delayed ossification of the sternum and phalanges and delayed eruption of incisors at 10 mg/kg, but did not show intracranial blood vessel dilatation. Postnatal evaluation revealed that PFOA reduced the neonatal survival rate at 5 and 10 mg/kg. At 5 mg/kg pups were born alive and active and 16% died within 4 days observation, while all died within 6 hr after birth at 10 mg/kg without showing intracranial blood vessel dilatation. The cause of neonatal death by PFOA may be different from PFOS.

Keywords: PFOA, Mice, Neonatal death

*¹ Assiut University

*² Iwate University

Okamura, T., Ishii, Y., Suzuki, Y., Inoue, T., Tasaki, M., Kodama, Y., Nohmi, T., Mitsumori, K.*¹, Umemura, T. and Nishikawa, A.: **Enhancing effects of carbon tetrachloride on in vivo mutagenicity in the liver of mice fed 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)**

J. Toxicol. Sci., **35**, 709-720 (2010)

Chronic stimulus subsequent to cell injury plays an important role in cancer development, but the precise mechanisms remain unknown partly because appropriate animal models are lacking. In the present study, the effects of hepatotoxicant carbon tetrachloride (CCl₄) on in vivo mutagenicity were investigated using gpt delta mice with or without p53. Female B6C3F(1) p53-proficient or -deficient gpt delta mice were given a diet containing 300 ppm of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) for 13 weeks, concurrently with intraperitoneal injection of 1 ml/kg CCl₄ solution once a week. Mutant frequencies of gpt and red/gam in p53-proficient mice fed MeIQx were both significantly elevated by CCl₄ co-treatment. Enhancing effects of CCl₄ treatment were also noted in p53-deficient mice. In the mutation spectra analysis of gpt mutant colonies, G : C to T : A transversions were predominantly observed regardless of CCl₄ injection, and clonal expansion of gpt colonies were increased in the co-treated group as compared with MeIQx alone group. The present data showing no significant changes in mRNA expression levels of CYP1A2 and GSTa4 between MeIQx-treated groups with and without CCl₄. In the Western blotting analysis, CYP1A2 protein levels were significantly decreased in the co-treated group as compared to MeIQx alone group, and GSTα protein levels were not changed among any groups. It is suggested that the mutant frequency by co-treatment with CCl₄ might result from some factors other than p53 or MeIQx metabolism/excretion. Thus, our data clearly demonstrate that this model could be a powerful tool for identifying the mechanisms underlying combinatorial effects on carcinogenesis.

Keywords : *In vivo* mutagenicity, Hepatotoxicant carbon tetrachloride, 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Okamura, T., Ishii, Y., Suzuki, Y., Inoue, T., Tasaki, M., Kodama, Y., Nohmi, T., Mitsumori, K.*¹, Umemura, T. and Nishikawa, A.: **Effects of co-treatment of dextran sulfate sodium and MeIQx on genotoxicity and possible carcinogenicity in the colon of p53-deficient mice**

J. Toxicol. Sci., **35**, 731-741 (2010)

To investigate the effects of dextran sulfate sodium (DSS) and/or 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) on in vivo genotoxicity in the colon, male C57BL/6 p53(+ / +), p53(+ / -) or p53(- / -) gpt delta mice were twice given 1-week treatment with DSS, 2 weeks apart, and then sacrificed after 2 and 14 weeks. Although colon length was significantly shortened after DSS treatment in all genotypes at each time point, no significant difference in gpt mutant frequency (MF) and tumorigenicity was found between DSS and control groups regardless of genotype. Then, male B6C3F(1) p53(+ / +) or p53(+ / -) gpt delta mice were given DSS as described above and/or fed 300 ppm MeIQx for 7 weeks. Colon length was significantly shortened with DSS in either genotype at weeks 7 and 26, but no effects of co-treatment with MeIQx or p53 deficiency were evident. MeIQx showed a tendency to increase gpt MF in the colon of mice with either genotype, but co-treatment with DSS did not affect these increments. Appreciable incidences of colonic aberrant crypt foci (ACFs) were reported in DSS as well as co-treatment groups of each genotype. Colonic adenomas were observed in co-treatment groups of both genotypes as well as the DSS-only group of p53(+ / +). No effects of the combination of DSS and MeIQx on colon pre- and neoplastic lesions were reported. Our results indicate that MeIQx may take more than 7 weeks to induce genotoxicity in the colon and that the co-treatment of mice did not enhance colon tumorigenicity even in p53-deficient mice.

Keywords : p53, Dextran sulfate sodium, 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Tasaki, M., Umemura, T., Suzuki, Y., Hibi, D., Inoue, T., Okamura, T., Ishii, Y., Maruyama, S.*¹, Nohmi, T. and Nishikawa, A.: **Oxidative DNA damage and reporter**

gene mutation in the livers of *gpt* delta rats given non-genotoxic hepatocarcinogens with cytochrome P450-inducible potency

Cancer Sci., **101**, 2525-2530 (2010)

Previous reports have proposed that reactive oxygen species resulting from induction of cytochrome P450 (CYP) isozymes might be involved in the modes of action of hepatocarcinogens with CYP-inducible potency. In the present study, we investigated 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels, *in vivo* mutagenicity and glutathione S-transferase placental form (GST-P)-positive foci in the livers of *gpt* delta rats treated with piperonyl butoxide (PBO) or phenobarbital (PhB) for 4 and 13 weeks. Significant elevations in Cyp 1A1 and Cyp 1A2 mRNA levels after PBO treatment, and in Cyp 2B1 mRNA levels after PBO or PhB treatment, appeared together with remarkable hepatomegaly through the experimental period. Time-dependent and statistically significant increases in 8-OHdG levels were observed in the PBO treatment group along with significant increases in proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive hepatocytes at 4 weeks, while no increase in 8-OHdG levels was found in PhB-treated rats. No changes in mutant frequencies of *gpt* and *red/gam* (*Spi*(-)) genes in liver DNA from PBO- or PhB-treated rats were observed at 4 or 13 weeks. A 13-week exposure to either PBO or PhB did not affect the number and area of GST-P-positive hepatocytes. CYP 1A1 and 1A2 induction may be responsible for elevated levels of 8-OHdG in PBO-treated rats. However, neither GC:TA transversions nor deletion mutations, typically regarded as 8-OHdG-related mutations, were observed in any of the treated rats. We conclude that reactive oxygen species, possibly produced through CYP catalytic pathways, likely induced genomic DNA damage but did not give rise to permanent gene mutation.

Keywords: Oxidative DNA damage, *In vivo* mutagenicity, Cytochrome P450

* Nihon University

Kawamoto, K.*, Sato, I.*, Yoshida, M. and Tsuda, S.* :
Air purifiers that diffuse reactive oxygen species potentially cause DNA damage in the lung

J. Toxicol. Sci., **35**, 929-933 (2010)

Several appliance manufacturers have recently released new type air purifiers that can disinfect

bacteria, fungi and viruses by diffusing reactive oxygen species (ROS) into the air. In this study, mice were exposed to the outlet air from each of 3 air purifiers from different manufacturers (A, B, C), and the lung was examined for DNA damage, lipid peroxidation and histopathology to confirm the safety of these air purifiers. Neither abnormal behavior during exposure nor gross abnormality at necropsy was observed. No histopathological changes were also observed in the lung. However, significant increase of DNA damage was detected by the comet assay in the lung immediately after the direct exposure for 48 hr to models A and B, and for 16 hr to model B. As for model B, DNA migration was also increased by 2 hr exposure in a 1 m(3) plastic chamber but not by 48 hr exposure in a room (12.6 m(3)). Model C did not cause DNA damage. Lipid peroxidation and 8-hydroxy deoxyguanosine (8-OH-dG) was not increased under the conditions DNA damage was detected by the comet assay. The present results revealed that some models of air purifiers that diffuse ROS potentially cause DNA damage in the lung although the mechanism was left unsolved.

Keywords: Reactive oxygen species, Air ion, Lung

* Iwate University

Kawai, M.*, Saegusa, Y.*, Dewa, Y.*, Nishimura, J.*, Kemmochi, S.*, Harada, T.*, Ishii, Y., Umemura, T., Shibutani, M.* and Mitsumori, K.* :
Elevation of cell proliferation via generation of reactive oxygen species by piperonyl butoxide contributes to its liver tumor-promoting effects in mice

Arch. Toxicol., **84**, 155-164 (2010)

Piperonyl butoxide (PBO) is a pesticide synergist used with pyrethroids as a domestic insecticide, and it acts as a non-genotoxic hepatocarcinogen in rats and mice. To clarify whether oxidative stress is involved in the liver tumor-promoting effect of PBO in mice, male mice were subjected to two-thirds partial hepatectomy, followed by N-diethylnitrosamine (DEN) treatment, and given a diet containing 0.6% PBO for 25 weeks. The incidences of cytokeratin (CK) 8/18-positive foci, adenomas, and carcinomas significantly increased in the DEN + PBO group compared with the DEN-alone group. The PCNA-positive ratio significantly increased in non-tumor hepatocytes, CK8/18-positive foci and adenomas in the DEN + PBO group compared with the

DEN-alone group. PBO increased reactive oxygen species (ROS) production in microsomes but did not change oxidative DNA damage as assessed by 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG). In real-time RT-PCR, PBO upregulated the expression of genes related to metabolism, such as Cytochrome P450 1a1, 2a5, and 2b10, and metabolic stress, such as Por and Nqo1, but downregulated Egfr and Ogg1. PBO also increased early response genes downstream of mitogen-activated protein kinase (MAPK), such as c-Myc that is induced by excessive ROS production, and G1/S transition-related genes, such as E2f1 and Ccnd1. Thus, PBO can generate ROS via the metabolic pathway without any induction of oxidative DNA damage, activate cell growth, increase c-Myc- and E2F1-related pathways, and act as a liver tumor promoter of DEN-induced hepatocarcinogenesis in mice.

Keywords : Piperonyl butoxide, Oxidative stress, Hepatocarcinogenesis

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Mizukami, S.*¹, Ichimura, R.*¹, Kemmochi, S.*^{1,2}, Taniai, E.*¹, Shimamoto, K.*^{1,2}, Ohishi, T.*¹, Takahashi, M., Mitsumori, K.*¹ and Shibutani, M.*¹: **Induction of GST-P-positive proliferative lesions facilitating lipid peroxidation with possible involvement of transferrin receptor up-regulation and ceruloplasmin down-regulation from the early stage of liver tumor promotion in rats**

Arch. Toxicol., **84**, 319-331 (2010)

To elucidate the role of metal-related molecules in hepatocarcinogenesis, we examined immunolocalization of transferrin receptor (Tfrc), ceruloplasmin (Cp) and metallothionein (MT)-1/2 in relation to liver cell foci positive for glutathione-S-transferase placental form (GST-P) in the early stage of tumor promotion by fenbendazole (FB), phenobarbital, piperonyl butoxide or thioacetamide in a rat two-stage hepatocarcinogenesis model. To estimate the involvement of oxidative stress responses to the promotion, immunolocalization of 4-hydroxy-2-nonenal, malondialdehyde and acrolein was similarly examined. Our findings showed that MT-1/2 immunoreactivity was not associated with the cellular distribution of GST-P and proliferating cell nuclear antigen, suggesting no role of MT-1/2 in hepatocarcinogenesis. We also found enhanced expression of Tfrc

after treatment with strong tumor-promoting chemicals. With regard to Cp, the population showing down-regulation was increased in the GST-P-positive foci in relation to tumor promotion. Up-regulation of Tfrc and down-regulation of Cp was maintained in GST-P-positive neoplastic lesions induced after long-term promotion with FB, suggesting the expression changes occurring downstream of the signaling pathway involved in the formation of GST-P-positive lesions. Furthermore, enhanced accumulation of lipid peroxidation end products was observed in the GST-P-positive foci by promotion. Post-initiation treatment with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists did not enhance any such distribution changes in GST-P-negative foci. The results thus suggest that facilitation of lipid peroxidation is involved in the induction of GST-P-positive lesions by tumor promotion from an early stage, and up-regulation of Tfrc and down-regulation of Cp may be a signature of enhanced oxidative cellular stress in these lesions.

Keywords : Transferrin receptor, Ceruloplasmin, Hepatocarcinogenesis

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Gifu University

Suzuki, T.*¹, Jin, M., Dewa, Y.*¹, Ichimura, R.*¹, Shimada, Y.*¹, Mizukami, S.*¹, Shibutani, M.*¹ and Mitsumori, K.*¹: **Evaluation of *in vivo* liver genotoxic potential of Wy-14,643 and piperonyl butoxide in rats subjected to two-week repeated oral administration**

Arch. Toxicol., **84**, 493-500 (2010)

Wy-14,643 (WY), a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist, and piperonyl butoxide (PBO), a pesticide synergist, induce oxidative stress and promote hepatocarcinogenesis in the liver of rodents. These chemicals belong to a class of non-genotoxic carcinogens, but DNA damage secondary to the oxidative stress resulting from reactive oxygen species generation is suspected in rodents given these chemicals. To examine whether WY or PBO have DNA-damaging potential in livers of rats subjected to repeated oral administration for 14 days, the *in vivo* liver comet assay was performed in partially hepatectomized rats, and the expression of some DNA-repair genes was examined. Then, to examine whether they have genotoxic potential, the *in vivo* liver initiation assay was performed in rats. In the comet

assay, positive results were obtained at 3 h after the last treatment of WY, and some DNA-repair genes such as Apex1, Mlh1, Xrcc5, and Gadd45 were up-regulated in the liver. In the liver initiation assay, negative results were obtained for both WY and PBO. The results of the present study suggest that WY, but not PBO, causes some DNA damage in livers of rats, but such DNA damage was repaired by the increased activity of some DNA repair genes and may not lead to a DNA mutation. Keywords: Wy-14,643, Piperonyl butoxide, Comet assay

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Sheh, A.*, Lee, C. W.*, Masumura, K., Rickman, B. H.*, Nohmi, T., Wogan, G. N.*, Fox, J. G.*, Schauer, D. B.*: **Mutagenic potency of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of mice is determined by sex and duration of infection**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **107**, 15217-15222 (2010)

Helicobacter pylori is a human carcinogen, but the mechanisms evoked in carcinogenesis during this chronic inflammatory disease remain incompletely characterized. We determined whether chronic *H. pylori* infection induced mutations in the gastric mucosa of male and female *gpt* delta C57BL/6 mice infected for 6 or 12 mo. Point mutations were increased in females infected for 12 mo. The mutation frequency in this group was 1.6-fold higher than in uninfected mice of both sexes ($P < 0.05$). A : T-to-G : C transitions and G : C-to-T : A transversions were 3.8 and 2.0 times, respectively, more frequent in this group than in controls. Both mutations are consistent with DNA damage induced by oxidative stress. No increase in the frequency of deletions was observed. Females had more severe gastric lesions than males at 6 mo postinfection (MPI; $P < 0.05$), but this difference was absent at 12 MPI. In all mice, infection significantly increased expression of IFN γ , IL-17, TNF α , and iNOS at 6 and 12 mo, as well as *H. pylori*-specific IgG1 levels at 12 MPI ($P < 0.05$) and IgG2c levels at 6 and 12 MPI ($P < 0.01$ and $P < 0.001$). At 12 MPI, IgG2c levels in infected females were higher than at 6 MPI ($P < 0.05$) and also than those in infected males at 12 MPI ($P < 0.05$). Intensity of responses was mediated by sex and duration of infection. Lower *H. pylori* colonization indicated a more robust host response in females than in males. Earlier onset of severe gastric lesions and proinflammatory, Th1-biased responses in female C57

BL/6 mice may have promoted mutagenesis by exposing the stomach to prolonged oxidative stress.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic inflammatory, point mutations

* Massachusetts Institute of Technology

Kimura, A.*, Torigoe, N.*, Miyata, A.*, Honma, M.: **Validation of a simple *in vitro* comet assay method using CHL cells**

Genes and Environ., **32**, 61-65 (2010)

The comet assay has been widely used as a genotoxicity test *in vitro/vivo* for detecting initial DNA damage in individual cells. One of the difficulties of the assay is slide preparation, for which agarose top and bottom layers and a cell-containing middle layer are needed to immobilize the cells. To establish a practical methodology while maintaining sensitivity and reproducibility, we assessed a simple comet assay method with a hydrophilic slide glass (MAS-coat type, Matsunami glass Ind., Ltd.) instead of an agarose bottom layer. Ethyl methanesulfonate (EMS), mitomycin C (MMC), and *N*-nitroso dimethylamine (DMN) as genotoxic chemicals and triton X-100 (TRX) as a non-genotoxic chemical were used for validation of this method. Chinese hamster lung (CHL) cells were used. The results showed that EMS and DMN induced a significant increase in tail intensity. However, MMC, a known interstrand cross-linker, did not increase tail intensity, and it was considered that this was because MMC-induced DNA-DNA crosslinks prevent separation of the DNA duplex. TRX did not increase tail intensity. These results are consistent with previous reports and demonstrate that the simple comet assay can clearly detect genotoxicity of chemicals other than interstrand cross-linkers.

Keywords: comet assay, genotoxicity test, validation

* 新日本科学 (株)

Yasui, M., Koyama, N.*¹, Koizumi, T., Senda-Murata, K.*², Takashima, Y.*³, Hayashi, M.*⁴, Sugimoto, K.*², Honma, M.: **Live cell imaging of micronucleus formation and development**

Mutat. Res., **692**, 12-18 (2010)

The micronucleus (MN) test is widely used to biomonitor humans exposed to clastogens and aneugens, but little is known about MN development. Here we

used confocal time-lapse imaging and a fluorescent human lymphoblastoid cell line (T105GTCH), in which histone H3 and α -tubulin stained differentially, to record the emergence and behavior of micronuclei (MNi) in cells exposed to MN-inducing agents. In mitomycin C (MMC)-treated cells, MNi originated in early anaphase from lagging chromosome fragments just after chromosome segregation. In γ -ray-treated cells showing multipolar cell division, MN originated in late anaphase from lagging chromosome fragments generated by the abnormal cell division associated with supernumerary centrosomes. In vincristine (VC)-treated cells, MN formation was similar to that in MMC-treated cells, but MNi were also derived from whole chromosomes that did not align properly on the metaphase plate. Thus, the MN formation process induced by MMC, γ -rays, and VC, were strikingly different, suggesting that different mechanisms were involved. MN stability, however, was similar regardless of the treatment and unrelated to MN formation mechanisms. MNi were stable in daughter cells, and MN-harboring cells tended to die during cell cycle progression with greater frequency than cells without MN. Because of their persistence, MN may have significant impact on cells, causing genomic instability and abnormally transcribed genes.

Keywords: micronucleus test, micronuclei, chromosome aberration

observed a dynamic process, in which the lesion was converted from an open and angular conformation at the first insertion to a depressed and nearly parallel conformation at the subsequent reaction stages to fit into the active site of Dpo4. The DNA translocation-coupled conformational change may account for additional inhibition on the second insertion reaction. The structures illustrate that Pt-GG disturbs the replicating base pair in the active site, which reduces the catalytic efficiency and fidelity. The *in vivo* relevance of Dpo4-mediated Pt-GG bypass was addressed by a dpo-4 knockout strain of *Sulfolobus solfataricus*, which exhibits enhanced sensitivity to cisplatin and proteomic alterations consistent with genomic stress.

Keywords: cis-platin DNA adducts, Y-family DNA polymerase, Dpo4

*¹ University of Western Ontario,

*² The Ohio State University

*³ University of Nebraska

Horibata, K., Saijo, M.^{*1}, Bay, M. N.^{*1}, Lan, L.^{*2}, Kuraoka, I.^{*1}, Brooks, P. J.^{*3}, Honma, M., Nohmi, T., Yasui, A.^{*2}, Tanaka, K.^{*1}: **Mutant Cockayne syndrome group B protein inhibits repair of DNA topoisomerase I-DNA covalent complex**

Genes to Cells, **16**, 101-114 (2011)

Two UV-sensitive syndrome patients who have mild photosensitivity without detectable somatic abnormalities, lack detectable Cockayne syndrome group B (CSB) protein due to a homozygous null mutation in the CSB gene. In contrast, mutant CSB proteins are produced in CS-B patients with the severe somatic abnormalities of Cockayne syndrome and photosensitivity. It is known that the piggyBac transposable element derived 3 is integrated within the CSB intron 5, and that CSB-piggyBac transposable element derived 3 fusion (CPFP) mRNA is produced by alternative splicing. We found that CPFP or truncated CSB protein derived from CPFP mRNA was stably produced in CS-B patients, and that wild-type CSB, CPFP, and truncated CSB protein interacted with DNA topoisomerase I. We also found that CPFP inhibited repair of a camptothecin-induced topoisomerase I-DNA covalent complex. The inhibition was suppressed by the presence of wild-type CSB, consistent with the autosomal recessive inheritance of Cockayne syndrome. These results suggested that

*¹ 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科

*² 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科

*³ (独) 放射線医学総合研究所

*⁴ (財) 食品農医薬品安全性評価センター

Wong, J. H. Y.^{*1}, Brown, J. A.^{*2}, Suo, Z.^{*2}, Blum, P.^{*3}, Nohmi, T., Ling, H.^{*1}: **Structural insight into dynamic bypass of the major cisplatin-DNA adduct by Y-family polymerase Dpo4**

EMBO J., **29**, 2059-2069 (2010)

Y-family DNA polymerases bypass Pt-GG, the cisplatin-DNA double-base lesion, contributing to the cisplatin resistance in tumour cells. To reveal the mechanism, we determined three structures of the Y-family DNA polymerase, Dpo4, in complex with Pt-GG DNA. The crystallographic snapshots show three stages of lesion bypass: the nucleotide insertions opposite the 3' G (first insertion) and 5' G (second insertion) of Pt-GG, and the primer extension beyond the lesion site. We

reduced repair of a DNA topoisomerase I-DNA covalent complex due to truncated CSB proteins is involved in the pathogenesis of CS-B.

Keywords: Cockayne syndrome, topoisomerase, aging

*¹ 大阪大学大学院生命機能研究科

*² 東北大学加齢医学研究所

*³ National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health

Horibata, K., Ukai, A., Koyama, N., Takagi, A., Kanno, J., Kimoto, T.*, Miura, D.*, Hirose, A., Honma, M.: **Fullerene (C₆₀) is negative in the in vivo *Pig-A* gene mutation assay**

Genes and Environ., **33**, 27-31 (2011)

Carbon nanoparticles, such as carbon nanotubes and fullerene (C₆₀), are potential candidates as leading substances in nanotechnological fields, but little is known about their safety. Here we examined the *in vivo* genotoxicity of fullerene C₆₀ by performing the *Pig-A* gene mutation assay in the peripheral blood of male C57 BL/6 Cr mice. Mice were given single intraperitoneal injection of 3 mg of C₆₀ particles in 0.5 mL suspension containing 0.1% Tween80-saline. As a positive control for *Pig-A* gene mutation assay, mice were given single oral administration of *N*-nitroso-*N*-ethylurea. At 2 and 8 weeks after treatments, we analyzed CD24-negative and -positive red blood cells in peripheral blood and calculated *Pig-A* mutant frequencies. As a result, we detected no significant differences in the mutant frequencies between C₆₀ treated and non-treated mice, indicating that C₆₀ is negative for genotoxicity *in vivo* in the limited target tissues assessed in this study. For the full assessment, we need comprehensive whole body survey on the genotoxicity of C₆₀.

Keywords: carbon nanoparticle, *in vivo* genotoxicity, *Pig-A* gene mutation assay

* 帝人ファーマ (株)

Sassa, A.*, Ohta, T.*, Nohmi, T., Honma, M. and Yasui, M.: **Mutational specificities of brominated DNA adducts catalyzed by human DNA polymerases**

J. Mol. Biol., **406**, 679-686 (2011)

Chronic inflammation is known to lead to an increased risk for the development of cancer. Under inflammatory condition, cellular DNA is damaged by hypobromous

acid, which is generated by myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. The reactive brominating species induced brominated DNA adducts such as 8-bromo-2'-deoxyguanosine (8-Br-dG), 8-bromo-2'-deoxyadenosine (8-Br-dA), and 5-bromo-2'-deoxycytidine (5-Br-dC). These DNA lesions may be implicated in carcinogenesis. In this study, we analyzed the miscoding properties of the brominated DNA adducts generated by human DNA polymerases (pols). Site-specifically modified oligodeoxynucleotides containing a single 8-Br-dG, 8-Br-dA, or 5-Br-dC were used as a template in primer extension reactions catalyzed by human pols α , κ , and η . When 8-Br-dG-modified template was used, pol α primarily incorporated dCMP, the correct base, opposite the lesion, along with a small amount of one-base deletion (4.8%). Pol κ also promoted one-base deletion (14.2%), accompanied by misincorporation of dGMP (9.5%), dAMP (8.0%), and dTMP (6.1%) opposite the lesion. Pol η , on the other hand, readily bypassed the 8-Br-dG lesion in an error-free manner. As for 8-Br-dA and 5-Br-dC, all the pols bypassed the lesions and no miscoding events were observed. These results indicate that only 8-Br-dG, and not 5-Br-dC and 8-Br-dA, is a mutagenic lesion; the miscoding frequency and specificity vary depending on the DNA pol used. Thus, hypobromous acid-induced 8-Br-dG adduct may increase mutagenic potential at the site of inflammation.

Keywords: inflammation, hypobromous acid, mutagenesis

* 東京薬科大学生命科学部

Sassa, A.*, Niimi, N., Fujimoto, H.*, Katafuchi, A., Gruz, P., Yasui, M., Gupta, R. C.*³, Johnson, F.*³, Ohta, T.*¹ and Nohmi, T.: **Phenylalanine 171 is a molecular brake for translesion synthesis across benzo [a] pyrene-guanine adducts by human DNA polymerase kappa**

Mutat. Res., **718**, 10-17 (2011)

Human cells possess multiple specialized DNA polymerases (Pols) that bypass a variety of DNA lesions which otherwise would block chromosome replication. Human polymerase kappa (Pol κ) bypasses benzo [a] pyrene diolepoxide-*N*²-deoxyguanine (BPDE-*N*²-dG) DNA adducts in an almost error-free manner. To better understand the relationship between the structural features in the active site and lesion bypass by Pol κ , we

mutated codons corresponding to amino acids appearing close to the adducts in the active site, and compared bypass efficiencies. Remarkably, the substitution of alanine for phenylalanine 171 (F171), an amino acid conserved between Pol κ and its bacterial counterpart *Escherichia coli* DinB, enhanced the efficiencies of dCMP incorporation opposite (-) and (+)-*trans-anti*-BPDE-*N*²-dG 18-fold. This substitution affected neither the fidelity of TLS nor the efficiency of dCMP incorporation opposite normal guanine. This amino acid change also enhanced the binding affinity of Pol κ to template/primer DNA containing (-)-*trans-anti*-BPDE-*N*²-dG. These results suggest that F171 functions as a molecular brake for TLS across BPDE-*N*²-dG by Pol κ and that the F171A derivative of Pol κ bypasses these DNA lesions more actively than does the wild-type enzyme.

Keywords: translesion DNA synthesis, DNA polymerase kappa, benzo [*a*] pyrene diolepoxide-*N*²-deoxyguanine

*1 東京薬科大学生命科学部

*2 国立感染症研究所放射能管理室

*3 Department of Pharmacological Sciences, Stony Brook University

Hori, M.^{*1}, Yonekura, S.^{*1,2}, Nohmi, T., Gruz, P., Sugiyama, H.^{*3}, Yonei, S.^{*1} and Zhang-Akiyama, Q. M.^{*1}: **Error-prone translesion DNA synthesis by *Escherichia coli* DNA polymerase IV (DinB) on templates containing 1,2-dihydro-2-oxoadenine**

J. Nucleic Acids, **2010**, 807579 (2010)

Escherichia coli DNA polymerase IV (Pol IV) is involved in bypass replication of damaged bases in DNA. Reactive oxygen species (ROS) are generated continuously during normal metabolism and as a result of exogenous stress such as ionizing radiation. ROS induce various kinds of base damage in DNA. It is important to examine whether Pol IV is able to bypass oxidatively damaged bases. In this study, recombinant Pol IV was incubated with oligonucleotides containing thymine glycol (dTg), 5-formyluracil (5-fodU), 5-hydroxymethyluracil (5-hmdU), 7,8-dihydro-8-oxoguanine (8-oxodG) and 1,2-dihydro-2-oxoadenine (2-oxodA). Primer extension assays revealed that Pol IV preferred to insert dATP opposite 5-fodU and 5-hmdU, while it inefficiently inserted nucleotides opposite dTg. Pol IV inserted dCTP and dATP opposite 8-oxodG, while the ability was low. It inserted dCTP more effectively than

dTTP opposite 2-oxodA. Pol IV's ability to bypass these lesions decreased in the order: 2-oxodA > 5-fodU ~ 5-hmdU > 8-oxodG > dTg. The fact that Pol IV preferred to insert dCTP opposite 2-oxodA suggests the mutagenic potential of 2-oxodA leading to A:T→G:C transitions. Hydrogen peroxide caused an ~2-fold increase in A:T→G:C mutations in *E. coli*, while the increase was significantly greater in *E. coli* overexpressing Pol IV. These results indicate that Pol IV may be involved in ROS-enhanced A:T→G:C mutations.

Keywords: translesion DNA synthesis, DinB, oxidative DNA damage

*1 京都大学大学院理学研究科ストレス反応生物学教室

*2 東京大学分子細胞生物学研究所

*3 京都大学大学院理学研究科生物化学教室

Koyama, N.^{*1}, Yasui, M., Oda, Y.^{*2}, Suzuki, S.^{*3}, Satoh, T.^{*3}, Suzuki, T.^{*4}, Matsuda, T.^{*4}, Masuda, S.^{*1}, Kinae, N.^{*1} and Honma, M.: **Genotoxicity of acrylamide *in vitro*: Acrylamide is not metabolically activated in standard *in vitro* systems**

Environ. Mol. Mutagen., **52**, 11-19 (2011)

The recent finding that acrylamide (AA), a genotoxic rodent carcinogen, is formed during the frying or baking of a variety of foods raises human health concerns. AA is known to be metabolized by cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) to glycidamide (GA), which is responsible for AA's *in vivo* genotoxicity and probable carcinogenicity. In *in-vitro* mammalian cell tests, however, AA genotoxicity is not enhanced by rat liver S9 or a human liver microsomal fraction. In an attempt to demonstrate the *in vitro* expression of AA genotoxicity, we employed *Salmonella* strains and human cell lines that overexpress human CYP2E1. In the umu test, however, AA was not genotoxic in the CYP2E1-expressing *Salmonella* strain or its parental strain. Moreover, a transgenic human lymphoblastoid cell line overexpressing CYP2E1 (h2E1 v2) and its parental cell line (AHH-1) both showed equally weak cytotoxic and genotoxic responses to high (>1 mM) AA concentrations. The DNA adduct N7-GA-Gua, which is detected in liver following AA treatment *in vivo*, was not substantially formed in the *in vitro* system. These results indicate that AA was not metabolically activated to GA *in vitro*. Thus, AA is not relevantly genotoxic *in vitro*, although its *in vivo* genotoxicity was clearly demonstrated.

Keywords: acrylamide, glycidamide, genotoxicity

*¹ 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科

*² 近畿大学理工学部

*³ HAB 研究機構附属研究所

*⁴ 京都大学大学院工学研究科

Yatagai, F.^{*1}, Honma, M., Takahashi, A.^{*3}, Omori, K.^{*2}, Suzuki, H.^{*4}, Shimazu, T.^{*4}, Seki, M.^{*5}, Hashizume, T.^{*4}, Ukai, A., Sugawara, K.^{*6}, Abe, T.^{*1}, Dohmae, N.^{*1}, Enomoto, S.^{*1}, Ohnishi, T.^{*3}, Gordon, A.^{*7} and Ishioka, N.^{*2}: **Frozen human cells can record radiation damage accumulated during space flight: mutation induction and radioadaptation**

Radiat. Environ. Biophys., **50**(1), 125-34 (2011)

To estimate the space-radiation effects separately from other space-environmental effects such as microgravity, frozen human lymphoblastoid TK6 cells were sent to the "Kibo" module of the International Space Station (ISS), preserved under frozen condition during the mission and finally recovered to Earth (after a total of 134 days flight, 72 mSv). Biological assays were performed on the cells recovered to Earth. We observed a tendency of increase (2.3-fold) in thymidine kinase deficient (TK(-)) mutations over the ground control. Loss of heterozygosity (LOH) analysis on the mutants also demonstrated a tendency of increase in proportion of the large deletion (beyond the TK locus) events, 6/41 in the in-flight samples and 1/17 in the ground control. Furthermore, in-flight samples exhibited 48% of the ground-control level in TK (-) mutation frequency upon exposure to a subsequent 2 Gy dose of X-rays, suggesting a tendency of radioadaptation when compared with the ground-control samples. The tendency of radioadaptation was also supported by the post-flight assays on DNA double-strand break repair: a 1.8- and 1.7-fold higher efficiency of in-flight samples compared to ground control via non-homologous end-joining and homologous recombination, respectively. These observations suggest that this system can be used as a biodosimeter, because DNA damage generated by space radiation is considered to be accumulated in the cells preserved frozen during the mission. Furthermore, this system is also suggested to be applicable for evaluating various cellular responses to low-dose space radiation, providing a better understanding of biological space-radiation effects as well as estimation of health influences

of future space explores.

Keywords: space-environmental effects, International Space Station (ISS), DNA damage

*¹ (独) 理化学研究所基幹研究所

*² JAXA・ISAS

*³ 奈良県立医科大学医学部

*⁴ (財) 日本宇宙フォーラム

*⁵ エイ・イー・エス (株)

*⁶ 神戸大学バイオシグナル研究センター

*⁷ Baylor College of Medicine

Matsumoto, M., Fujii, S.^{*}, Hirose, A. and Ema, M.: **Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats** *Reprod. Toxicol.*, **29**, 292-297 (2010)

This study evaluated the prenatal developmental toxicity of the pesticide 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol (dinoseb). Pregnant rats were given dinoseb by gavage at 0, 8.0 or 10 mg/kg bw/day on days 6-15 of gestation, or in the diet at 0, 120 or 200 ppm (0, 6.52 or 8.50 mg/kg bw/day) on days 6-16 of gestation, and litters were evaluated on day 20 of gestation. Maternal toxicity was observed as evidenced by significantly decreased body weight gain and reduced food consumption during the administration period in all the dinoseb-treated groups, and two dams died at 10 mg/kg bw/day. Significantly lower fetal weights and delayed skeletal ossification was observed in the dinoseb-treated groups except for the group fed dinoseb at 120 ppm. The teratogenic potential of the gavage dose of dinoseb was confirmed as evidenced by increased incidences of fetuses with external and skeletal malformations at 10 mg/kg bw/day. The incidence of fetuses with microphthalmia was significantly increased at this dose. On the other hand, feeding doses of dinoseb up to 200 ppm did not induce teratogenicity in this study. These data indicate that dinoseb is teratogenic at maternally toxic doses, but the exposure range of dinoseb at which malformations occur seems to be narrow.

Keywords: dinoseb, nitrophenolic herbicide, teratogenicity

* (株) 化合物安全性研究所

Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Dourson, M. L.^{*}, Parker, A.^{*}, Sweeney, L. M.^{*}, Nishikawa, A., Yoshida,

M., Ono, A. and Hirose, A. : **Proposal of new uncertainty factor application to derive tolerable daily intake**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **58**, 237-242 (2010)

We propose new uncertainty factors (UFs) and a new subdivision of default factors in chemical risk assessment using a probabilistic approach based on the latest applicable information. Rounded values of 150 for mice, 100 for hamsters and rats, and 40 for rabbits, monkeys and dogs for inter- and intra-species differences (UF_{AH}) were derived from the probabilistic combination of two log-normal distributions. Further calculation of additional UFs when chronic data (UF_s) or NOAEL (UF_L) are lacking was conducted using available log-normal distribution information. The alternative UF_s and UF_L values of 4 are considered to be appropriate for both cases where data are lacking. The default contributions of inter-species difference (UF_A) and intra-species difference (UF_H) to the UF_{AH} of 100 for hamsters and rats as an example are considered to be 25 and 4, respectively. The UF_A of 25 was subdivided into $25^{0.6}$ (i.e., 7.0) for pharmacokinetics (PK) ($UF_{A,PK}$) and $25^{0.4}$ (i.e., 3.6) for pharmacodynamics (PD) ($UF_{A,PD}$), and the UF_H of 4 was evenly subdivided into $4^{0.5}$ (i.e., 2) ($UF_{H,PK}$ and $UF_{H,PD}$), to account for chemical-specific difference data between humans and laboratory animals for PK and/or PD. These default UFs, which come from actual experimental data, may be more appropriate than previous default UFs to derive tolerable daily intake values.

Keywords: uncertainty factor, probabilistic approach, subdivision of UF

whether differences of the effects to pulmonary toxicity by different amounts of agglomerated MWCNT particle. The MWCNT suspension preparation method with grinding was effective at reducing agglomerates and in increasing uniform dispersion of the fibers. The ground MWCNT induced higher LDH levels and neutrophil ratios in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF). There were no remarkable responses in rats in the non-ground MWCNT group, with the exception of inflammatory responses in the early phase. Some histopathological findings varied between rats given the ground MWCNT and non-ground MWCNT. A major difference was an MWCNT-laden macrophage infiltration site in the lung, which were in the alveolus in the ground MWCNT group, and in the interstitium in non-ground MWCNT group. Accordingly, the preparation method with grinding is considered to be effective at reducing agglomerates and ensuring uniform dispersion of the fibers. These findings lead us to conclude that the amount of agglomerates in the suspension is an important factor affecting the pulmonary toxicity of MWCNT.

Keywords: multi-wall carbon nanotube (MWCNT), lung toxicity, inflammation

* 三菱化学メディエンス (株)

広瀬明彦, 高木篤也, 西村哲治, 津田洋幸^{*1}, 坂本義光^{*2}, 小縣昭夫^{*2}, 中江 大^{*2}, 樋野興夫^{*3}, 菅野純: ナノマテリアルの慢性影響研究の重要性
薬学雑誌, **131**, 195-201 (2011)

Manufactured nanomaterials are the most important substances for the nanotechnology. The nanomaterials possess different physico-chemical properties from bulk materials. The new properties may lead to biologically beneficial effects and/or adverse effects. However, there are no standardized evaluation methods at present. Some domestic research projects and international OECD programs are ongoing, in order to share the health impact information of nanomaterials or to standardize the evaluation methods. From 2005, our institutes have been conducting the research on the establishment of health risk assessment methodology of manufactured nanomaterials. In the course of the research project, we revealed that the nanomaterials were competent to cause chronic effects, by analyzing the intraperitoneal administration studies and carcinogenic promotion studies. These studies suggested that even aggregated

* Toxicology Excellence for Risk Assessment

Wako, K.* , Kotani, Y.* , Hirose, A., Doi, T.* and Hamada, S.* : **Effects of preparation methods for multi-wall carbon nanotube (MWCNT) suspensions on MWCNT induced rat pulmonary toxicity**

J. Toxicol. Sci., **35**, 437-446 (2010)

Since there is a possibility of inhaling the fibers of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) without any agglomeration, it is important that the pulmonary toxicity is evaluated by intratracheal instillation without agglomeration. MWCNT suspended in an artificial lung surfactant (ALS) with or without grinding in an agate mortar was instilled once intratracheally to rats to determine

nanomaterials were crumbled into nano-sized particles inside the body during the long-term, and the particles were transferred to other organs. Also investigations of the toxicokinetic properties of nanomaterials after exposure are important to predict the chronically targeted tissues. The long lasting particles/fibers in the particular tissues may cause chronic adverse effects. Therefore, focusing on the toxicological characterization of chronic effects was considered to be most appropriate approach for establishing the risk assessment methods of nanomaterials.

Keywords: chronic toxicity, multi-wall carbon nanotube (MWCNT), fullerene

*1 名古屋市立大学

*2 東京都健康安全研究センター

*3 順天堂大学

Kobayashi, K.^{*1}, Sakuratani, Y.^{*1}, Abe, T.^{*1}, Yamazaki, K.^{*1}, Nishikawa, S.^{*1}, Yamada, J.^{*1}, Hirose, A., Kamata, E. and Hayashi, M.^{*1,2}: **Influence of coefficient of variation in determining significant difference of quantitative values obtained from 28-day repeated-dose toxicity studies in rats**

J. Toxicol. Sci., **36**, 63-71 (2011)

In order to understand the influence of coefficient of variation (CV) in determining significant difference of quantitative values of 28-day repeated-dose toxicity studies, we examined 59 parameters of 153 studies conducted in accordance with Chemical Substance Control Law in 12 test facilities. Sex difference was observed in 12 parameters and 10 parameters showed large CV in females. The minimum CV was 0.74% for sodium. CV of electrolytes was comparatively small, whereas enzymes had large CV. Large differences in CV were observed for major parameters among 7-8 test facilities. The changes in CV were grossly classified into 11. Our study revealed that a statistical significant difference is usually detected if there is a difference of 7% in mean values between the groups and the groups have a CV of about 7%. A parameter with a CV as high as 30% may be significantly different, if the difference of the mean between the groups is 30%. It would be ideal to use median value to assess the treatment-related effect, rather than mean, when the CV is very high. We recommend using CV of the body weight as a standard to judge the adverse effect level.

Keywords: coefficients of variation, repeated-dose study, quantitative value

*1 (独) 製品評価技術基盤機構

*2 (財) 食品農医薬品安全性評価センター

Hirata-Koizumi, M., Fujii, S.^{*1}, Ono, A., Hirose, A., Imai, T.^{*2}, Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A.: **Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats**

Reprod. Toxicol., **31**, 219-230 (2011)

In a two-generation reproductive toxicity study, male and female rats were given aluminium sulfate (AS) in drinking water at 0, 120, 600 or 3000 ppm. AS reduced water consumption in all treatment groups, and body weight was transiently decreased in the 3000ppm group. In the F1 and F2 pups, preweaning body weight gain was inhibited at 3000 ppm, and the liver and spleen weight was decreased at weaning. At this dose, vaginal opening was slightly delayed. There were no compound-related changes in other reproductive/developmental parameters, including developmental neurobehavioral endpoints. The data indicated that the NOAEL of AS in this two-generation study is 600ppm for parental systemic toxicity and reproductive/developmental toxicity. The total ingested dose of aluminium from drinking water and food (standard rat diet, containing 25-29ppm of aluminium) combined for this 600ppm group was calculated to be 8.06mg Al/kg bw/day.

Keywords: aluminium sulfate, two-generation reproductive toxicity, developmental toxicity

*1 (株) 化合物安全性研究所

*2 (独) 国立がん研究センター研究所

川西 徹：バイオ後続品の開発状況とその評価

ジェネリック研究, **4**, 5-18 (2010)

バイオ後続品について、各極の規制状況および開発状況についてまとめるとともに、評価のあり方、さらには今後の規制上及び評価上の課題についてまとめた。

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

四方田千佳子：ジェネリック医薬品を語るための知識、最近の動向から (2)

PHARMA TEC JAPAN, **26**, 909-913 (2010)

ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げた、イトラコナゾール製剤の現状と球形吸着炭製剤に関して報告された試験結果について概説した。

Keywords: generic drug, itraconazole, spherical charcoal

四方田千佳子：後発医薬品の品質検証はどう行われているのか

月刊薬事, **52**, 1457-1464 (2010)

最近のジェネリック医薬品に関する、品質の懸念払拭のための取り組みを、試験結果を基に概説した。

Keywords: generic drug, quality control

四方田千佳子、柴田寛子：ジェネリック医薬品を語るための知識 (2)

PHARMA TEC JAPAN, **26**, 1861-1867 (2010)

最新のEMAの即放性製剤に対する生物学的同等性試験に関するガイドラインの中から、特殊な製剤に関して記載されている部分を重点に解説すると共に、最近のFDAのドキシルに対するガイドライン案について、リポソーム製剤に対するガイドライン案と比較しながら解説した。

Keywords: EMA, bioequivalence, FDA, liposome

四方田千佳子：ジェネリック医薬品を語るための知識 (3)

PHARMA TEC JAPAN, **27**, 443-449 (2011)

最新のEMAの即放性製剤に対する生物学的同等性試験に関するガイドラインにつき、主に経口固形製剤に関する溶出試験の取り扱い、BCSに基づくBiowaiverの適用状況、治療濃度域の狭い医薬品におけるパラメータの許容範囲の変更、個体間変動の大きな医薬品に対するパラメータの許容範囲の変更等に関して概説した。

Keywords: EMA, bioequivalence, Oral dosage form

四方田千佳子：OD錠の崩壊時間測定器と日局における取り扱いの現状

薬剤学, **71**, 35-38 (2011)

口腔内崩錠の崩壊試験について、最近の市販崩壊試験器の状況や日局における試験の取り扱いについて概説した。

Keywords: Orally disintegrating tablets, Disintegration test, Japanese Pharmacopoeia

伊豆津健一、四方田千佳子、川西 徹：凍結によりリポソームからの脱水と内部の氷晶形成に対するトレハロースの影響

低温生物工学会誌, **56**, 159-162 (2010)

リポソーム医薬品の保存安定性向上を目的として、凍結過程における内部溶液の流出と凍結挙動を熱測定により評価し、膜内外への糖類添加による安定化機構について解説した。

Keywords: liposome, thermal analysis, stabilization

檜山行雄：欧州 (エストニア・タリン市) におけるICH教育研修会を終えて

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 756-768 (2010)

ICHQ8, Q9, Q10IWG (implementation working group: 実践運営部会, Q-IWG) によって開催された2010年6月にエストニアのタリン市における教育研修会の内容を報告した。又、教育研修会をICHが開催するに至った経緯も概説した。

製剤開発 (Q8)、品質リスクマネジメント (Q9) 及び医薬品品質システム (Q10) の導入・実践に関しては注意深く、精密に作業を行っていかねばICHビジョンの実現は難しいという認識がされ、ICHQ-IWGによってQ8, Q9及びQ10の一貫した導入と実践を世界的に行うため研修プログラムが編成され2010年中に欧州、米国、日本で同じプログラムを基に研修会が持たれることとなった。

Keywords: ICH 教育研修会, ICH Q-IWG

檜山行雄：医薬品規制国際調和会議 Q-IWG の活動

PDA Journal of GMP and Validation in Japan, **11** (2), 56-61 (2010)

医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use) における製剤開発 (Q8)、品質リスクマネジメント (Q9)、医薬品品質システム (Q10) の実践・運用 (Implementa-

tion) 専門家会議 (ICH QIWG) の活動内容を解説した。

Keywords: ICH Q-IWG

加藤くみ子：ナノテクノロジーを応用した製剤に関する評価とその課題

薬剤学, **71**, 114-117 (2011)

ナノテクノロジーを応用したドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤等, ナノメディシンの評価とその課題に関わる国際ワークショップが開催された。本稿では, ワークショップにおいて議論されたナノメディシンの品質評価や非臨床評価とその課題について記述した。

Keywords: ナノメディシン, DDS 製剤, 評価

橋井則貴, 伊藤さつき：液体クロマトグラフィー/多段階質量分析による糖タンパク質の構造解析

生化学, **82**, 741-745 (2010)

液体クロマトグラフィー/多段階質量分析による糖タンパク質混合物の部位特異的糖鎖構造解析法, 及び目的とする糖鎖構造をもつ糖タンパク質を網羅的に解析する方法について概説した。

Keywords: 糖タンパク質, 液体クロマトグラフィー, 多段階質量分析

石井明子, 鈴木琢雄, 多田 稔, 川西 徹, 山口照英, 川崎ナナ：抗体医薬品の体内動態制御に関わる受容体：FcRn

日本薬理学会誌, **136**, 280-284 (2010)

抗体医薬品及びFc融合タンパク質医薬品の概略を述べた上で, 抗体医薬品の体内動態制御に関わる受容体FcRnについて, 発見の経緯, 構造と機能, 及び, 抗体医薬品の体内動態との関連に関して, 既承認抗体医薬品のFcRn結合親和性を解析した我々の知見を含めて解説した。

Keywords: 抗体医薬品, 体内動態, FcRn

石井明子, 川崎ナナ：バイオ治験薬の品質安全性確保

ファームテクジャパン, **16**, 69-80 (2010)

治験に用いられるバイオ医薬品候補薬物, すなわちバイオ治験薬について, 知識管理, 科学的理解, ならびにリスクマネジメントをベースとする近年の医薬品の製法開発・品質管理の潮流を踏まえて, その品質・安全性確保について解説した。

Keywords: バイオ治験薬, 品質安全性確保

新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 川崎ナナ：治療用タンパク質の免疫原性 その3

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 726-735 (2010)

治療用タンパク質に対する抗体の測定方法の原理及び特徴, 抗体活性の測定系の構築において特に注意すべき点, IFN- β , エリスロポエチン及びパニツムマブに対して患者で産生が誘導された抗体の測定の現状と問題点について概説した。

Keywords: 免疫原性, 結合アッセイ, 中和抗体のアッセイ

合田幸広, 袴塚高志：一般用漢方処方の見直し

月刊薬事, **51**, 829-833 (2010)

2008年の9月30日に発出された審査管理課長通知「一般用漢方製剤承認基準の制定について」は, 所謂210処方と呼ばれた一般用漢方処方の承認審査内規を全面的に改定するものであるが, 本稿では, 通知発出までの経緯と, 新しい承認基準の特徴について概説した。

Keywords: 一般用漢方処方, 承認基準, 210処方

Kikura-Hanajiri, R., Uchiyama, N., Goda, Y.: Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan

Legal Medicine, **13**, 109-115 (2011)

In recent years, many analogs of narcotics have been widely distributed as easily available psychotropic substances and have become a serious problem in Japan. To counter the spread of these non-controlled substances, the Pharmaceutical Affairs Law in Japan was amended in 2006 to establish a new category, "designated substances", to more strictly control these psychotropic substances. Fifty-one substances have been listed in this category as of December 2010. However, many new analogs have appeared, one after the other. Although the distribution of tryptamine-type designer drugs has decreased since the amendment of the law, the distribution of cathinone derivatives, as well as of phenethylamine-type and piperazine-type designer drugs, has increased. Moreover, non-controlled psychotropic plants have become popular in place of chemical psychotropic substances, which are now subject to stricter controls. Additionally, since 2008, new herbal products containing synthetic cannabinoids (for example, a brand named "Spice") have appeared. Sixteen synthetic cannabinoids, classified into four groups, have been detected in products purchased up to December 2010 via Japanese-based websites. The distribution of products containing the psychoactive

substances described above (so-called “legal highs” in European countries) is a worldwide problem. In this review, we survey current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan, focusing especially on synthetic cannabinoids, cathinone derivatives and psychotropic plants.

Keywords: designer drugs, synthetic cannabinoids, cathinone derivatives

内野 正, 竹澤俊明*: コラーゲンビトリゲル薄膜を用いた皮膚感作性試験法と化粧品への応用

バイオインダストリー, 27, 55-60 (2010)

非水溶性の物質やそれらを含む製剤も評価可能な、コラーゲンビトリゲル薄膜を培養担体とする3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験法とその化粧品安全性評価への応用について解説した。

Keywords: collagen, vitrigel, skin sensitization

* (独) 農業生物資源研究所

杉本直樹, 多田敦子, 末松孝子*, 有福和紀*: 定量NMRを用いた有機化合物の絶対定量法の開発と食品分析の信頼性の確保

FFI ジャーナル, 215, 129-136 (2010)

分子を構成している原子をNMRで定量的に直接観察し、測定対象以外の化合物を上位標準とすることによって、あらゆる化合物の絶対量が簡便且つ正確に測定できる。定量NMRの応用例とその利便性、分析値のSIトレーサビリティの重要性について解説した。

Keywords: quantitative NMR, International System of Units, certified reference material

* 日本電子 (株)

西村哲治: ナノテクノロジーと環境リスク

公衆衛生, 74(4), 305-308 (2010)

工業的に生産され様々な製品に使用されつつあるナノ材料は、従来の化学物質と異なる特性を有することから、これまでのリスク評価で用いられてきた技術や手法だけでは十分に評価できない可能性がある。環境中に放出された後ヒトが曝露する量の評価法さらに環境リスク手法のそれぞれの確立への取り組みの現状と、リスク評価実施における課題について概説した。

Keywords: nano-materials, environmental risk, risk assessment

堤 智昭: アルキルシクロブタノン類を指標にした放射線照射食品の検知法

食品照射, 45(1,2), 39-46 (2010)

放射線照射食品の検知法であるアルキルシクロブタノン法について解説した。平成22年3月30日発出の「放射線照射された食品の検知法について」(食安発第0330)に示されているアルキルシクロブタノン法を試験室に導入する際に実施する性能評価方法について解説した。また、一例として、ヨーロッパ標準規格法(EN1785)の性能評価結果について紹介した。

Keywords: アルキルシクロブタノン類, 放射性照射食品, EN1785

根本 了: 食品中残留農薬公示試験法の進歩

食品衛生学雑誌, 51(6), 349-359 (2010)

食品中残留農薬公示試験法として食品衛生法に基づいて厚生労働省から官報告示される「告示試験法」及び厚生労働省医薬食品局食品安全部長から通知される「通知試験法」の変遷と現状について概説した。また、食品中残留農薬公示試験法の開発の現状と開発のための検討実施要領について解説した。

Keywords: 残留農薬, 公示試験法, 検討実施要領

西川秋佳, 井上 達, 梅村隆志, 井上 薫, 吉田 緑, 関田清司, 石井雄二, 小川久美子, 広瀬明彦, 高木篤也, 堤 智明, 大野泰雄, 渋谷 淳, 高橋美和, 小西良子, 穂山 浩, 菅野 純: 食品安全生物試験関連のトピックス

食品衛生学雑誌, 51(6), 349-443 (2010)

ダイオキシン類の食品からの摂取量を把握するために近年実施されているトータルダイエット調査結果を紹介した。最新の摂取量及び経年変化について述べた。また、諸外国のダイオキシン類摂取量についても紹介した。

Keywords: ダイオキシン類, トータルダイエット調査, 経年変化

渡邊敬浩: Codex 分析・サンプリング法部会(CCMAS)の役割と最近の動向

食品衛生学雑誌, 51(6), J439-J445 (2010)

Codex 分析・サンプリング法部会(CCMAS)の役割として、付託事項に挙げられるCodex法の承認およびそれに関する事項について解説すると共に、分析の信頼性保証に関するガイドライン等について紹介した。また、最近の動向としてその議論に多くの時間が割かれている「不確かさ」について概説した。

Keywords: Codex, CCMAS, measurement uncertainty

河村葉子：器具・容器包装およびおもちゃにおける最近の規格改正

食品衛生学雑誌, **51**, 336-339 (2010)

2000年代に入って器具・容器包装及びおもちゃの規格改正が次々に行われた。器具・容器包装及びおもちゃのフタル酸エステル規格の制定と改正, 2006年のアンチモン・ゲルマニウム, ジブチルスズ化合物, クレゾールリン酸エステル, 塩化ビニル, 揮発性物質など規格試験法の大改正, ポリ乳酸の個別規格の制定, おもちゃにおける鉛の規制強化などとそれらに関連する論文をまとめた。

Keywords: food contact articles, toys, revision of specifications

河村葉子：フタル酸エステル試験法について

食品衛生研究, **61**, 15-21 (2011)

平成22年9月6日厚生労働省告示第336号によりおもちゃのフタル酸エステルの規制が, フタル酸ジ-*n*-ブチル, フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)など6種類に拡大された。これにともない, 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知(食安発0906第4号)により, ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製おもちゃにおける6種類のフタル酸エステル試験法が通知された。そこで, この試験法を紹介するとともに, 試験を行う上での留意点を記述した。

Keywords: phthalates, toys, test method

佐藤恭子：食品中の保存料およびステアロイル乳酸類の分析法

食品衛生研究, **60**, 7-14 (2010)

「ソルビン酸カルシウム」及び「ステアロイル乳酸ナトリウム」が食品添加物に指定され, これらの成分規格及び使用基準が設定された。それに伴い, 平成22年5月28日付け食安基発第0528第3号により, 「食品中の食品添加物分析法」の改正が行われた。ソルビン酸カルシウムの分析法の設定に伴う保存料の分析法の見直しにより改正された「安息香酸及び安息香酸ナトリウム」, 「ソルビン酸及びソルビン酸カリウム(ソルビン酸及びその塩類)」, 「デヒドロ酢酸ナトリウム」, 「パラオキシ安息香酸エステル類」並びに「プロピオン酸及びその塩類」, 及びクロロホルムを用いていた「ステアロイル乳酸カルシウム」の代替法として設定された「ステアロイル乳酸カルシウム及びステアロイル乳酸ナトリウム」の概略を紹介するとともに, 操作上の留意点, 食品中の分析例について紹介した。

Keywords: 食品中の食品添加物分析法, ステアロイル乳酸ナトリウム, ソルビン酸カルシウム

佐藤恭子：食品添加物における最近の動向

食品衛生学雑誌, **51**, 331-335 (2010)

近年, 食品添加物の指定制度のあり方について, 国際的な整合性を図る方向で見直しが行われ, 国際的に安全性評価が確立して広く使用されているものについては, 食品添加物指定に向けて国主導により検討されている。また, 1995年の食品衛生法改正時以降, 特例的に使用が認められた既存添加物については, 順次, 安全性確認が行われている一方で, 2003年5月の食品衛生法改正により, 安全性に問題があると判明した, または既に使用実態のないことが判明した既存添加物については計画的に消除が進められている。さらに, 2007年に第8版が刊行された食品添加物公定書については, おおむね5年ごとに改訂を実施することとされているため, 第9版に向けた検討が開始される等, 食品添加物に関連した最近の話題について概説した。

Keywords: 国際汎用添加物, 既存添加物, 食品添加物公定書

佐藤恭子：コーデックスにおける食品添加物基準の動向

食品衛生学雑誌, **51**, J-435-J-438 (2010)

コーデックス委員会による食品添加物の使用基準は, 当初, 個別食品部会で検討され, 個別食品規格の食品添加物の使用基準として収載されてきたが, 現在, 食品添加物部会(Codex Committee on Food Additives; CCFA)において, すべての食品に対する食品添加物の使用基準を規定する食品添加物一般規格(General Standard for Food Additives; GSFA)の整備が進められている。また, 香料及び加工助剤については, 個別食品規格では食品添加物とともに扱われているが, 食品添加物とは区別されており, CCFAではGSFAとは別に検討されている。2010年3月に開催された第42回CCFA会合の議題も交え, コーデックスにおける食品添加物, 加工助剤及び香料に関する最近の動向について概説した。

Keywords: General Standard for Food Additives(GSFA), 加工助剤, 香料

多田敦子：既存添加物の含有成分分析法の開発に関する研究

食品衛生学雑誌, **51**, J-415-J-417 (2010)

厚生労働省では, 既存添加物の安全性確認と成分規格の設定を進めているが, これまでに既存添加物418品目のうち, 国の成分規格が設定されたのは約1/3にとどまり, 未設定品目の成分規格作成には, その含有成分の確認と分析法の確立が不可欠である。また, 製品の有効性と安全性の確保には正しい基原材料の使用が重要であ

り、それを担保する分析法の検討も必要である。著者はこれまで主に、厚生労働省の既存添加物安全性確認試験の対象品目となった既存添加物のうち、エステル系ガムベースやジャマイカカシヤ抽出物といった成分組成が不明確で詳細な分析法が存在しない品目や基原材料（原料植物種等）が不明確である品目について、成分規格のための指標成分の探索、基原確認およびLC/MS (/ MS), GC/MS等を用いた新たな分析法の開発などを行ってきた。得られた結果は、国による成分規格設定の基礎資料となるものであり、また詳細な成分組成、品目間の判別および基原の確認が可能であることから、国による既存添加物の安全性確認や有効性評価にも利用できる。

Keywords: 既存添加物, 分析法の開発, 基原の確認

山本茂貴：BSEの世界の現状と対策の評価

公衆衛生, 75(1), 23-25 (2011)

BSEは1986年に英国で発生した牛の伝達性海綿状脳症で1990年代になって人へも伝達することから公衆衛生上問題となった。英国からヨーロッパ、北米および日本で発生した。飼料規制と畜場での危険部位の除去により発生が抑えられた。日本では1名の変異型クロイツフェルトヤコブ病が報告されている。

Keywords: Bovine Spongiform Encephalopathy, Variant Creutzfeldt Jakob Disease, Prion

五十君静信：コーデックス委員会で新たに設定された微生物基準に関連する病原微生物の国内における調査・研究動向

食品衛生学雑誌, 51(6), J-432-J-434 (2010)

コーデックスでは、2008年に乳児用調製粉乳 (PIF), 2009年にはフォローアップミルク (FF) の微生物基準が決定した。これらの基準で対象となった病原微生物は、サルモネラとエンテロバクター・サカザキ (2008年から学名変更 *Cronobacter* spp. 本文ではサカザキ菌と略) である。2009年には調理済食品 (Ready-to Eat: RTE) のリステリア・モノサイトゲネスの微生物基準も決定した。これらの決定に前後して、国内では今回新たに設定された微生物基準に関連する病原微生物に関する調査・研究が進められてきた。ここでは、その進行状況と得られた調査・研究成果の概略についてまとめる。

Keywords: codex standards, Microbiological Criteria, pathogenic microbes

五十君静信：サルモネラ食中毒の発生状況とその分析 食品衛生研究, 60(5), 7-12 (2010)

サルモネラ属菌 (サルモネラ) による食中毒は、国内

では代表的な細菌性食中毒であり、しばしば大型の集団食中毒事例も報告されている。最も重要な食中毒起因細菌の一つであることは現在も変わらないが、サルモネラ食中毒は2000年以降、患者数・事件数が明らかに減少している。このようなサルモネラ食中毒の改善の背景について考察してみたい。サルモネラ分離株の細菌学的特徴については、本誌の泉谷博士の原稿で詳しく述べられているので、そちらを参考にさせていただき、本稿では近年減少しているサルモネラ食中毒について分析してみる。

Keywords: *Salmonella*, food-borne diseases, epidemiology

五十君静信：微生物試験法の標準化と国際整合性

月刊フードケミカル, 8, 67-71 (2010)

FAO/WHOやCodex委員会が連携し、食品における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国際的な食品の微生物基準作りが進められている。科学的根拠を基に、微生物の規制や制御を行うという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有害微生物の基準が決められている。微生物基準は、対象となる病原微生物種 (時には毒素)、サンプリングプラン、試験単位そして試験法からなる。用いる試験法は、科学的根拠に基づいた信頼性の高い試験を採用する必要がある。

Keywords: analytical methods, food hygiene, harmonization

五十君静信：自然界の薬剤耐性菌汚染食品衛生の視点から

臨床と微生物, 37(6), 617-622 (2010)

家畜、家禽、養殖魚介類および農産物の生産現場での抗菌剤使用には適切な使用が求められる。不適切な使用は抗菌剤耐性菌を増加させてしまい食品を介した人への耐性菌の拡散を起こしてしまう。あるいは食品中に抗生物質が残留するといった食品衛生上好ましくない結果を招く。耐性菌の増大は、食肉、乳、鶏卵、魚介類、農産物およびその加工食品を介して耐性菌の人への伝播の可能性を増大させる。食品は、地域や国を超えて広く流通していることから、耐性菌を広域に拡散させることとなる。食品と共に人に摂取された耐性菌は、消化過程でそのほとんどが死滅するが、生残した菌が存在し抗生物質治療などにより人の消化管内で選択圧がかかると、急速に増菌する。食中毒起因菌の抗生物質耐性株は食品を介した人への拡散が確認されている。また、抗生物質耐性をコードする遺伝子はプラスミドなど可動性の遺伝子上にコードされていることが多く、非病原菌の耐性株の食品を介した人への拡散についても、耐性に関わる遺伝子

のプールを増大させることになり、病原細菌の耐性獲得の機会を増すと考えられている。

Keywords: antimicrobial-resistance, food hygiene, resistant gene

五十君静信：微生物試験法標準化の動向と国際整合性乳業技術誌，**60**，48-56 (2010)

FAO/WHO やコーデックス委員会が連携し、食品における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国際的な食品の微生物基準作りが進められている。科学的な根拠を基に、微生物の制御を行うという方向性は定まってきた。当該病原微生物のリスク評価の結果から、その微生物をどのように管理すべきかの目標を定め、その目標を達成するためにどのようなレベルで微生物を管理するかを決定する。それにより食品における有害微生物の基準が決められることになる。微生物基準は、具体的には対象となる病原微生物種（時には毒素）、サンプリングプラン、試験単位そして試験法により構成される。このとき用いる試験法は、科学的根拠に基づいた妥当性確認の行われた信頼性の高い試験を採用する必要がある。

Keywords: detection method, harmonization, international standards

春日文子：公衆衛生としての食品衛生に関する最近の動向

ソフト・ドリンク技術資料，**3**，45-52 (2010)

公衆衛生としての食品衛生に関して、微生物学的リスク評価、微生物規格設定を含むリスク評価結果のリスク管理への適用、食品由来疾病の疫学についての国内外の動向を紹介した。

Keywords: リスク評価, リスク管理, 食品由来疾病の疫学

野田 衛：食品中のウイルスの制御に関する国際動向
日本食品微生物学会雑誌，**27**，68-74 (2010)

近年、ノロウイルスによる食中毒の全世界的な多発、二枚貝・生鮮農産物を介した集団 A 型肝炎や豚・野生イノシシの生肉喫食による劇症 E 型肝炎の発生など、食品媒介ウイルス感染症は食の安心・安全を脅かす国際的な脅威となっている。さらに、高病原性鳥インフルエンザ、ニパウイルス感染症などの人畜共通感染症は動物や畜産物からの感染の潜在的な可能性を秘め、人々に大きな不安を与えている。食品媒介ウイルスの多くは食品を介さないヒト-ヒト感染やヒト-環境-ヒト感染も引き起こすことから、食品媒介事例であると正確に特定することは困難な場合が多く、さらに開発途上国ではその

実態はほとんど把握されていない。また、問題となる食品媒介ウイルスや関連する食品の種類は国・地域ごとに大きく異なる。さらに二枚貝やラズベリーなどの輸入食品によるノロウイルス等の集団感染も報告され、輸入食品のウイルス学的安全性も求められてきている。そのような背景のもと、コーデックス委員会食品衛生部会 (CCFH) は「食品中のウイルス制御」に関する衛生実施規範を作成する動きをみせている。本稿では、CCFH の動向を中心に、食品中のウイルス制御について国際的な視野から概説した。

Keywords: foodborne virus, international trend, codex committee

野田 衛：食品媒介性ウイルス感染症の現状と対策
食と健康，**645**，8-18 (2010)

食品媒介性ウイルス感染症について、主に原因となるウイルスの種類、発生状況、臨床症状、予防法を中心に概説した。

Keywords: foodborne virus, norovirus, hepatitis A

野田 衛：ノロウイルスと病院給食-給食スタッフ・食品業者への指導を中心に

感染症対策 ICT ジャーナル，**18**，397-403 (2010)

近年のノロウイルス食中毒は調理従事者からの二次汚染を受けた食品を原因とする事例が多数を占めている。病院給食によるノロウイルス食中毒事例の詳細はあまり把握されていないが、病院給食の多くは加熱調理されているため、その事例の多くは調理従事者等からの二次汚染が多いと推定される。そのため、病院給食施設へのノロウイルスの持ち込みをいかに防止するかがノロウイルス食中毒の予防の鍵になる。本稿では、病院給食施設が置かれている現状とノロウイルス食中毒の予防に必要な組織・体制および予防法の実際等について概説した。

Keywords: norovirus, hospital, food handler

野田 衛, 石井孝司^{*1}, 片山和彦^{*1}, 多田有希^{*1}, 中島一敏^{*1}, 島田智恵^{*1}, 中村奈緒美^{*1}, 岡部信彦^{*1}, 田中 誠^{*2}, 熊谷優子^{*2}: 自治体間における A 型肝炎ウイルスの分子的、疫学的データの共有体制 (V-Nus Net Japan) の構築: その目的と意義

病原微生物検出情報，**31**，289-291 (2010)

食中毒の早期発見と被害の拡大防止を目的として、厚生労働省は自治体間での情報の共有、交換を行うための食中毒支援調査システム (NESFD) の運用を開始した。その中にウイルスによる食中毒の疫学調査に資するために、A 型肝炎ウイルス等の遺伝子の系統樹解析を掲載し、分子疫学データの共有化を図るための V-Nus

Net Japan (Virus Nucleotide Sequence Network of Japan の略) を構築した。その目的と意義について概説した。

Keywords: hepatitis A virus, V-Nus Net Japan, molecular epidemiology

*1 国立感染症研究所

*2 厚生労働省

野田 衛：食品媒介性ウイルス感染症の現状と課題
衛生の友, **41**, 2 (2010)

食品媒介性ウイルス感染症, 特に, ノロウイルス, A 型肝炎ウイルス, E 型肝炎ウイルスの現状と食品衛生上の課題に概説した。

Keywords: foodborne virus, prevention measure

野田 衛, 山本茂貴, 片山和彦^{*1}, 岡 智一郎^{*1}, 山下和予^{*1}, 岡部信彦^{*1}, 斎藤博之^{*2}, 東方美保^{*3}, 三瀬敬治^{*4}, 吉澄志磨^{*5}, 植木 洋^{*6}, 森 功次^{*7}, 林志直^{*7}, 山崎匠子^{*8}, 滝澤剛則^{*9}, 小原真弓^{*9}, 吉田徹也^{*10}, 小林慎一^{*11}, 中田恵子^{*12}, 入谷展弘^{*13}, 三好龍也^{*14}, 阿部勝彦^{*15}, 山下育孝^{*16}, 糸数清正^{*17}, 仁平稔^{*17}, 田中 忍^{*18}, 西川 篤^{*19}, 北堀吉映^{*20}, 三谷亜里子^{*21}, 田中 誠^{*22}, 熊谷優子^{*22}: ノロウイルスの食中毒の調査・検査体制に関する研究の動向

病原微生物検出情報, **31**, 315-316 (2010)

ノロウイルス (NoV) による食中毒の患者数は全食中毒患者の半数程度を占めており, その制御が食品の安心・安全を確保する上で重要な課題となっている。ここでは, 最近の NoV 食中毒の調査・検査体制に関する研究の動向について, 特に, 食品からのウイルス検出法の開発, 食品のウイルス試験法の標準化, NoV の塩基配列データ共有化の試みおよび V-Nus Net Japan (Virus Nucleotide Sequence Network) について概説した。

Keywords: norovirus, methodology, standardization

*1 国立感染症研究所

*2 秋田県健康環境センター

*3 福井県衛生環境研究センター

*4 札幌医科大学・医療人育成センター

*5 北海道立衛生研究所

*6 宮城県保健環境センター

*7 東京都健康安全研究センター

*8 杉並区衛生試験所

*9 富山県衛生研究所

*10 長野県環境保全研究所

*11 愛知県衛生研究所

*12 大阪府立公衆衛生研究所

*13 大阪市立環境科学研究所

*14 堺市衛生研究所

*15 広島市衛生研究所

*16 愛媛県立衛生環境研究所

*17 沖縄県衛生環境研究所

*18 神戸市環境保健研究所

*19 奈良市保健所

*20 奈良県保健環境研究センター

*21 京都府山城北保健所

*22 厚生労働省

小西良子：食品を汚染するカビ毒の現状と対応
生活衛生, **54**(4), 285-597 (2010)

食品の安全性の確保へ人々の関心は年々高まってきており, いままで社会的にあまり問題とならなかった食品汚染物質も話題になるようになってきた。一昨年の輸入米でのカビ毒汚染事件により, アフラトキシンというカビ毒が新聞を賑わせたことも記憶にあたらしい。

カビ毒は, 農産物だけではなく, 汚染した飼料を介して畜産物および加工品にも汚染があることから食品衛生上大きな問題となる。カビ毒は一般的に低分子であり耐熱性なので, 加工品にも残留する。本稿では, 食品汚染カビ毒の現状と対応について, 食品安全委員会が作成した総アフラトキシンおよびデオキシニバレノールおよびニバレノールのリスク評価書を交えながら紹介したいと思います。

Keywords: カビ毒, 食品, 汚染実態

小西良子, 青山幸二^{*1}, 中島正博^{*2}, 田端節子^{*3}, 石黒瑛一^{*4}, 田中敏嗣^{*5}, 法月廣子^{*6}, 伊藤嘉典, 藤田和弘^{*4}, 甲斐茂美^{*7}, 高橋正紀^{*8}, 田中光輝^{*8}, 小木曾基樹^{*4}, 前田 守^{*9}, 杉山圭一, 熊谷 進^{*10}: 5年間の市販流通食品中のオクラトキシン A およびフモニシン実態調査

食品衛生研究, **60**, 40 (2010)

我が国に流通する食品を対象にオクラトキシン A (OTA) およびフモニシン B1, B2, B3 (FMS) 汚染を5年間にわたって実態調査を行った。OTA の汚染が多く検出されたのは, 小麦, パスタ, オートミール, ライ麦, そば粉およびそば, レーズン, ワイン, ビール, コーヒー豆, コーヒー製品, チョコレート, ココア, コリアンダーシードであった。FMS では, 缶コーン, ポップコーン, コーングリッツ, コーンフレーク, コーンスナック, コーンスナック, ビール, 大豆, ミレット, アスパラガスに検出された。

Keywords: 市販流通食品, オクラトキシン A, フモニ

シン

- *1 (独) 農林水産消費安全技術センター
 *2 名古屋市衛生研究所
 *3 東京都健康安全研究センター
 *4 (財) 日本食品分析センター
 *5 神戸市環境保健研究所
 *6 (財) 日本穀物検定協会
 *7 神奈川県衛生研究所
 *8 (社) 全日本検数協会
 *9 (財) 日本冷凍食品検査協会
 *10 東京大学大学院

鎌田洋一：フラット化する世界における食品安全
 食品衛生研究, **60**, 35 (2010)

インターネットやモバイルパソコンの普及などにより、世界の垣根がなくなり、フラット化している、分子生物学的な検査法も普及しているにもかかわらず、従前に比べて食中毒の試験調査が難しくなり、アメリカCDCにおける対応もより高度なものが要求される、新規の食品への対応、潜在的な流行への検査法やコミュニケーション手段の確立が望まれる、CDCと他機関との相互関係も強化する必要がある。

Keywords: 世界の食品安全, 新型食中毒, 新技術, 調査研究ネットワーク

鎌田洋一, 大西貴弘, 宮原美知子, 工藤由起子, 小沼博隆*¹, 高鳥浩介*², 尾上洋一*³, 小西良子: 日本における市販食品を対象とした食中毒細菌についての11年間の汚染実態調査
 食品衛生研究, **60**, 35 (2010)

我が国における各種市販食品の食中毒細菌汚染状況を1998年から2008年にわたって調査し、その傾向をまとめた。11,475件の食肉および畜産食品, 15,326件の野菜・果実, 1,276件の生カキを調査した。大腸菌は比較的高率に野菜スプラウト, ハーブ, 生カキを汚染していた。また大腸菌はすべての種類の食肉を汚染していた。食肉加工の過程を経ることに大腸菌の汚染率は増加した。鶏肉の汚染が高かった。腸管出血性大腸菌は生肉, 加工食肉から検出されたが頻度は低かった。サルモネラは鶏肉関係から高率に検出された。また、野菜類からも検出された。検出されたサルモネラの血清型にはInfantisが多く認められた。赤痢菌を生カキについて調査したが、まったく検出されなかった。11年間の継続調査から、加工および生食用の鶏肉, 生食用の牛肉・豚肉の食中毒リスクが高いこと、加工工程が食中毒細菌の汚染や増殖の要因の一つとなっていることが示唆された。

Keywords: 市販食品, 日本の食中毒細菌汚染, 継続調査, 食肉, 加工工程

- *1 東海大学
 *2 NPO 法人カビ相談センター
 *3 華学園栄養専門学校

小西良子: 米国マイコトキシン公定法の概説とUHPLCおよび蛍光検出器を用いた新規のアフラトキシンの高感度迅速なレファレンス法の開発
 食品衛生研究, **60**, 39 (2010)

USDA-GIPSAのいままでのアフラトキシンのレファレンス法は固相抽出で前処理を行いHPLCおよび蛍光検出器での分析法であったが、新しくとうもろこしのアフラトキシンのレフェレンス法としたのは、アフィニティーカラムで前処理を行い、超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)で分析し蛍光検出器で検出する方法である。この方法はアフラトキシンB1, B2, G1, G2を3分間で分離するものである。検出限界は、通常アフラトキシンB1およびG1の感度を上げるために使用するポストカラムを用いることなく、アフラトキシンB1で0.1ppb, 総アフラトキシンで0.4ppbであった。回収率は100%近く、精密度(RSD)は5%以下であった。

Keywords: UJNR, UHPLC, アフラトキシン, 高感度迅速なレファレンス法

高橋元秀*, 鎌田洋一: [食中毒における毒素産生細菌とその毒素6] ボツリヌス菌と神経毒素
 食品衛生研究, **60**, 7-14 (2010)

ボツリヌス食中毒を起こす細菌であるボツリヌス菌の性状が多岐にわたる事、ボツリヌス菌の毒素産生性が複雑である事、ボツリヌス菌が環境ならびに食品中に広く分布し、食中毒リスクがあることを解説した。毒素による中毒発生病機、同菌および毒素の検査法、ならびに乳児ボツリヌス症の発生状況について解説した。

Keywords: ボツリヌス, 毒素, 検査法

* 国立感染症研究所

渡辺麻衣子, 小西良子: 室内環境を汚染するマイコトキシン産生菌とマイコトキシン
 空気清浄, **48**, 24-29 (2011)

これまで室内空気環境のカビ汚染がもたらすヒトへの健康被害は、カビを吸引することによる感染症やアレルギーが主であると考えられてきた。しかし近年、健康被害が起こった住環境や労働環境から分離されたカビの中に、マイコトキシンを産生する菌種が含まれることを報

告した研究が急増し、室内環境を汚染するマイコトキシンへ大きな関心が寄せられている。室内の空気やハウスダストからマイコトキシンが検出されたとの報告も複数ある。しかし、室内環境中のマイコトキシンの吸入による有害性には未知の点が多く、マイコトキシン自体の吸入によるヒトへの有害性について検討することは非常に重要である。本稿では、室内環境を汚染するマイコトキシンがどのようなヒトへの健康危害を引き起こす可能性があるのかについての情報を提供する。本稿で扱ったマイコトキシン産生菌/マイコトキシンは(1)*Stachybotrys chartarum*/大環状トリコテセン類；(2)*Aspergillus fumigatus*/グリオトキシン；(3)*Aspergillus versicolor*/ステリグマトシスチン；(4)*Chaetomium globosum*/ケトグロボシン；(5)*Fusarium solani*/シクロスポリン；(6)*Fusarium spp.*/T-2トキシンである。

Keywords: 室内環境, カビ汚染, マイコトキシン

奥田晴宏, 川崎ナナ, 内田恵理子, 山本美智子^{*1}, 宮田直樹^{*2}: **ステムを知られば薬がわかる 最終回**
PHARM TECH JAPAN, **26**, 1927-1936 (2010)

2009年に新たに記載されたステム「-ciguat」, 「-gliptin」, 「-mapimod」, 「-rolimus」, 「-mulin」, 「-nabant」, 「-pris-」, 「-tril/-trilat」, 「-viroc」, 「-enicokin」, 「-tridecacog」を紹介するとともに、2009年に行われたモノクローナル抗体を示すステム「-mab」のサブステムの変更を紹介した。

Keywords: INN, JAN, stem

^{*1} (独) 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 名古屋市立大学大学院薬学研究所

最上 (西 卷) 知子: **HDL 産生トランスポーター ABCA1の肝での二重転写制御機構**

生化学, **82**, 852-856 (2010)

血中HDLの大部分を産生する肝のABCA1が、二重プロモーターにより肝独自のコレステロール応答性転写制御を受けるメカニズムの発見について解説した。

Keywords: ABCA1, HDL, SREBP-2

佐井君江, 奥田晴宏: **抗がん剤の副作用予測と個別化医療への応用**

ファームステージ, **10**, 1-3 (2010)

近年の抗がん剤の副作用低減を目指したファーマコゲノミクス研究の進展と、遺伝子診断に基づく個別化医療への応用、ならびに多くの医薬品の個別化医療の普及に向けて今後取り組むべき課題について概説した。

Keywords: pharmacogenomics, personalized, medicine, anticancer drug

中村亮介: **アレルギー試験法**

ぶんせき, **10**, 506-509 (2010)

食物アレルギー患者の大半は乳幼児で、乳児の10人に1人は何らかの食物アレルギーを持っているといわれている。患者の多くは加齢とともに寛解するため、治療の基本はアレルゲン除去療法となるが、そのために重要なことはアレルギー試験の信頼性である。本稿では、各種アレルギー試験法の原理および特徴について述べるとともに、この分野における最近の知見を紹介した。

Keywords: allergy test, IgE, mast cell

穂山 浩, 橋田和美*: **新しい遺伝子組換え食品の検知技術について**

FFI ジャーナル, **215**, 154-161 (2010)

バイオテクノロジー応用技術の安全性に関し消費者の関心が高まり、その安全性確保が強く求められ、国際的な基準作りが進められている。現在、我が国では食品衛生法により、GM食品の安全性審査が義務付けられている。従って食用及び非食用を問わず、未承認の遺伝子組換え体の食品への混入は未然に防ぐことが求められている。一方で安全性審査が終了したGM食品に関しては、「遺伝子組換え食品」あるいは「不分別遺伝子組換え食品」の表示が義務付けられている。そのため書類等により証明されている場合でも、表示の妥当性を科学的に検証するためには5%を定量する必要がある。しかし、掛け合わせGMトウモロコシが混入した場合、多重測定が起こり、真値が得られないことが問題になってきた。これらのGM食品の行政規制上の諸問題に対応すべく検知法が開発されている。本論では最新の動向も踏まえて新たなGM食品の検知法について紹介した。

Keywords: 遺伝子組換え食品, 検知法

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

穂山 浩, 安達玲子, 手島玲子: **アレルゲン解析と検知法**

ぶんせき, **8**, 397-404 (2010)

食物アレルギーを誘発する物質(アレルゲン)は、ほとんどが食品中に含まれるタンパク質である。食物アレルギーの症状は、重篤な場合には舐める程度でも引き起こされることから、表示による情報提供の必要性が高まり、2004年4月よりアレルギー誘発物質を含む食品の表示が本格的に義務付けられている。現在では、我が国の発症数と発症の重篤度から判断して、省令で定める7品目(卵, 牛乳, 小麦, そば, 落花生, えび, かに)については特定原材料と呼び、アレルギー危害回避の目的で、全ての流通段階での表示を義務付け、通知で定める

特定原材料に準ずる18品目（あわび、いか、いくら、オレンジ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、キウイフルーツ、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン）については表示を推奨した。本進歩総説では、上記特定原材料を中心に主要アレルゲン解析と検知法について紹介した。なお、本進歩総説は、主に2000年以降最近の文献をもとに記述したが、このテーマに関する総説は本誌では初めてであることから、必要に応じてそれ以前の文献も記載した。

Keywords: 食物アレルゲン, 特定原材料

穂山 浩：未承認遺伝子組換え食品の検査法

食品衛生研究, **60**, 15-24 (2010)

遺伝子組換え (GM) 食品の安全性に関し消費者の関心が高まり、その安全性確保が強く求められ、国際的な基準作りが進められた。近年では GM 食品の開発や実用化は、アメリカ、カナダ、中国を中心に世界各国で急速に広がっている。多種多様な GM 植物・生物が各国で開発されている現状では、意図せずに未審査の GM 植物・生物が食品として国内に流入、流通する恐れがある。従って未承認の GM 食品への混入は未然に防ぐことが求められている。これに関連し、医薬食品局食品安全部長通知として「組換え DNA 技術応用食品の検査方法について」(2001年3月27日食発第110号：2008年6月18日最新改正)で GM 食品の検査方法を定めた。緊急性の高い未承認 GM 食品の検査法は、医薬食品局食品安全部監視安全課長通知で示されてきた。本稿では2008年以降に新しく通知された未承認 GM 食品の検査法を中心に紹介した。

Keywords: 遺伝子組換え食品, 検査法, 未承認

穂山 浩, 橘田和美*：遺伝子組換え食品の検知と表示制度の動向と今後の課題

食品衛生学雑誌, **51**, 383-392 (2010)

遺伝子組換え作物 (GM 作物) 及びそれを用いた加工食品を、総称して遺伝子組換え食品 (GM 食品) という。GM 食品の安全性に関し消費者の関心が高まり、その安全性確保が強く求められ、国際的な基準作りが進められた。近年では GM 食品の開発や実用化は、アメリカ、カナダ、中国を中心に世界各国で急速に広がっている。食用及び非食用を問わず、未承認の遺伝子組換え体の食品への混入は未然に防ぐことが求められている。一方、安全性審査が終了した GM 食品に関しては、「遺伝子組換え食品」あるいは「不分別遺伝子組換え食品」の表示が義務付けられている。そのため書類等により証明されている場合でも、表示の妥当性を科学的に検証するためには5%を定量する必要がある。これらの GM 食

品の行政規制上の諸問題に対応すべく検知法が開発され行政対応されている。本論では我が国の GM 食品の表示制度と最新の動向も踏まえ GM 食品の検知法について紹介した。

Keywords: 遺伝子組換え食品, 検知法, ポリメラーゼ連鎖反応

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

穂山 浩：未承認遺伝子組換え食品およびアレルギー誘発物質の検知法の開発と評価に関する研究

食品衛生学雑誌, **51**, J-411-J-414 (2010)

世界各国で、種々の遺伝子組換え (GM) 食品が急速に開発される中、未承認 GM 食品の混入事故の緊急対応として検査法の開発が求められてきた。2001年の安全性審査義務化に伴い、行政的に監視するための検査法が必要になった。そのため行政の緊急の依頼に応じて、検査法を開発した。未承認 GM 食品の検査法は、厚生労働省医薬食品局食品安全部から通知され、水際で流通を阻止するために使用されている。

厚生労働省は、原因物質別の発症数及び重篤度に関する調査結果を基に、卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かきの7品目を省令により特定原材料と定め、全ての流通段階での表示を義務付けた。また、通知で定める特定原材料に準ずる18品目については表示を推奨した。平成14年11月には、特定原材料の表示を監視する目的で、医薬局食品保健部長通知「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」(食発第1106001号)として、特定原材料5品目の検査法が定められた。この検査法も国が定めた標準法としては、世界で初めての試みであり、ELISA 法による測定値と製造記録の確認、またウエスタンブロット法と PCR 法により確認検査を行うことにより、表示の監視を行うシステムである。

Keywords: 遺伝子組換え食品, 検知法, コメ

穂山 浩：食物アレルゲン解析の進歩

小児科診療, **63**, 2423-2432 (2010)

食物アレルギーに関しては、乳児および小児の際に発症し、小児の間で寛解するのが一般的であったが、近年では成人においても寛解せず、継続して症状を有する患者数が増加している傾向が明らかとなっている。わが国において表示による情報提供の必要性が高まり、世界に先駆けて2002年4月よりアレルギー誘発物質を含む食品の表示が本格的に義務付けられている。このような食物アレルギーに関する表示義務化が進むとともに、食物アレルゲンの解析及びその検知法に関する研究が活発に行われるようになった。本稿では、特定原材料等の主要ア

レルゲン解析を中心に紹介した。

Keywords: 食物アレルギー, 卵, 牛乳

安達玲子: **アレルギー物質を含む食品の検査法**

食品衛生学雑誌, **51**, J-359-J-361 (2010)

わが国のアレルギー物質を含む表示制度は平成13年にスタートした。その際、原因物質別の発症数及び重篤度に関する調査結果を基に、卵、牛乳、小麦、そば、落花生の5品目が特定原材料に指定され、全ての流通段階での表示が義務付けられた。また、20品目が特定原材料に準ずるものに指定され、表示が推奨された。平成20年度にはえびとかにが新たに特定原材料に追加されるという大きな改正が行われた。わが国のアレルギー物質を含む食品の検査制度、えび・かにが特定原材料となった経緯、及び新たに開発されたえび・かにの検査法について概説した。

Keywords: food allergy, labeling, detection methods

手島玲子, 中村亮介: **食品中のアレルギーの予測**

食品衛生学雑誌, **52**, 1-9 (2011)

アレルギー研究の歴史、食品中のアレルギーの種類(植物由来食品アレルギー、動物由来食品アレルギー、その他のアレルギー)につき概説し、次いで、遺伝子組換え食品などの新しい食品や、従来、食経験の少ない食品中のアレルギー物質の予測に重要となるバイオインフォマティック手法等を用いるタンパク質のアレルギー性の予測に関する最近の動向を紹介し、今後の展望についても概観した。

Keywords: food allergy, prediction, bioinformatics

手島玲子: **非組換え植物の生物学的変化の評価とOmics技法の活用に関して**

イルシー ILSI Japan, **104**, 4-8 (2011)

2009年11月16日~17日にパリでILSI-HESI (PATC (タンパク質のアレルギー性に関する技術部会 (Protein Allergenicity Technical Committee)) 主催で、“非組換え植物の生物学的変化の評価にOmics技法をどのようにとり入れるか”という表題のシンポジウムが開かれた。そのシンポジウムの内容を紹介するとともに、私共が行っているコメの2D-DIGE (Two-dimensional different gel electrophoresis, 2次元蛍光電気泳動法)を用いて品種間の差をみる方法について、10種のコメ品種を用いて解析した結果を紹介した。

Keywords: Omics, 2D-DIGE, rice

天沼喜美子, 森川 馨: **海外規制機関の向精神薬に関する安全性情報**

医薬ジャーナル, **47**, 131-138 (2011)

海外規制機関から最近発信された抗うつ薬、抗てんかん薬、抗精神病薬に関する安全性情報について、根拠となったエビデンスを概説した。

Keywords: 向精神薬, 医薬品安全性

太田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: **カナダにおける医薬品安全対策と医療データベース(1)—保健省の取り組みと州のデータベース**

医学のあゆみ, **235**, 1143-1148 (2010)

カナダにおいて医薬品の安全対策を担っているカナダ保健省の医薬品安全性監視プログラム「Canada Vigilance」および医薬品安全性情報の提供サイト「MedEffect」について紹介した。また、国民皆保険のカナダで各州に整備されている代表的な医療データベースについてまとめた。

Keywords: Canada Vigilance, MedEffect, administrative database

太田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: **カナダにおける医薬品安全対策と医療データベース(2)—安全性研究へのデータベースの活用**

医学のあゆみ, **235**, 1229-1233 (2010)

カナダ・オンタリオ州の各種医療データベースに関する概要をまとめ、これらデータベースが医薬品安全性研究に応用された事例について紹介した。

Keywords: オンタリオ州データベース, 医薬品安全性, 疫学研究

窪田邦宏, 天沼 宏, 森川 馨: **2008-09年に米国で発生した生鮮野菜および発芽野菜に起因する2件のSalmonella Saintpaul大規模アウトブレイク**

食品衛生研究, **60**(5), 19-29 (2010)

2008年にハラペーニョ唐辛子・セラーノ唐辛子をはじめとする生鮮野菜により約1,400人、2009年にアルファルファにより235人の患者が発生した、米国における2件のSalmonella Saintpaul大規模アウトブレイクの経緯について解説した。

Keywords: Salmonella Saintpaul, 野菜, 米国

窪田邦宏, 天沼 宏, 田邊思帆里, 森川 馨: **“そのまま喫食可能な(Ready-To-Eat)”食肉製品によるListeria monocytogenesアウトブレイク(カナダ, 2008年)**

食品衛生研究, **61**(1), 23-29 (2011)

2008年にカナダにおいて23人が死亡する大規模リストリアアウトブレイクが発生した経緯と、その後のカナダ

政府の対策について解説した。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Ready-To-Eat 食肉製品, カナダ

畝山智香子: **食品中化学物質のリスクについて**

アミノ酸研究, 4(1), 9-13 (2010)

食品安全リスク分析について, 食品中化学物質の場合を例に解説した。食品中に含まれる化学物質には残留農薬や食品添加物のような許認可制により安全管理がなされているものから, 食品成分そのもののようにほとんど定量も規制もないものまで多様であり, それらを包括的に同一の指標で評価することで食品の安全性を全体的に見ることができる。

Keywords: food safety risk analysis, chemical hazard, risk ranking

畝山智香子: **子育て中の母親といわゆる健康食品や食情報**

健康食品管理士認定協会会報, 5(4), 26-31 (2010)

食の安全について最も過敏な集団が小さな子どもを持つ母親であろう。それゆえに多くの間違った情報に振り回されて必要のない心配や散財をさせられているのもまた母親達で, 巷に出回る健康情報についての注意点を述べた。

Keywords: 健康食品, 母親

畝山智香子: **食品の安全性とリスクをめぐる一考察**

健康食品管理士認定協会会報, 5(3), 23-29 (2010)

食品の安全性確保にはリスク分析という手法が用いられているが, ここではそれを簡単に紹介した上で, 日本において最も問題が多そうなりリスクコミュニケーションについての現状を解説し, 健康食品管理士に期待される役割について述べた。

Keywords: リスク分析, 食の安全

畝山智香子: **食品のリスクをレギュラトリーサイエンスから考える**

臨床薬理, 41(4), 141-145 (2010)

レギュラトリーサイエンスの一分野としての食品安全リスク分析について解説した。

Keywords: food safety risk analysis, regulatory science, risk ranking

畝山智香子: **食品中化学物質のリスクについて**

食品衛生学雑誌, 51(4), J296-J299 (2010)

シンポジウム「食の安全・安心とリスク」における発表内容の要約である。食品由来のリスクの大きさをど

う評価しているのか, 主に暴露マージンと DALY について解説し, それらから導かれる食全体のリスクについて説明した。

Keywords: food safety risk analysis, chemical hazard, risk ranking

畝山智香子: **食品の安全性確保のためにリスク分析の活用を**

月刊フードリサーチ, 661, 39-41 (2010)

食品製造業者が新たな製品を開発する際に知っておくべきこととしてのリスク分析の手法について解説した。自社製品のリスクを事前に評価しそれに対応しておくことがこれからの企業には求められる。

Keywords: food safety risk analysis, chemical hazard, risk management

Morita, T., MacGregor, J. T.*¹ and Hayashi, M.*²: **Micronucleus assays in rodent tissues other than bone marrow**

Mutagenesis, 26, 223-230 (2011)

骨髄以外の臓器・組織を用いた齧歯類小核試験の現状および問題点, ならびに展望を概説した。

Keywords: rodent, micronucleus assay, tissue

*¹ Toxicology Consulting Services

*² Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

Saito, Y.: **Pharmacogenomic research for avoiding adverse reactions by anti-cancer drugs**

Yakugaku Zasshi, 131, 239-246 (2011)

Anti-cancer drugs have relatively low effective rates and high frequencies of adverse reactions, occasionally leading to cessation of their treatments. Use of pharmacogenomic (PGx) information could be able to select the patients with high-response and less-adverse reactions, resulting in increase of patients' QOL and proper use of drugs. We have been collaborating with National Cancer Center for PGx analysis of anti-cancer drugs including irinotecan and gemcitabine in Japanese cancer patients. Irinotecan, now used for treatments of many cancers, is metabolically activated to SN-38 and then inactivated to SN-38 glucuronide by a UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1. In the *UGT1A1* gene, two representative genetic polymorphisms, *28 and *6, were detected at 0.138 and 0.167, respectively in 177 Japanese cancer patients. When the patients were homozygotes of *28 or

*6, or compound heterozygotes of them, statistically significant decreases were observed in the SN-38 glucuronidation activity and increases in the rate of severe neutropenia, compared to those in the patients without *28 or *6. Our results and papers were cited in the Japanese package inserts of irinotecan. Gemcitabine was inactivated by cytidine deaminase (CDA) into 2'-2'-difluorodeoxyuridine. A CDA polymorphism 208 G>A (Ala 70 Thr) was detected at 0.037 frequency in 256 Japanese cancer patients and associated with reduced gemcitabine clearance as well as increased frequency of severe neutropenia. In the 4 patients suffered from very severe bone marrow toxicities, 3 patients were homozygous CDA *3, suggesting that this polymorphism is exquisite for predicting severe adverse reactions by gemcitabine in Japanese.

Keywords: gemcitabine, irinotecan, pharmacogenomics

頭金正博: 東アジア民族での PK プロファイルにおける類似性と差異

臨床医薬, 26, 689-700 (2010)

東アジア民族を対象にした臨床薬物動態試験での結果を比較し, 民族間での類似性と差異について考察した.

Keywords: pharmacokinetics, ethnic difference, East Asian

鹿庭なほ子: 重症薬疹の発症と関連するバイオマーカーの探索研究

Yakugaku Zasshi, 131, 255-261 (2011)

Most of adverse drug reactions (ADRs) occur as an extension of pharmacological effects. They occur dependently on their blood concentrations and can be potentially reduced by controlling their dose. On the other hand, ADRs categorized as Type B usually occur irrelevantly to their pharmacological effects at different organs from their target, and are often life-threatening and unpredictable. The incidences of Type B ADRs are very low. Severe cutaneous adverse reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are delayed allergic reactions in which T-cells are involved and categorized as Type B ADRs. Recent progress of pharmacogenomic studies has revealed that particular types of human leukocyte antigen (HLA) class I antigens have strong associations with severe cutaneous adverse reactions and that the associations are specific to causative drugs, phenotypes of adverse reactions and ethnic groups. We established

a research group in 2006 with professionals of pharmacogenomics, dermatologists, ophthalmologists and psychiatrists to explore genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients. To date, we have collected more than 100 Japanese SJS/TEN patients through participating institutes and a case-collecting system covering all over Japan constructed by us. No carriers of HLA-B*1502 which was reported to have extremely strong association with carbamazepine-induced SJS/TEN in Han Chinese and south Asians, although a moderate association between allopurinol-induced SJS/TEN and HLA-B*5801 detected in Han Chinese was observed.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, human leukocyte antigen (HLA) -B

平林容子: 安全性に関するトピックスの動向 S6 (R1): バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41(10), 792-799 (2010)

ICH セントルイス会議で step 2 に到達したバイオ医薬品の安全性試験に関するガイドライン (S6) の補遺 (S6 (R1)) について, S6 の見直しの経緯ならびに S6 (R1) における改定点の概略を解説した (第21回 ICH 即時報告会 (平成21年11月25日) の講演記録).

Keywords: ICH-S6, biotechnology-derived product, guideline

平林容子: S6 (R1): バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 42(3), 233-240 (2011)

ICH 福岡会議で最終合意直前まで到達したバイオ医薬品の安全性試験に関するガイドラインの補遺 (S6 (R1)) について, step 2 文書に対して収集したパブリックコメントのまとめと, これらを折り込んだ S6 (R1) の最終案の概略を解説した (第22回 ICH 即時報告会 (平成22年7月15日) の講演記録).

Keywords: ICH-S6, biotechnology-derived product, guideline

菅野 純: 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品 (エコナ) の毒性学的な考え方について

臨床栄養, 118(2), 177-183 (2011)

エコナ問題は, 食品そのもの, 食品中の混入物, 及び発がん物質をどう評価するか, などの複数の問題からなっている. 長年に亘って食されてきた食品には「食経

験」があるとされ、この経験によって安全性が担保されていると考える。問題は、新開発食品（サプリメント、健康食品を含む）である。従来、その原料に「食経験」があれば安全との考えから、食品と同じく毒性を評価する法体系外に置かれてきた。DAG油（エコナ）は、食用油の微量成分を大量合成し、それを主成分としたもので、食経験がない（なかった）と考えるのが妥当である。

Keywords: エコナ, ジアシルグリセロール, 評価

菅野 純: **Percellome トキシコゲノミクスの進捗**

医学のあゆみ, **236**(12), 1125-1126 (2011)

様々な物質が身体に取り込まれた際に生じる可能性のある毒性（有害性）を予測し、それらの使用に際しての被害を未然に防ぐのが毒性学の役割であるとの考えに立脚し、身の回りにあり、体の中に入ってくるすべての「もの」について、どの様な場合に（胎児・新生児・小児など、吸い込む・飲み込むなど）、どの位の量で、どの様な症状が現れるか（急性毒性、慢性毒性（発がんを含む）、遅発性毒性など）について研究を継続している。更に、マイクロアレイのクロスハイブリダイゼーションを修正するアルゴリズムの開発を終え、その実装準備中である。また、遺伝子ネットワークと毒性の動的な因果関係を導き出すインフォマティクスの構築研究や Percellome データの統合的提示方法の開発にも本格的に取り組んでいる。

Keywords: Percellome トキシコゲノミクス, アルゴリズム, インフォマティクス

佐藤 薫: **Ephrin/Eph 受容体シグナルを介した neuron-glia communication**

日本薬理学会誌, **137**, 53 (2011)

中枢神経系のシナプス機能において neuron-glia communication が重要であることがわかってきている。最近、spine の形態調節や安定化、シナプス可塑性に Ephrin/Eph 受容体シグナルを介した neuron-glia communication が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。

Keywords: グリア, シナプス, ephrin-Eph 受容体シグナル

Kojima, H.: **Commentary to the Discussion on Topics 3, "In Vitro Test Approaches with Better Predictivity" at the 5 th International Workshop on Genotoxicity Testing**

Genes and Environment, **32**(2), 40-42(2010)

At the 5 th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) held on August 17-19, 2009 at Biozen-

trum of the University of Basel, Basel, Switzerland prior to the 2009 International Conference on Environmental Mutagens (ICEM), Florence, Italy. In this workshop, appropriate 180 participants from government, industry and academia mainly in the USA, EU, Canada and Japan discussed some issues concerning the following six topics, i.e. 1) suitable top concentration for tests with mammalian cells, 1a) an in vitro chromosome aberration /micronucleus subgroup and 1b) a mammalian cell gene mutation subgroup, 2) photogenotoxicity testing requirements, 3) in vitro test approaches with better predictivity, 4) Improvement of in vivo genotoxicity assessment-the link to standard toxicity testing, 5) Use of historical control data for the interpretation of positive results and 6) Suitable follow-up risk assessment testing for in vivo positive results.

In these topics, I invited at the group on the topics 3 "In Vitro Test Approaches with Better Predictivity" with Dr. Toshio Kasamatsu (Kao Co.) and we discussed to resolve the following background using new test methods through the medium of seven presentations in this group. In sharp contrast with other groups, a new subgroup (led by Stefan Pfuhler, Procter & Gamble: P&G) convened to develop consensus recommendations for choice of better test systems to improve the predictivity of in vitro tests.

Keywords: genotoxicity, IWGT, in vitro

Kojima, H.: **3Rs Activities in Japan**

AXLR8 Alternative Testing strategies, Progress report, 2010, 266 (2010)

The Act on Welfare and Management of Animal revised in 2005. Since then, it has become widely used to use alternative methods to gain as much as possible and serve animals, proper animal due to reducing the number of animals that are available to users as possible shall be considered to use in the extent of the use of scientific purposes. Though Japan's 3Rs expansion is slower compared with western countries, it is making progress steadily.

This year, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) created the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) at the National Institute of Health Sciences (NIHS). Many Japanese colleagues have supported JaCVAM activities by performing validation str the safety evaluation of chemical substance in Japan and established guidelines

for new alternative experimental methods through international collaboration for 4 years. Many Japanese colleagues have supported JaCVAM activities by performing validation studies, independent scientific peer reviews and regulatory acceptance for new alternative experimental methods. Furthermore, we plan to push forward with international harmonization efforts by both OECD activities and the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) framework, which was organized in April, 2009.

On the other hand, Japan Health Sciences Foundation established the Center for Accreditation of Laboratory Animal Care and Use in 2007. The center aims to promote the optimum enforcement of scientific animal testing. The center assesses and verifies institutes of animal experiments for their compliance with the "Basic Guidelines for Proper Conduct of Animal Testing and Related Activities in the Research Institutions under the Jurisdiction of the MHLW". The other ministries control animal experiments in universities and other institutes. Japanese centers will contribute much to achieve the 3Rs. We also expect these Japanese activities to contribute to International harmonization in the 3Rs.

Keywords: 3Rs, JaCVAM, alternative

小島 肇: パイロジェン試験

大阪医薬品協会会報, **745**, 31-63 (2011)

動物実験の3Rを意識したパイロジェン試験の作用機構, 動物実験の現状を紹介するとともに, *in vitro* 試験法としてのリムルス試験, ECVAMでバリデーションが実施された新たな *in vitro* 発熱性物質試験の進捗を報告した。

Keywords: 日局, パイロジェン試験, リムルス試験

小島 肇: 動物実験の3Rにおける国内外の動向

ドージンニュース, **138**, 1-9 (2011)

There is slow, steadily progressing the movement of 3R (to Replace them with non-sentient alternatives, to Reduce to a minimum the number of animals used, and to Refine experiments which used animals so that they caused the minimum pain and distress) of animal experiments in Japan.

The Japan Health Sciences Foundation established the Center for Accreditation of Laboratory Animal Care and Use in 2007. With the purpose of assessing and verifying compliance with the "Basic Guidelines for Proper Conduct of Animal Testing and Related

Activities in the Research Institutions under the Jurisdiction of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)", the objective of the center is to promote the optimum enforcement of scientific animal testing. Other Jurisdiction systems have been established by successive in Japan.

On the other hand, MHLW created the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) at the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan in 2005. JaCVAM has promoted the 3Rs in animal experiments for the evaluation of chemical substance safety in Japan and established guidelines for new alternative experimental methods through international collaboration for 5 years. Many Japanese colleagues have supported JaCVAM activities by performing validation studies and peer reviews and by providing regulatory acceptance for new alternative experimental methods. Furthermore, we must push forward with international harmonization efforts in accordance with the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) framework, which was organized this April. We think developments and continued activities of these Japanese centers are key contributions in the 3Rs.

We expect these Japanese activities to contribute to International harmonization in the 3Rs.

Keywords: 動物実験代替法, バリデーション, 第三者評価

塚本徹哉^{*1}, 豊田武士, 溝下 勤^{*2}, 立松正衛^{*3}: 動物感染モデルを用いたピロリ菌発癌機構解析

細胞工学, **29**, 549-553 (2010)

ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) 感染は胃癌発生の重要なリスクファクターである。筆者らは, 化学発癌物質を用いピロリ菌が安定して感染するスナネズミによる腺胃発癌モデルを確立した。ピロリ菌感染は腸上皮化生と独立に, 胃癌の腸型化を促進した。ピロリ菌感染は胃癌発生を促進し, 特に若年感染あるいは高食塩食の継続的な摂取がその促進因子であった。除菌は胃発癌の予防に最も効果的だが, 炎症反応や上皮細胞の過剰な再生の制御も胃癌の予防戦略を考えるうえで重要と考えられた。ピロリ菌感染スナネズミモデルを用いた胃発癌機構の解明とそれに基づく胃癌予防法の確立が期待される。

Keywords: Mongolian gerbils, intestinal metaplasia, chemoprevention

^{*1} 三重大学

*2 名古屋市立大学

*3 日本バイオアッセイ研究センター

塚本徹哉*1, 豊田武士, 溝下 勤*2, 立松正衛*3:
Helicobacter pylori 研究におけるスナネズミモデル
の有有用性—とくに胃癌を念頭に置いて—

Helicobacter Research, **14**, 447-453 (2010)

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は、化学発癌物質を用いたスナネズミ腺胃発癌モデルの非常に強力な発癌プロモーターである。*H. pylori* 感染は腸上皮化生と独立に胃癌の腸型化を促進した。また、カルチノイド腫瘍の発生も促進した。若年感染あるいは高食塩食はその促進因子であった。除菌は胃発癌の予防に最も効果的だが、炎症反応の制御も胃癌の予防を考える上で重要と考えられた。*H. pylori* 感染スナネズミモデルを用いた胃発癌機構の解明とそれに基づく胃癌予防法の確立が期待される。

Keywords: Mongolian gerbils, *Helicobacter pylori*, gastric cancer

*1 三重大学

*2 名古屋市立大学

*3 日本バイオアッセイ研究センター

西川秋佳：代替法より得られる結果の評価

Foods and Food Ingredients Journal of Japan, **215**, 398-401 (2010)

長期発がん性試験の代替法の開発は、経費削減や動物愛護の観点から解決すべき急務の課題であるが、まだほとんどが検証中の段階である。現在、我々が試行している遺伝毒性・発がん性包括的試験法は、長期発がん性試験の代替法として論理的には最も可能性の高いものと考えられる。

Keywords: Alternative, Carcinogenicity, Evaluation

西川秋佳, 井上 達, 梅村隆志, 井上 薫, 吉田 緑, 関田清司, 石井雄二, 小川久美子, 広瀬明彦, 高木篤也, 堤 智昭, 大野泰雄, 渋谷 淳*, 高橋美和, 小西良子, 穂山 浩, 菅野 純: **食品安全性生物試験関連のトピックス**

食品衛生学雑誌, **51**, 415-443 (2010)

食品が生産・加工され、消費者に届けられる様々な過程で、その安全性を担保する生物学的試験は多岐にわたっている。結果として、意図的であるかなしにかかわらず、年々さまざまなカテゴリーの食品関連物質による健康被害が報告されている。本稿では、食品衛生学会の創立50周年の記念誌の発刊にちなんで、最近の5～6年

間に生じた食品関連物質による健康被害報告に焦点を当て、食品衛生法の規制対象の順序に沿って主なものを列挙し、事例の概要と発生メカニズムおよびその行政的対応について解説した。

Keywords: Food, Biological safety test, Risk assessment

* 東京農工大学

Katafuchi, A. and Nohmi, T.: **DNA polymerases involved in the incorporation of oxidized nucleotides into DNA: their efficiency and template base preference**

Mutat. Res., **703**, 24-31 (2010)

Genetic information must be duplicated with precision and accurately passed on to daughter cells and later generations. In order to achieve this goal, DNA polymerases (Pols) have to faithfully execute DNA synthesis during chromosome replication and repair. However, the conditions under which Pols synthesize DNA are not always optimal; the template DNA can be damaged by various endogenous and exogenous genotoxic agents including reactive oxygen species (ROS), and ROS oxidize dNTPs in the nucleotide pool from which Pols elongate DNA strands. Both damaged DNA and oxidized dNTPs interfere with faithful DNA synthesis by Pols, inducing various cellular abnormalities, such as mutations, cancer, neurological diseases, and cellular senescence. In this review, we focus on the process by which Pols incorporate oxidized dNTPs into DNA and compare the properties of Pols: efficiency, i.e., k_{cat}/K_m , k_{pol}/K_d or V_{max}/k_m , and template base preference for the incorporation of 8-oxo-dGTP, an oxidized form of dGTP. In general, Pols involved in chromosome replication, the A- and B-family Pols, are resistant to the incorporation of 8-oxo-dGTP, whereas Pols involved in repair and/or translesion synthesis, the X- and Y-family Pols, incorporate nucleotides in a relatively efficient manner and tend to incorporate it opposite template dA rather than template dC, though there are several exceptions. We discuss the molecular mechanisms by which Pols exhibit different template base preferences for the incorporation of 8-oxo-dGTP and how Pols are involved in the induction of mutations via the incorporation of oxidized nucleotides under oxidative stress.

Keywords: oxidized nucleotides, 8-oxo-dGTP, DNA polymerases

Nohmi, T. and Bignami, M.*: **Nucleotide pool damage and its biological consequences**

Mutat. Res., **703**, 1 (2010)

Nucleotide pools as well as DNA are important substrates for DNA polymerases. Accurate DNA synthesis requires well balanced dNTP pools and the imbalance leads to mutations and cell death. In addition, excess oxidation of nucleotide pools in aerobic metabolism or inflammation results in a variety of cellular abnormalities including genome instability. The representative example of oxidation of dNTPs is the formation of 8-oxo-dGTP in nucleus and mitochondria, which may induce mutations, cellular senescence, neurological diseases and cancer. To combat the detrimental effects of oxidized dNTPs, cells evolve nucleotide pool sanitizing enzymes such as MTH1. However, some of the oxidized dNTPs escape from the defense systems and eventually incorporated into DNA by polymerases. In this issue, 11 authors discuss biological and health consequences of nucleotide pool damage from various viewpoints.

Keywords: nucleotide pool damage, genetic instability, DNA polymerases

* Experimental Carcinogenesis Section, Istituto Superiore di Sanita, Italy

谷田貝文夫*¹, 本間正充, 石岡憲昭*²: **宇宙放射線の生物影響検出 ISS 実験と今後の展開**

生物工学会誌, **88**, 280-284 (2010)

国際宇宙ステーション (ISS) 「きぼう棟」を2008年11月から2009年3月までの4ヵ月半にわたって利用し、低線量・低線量率宇宙放射線被ばくによるヒト培養細胞の突然変異誘発や適応誘導能獲得を検出することに成功した。また、きぼう棟内で低重力下で細胞を培養すると、1G下での培養に比べて、突然変異誘発率が低下するといった傾向も認められた。これらのISS実験結果を考察するとともに、今後の宇宙実験の展望についてもふれる。

Keywords: 国際宇宙ステーション, 低線量・低線量率宇宙放射線被ばく, 突然変異

*¹ (独) 理化学研究所基幹研究所

*² JAXA・ISAS

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹*¹, 菅野誠一郎*², 菅谷芳雄*³, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 江馬 眞, 広瀬明彦: **OECD 化学物質対策の動向 (第16**

報) - 第27回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2008年オタワ)

化学生物総合管理, **6**, 180-188 (2010)

第27回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 27) が2008年10月にオタワ (カナダ) で開催され、日本が担当した3物質 (p-トルエンスルホン酸ナトリウム: CAS番号657-84-1, レゾルシノール: CAS番号108-46-3, N-シクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド: CAS番号95-33-0) の初期評価プロファイル (SIAP) について合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれら3物質の初期評価文書について紹介する。

Keywords: OECD, HPV, SIDS initial assessment meeting

*¹ (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独) 労働安全衛生総合研究所

*³ (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 宮地繁樹*¹, 菅谷芳雄*², 広瀬明彦: **OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第29回初期評価会議概要**

化学生物総合管理, **6**, 189-198 (2010)

第29回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議が、2009年10月20-22日にオランダのハーグで開催された。この会議では計21物質 (初期評価: 17物質; 選択的初期評価: 4物質) について審議され、20物質の初期リスク評価結果 (初期評価: 17物質; 選択的初期評価: 3物質) に合意が得られた。日本は、政府が原案を作成した Benzaldehyde, 4-methoxy- (CAS: 123-11-5) および 4-(1-Methylethenyl) phenol (CAS: 4286-23-1) の計2物質の初期評価文書を提出し、合意された。本稿では、第29回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keywords: OECD, HPV, SIDS initial assessment meeting

*¹ (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

単行本

Title of Scientific Books

川西 徹：“先端バイオ医薬品の評価技術”，山口照英監修，第10章バイオ医薬品の製法変更と同等性/同質性評価，(株)シーエムシー出版，東京(2010)，pp.212-223

川西 徹：“製剤機械技術ハンドブック第2版”，6.5 今後の製剤品質に関する展望，製剤機械技術研究会，東京(2010)，pp.943-949

Yoshioka, S., Aso, Y.: “In Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products 3rd Ed.”, Chap. 13, Molecular Mobility of Freeze-Dried Formulation as Determined by NMR Relaxation Times, and Its Effects on Storage Stability, ed. Rey, L., May, J. C., Informa Healthcare, London(2010), pp.354-371

檜山行雄：“製剤機械技術ハンドブック第2版”，6.1 医薬品の品質とICH，製剤機械技術研究会，東京(2010)，pp.869-888

坂本知昭：“分析能パラメーターの基準値設定および評価方法/判定基準 Q&A 集”，試験検査室管理における分析法バリデーションの役割とは？技術移管，品質試験における変更管理，教育訓練等における活用法とは？，(株)技術情報協会，東京(2010)

川崎ナナ，石井明子，山口照英：“抗体医薬品開発における品質の確保について”，第6編抗体医薬のための細胞構築と培養技術，第8章大政健史監修，(株)シーエムシー出版，東京(2010)，pp.290-297

合田幸広(分担執筆)：“医療・病院管理用語事典”，日本医療・病院管理学会学術情報委員会編，(株)市ヶ谷出版社，東京(2011)，pp.152

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7版)”，国立健康・栄養研究所監修，第一出版(株)，東京(2010)，pp.129-134

合田幸広，袴塚高志(分担執筆)：“改訂一般用漢方処方の手引き 平成22年4月1日通知(加減方追加)対応追補版”，(財)日本公定書協会監修，日本漢方生薬製剤協会編，(株)じほう，東京(2010)

松岡厚子：“ナノ材料のリスク評価と安全性対策”，(株)フロンティア出版，東京，(2010)，pp.96-103

西村哲治他：“上水試験方法”，IV有機物編，VII資料編，(社)日本水道協会，東京(2011)

塚越芳樹，渡邊敬浩：“食品分析法の妥当性確認ハンドブック第2章第2節CCMASにおける統計学的な議論”，(株)サイエンスフォーラム，東京(2010)，pp.40-48

五十君静信：“微生物試験法の妥当性確認の要求事項。微生物標準試験法の妥当性確認とそのベリフィケーション”，最新版食品分析法の妥当性確認ハンドブック，(株)サイエンスフォーラム，東京(2010)

小西良子(分担執筆)：“食品微生物の生態 微生物制御の全貌”，第7・9・12章，中央法規出版(株)，東京(2011)

内藤幹彦(分担執筆)：“生物学辞典”，石川 統，黒岩常祥，塩見正衛，松本忠夫，守 隆夫，八杉貞夫，山本正幸編集，(株)東京化学同人，東京(2010)，pp.24, pp.203, pp.414, pp.1080, pp.1100, pp.1141, pp.1143

穂山 浩：“食物アレルギー A to Z”，第2章 3-3 大豆(豆乳，納豆も含む)など，(株)第一出版，東京(2010)，pp.67-70, pp.74-77

穂山 浩：“食品安全性辞典(第2版)”，アレルギーなど，共立出版(株)，東京(2010)，pp.40-41, pp.48-49, pp.208

安達玲子：“食物アレルギー A to Z”，第2章食物アレルギーの原因食品 3-6-2. バナナ，3-6-6. かんきつ類，(株)第一出版，東京(2010)，pp.79, pp.83

安達玲子，穂山 浩，手島玲子：“食物アレルギー A to Z”，第4章社会における対応の現状と対策 2. アレルギーの検査法，(株)第一出版，東京(2010)，pp.137-140

手島玲子：“食物アレルギー A to Z”，第2章 3-6-4 ウリ科の果物類)など，(株)第一出版，東京(2010)，pp.81, pp.87, pp.89, pp.90

佐藤里絵，手島玲子：“食物アレルギー A to Z”，第2章 3-2 そば，(株)第一出版，東京(2010)，pp.65-67

城内 博，宮川宗之，森田 健：“英和对訳 最新

OECD 毒性試験ガイドライン (追録版)", (株)化学工業日報社, 東京 (2011)

東 雄一郎: "次世代ワクチンの産業応用技術", 第2章 ワクチンの産業と行政, 4 新規ワクチンの開発と規制について, (株)シーエムシー出版, 東京 (2010), pp.56-61

高橋 雄: "生物学辞典", 石川 統他編, (株)東京化学同人, 東京 (2010), pp.1600

高橋 雄: "改訂第5版 新遺伝子工学ハンドブック", 4章2-II) ホールマウント in situ ハイブリダイゼーション, 村松正実, 山本 雅, 岡崎康司編, (株)羊土社, 東京 (2010), pp.155-159

Hirabayashi, Y., and Inoue, T.: "**Commonality and Stochasticity in Systems Toxicology**", ed., Cascian, D. A. and Sahu, S. C., Handbook of Systems Toxicology, John Wiley & Sons, Ltd. Hoboken, NJ (2011), pp.432-460

小島 肇: "有用性化粧品の処方とその活用", 第14章 総合評価の方法, 鈴木正人監修, (株)シーエムシー出版, 東京 (2010), pp.147-151

小島 肇: "創薬研究のストラテジー", 動物実験代替法の現状と展望, (株)金芳堂, 京都 (2011), pp.41-48

Matsumoto, M., Hirose, A. and Ema, M.: "**Developmental toxicity of nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol**", ed., Kortekamp, A., InTech, Herbicides and Environment (2011), pp.543-560

行政報告

Scientific Reports to Governmental Agencies

平成22年度医薬品等一斉取り締まり試験報告；メフェナム酸製剤の溶出試験，メフェナム酸シロップの定量試験，ジクロフェナクナトリウムテープの放出試験，メキタジン細粒の溶出試験：川西 徹，四方田千佳子，香取典子，伊豆津健一，柴田寛子，吉田寛幸
後発医薬品品質確保対策事業費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成22年度品質再評価における医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）のメンテナンス及び英訳版の整備：伊豆津健一，四方田千佳子，川西 徹
後発医薬品品質確保対策事業費（平成23年1月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

日局各条へパリンナトリウム等に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究：石井明子，橋井則貴，鈴木琢雄，原園 景，高久明美，川崎ナナ
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

バイオ後続品の品質・有効性・安全性に関する品目別ガイドライン作成のための研究：新見伸吾，橋井則貴，原園 景，栗林亮佑，石井明子，多田 稔，日向昌司，川崎ナナ
医薬品審査等業務庁費（平成23年1月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

生薬製剤の規格整備に係る研究：合田幸広，丸山卓郎，鎌倉浩之
医薬品審査等業務庁費（平成22年12月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

ハンゲ，タクシャ及びハンゲ，タクシャを含む漢方処方製剤の分析試験：合田幸広，鎌倉浩之
後発医薬品品質確保対策事業費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
あへん等取扱業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成22年10月及び平成23年3月（インド産あへん110検体），平成22年10月（国産あへん10検体）厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について—鑑識用麻薬標準品の製造について（レボメトルファン）—：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子
厚生労働省庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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，内山奈穂子
厚生労働省庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について—強壯用健康食品—：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22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグ買上調査における成分分析の実施について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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：合田幸広，花尻（木倉）瑠理
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグの分析法等の調査について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について—アセチルアシッドの迅速分析法—：合田幸広，最所和宏
厚生労働省庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視・指導麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について—強壯用健康食品—（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22年4月～平成23年3月），平成23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

電子タバコの成分分析調査について：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22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視・指導麻薬対策課に報告

平成20年度家庭用品検査費報告書，家庭用品に使用されるナノ材料の安全性評価—ナノシリカおよび銀：松岡厚子，児玉幸夫，吉田 緑，伊佐間和郎，松田良枝，井上 薫，西川秋佳
家庭用品等試験検査費（平成20年4月～平成21年3月），平成22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

平成21年度家庭用品規制基準調査，家庭用品に使用されるナノ材料の安全性評価（酸化亜鉛）：松岡厚子，児玉幸夫，吉田 緑，伊佐間和郎，井上 薫，河上強志，西川秋佳
家庭用品等試験検査費（平成21年4月～平成22年3月），平成23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

平成22年度試験報告書，単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ検査：松岡厚子，薮島由二，長谷川千恵，伊佐間和郎，河上強志
医薬品審査等業務庁費（平成23年1月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成22年度カスタムメイド分野審査ワーキンググループ報告書：勝呂 徹*，松岡厚子，迫田秀行，石川 格
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

* 東邦大学

平成22年度コンピュータ診断支援装置審査ワーキンググループ報告書：遠藤啓吾*，松岡厚子，薮島由二，植松美幸
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

* 群馬大学

平成22年度再生医療審査ワーキンググループ報告書：西田幸二*，松岡厚子，澤田留美，加藤玲子
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

* 大阪大学

平成22年度テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ等を用いる遺伝子発現解析装置）審査ワーキンググループ報告書：神田忠仁*，松岡厚子，鈴木孝昌，宮島敦子
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

*（独）理化学研究所

平成22年度国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査：神野透人，香川聡子，西村哲治
環境保全調査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年5月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

平成22年度室内空気環境汚染化学物質調査：神野透人，香川聡子，西村哲治
家庭用品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成22年度一斉監視指導検査報告書 チオクト酸（ α -リポ酸）を含有する化粧品及び医薬部外品の一斉収去試験結果：五十嵐良明，西村哲治
医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成22年度「化粧品成分の分析法に関する研究」報告書
洗顔料中の火山灰等不溶性成分の分析に関する研究：五十嵐良明，西村哲治

医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），
平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：杉本直樹，久保田領志，西村哲治

食品等試験検査費水質管理調整費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省健康局水道課に報告

水質基準等検査方法検討調査：西村哲治，杉本直樹，久保田領志

食品等試験検査費水質管理調整費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省健康局水道課に報告

家庭用品中のフマル酸ジメチルの実態調査：河上強志，伊佐間和郎，松岡厚子，西村哲治

家庭用品等試験検査費（平成21年4月～平成22年3月），平成22年11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

乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製品中に含まれる重金属の調査：伊佐間和郎，河上強志，西村哲治

家庭用品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

食品に含有されるヒドロコルチゾン調査：豚及び鶏組織中のヒドロコルチゾン含有量実態調査：坂井隆敏，根本了，松田りえ子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

加工食品中の残留農薬等試験法等開発事業：加工食品試験法Ⅰ（加工食品中に高濃度に残留する農薬等試験法）の検討：坂井隆敏，齊藤静夏，根本了，松田りえ子
食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験：残留農薬等新規一斉試

験法（畜水産物）：坂井隆敏，齊藤静夏，根本了，松田りえ子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験：プロディファコウム試験法（畜水産物）の検討：齊藤静夏，坂井隆敏，根本了，松田りえ子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験：ワルファリン試験法（畜水産物）の検討：齊藤静夏，坂井隆敏，根本了，松田りえ子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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一豆・生あん中のシアン化合物：松田りえ子，石井利華，高附巧，堤智昭

食品等試験検査費（平成22年4月～平成22年11月），平成22年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

魚類中に含まれるヒスタミンの試験法の開発：松田りえ子，菊地博之，堤智昭

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の汚染物質に係る試験法見直しおよび実態調査一清涼飲料水中の金属分析法見直し一：松田りえ子，渡邊敬浩，片岡洋平

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

清涼飲料水中の化学物質等試験法の妥当性評価に係る試験検査：松田りえ子，片岡洋平，渡邊敬浩

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

食品中の汚染物質の摂取量推定に係る試験検査：松田りえ子，五十嵐敦子，渡邊敬浩

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

植物性食品に由来する原因不明食中毒病因物質調査に関する試験検査

第一部；生なめこに起因すると推定される健康被害の原因物質に係る文献調査

第二部；甘茶に起因する食中毒の原因物質と疑われるシアン化合物の調査：松田りえ子，石井利華，高附 巧，堤 智昭，渡邊敬浩

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部食中毒被害情報管理室に報告

第9版食品添加物公定書の策定に関わる検討：河村葉子，佐藤恭子，山崎 壮

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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添加物等の指定に向けた調査研究等：佐藤恭子，大槻 崇，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，野口秋雄，久保田浩樹，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品添加物の規格基準の設定に関する試験—タール色素及び希釈過酸化ベンゾイル：建部（佐々木）千絵，大槻 崇，佐藤恭子，久保田浩樹，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品添加物一日摂取量調査：佐藤恭子，河崎裕美，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻 崇，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の食品添加物分析法の設定—生鮮食品中の次亜塩素酸ナトリウムの分析等：久保田浩樹，古庄紀子，佐藤恭子，建部（佐々木）千絵，大槻 崇，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平

成23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—食品中の塩基性タール色素試験法に関する研究：建部（佐々木）千絵，大槻 崇，久保田浩樹，河崎裕美，佐藤恭子，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

既存添加物の成分規格の設定—公定書新規収載既存添加物の成分規格案の検討：山崎 壮，秋山卓美，多田敦子，伊藤裕才，石附京子，根本あさひ，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定—既存添加物の安全性試験の支援のための研究：秋山卓美，多田敦子，石附京子，山崎 壮，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定—ステビア抽出物の国際規格及び国内規格改正のための研究：河村葉子，多田敦子，石附京子，山崎 壮

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

カゼインの成分規格の改良に関する検討：山崎 壮，秋山卓美，伊藤裕才，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

合成樹脂製器具・容器包装に係る安全性調査・分析—合成樹脂に残存する添加剤の一斉分析法の検討：六鹿元雄，平原嘉親，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

合成樹脂製器具・容器包装に係る安全性調査・分析—個別規格未設定合成樹脂及びその原料モノマーに関する調査：六鹿元雄，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月）、平成23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

合成樹脂製器具・容器包装に係る安全性調査・分析—ポリスチレン製容器包装におけるスチレン等揮発性物質の残存量と食品への移行の調査：平原嘉親，山口未来，六鹿元雄，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月）、平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

電子レンジ用及びオーブン用の合成樹脂やゴムなどを用いた調理器具の分析調査：阿部 裕，山口未来，六鹿元雄，河村葉子

食品等試験検査費（平成22年8月～平成23年3月）、平成23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

微生物試験法の前処理および実行性に関する調査研究：五十君静信，百瀬愛佳，江川智哉，岡田由美子，朝倉宏，春日文子，山本茂貴

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月）、平成23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・添加物等規格基準に関する試験検査「貝毒の機器分析法及び簡易分析法のバリデーション」：山本茂貴，町井研士

食品等試験検査費（平成21年4月～平成22年3月）、平成22年7月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

カキのノロウイルス検査法の有用性の検証事業：野田衛

食品等試験検査費（平成22年8月～平成23年3月）、平成23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

ノロウイルスの不活化に関する調査：山本茂貴，野田衛

食品等試験検査費（平成22年12月～平成23年3月）、平成23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22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等，水産食品中の腸炎ビブリオに係る試験検査：小西良子，

工藤由起子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月）、平成23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22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等，食品中のかび毒に係る試験検査：小西良子，大西貴弘
食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月）、平成23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22年度食品長期監視事業，生食用生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒病因物質調査：小西良子，菊池裕，杉山圭一，鎌田洋一，大西貴弘

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月）、平成23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

日本薬局方微生物限度試験法に係る研究，「遺伝子解析による微生物の迅速同定法」の検出感度向上に関する研究：宮原美知子，菊池 裕，小西良子

医薬品審査等業務庁費（平成22年5月～平成23年3月）、平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

平成22年度カビ毒同時試験法開発事業，総アフラトキシン迅速試験法の検討：小西良子，大西貴弘，吉成知也
食品等試験検査費（平成22年6月～平成23年3月）、平成23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22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等，食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン）：小西良子，大西貴弘，吉成知也，西川秋佳，梅村隆志，日比大介，石井雄二

食品等試験検査費（平成22年7月～平成23年3月）、平成23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22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等，AcDON および DON の実態調査と毒性に関する試験研究：小西良子，大西貴弘，吉成知也

食品等試験検査費（平成22年7月～平成23年3月）、平成23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22年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等，食品中のかび毒に係る試験検査（食用とうもろこし中の

DONの汚染実態調査：小西良子，大西貴弘，吉成知也

食品等試験検査費（平成22年10月～平成23年3月），平成23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22年度食中毒菌分離株の血清型及び保管に関する調査事業，食中毒菌分離株の血清型及び保管に関する調査事業：小西良子，工藤由起子，鎌田洋一，大西貴弘

食品等試験検査費（平成22年10月～平成23年3月），平成23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

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22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

安全性未承認 GM 食品監視対策：穂山 浩，中村公亮，

近藤一成，手島玲子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬局食品安全部監視安全課に報告

安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化：穂山 浩，中村公亮，近藤一成，手島玲子

安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化に関する試験研究費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月内閣府消費者庁食品表示課に報告

アシタバ製品中のフロクマリン類の含有量調査：近藤一成，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22年4月～平成23年3月），平成23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

イチョウ葉エキスを含む健康食品製剤中ギンコール酸の含有量調査：近藤一成，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22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

アレルギー物質を含む食品（特定原材料に準ずるもの）

の検査法確立：手島玲子，安達玲子，穂山 浩

食品表示に関する試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月内閣府消費者庁食品表示課に報告

食中毒関連情報調査：窪田邦宏，田邊思帆里，森川 馨
食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等に関する調査：畝山智香子，登田美桜，森川 馨

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

体細胞クローン牛・豚に由来する食品の安全性に関する文献調査：畝山智香子，登田美桜，森川 馨

食品等試験検査費（平成22年11月～平成23年2月），平成23年2月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

魚類中に含まれるヒスタミンに関する調査：登田美桜，

畝山智香子，森川 馨

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：オルト

ーアミノフェノール（CAS No. 95-55-6）：森田 健，

福島久美子，森川 馨

医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：亜リン

酸（CAS No. 13598-36-2）：森田 健，福島久美子，

森川 馨

医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：オルト

ケイ酸テトラメチル（CAS No. 681-84-5）：森田 健，

福島久美子，森川 馨

医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：三フッ

化ホウ素ジエチルエーテル（CAS No. 109-63-7）：

森田 健，福島久美子，森川 馨

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価:2-(ジエチルアミノ)エタノール(CAS No. 100-37-8):

森田 健, 福島久美子, 森川 馨

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価:1,1-ジメチルヒドラジン(CAS No. 57-14-7):森田 健,

福島久美子, 森川 馨

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価:メタバナジン酸アンモン(CAS No. 57-14-7):森田 健,

福島久美子, 森川 馨

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価:2-(メチルアミノ)-1-(4-メチルフエニル)プロパン-1-オン及びその塩類(通称:4-メチルメトカチノン,メフェドロロン,4-MMC):森田 健, 福島久美子, 森川 馨

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23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

バイオ医薬品の免疫学的副作用の評価技術の開発に関する調査・研究:黒瀬光一, 杉山永見子, 齋藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費(平成22年12月～平成23年3月),平成23年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

重篤副作用発症と関連する遺伝子多型探索研究における症例集積方法の改良及び遺伝子マーカーの民族差の検討:鹿庭なほ子, 石黒昭博, 齋藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

医薬品使用実態調査・安全対策推進事業:佐井君江, 東雄一郎, 長谷川隆一, 頭金正博, 齋藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),

平成23年4月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

平成21年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等「指定添加物等の安全性に関する試験—マイクロアレイ技術等を用いたトキシコゲノミクスに関する調査—」:

[対象化学物質(3品目)], 1. 乳酸アルミニウム, 2. ゴマ油不けん化物, 3. キダチアロエ抽出物: 菅野 純, 北嶋聡, 高橋祐次, 相崎健一

食品等試験検査費(平成21年4月～平成22年3月),平成22年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

毒物劇物指定に必要な毒性データ確保のための試験の実施:実験動物による急性毒性試験 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミンのラットにおける急性経口毒性試験:

菅野 純, 高橋祐次, 齊藤 実, 関田清司

医薬品審査等業務庁費(平成20年4月～平成21年3月),平成22年10月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

毒物劇物指定に必要な毒性データ確保のための試験の実施:実験動物による急性毒性試験 1-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-アミン塩酸塩のラットにおける急性経口毒性試験:

菅野 純, 高橋祐次, 齊藤 実, 関田清司
医薬品審査等業務庁費(平成20年4月～平成21年3月),平成22年10月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

化学物質に係る調査「内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験」:ハーシュバーガー試験(経口投与試験,皮下投与試験),

1. Aurin, 子宮肥大試験(経口投与試験,皮下投与試験), 2. N, N-Dicyclohexyl-2-benzothiazole-sulfenamide, 3. 4-Aminoazobenzene, 4. Triphenylethylene, 5. 4-Cyclopentylphenol: 菅野 純, 小野 敦

医薬品審査等業務庁費(平成22年4月～平成23年3月),平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施指定添加物の安全性に関する試験 ラット90日間反復経口投与毒性試験:

1. グリチルリチン酸二ナトリウム, 2. ジベンゾイルチアミン塩酸塩, 3. 食用赤色106号, 4. パラオキシ安息香酸イソブチル, 5. パラオキシ安息香酸イソプロピル, 6. モルホリン脂肪酸塩, 7. カワラヨモギ抽出物: 菅野 純, 高橋祐次

食品等試験検査費(平成21年4月～平成22年3月),平成23年1月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施 指

定添加物の安全性に関する試験 ラット90日間反復経口投与毒性試験：1.ジベンゾイルチアミン，2.チアミンナフタレン-1，5-ジスルホン酸塩，3.ビスベンチアミン，4.3-エチルピリジン（追加試験）：菅野 純，高橋 祐次

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

化学物質に係る調査等の実施 内分泌かく乱化学物質健康確保対策基盤整備調査：1.クワ抽出物，2.プロポリス抽出物，3.シコン色素，4.ホコッシ抽出物，5.モンタロウ：菅野 純

医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施 既存添加物の安全性に関する調査検討：菅野 純

食品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

グレープフルーツ種子抽出物のF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（平成22年度中間報告書）：小川久美子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成24年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

コンドロイチン硫酸ナトリウムのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（平成22年度中間報告書）：小川久美子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成24年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

ラットを用いた塩酸セミカルバジドの慢性毒性・発がん性併合試験（平成22年度中間報告書）：高橋美和，森川朋美，井上 薫，吉田 緑，小川久美子

食品等試験検査費（平成19年4月～平成24年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

ラットを用いたブドウ果皮抽出物の90日間亜慢性反復投与試験（平成22年度中間報告書）：井上 薫，高橋美和，森川朋美，吉田 緑，小川久美子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成24年3月），平

成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

鉄クロロフィリンナトリウムのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験（平成22年度中間報告書）：豊田武士，曹 永晩，水田保子，大波冴子，西川秋佳，小川久美子

食品等試験検査費（平成22年4月～平成24年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

難分解性物質に関するスクリーニング毒性等調査：広瀬明彦，小野 敦，平田睦子，中嶋徳弥，鎌田栄一，松本真理子，高橋美加，川村智子，加藤日奈

家庭用品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質情報基盤システム整備—新規化学物質のAMES試験（Q）SAR予測—：広瀬明彦，小野 敦，鎌田栄一，川村智子，加藤日奈

医薬品審査等業務庁費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

ナノマテリアルに係る毒性試験：広瀬明彦，小野 敦，平田睦子

家庭用品等試験検査費（平成22年4月～平成23年3月），平成23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

学会発表

Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.

大野泰雄：我が国の「マイクロドーズ臨床試験実施のガイドライン」の特徴と将来への期待

日本学術会議シンポジウム (2010.6)

住田佳代^{*1}, 五十嵐芳暢^{*2}, 鳥塚尚樹^{*3}, 松下智哉^{*4}, 阿部香織^{*5}, 青木幹雄^{*6}, 漆谷徹郎^{*2,7}, 山田 弘^{*2}, 大野泰雄：DMSO がヒト凍結肝細胞の遺伝子発現に与える影響

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} 住友化学 (株) 生物環境科学研究所

^{*2} (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

^{*3} エーザイ (株) 応用薬理・新技術部

^{*4} 中外製薬 (株) 安全性研究部

^{*5} 大塚製薬 (株) 徳島研究所

^{*6} 大日本住友製薬 (株) ゲノム科学研究所

^{*7} 同志社女子大学薬学部

Abe-Tomizawa, K.^{*1,2}, Minowa, Y.^{*1}, Morishita, K.^{*1,2}, Yamada, H.^{*1}, Urushidani, T.^{*1,3} and Ohno, Y.: Use of toxicogenomic profiling in single-dose studies for predicting the type of liver weight increase

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} Toxicogenomics-Informatics Project, National Institute of Biomedical Innovation

^{*2} Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*3} Doshisha Women's College of Liberal Arts

大村 功^{*1}, 松田 喬^{*2}, 木上大輔^{*1}, 田村幸太郎^{*1}, 神吉将之^{*1}, 宇波 明^{*1}, 小堀正人^{*2}, 渡部浩治^{*1}, 山田弘^{*3}, 漆谷徹郎^{*4}, 大野泰雄：ラットにおける肝細胞壊死に関連した遺伝子マーカー探索と判別モデル構築

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} アステラス製薬 (株) 研究本部安全性研究所

^{*2} アステラス製薬 (株) 分子医学研究所

^{*3} (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

^{*4} 同志社女子大学薬学部

鳥塚尚樹^{*1}, 中津則之^{*2}, 小野 敦, 山田 弘^{*2}, 漆谷徹郎^{*2,3}, 大野泰雄：TGP 大規模データベースにおけるラット肝の小胞体ストレス関連遺伝子の発現解析

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} エーザイ (株) 応用薬理・新技術部

^{*2} (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

^{*3} 同志社女子大学薬学部

半田千彰^{*1}, 武藤信一^{*2}, 中津則之^{*3}, 赤羽 敏^{*1}, 山田弘^{*3}, 大野泰雄, 漆谷徹郎^{*3,4}：ラットにおける薬剤誘発性肝線維化を予測する遺伝子マーカーの探索と評価

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} キッセイ薬品工業 (株) 創薬研究部

^{*2} キッセイ薬品工業 (株) 開発研究部

^{*3} (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

^{*4} 同志社女子大学薬学部

五十嵐芳暢^{*1}, 清澤直樹^{*2}, 南 圭一^{*3}, 神吉将之^{*4}, 太田聖子^{*1}, 堀之内彰^{*5}, 小野 敦, 山田 弘^{*1}, 漆谷徹郎^{*1,6}, 大野泰雄：遺伝子発現情報を用いたメカニズムベースのグルタチオン枯渇評価系の構築

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} (独) 医薬基盤研究所基盤的研究部

^{*2} 第一三共 (株) 安全性研究所

^{*3} 小野薬品工業 (株) 研究本部福井研究所

^{*4} アステラス製薬 (株) 安全性研究所

^{*5} 武田薬品工業 (株) 開発研究センター

^{*6} 同志社女子大学薬学部

中津則之^{*1}, 神吉将之^{*2}, 山田 弘^{*1}, 漆谷徹郎^{*1}, 大野泰雄：ラット血液における肝毒性由来遺伝子マーカー候補の探索

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

^{*2} アステラス製薬 (株) 研究本部安全性研究所

松下智哉^{*1}, 武藤裕紀^{*2}, 芦原基起^{*2}, 三島雅之^{*1}, 山田弘^{*3}, 漆谷徹郎^{*4}, 大野泰雄：トキシコゲノミクスデータベースを用いた薬剤誘発性胆管増生バイオマーカーの探索

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*1 中外製薬 (株) 安全性研究部
 *2 中外製薬 (株) 創薬資源研究部
 *3 (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
 *4 同志社女子大学薬学部

甲斐敏裕*1, 弓立恭寛*2, 青木幹雄*1, 山田 徹*3, 山田弘*4, 漆谷徹郎*4,5, 大野泰雄, 木村 徹*1: 反応性代謝物生成に関連したバイオマーカーの探索
 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*1 大日本住友製薬ゲノム科学研究所
 *2 大日本住友製薬開発統括部
 *3 大日本住友製薬安全性研究所
 *4 (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
 *5 同志社女子大学薬学部

上田晴子*1, 上原健城*1, 箕輪洋介*1, 中津則之*1, 山田弘*1, 大野泰雄, 漆谷徹郎*1,2: ラット腎臓における尿管障害マーカー遺伝子の発現変動の局在に関する研究
 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*1 (独) 医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
 *2 同志社女子大学薬学部

大野泰雄: 代謝物の安全性評価と FDA 及び ICH の指針について
 第37回日本トキシコロジー学会学術年会シンポジウム (2010.6)

大野泰雄: ICH M3 ガイドラインの解説一官の立場から
 薬物動態談話会 (2010.11)

大野泰雄: “早期探索的臨床試験” ガイダンスの観点から
 第7回レギュラトリーサイエンスフォーラム “早期探索的臨床試験が拓く医薬品開発の革新; 現状と未来” (2010.12)

大野泰雄: レギュラトリーサイエンスの普及に向けて、レギュラトリーサイエンスは社会にどう役立っているか—薬学系人材の役割と活躍の場を知る—
 日本薬学会第131年会 (2011.3)

大野泰雄: 薬理学における動物実験代替法研究の重要性
 第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

川西 徹: 抗体・蛋白医薬のレギュレーションと DDS への期待
 第26回日本 DDS 学会学術集会 (2010.6)

川西 徹: タンパク質・ペプチド・抗体医薬品の品質管理・安全性評価について
 日本薬物動態学会第25回年会 (2010.10)

Kawanishi, T.: **Japanese Pharmacopoeia**
 EDQM Conference: Quality of Medicines in a Globalised World: Dreams and Reality (2010.10)

川西 徹: 製剤総則改正の概要およびそのインパクトについて
 PLCM 研究会第5回シンポジウム (2011.1)

川西 徹: 後発医薬品の有効性, 安全性確保の考え方
 第9回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 (2011.3)

四方田千佳子, 保立仁美, 吉田寛幸, 川西 徹: 市販イトラコナゾール製剤の溶出挙動に及ぼす界面活性剤の影響
 日本薬学会第131年会 (2011.3)

齋藤はる奈, 柴田寛子, 吉田寛幸, 川西 徹, 四方田千佳子: HPLC 質量分析計を用いたイオパミドール注射剤の類縁物質解析
 日本薬学会第131年会 (2011.3)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西 徹: 凍結によるリポソームからの脱水と内部の氷晶形成に対するトレハロースの影響
 第55回低温生物工学大会 (2010.6)

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T., Fujii, K.*, Yonemochi, E.*, Terada, K.*: **Thermal analysis of multi-component frozen solutions for lyophilized formulation development**
 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics (2010.8)

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: **Control of liposome freezing behavior for structural and functional stabilization**

Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference (2010.9)

八巻琢哉^{*1}, 伊豆津健一, 吉橋泰生^{*2}, 米持悦生^{*2}, 寺田勝英^{*2}, 森山広思^{*1}: **凍結乾燥顕微鏡を用いた糖と高分子のコラプス現象評価**

第54回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

^{*1} 東邦大学大学院理学研究科

^{*2} 東邦大学大学院薬学研究科

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: **Varied effects of cryoprotectants on freeze-induced dehydration and intraliposomal ice formation**

FIP Pharmaceutical Sciences 2010 World Congress in Association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

八巻琢哉^{*1}, 吉橋泰生^{*2}, 米持悦生^{*2}, 寺田勝英^{*2}, 森山広思^{*1}, 伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西 徹: **凍結乾燥製剤における凍結保護剤のコラプス現象評価**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

^{*1} 東邦大学大学院理学研究科

^{*2} 東邦大学大学院薬学研究科

Shibata, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: **Basic examination for in vitro release test of drug-encapsulated liposome**

FIP Pharmaceutical Sciences 2010 World Congress in Association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

柴田寛子, 四方田千佳子, 川西 徹: **細胞培養液中におけるリポソーム製剤の凝集物形成に関する検討**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

田中拓海^{*}, 阿曾幸男, 米谷芳枝^{*}: **リポソームの表面水和状態と細胞内取り込み**

日本薬剤学会第25年会 (2010.5)

^{*} 星薬科大学

Aso, Y., Miyazaki, T., Yoshioka, S.^{*} and Kawanishi, T.:

Correlation between storage stability of lyophilized beta-galactosidase and molecular mobility as determined by ¹³C-NMR relaxation time

Pharmaceutical Sciences World 2010 Congress in Association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

^{*} School of Pharmacy, University of Connecticut

Forney, K.^{*}, Yoshioka, S.^{*}, Aso, Y. and Pikal, M.^{*}: **Effect of sugars on molecular dynamics of freeze-dried protein formulations, as determined by ¹³C NMR relaxation times**

Pharmaceutical Sciences World 2010 Congress in Association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

^{*} School of Pharmacy, University of Connecticut

Miyazaki, T., Aso, Y. and Kawanishi, T.: **Different polymer content dependence between the nucleation rate and the crystal growth rate in amorphous nifedipine solid dispersions with PVP or HPMC**

FIP Pharmaceutical Sciences 2010 World Congress in Association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 川西 徹: **非晶質ニフェジピンの核生成速度および結晶成長速度に及ぼす高分子添加剤の影響**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

香取典子, 佐井君江, 斎藤嘉朗, 福島 (上坂) 浩実, 黒瀬光一, 四方田千佳子, 川西 徹, 澤田純一, 山本昇^{*}, 国頭英夫^{*}, 軒原 浩^{*}, 関根郁夫^{*}, 大江裕一郎^{*}, 吉田輝彦^{*}, 田村友秀^{*}, 松村保広^{*}, 奥田晴宏: **Genetic polymorphisms of ORM1 and ORM2 genes encoding α 1-acid glycoproteins in Japanese population**

日本薬物動態学会第25回年会 (2010.10)

^{*} 国立がんセンター

香取典子, 佐井君江, 斎藤嘉朗, 福島 (上坂) 浩実, 黒瀬光一, 四方田千佳子, 川西 徹, 澤田純一, 山本昇^{*}, 国頭英夫^{*}, 軒原 浩^{*}, 関根郁夫^{*}, 大江裕一郎^{*}, 吉田輝彦^{*}, 田村友秀^{*}, 松村保広^{*}, 奥田晴宏: **パクリタキセル投与患者における α 1-acid glycoprotein と遺伝**

子多型, 薬物動態および患者背景因子の関連性

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 国立がんセンター

Katori, N.: **State of GLP in Japan and Statistical Considerations in the Bioanalytical Guidance**

The1st Conference in Asia Pacific on Recent Issues in GLP Regulated Bioanalysis (2011.1)

Sakamoto, T., Tanabe, T.*, Ohashi, T.*, Yamagata, S.*, Oyama, Y.*, Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions**

35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (2010.9)

* Tohoku University, Graduate School of Engineering

坂本知昭, 田邊匡生*, 山形 卓*, 小山 裕*, 川西 徹, 檜山行雄: **テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 IV. 拡散反射スペクトルによる粉末・造粒医薬品の解析**

日本分析化学会第59年会 (2010.9)

* 東北大学院工学研究科

坂本知昭, 中山幸治^{*1}, 笹倉大督^{*2}, 川西 徹, 檜山行雄: **テオフィリン錠製錠プロセスの近赤外分光分光学的解析**

第26回近赤外フォーラム (2010.12)

*¹ 東和薬品 (株) 研究開発本部*² ブルカーオプティクス (株)坂本知昭, 中山幸治^{*1}, 笹倉大督^{*2}, 川西 徹, 檜山行雄: **錠剤プロセス解析のための振動分光学的アプローチ**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 東和薬品 (株) 研究開発本部*² ブルカーオプティクス (株)小出達夫: **顕微イメージング技術を用いた製剤開発および製造工程管理**

第28回物性物理化学研究会 (2010.6)

Koide, T., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Evaluation of granules made by high shear granulation using Raman mapping and imaging techniques**

37th FACSS (2010.10)

Koide, T., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Study on influence of particle sizes of ingredients on pharmaceutical manufacturing process control using NIR (Near Infrared) and its chemical imaging techniques**

FIP Pharmaceutical Sciences 2010 World Congress in Association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

小出達夫, 眞田則明*, 戸津美矢子*, 川西 徹, 檜山行雄: **飛行時間型二次イオン質量分析法 TOF-SIMS を用いた医薬品品質評価に関する研究**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* アルバック・ファイ (株)

坂本広明*, 森口和信*, 小林 篤*, 松永浩和*, 小出達夫, 檜山行雄, 小澤昭夫*: **ステーションナリーバスケット法を用いた高精度・識別性を有する評価技術の開発**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 武田薬品工業 (株)

山本佳久^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小倉雅男^{*1}, 小出達夫, 檜山行雄, 鈴木豊史^{*1}, 伴野和夫^{*1}: **ステロイド軟膏のレオロジー特性, 微視的性状および主薬の分布に関する評価**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ クオール関東 (株) 桜木薬局*² 日本大学薬学部加藤くみ子, 齋藤栄子, 石倉恵子, 川西 徹: **ナノ粒子製剤のサイズ特性評価に関する検討**

第26回日本 DDS 学会学術集会 (2010.6)

加藤くみ子, 水端美保, 大島裕希, 川西 徹: **製剤に用いられるシリカナノ粒子の物性評価に関する研究**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

加藤くみ子, 齋藤栄子, 竹内豊英*, 川西 徹: **モノリス型キャピラリーカラムを用いたナノ粒子のサイズ分離手法の開発**

第21回クロマトグラフィー科学会議 (2010.10)

* 岐阜大学工学部

小林 哲, 鈴木琢雄, 石井明子, 川崎ナナ, 山口照英:
各種マトリックスを用いたペプチドのMALDI-TOF MS解析におけるシグナル強度に対する塩基性アミノ酸残基の影響 Part II ーナトリウムイオンの影響ー
 第58回質量分析総合討論会 (2010.6)

川崎ナナ: **バイオ医薬品等の品質・安全性評価と質量分析**

第37回 BMS コンファレンス (2010.7)

Ishii, A., Hashii, N., Kawasaki, N.: **Revision of heparin sodium and heparin calcium monographs in Japanese Pharmacopoeia**

Fourth Workshop on the Characterisation of Heparin Products (2010.7)

Nonaka, M.^{*1,2}, Ma, B. Y.^{*2}, Matsumoto, S.^{*2}, Yamaguchi, K.^{*2}, Kawasaki, N.^{*2}, Kawasaki, N., Kawasaki, T.^{*1}: **C-type lectin DC-SIGN recognizes glycans of Mac-2BP expressed on colorectal cancer**

The 25th International Carbohydrate Symposium (2010.8)

^{*1} Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science

^{*2} Ritsumeikan Univ.

Hashii, N., Huang, X., Kawasaki, N., Yamaguchi, T.: **Differential glycan analysis during neural differentiation of human mesenchymal stem cells by quantitative glycan profiling using liquid chromatography/mass spectrometry**

The 25th International Carbohydrate Symposium (2010.8)

Sano, K.^{*1}, Miyamoto, Y.^{*1}, Kawasaki, N., Hashii, N., Itoh, S., Murase, M.^{*1}, Date, K.^{*1}, Yokoyama, M.^{*2}, Sato, C.^{*3}, Kitajima, K.^{*3}, Ogawa, H.^{*1}: **Glycosylation changes in rat vitronectin, especially decreased sialylation regulate the matrix restructuring during liver regeneration**

The 25th International Carbohydrate Symposium (2010.8)

^{*1} お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター

^{*2} 東京医科歯科大学

^{*3} 名古屋大学大学院生命農学研究科

Date, K.^{*}, Kawasaki, N., Hashii, N., Itoh, S., Le, N.^{*}, Hirano, Y.^{*}, Ogawa, H.^{*}: **Novel regulation of glucose production and assimilation by carbohydrate-specific interaction between pancreatic α -amylase**

The 25th International Carbohydrate Symposium (2010.8)

* お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター

Harazono, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Itoh, S., Yamaguchi, T.: **N- and O-glycosylation analysis of recombinant human coagulation factor VIII by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry**

The 25th International Carbohydrate Symposium (2010.8)

原園 景: **糖タンパク質医薬品の糖鎖解析について**

GLIT セミナー in JAIMA コンファレンス「糖鎖規格によるバイオ医薬品の行方」(2010.9)

Yuan, Y.^{*}, Terasawa, H.^{*}, Maeda, Y.^{*}, Monde, K.^{*}, Yusa, K., Harada, S.^{*}: **Complete resistance to maraviroc in R5 HIV-1 with gp120 V3 Loop mutations is affected by T199K and/or T275M in Env**

11th KUMAMOTO AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium (2010.10)

* 熊本大学大学院医学薬学研究部

Niimi, S.: **Japanese Perspective on Impurities and Identification of Monoclonal Antibody Products**

USP Sponsored Workshop at the 2010 AAPS-PSWC Meeting (2010.11)

遊佐敬介, Yuan, Y.^{*}, 前田洋助^{*}, 原田信志^{*}: **HIV-1のgp120V3ループ変異による侵入阻害剤 Maraviroc 高度耐性の獲得**

第58回日本ウイルス学会学術集会 (2010.11)

* 熊本大学大学院医学薬学研究部

前田洋助^{*}, 中野雄介^{*}, 遊佐敬介, 原田信志^{*}: **HIV 侵**

入過程のビリオン動態の可視化

第58回日本ウイルス学会学術集会 (2010.11)

* 熊本大学大学院医学薬学研究部

遊佐 敬介, Yuan, Y.* , 前田 洋助* , 原田 信志* : HIV-1 gp120V3loop 変異による侵入阻害剤 Maraviroc 高度耐性

第24回日本エイズ学会学術集会 (2010.11)

* 熊本大学大学院医学薬学研究部

中澤志織* , 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: 水素/重水素交換反応及び質量分析によるヒトインスリンアナログの多量体の安定性解析

BMB2010 (2010.12)

* 北海道大学大学院生命科学院

橋井則貴, 黄 笑宇, 原園 景, 川崎ナナ: 糖鎖を指標とした幹細胞由来加工細胞の確認

BMB2010 (2010.12)

村田大輔*¹, 野村和子*¹, 出嶋克史*¹, 水口惣平*¹, 川崎ナナ, 中島 紫, 伊藤さつき, 安藤恵子*², 中台枝里子*², 三谷昌平*², 野村一也*¹: 生殖腺体細胞における GPI アンカー合成は線虫 *C. elegans* の生殖幹細胞の分裂および胚発生に必須である

BMB2010 (2010.12)

*¹ 九州大学理学部*² 東京女子医科大学田邊美音*¹, 佐野琴音*¹, 宮本泰則*¹, 川崎ナナ, 佐藤ちひろ*², 小川温子*¹: 細胞外マトリックス糖タンパク質ビトロネクチンの肝ならびに皮膚の再生・修復における糖鎖変化の影響

BMB2010 (2010.12)

*¹ お茶の水女子大学*² 名古屋大学

多田 稔, 石井明子, 鈴木琢雄, 斎藤嘉朗, 川崎ナナ: FCGRT 遺伝子多型解析により見出された Neonatal Fc receptor (FcRn) 変異体の機能解析

BMB2010 (2010.12)

原島 瑞*, 日向昌司, 関泰一朗, 有賀豊彦, 川崎ナナ, 新見伸吾: 初代培養肝細胞において Annexin A3 は細胞周期阻害因子である P16INK4A の発現を抑制することにより肝細胞増殖を促進する

BMB2010 (2010.12)

* 日本大学生物資源科学部

Hashii, N., Huang, X., Yamaguchi, T., Kawasaki, N.: Quantitative glycan analysis during neural differentiation of human mesenchymal stem cells by liquid chromatography/mass spectrometry

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

Harazono, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Itoh, S., Yamaguchi, T.: Glycosylation analysis of recombinant human coagulation factor VIII by LC MS/MS

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

豊田淑江, 石井明子, 鈴木琢雄, 多田 稔, 小林 哲, 川崎ナナ, 山口照英: 血管内皮前駆細胞における MMP-2/MMP-9 の役割

BMB2010 (2010.12)

川崎ナナ: 抗体医薬品の品質・安全性評価の新潮流

日本学術会議シンポジウム「バイオ医薬品の新たな潮流」(2011.1)

川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき, 中澤志織*: 創薬におけるグライコミクスアプローチ

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 北海道大学大学院生命科学院

原園 景, 橋井則貴, 川崎ナナ: 抗体医薬品の糖鎖プロファイリング法としての2-アミノベンズアミド誘導体化及び順相 HPLC 蛍光検出法の検討

日本薬学会第131年会 (2011.3)

中澤志織*, 原園 景, 橋井則貴, 川崎ナナ: 水素/重水素交換反応及び質量分析によるヒトインスリンアナログの多量体安定性評価

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 北海道大学大学院生命科学院

鈴木琢雄, 石井明子, 多田 稔, 小林 哲, 豊田淑江,
川崎ナナ: 抗体医薬品類のヒトおよびマウス新生児型
Fc 受容体(FcRn)に対する親和性の比較

日本薬学会第131年会 (2011.3)

多田 稔, 石井明子, 鈴木琢雄, 豊田淑江, 川崎ナナ:
複合体形成能に着目した抗 TNF α 抗体医薬品の生物活
性評価に関する研究

日本薬学会第131年会 (2011.3)

小林 哲, 鈴木琢雄, 多田 稔, 石井明子, 川崎ナナ:
表面プラスモン共鳴法を用いた抗体医薬品と新生児型
Fc 受容体(FcRn)との結合親和性試験法の策定について

日本薬学会第131年会 (2011.3)

日向須美子*, 日向昌司, 白石真澄*, 花輪壽彦*: HGF
により誘導される乳癌細胞の運動能及び c-Met のチロシ
ンリン酸化の麻黄湯による抑制

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 北里大学東洋医学総合研究所

白石真澄*, 日向須美子*, 日向昌司, 花輪俊彦*: ヒト
乳癌細胞の c-Met 遺伝子発現に対する麻黄湯および麻黄
の効果

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 北里大学東洋医学総合研究所

Yamaguchi, K.^{*1}, Okamoto, N.^{*1}, Tokuoka, K.^{*1}, Sugiyama,
S.^{*1}, Uchiyama, N., Matsumura, H.^{*1}, Inaka, K.^{*2}, Urade,
Y.^{*3}, Inoue, T.^{*1}: Structure of inhibitor complex of old
yellow enzyme from *Trypanosoma cruzi*

The 3rd International Symposium on Diffraction Struc-
tural Biology (2010.5)

*¹ 大阪大学大学院工学研究科

*² (株) 丸和栄養食品

*³ (財) 大阪バイオサイエンス研究所

鎌倉浩之, 最所和宏, 合田幸広: ED 治療薬類似化合物
の PDE6阻害活性について

日本食品化学学会第16回総会・学術大会 (2010.6)

袴塚高志, 高橋 敏*, 寺崎さち子*, 横田洋一*, 合田
幸広: 西洋ハーブの有効性・安全性及び品質確保に関す
る研究(8)イチョウ葉製品の崩壊性について

日本食品化学学会第16回総会・学術大会 (2010.6)

* 富山県薬事研究所

柿木康宏*, 鴨脚 毅*, 袴塚高志, 合田幸広, 望月直
樹*: イチョウ葉エキス中のフラボノイド類の網羅的分
析

日本食品化学学会第16回総会・学術大会 (2010.6)

* アサヒビール (株)

内山奈穂子, 河村麻衣子, 宮坂一善, 花尻 (木倉) 瑠
理, 合田幸広: 違法ドラッグ製品から検出された新規流
通合成カンナビノイド: アミノアルキルインドール化合
物の同定

第29回日本法中毒学会年会 (2010.7)

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Miyajima, A.,
Sunouchi, M. and Goda, Y.: Chiral analyses of dex-
tromethorphan/levomethorphan and their metabolites
in rat and human samples using LC-MS/MS

48th Annual Meeting of the International Association of
Forensic Toxicologists (TAIFT2010) (2010.8)

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Matsumoto, N.*,
Huang, Z. L.*, Urade, Y.*, Goda Y.: Effects of synthetic
cannabinoids on electroencephalogram power spectra
in rats

48th Annual Meeting of the International Association of
Forensic Toxicologists (TAIFT2010) (2010.8)

* (株) 大阪バイオサイエンス研究所

堀井周文*, 小此木 明*, 大窪敏樹*, 鎌倉浩之, 合田
幸広: 桂枝茯苓丸エキス製剤中の Paeonol の血中濃度
測定法に関する研究

第27回和漢医薬学会学術大会 (2010.8)

* クラシエ製薬 (株) 漢方研究所

袴塚高志, 勢ノ康代, 水沼周子, 鄭 美和, 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(11)ウェル
シュ菌の増殖に影響を及ぼす漢方処方

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

何 敬愉*, 朱 姝*, 小松かつ子*, 合田幸広: 党参の
基原と品質に関する研究(2) *Codonopsis* 属植物及び党

参の ITS 領域の塩基配列について

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

* 富山大学和漢医薬学総合研究所

若菜大悟, 丸山卓郎, 合田幸広, 山本 豊*: メタボローム解析による半夏, 天南星の判別

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

* (株) 栃本天海堂

杉村康司*, 飯田 修*, 川原信夫*, 緒方 潤, 丸山卓郎, 花尻瑠理, 合田幸広: 違法ドラッグ関連植物クサヨシに見られる外部形態の変異と成分ならびに遺伝子情報との関係

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

* (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

木内文之^{*1}, 成川佑次^{*1}, 合田幸広, 石崎昌洋^{*2}, 糸博之^{*3}, 川崎武志^{*4}, 川原信夫^{*5}, 神本敏弘^{*6}, 菊地祐一^{*6}, 近藤誠三^{*7}, 杉本智潮^{*8}, 日向野太郎^{*9}, 山本豊^{*10}: 日本薬局方収載の TLC による生薬の確認試験 (1)1-ブタノール/水/酢酸(100)混液を展開溶媒とする確認試験について

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

*¹ 慶應義塾大学薬学部*² 三和生薬 (株)*³ 和光純薬工業 (株)*⁴ (株) ウチダ和漢薬*⁵ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター*⁶ (株) ツムラ*⁷ 小太郎漢方製薬 (株)*⁸ 救心製薬 (株)*⁹ 大正製薬 (株)*¹⁰ (株) 栃本天海堂荒井 崇^{*1}, 荘司智和^{*1}, Nugroho, A. E.^{*1}, 出口 潤^{*1}, 細谷孝博^{*1}, 平澤祐介^{*1}, 森田博史^{*1}, 内山奈穂子, 合田幸広, Awang, K.^{*2}, Hadi, A. H. A.^{*2}, 城始 勇^{*3}: *Leuconotis griffithii* より単離した新規インドールアルカロイドの構造に関する研究

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

*¹ 星薬科大学*² University of Malaya*³ Rigaku Corporation細井友夏里^{*1}, 内山奈穂子, 畑生俊光^{*1}, 嶋田淳子^{*1}, 川原信夫^{*2}, 河合賢一^{*3}: 真菌由来代謝産物のトリパノソーマ増殖抑制効果

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

*¹ 群馬大学医学部*² (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター*³ 星薬科大学中田麻美*, 細谷孝博*, 森田博史*, 川崎洋子, 合田幸広: アカネ科 *Rubia tinctorum* に含有する iNOS 阻害活性成分について

日本生薬学会第57回年会 (2010.9)

* 星薬科大学

Anjiki, N.^{*1,2}, Hosoe, J., Fuchino, H.^{*3}, Ikezaki, H.^{*1}, Mikage, M.^{*2}, Goda, Y., Kawahara, N.^{*3}: Evaluation of the taste of crude drugs and Kampo formula by a taste-sensing system(11), quality evaluation of essential oils(2)

The 5th JSP-CCTNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (2010.9)

*¹ (株) インテリジェントセンサーテクノロジー*² 金沢大学大学院自然科学研究科*³ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターOgawa, Y.^{*1}, Matsumoto, N.^{*2}, Uchiyama, N., Urade, Y.^{*2}, Konishi, T.^{*1}: Sleep-promoting constituents from *Hemerocallis fulva* var. *sempervirens*

The 5th JSP-CCTNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (2010.9)

*¹ 同志社女子大学薬学部*² (財) 大阪バイオサイエンス研究所

大竹沙永子*, 清水圭一*, 緒方 潤, 遠藤大輝*, 福田良絵*, Isselmou, O. R. *, 坂田祐介*, 橋本文雄*: トルコギキョウのフラボノイド3'水酸化酵素遺伝子のクローニングとアサガオでの異種性発現による F3'H 欠損変異の相補

園芸学会平成22年度秋季大会 (2010.9)

* 鹿児島大学農学部

袴塚高志：西洋ハーブの品質評価

第18回天然薬物の開発と応用シンポジウム(2010.11)

合田幸広：生薬に関する最近の話題

日本生薬学会関西支部講演会(2010.11)

最所和宏, 若菜大悟, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広：平成21年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について—強壯用健康食品—

第47回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11)

熊坂謙一*, 麻生順子*, 羽田千香子*, 宮澤真紀*, 小島尚*, 鎌倉浩之, 合田幸広：平成21年度医薬品類似品検査結果について

第47回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11)

* 神奈川県衛生研究所

伊達英代*, 寺内正裕*, 新井 清*, 松尾 健*, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広：「指定薬物」のスペクトルデータベース

第47回全国衛生化学技術協議会年会(2010.11)

* 広島県立総合技術研究所保健環境センター

山口桂史*¹, 岡本尚毅*¹, 徳岡啓司*¹, 杉山 成*¹, 内山奈穂子, 松村浩由*¹, 伊中浩治*², 裏出良博*³, 井上豪*¹：Trypanosoma cruzi 由来 Old Yellow Enzyme と阻害剤との構造機能相関

日本結晶学会第60回年会(2010.12)

*¹ 大阪大学大学院工学研究科*² (株)丸和栄養食品*³ (財)大阪バイオサイエンス研究所青木勝之*¹, 余村かおり*¹, 平倉一弘*¹, 菊地祐一*¹, 西村浩昭*¹, 丸本正彦*¹, 司馬真央*¹, 近藤健児*¹, 川原信夫*², 木内文之*³, 合田幸広：局方ガイヨウの品質規格策定のための Artemisia argyi 含有成分の構造検討と合成

日本薬学会第131年会(2011.3)

*¹ (株)ツムラ*² (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター*³ 慶應義塾大学薬学部安食菜穂子*^{1,2}, 細江潤子, 伏見裕利*³, 小松かつ子*³,蔡 少青*⁴, 池崎秀和*¹, 御影雅幸*², 川原信夫*⁵, 合田幸広：味認識用脂質膜センサによる生薬「カッセキ」の日本及び中国市場品の識別に関する検討

日本薬学会第131年会(2011.3)

*¹ (株)インテリジェントセンサーテクノロジー*² 金沢大学大学院自然科学研究科*³ 富山大学和漢医薬学総合研究所*⁴ 北京大学薬学院*⁵ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター金井哲郎*¹, 山路誠一*¹, 木村孟淳*¹, 李 昭瑩*², 若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司*³, 飯田 修*³：アオイ科 Sida 属植物由来商品の基原種の生薬学的研究

日本薬学会第131年会(2011.3)

*¹ 日本薬科大学*² 中国医薬大学*³ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター若菜大悟, 丸山卓郎, 神谷 洋*¹, 川崎武志*¹, 山本豊*², 林 茂樹*³, 柴田敏郎*³, 合田幸広：メタボローム解析によるシャクヤクの品質評価

日本薬学会第131年会(2011.3)

*¹ (株)ウチダ和漢薬*² (株)栃本天海堂*³ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

袴塚高志, 遠藤明仁, 勢メ康代, 合田幸広, 森田英利*：西洋ハーブの有効性・安全性及び品質確保に関する研究(9)ヒト腸内乳酸菌の遺伝子発現に及ぼすブラックコホシ健康食品の影響

日本薬学会第131年会(2011.3)

* 麻布大学獣医学部

稲垣真輔*, 平島晴生*, 谷口さゆり*, 東 達也*, 関俊哲*, 豊岡利正*, 花尻瑠理, 合田幸広：フェネルアミン系違法ドラッグ成分のキラル誘導体化法を利用した光学異性体分離

日本薬学会第131年会(2011.3)

* 静岡県立大学薬学部

宮坂一善, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 花尻瑠理, 合田幸

広：違法ドラッグとして流通する合成カンナビノイドの一斉分析法

日本薬学会第131年会 (2011.3)

内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広：2010年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザインードラッグ成分 (合成カンナビノイド及びカチノン誘導体) の同定

日本薬学会第131年会 (2011.3)

河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 正田卓司, 福原 潔, 奥田晴宏, 合田幸広：毛髪試料を中心としたラット生体試料中の合成カンナビノイド JWH-018 及び代謝物の LC-MS/MS 分析

日本薬学会第131年会 (2011.3)

緒方 潤, 宮坂一善, 阿久津 守*, 花尻瑠理, 合田幸広：大麻種子からの DNA 塩基配列を指標とした品種鑑別の検討

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 関東信越厚生局麻薬取締部

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広：電子たばこ蒸気中のニコチンの分析

日本薬学会第131年会 (2011.3)

中村憲夫*¹, 宮部智美*¹, 小西天二*¹, 内山奈穂子, 小松かつ子*², 服部征雄*²：タイ民族薬物 Kha-yai の抗トリパノソーマ活性

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 同志社女子大学薬学部

*² 富山大学和漢医薬学総合研究所

小川優子*¹, 松本直実*², 内山奈穂子, 裏出良博*², 小西天二*¹：Oxypinnatanine および kwansonine A の睡眠改善効果—消化管における安定性—

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 同志社女子大学薬学部

*² (財) 大阪バイオサイエンス研究所

古田美玲, 内田恵理子, 豊田淑江, 中西真人*, 西村健*, 大高真奈美*, 山口照英：持続発現型センダイウイルスベクターの CGD 遺伝子治療への応用

BMB2010 (2010.12)

* (独) 産業技術総合研究所

内田恵理子, 古田美玲, 鈴木和博, 佐藤功栄*, 岩田明子*, 山口照英：抗体医薬品のウイルス安全性確保のためのウイルス除去カラムの開発

BMB2010 (2010.12)

* 日本赤十字社中央血液研究所

小木美恵子*, 石丸幸大*, 西脇基晃*, 宮脇英明*, 内田恵理子, 得永嘉昭*：遺伝子導入用インパルス応力波素子開発のための実験的検討

電子情報通信学会超音波研究会 (2011.1)

* 金沢工業大学

古田美玲, 内田恵理子, 押澤 正, 山口照英：造血支持能を持つフィーダー細胞膜タンパク質の機能解析

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

小木美恵子*, 西脇基晃*, 會澤康治*, 内田恵理子, 得永嘉昭*：遺伝子導入用インパルス応力波の創発に関する基礎研究

日本音響学会2011年春季研究発表会 (2011.3)

* 金沢工業大学

會澤康治*, 西脇基晃*, 小木美恵子*, 内田恵理子, 得永嘉昭*：遺伝子導入用レーザー誘起インパルス応力波発生素子に関する研究

第58回応用物理学関係連合講演会 (2011.3)

* 金沢工業大学

内田恵理子, 岡田義昭*¹, 水澤左衛子*¹, 柚木幹広*², 辻川宗男*², 皆木隆男*², 稲田耕一*³, 小西久郎*³, 五十嵐正志*⁴, 鈴木 光*⁴, 嘉悦 洋*⁵, 下瀬克郎*⁵, 萩原克郎*⁶, 安江 博*⁷, 生田和良*⁸, 鈴木和博, 山口照英：E型肝炎ウイルスの核酸増幅検査(NAT)評価用標準パネルの樹立

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 国立感染症研究所

*² (株) ベネシス

*³ 日本製薬 (株)

*⁴ 日本赤十字社

*⁵ (財) 化学及血清療法研究所

*⁶ 酪農学園大学

*⁷ (独) 農業生物資源研究所

*⁸ 大阪大学微生物病研究所

吾月 遥, 佐藤光利*¹, 田邊思帆里, 山口照英, 早川堯夫*², 鈴木和博, 佐藤陽治: **虚血環境下におけるヒト間葉系幹細胞(hMSCs) VEGF 分泌能関連遺伝子**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

*¹ 東邦大学大学院薬学研究科

*² 近畿大学薬学総合研究所

野田 誠*, 仲矢道雄*, 佐藤陽治, 西田基宏*, 黒瀬等*: **心筋梗塞における GRK5の役割**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

* 九州大学大学院薬学研究科

Saiki, S.*, Nishida, M.*, Watanabe, K.*, Nakaya, M.*, Sato, Y. and Kurose, H.*: **Involvement of endothelial nitric oxide synthase in therapeutic vascular maturation by cilostazol**
第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

* 九州大学大学院薬学研究科

Kitajima, N.*¹, Nishida, M.*¹, Watanabe, K.*¹, Nakaya, M.*¹, Kiyonaka, S.*², Sato, Y., Mori, Y.*² and Kurose, H.*¹: **Suppression of fibrosis underlies prevention of dilated cardiomyopathy by TRPC channel inhibition**
第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

*¹ 九州大学大学院薬学研究科

*² 京都大学大学院工学研究科

Mishima, T.*, Nishida, M.*, Kuwahara, K.*, Nakaya, M.*, Sato, Y., Shibata, T.*, Uchida, K.* and Kurose, H.*: **Galpha12/13mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis through4-hydroxy-2-nonenal production in cardiac fibroblasts**
第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

* 九州大学大学院薬学研究科

Atsuki, H., Satoh, M.*¹, Tanabe, S., Yamaguchi, T., Hayakawa, T.*², Suzuki, K. and Sato, Y.: **Genes associ-**

ates with VEGF secretional capacity of human mesenchymal stem cells under ischemic condition
第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

*¹ 東邦大学大学院薬学研究科

*² 近畿大学薬学総合研究所

Toyotaka, M.*, Nishida, M.*, Ogushi, M.*, Suda, R.*, Saiki, S.*, Nakaya, M.*, Sato, Y., Inoue, K.* and Kurose, H.*: **Local S-nitrosylation of NF-κB defines ATP-induced down-regulation of angiotensin type1receptors**
第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

* 九州大学大学院薬学研究科

佐藤陽治: **再生医療・細胞治療の実用化に関する海外の規制**
第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

安田 智, 長谷川哲也, 細野哲司, 佐藤光利*, 山口照英, 鈴木和博, 佐藤陽治: **マウス胚性癌細胞および胚性幹細胞における心筋分化マーカーの探索**
第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

* 東邦大学大学院薬学研究科

吾月 遥, 佐藤光利*, 田邊思帆里, 山口照英, 早川堯夫, 鈴木和博, 佐藤陽治: **ヒト間葉系幹細胞(hMSC)の虚血条件下における VEGF 分泌能予測因子に関する検討**
第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

* 東邦大学大学院薬学研究科

佐藤陽治: **再生医療の国際動向から見たわが国の目指すべき道**
バイオリジクスフォーラム第8回学術集会 (2011.2)

佐藤陽治: **再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向**
アカデミアにおける臨床研究・治験に関する薬事の基本と事例講習会 (文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム) (2011.2)

齋木翔太*, 西岡絹江*, 有吉麻里奈*, 佐藤陽治, 仲矢道雄*, 西田基宏*, 黒瀬 等*: **ホスホジエステラーゼ3阻害による PKA 依存的な TRPC6チャンネルのリン酸化**

を介した血管収縮抑制効果

BMB2010 (2010.12)

* 九州大学大学院薬学研究科

北島直幸*, 渡邊邦宏*, 佐藤陽治, 仲矢道雄*, 西田基宏*, 黒瀬 等*: **Suppression of myocardial dysfunction by phosphodiesterase 3 inhibition in MLP-deficient mice**

BMB2010 (2010.12)

* 九州大学大学院薬学研究科

吾月 遥, 佐藤光利*¹, 田邊思帆里, 山口照英, 早川堯夫*², 鈴木和博, 佐藤陽治: **虚血条件下におけるヒト間葉系幹細胞のサイトカイン分泌プロファイリング**
第31回日本臨床薬理学会年会 (2010.12)

*¹ 東邦大学大学院薬学研究科*² 近畿大学薬学総合研究所

佐藤陽治: **再生医療の実用化に向けた規制に関する国際比較**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

Satoh, M.*, Yanagino, S., Nishimaki-Mogami, T., Suzuki, K. and Sato, Y.: **Thyroid hormone up-regulates elastin and lysyl oxidase genes in rat aorta**

WorldPharma2010 (16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology) (2010.7)

* 東邦大学大学院薬学研究科

Tanabe, S., Sato, Y., Suzuki, T., Yamaguchi, T. and Suzuki, K.: **Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells for identification of surrogate markers for in vitro culture stage**

WorldPharma2010 (16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology) (2010.7)

佐藤陽治: **再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向**

第12回未来医療交流会／第5回未来医療市民公開シンポジウム (2010.6)

Nishida, M.*, Kitajima, N.*, Nakaya, M.*, Ide, T.*, Sato, Y. and Kurose, H.*: **Inhibition of phosphodiesterase 5**

prevents cardiac hypertrophy through phosphorylation of TRP6 at Thr69

20th ISHR World Congress (2010.5)

* 九州大学大学院薬学研究科

Mishima, T.*, Nishida, M.*, Makaya, M.*, Ide, T.*, Sato, Y. and Kurose, H.*: **Galpha12/13mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis through production of reactive oxygen species**

20th ISHR World Congress (2010.5)

* 九州大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌, 押澤 正, スレッシュ テイルパッティ, 宮澤明史*, 辻 勉*, 鈴木和博: **定量解析ソフトウェアを用いたノンラベル法による比較プロテオーム解析—細胞・組織加工医薬品の品質評価へのアプローチ—**

日本ヒトプロテオーム機構第8回大会 第6回日本臨床プロテオーム研究会連合大会 (2010.7)

* 星薬科大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌, 降旗千恵: **Proteome analysis for urinary biomarkers specific to genotoxic hepatocarcinogens**

第69回日本癌学会学術総会大会 (2010.9)

鈴木孝昌: **バルカン腎症とアリストロキア酸とお菊虫**

第46回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

鈴木孝昌, スレッシュ テイルパッティ, 押澤 正, 宮澤明史*, 辻 勉*, 内野 正, 五十嵐良明, 西村哲治, 鈴木和博: **尿プロテオーム解析を用いた砒素の生体影響評価のためのバイオマーカー探索3**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 星薬科大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌, 押澤 正, スレッシュ テイルパッティ, 田邊思帆里, 宮澤明史*, 辻 勉*, 鈴木和博: **質量分析装置を用いた間葉系幹細胞特異的 CD マーカーの網羅的検出と定量**

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

* 星薬科大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌: **Rodent Micronucleus Tests—Past, Present,**

and Future-

International Workshop on "Micronucleus Assays with Buccal Cells for Human and Environmental Monitoring" (2011.2)

押澤 正, 豊田淑江, 内田恵理子, 鈴木孝昌, 山口照英, 鈴木和博: **カルシウム結合タンパク質 S100A8はHL-60細胞の好中球様分化において増殖・分化に重要な働きをする(その3)**
BMB2010 (2010.12)

Matsuoka, A., Matsuda, Y., Isama, K., Sakoda, H.: **Poly-ploidy induction of polystyrene particles with specific diameters in a Chinese hamster cell line**
Nanatheranostics-Fabrication & Safety concerns (2010.4)

Matsuoka, A., Kodama, Y., Yoshida, M., Isama, K., Nakajima, F., Inoue, K., Kawakami, T., Nishikawa, A.: **Safety evaluation of nanomaterials used in household products**
XII International Congress of Toxicology (2010.7)

松岡厚子: **不溶性粒子の粒子径依存的細胞毒性発現**
第83回人工関節の機能高度化研究会 (2010.9)

松岡厚子, 児玉幸夫, 吉田 緑, 井佐間和郎, 中嶋富士雄, 井上 薫, 河上強志, 西川秋佳: **家庭用品で使われるナノ材料の安全性評価**
第39回日本環境変異原学会 (2010.11)

松岡厚子, 宮島敦子, 加藤玲子, 酒井恵子, 高久彩子*, 谷口彰良*: **各種細胞毒性試験のナノ粒子に対する感受性の比較**
第39回日本環境変異原学会 (2010.11)

* (独) 物質・材料研究機構

Matsuoka, A.: **Safety evaluation of nanomaterials by a 13-week repeated dose intratracheal toxicity study in rats**
中国生物医学工程学会成立30周年記念大会 (2010.12)

松岡厚子, 澤田留美, 加藤玲子: **次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療審査 WG の活動報告**
第10回日本再生医療学会 (2011.3)

坂上 宏^{*1}, 靄島由二, 熊田秀文^{*2}, 浜田信城^{*2}: **リグニン配糖体のシグナル伝達経路に及ぼすLPS汚染の問題**

第19回内毒素・LPS研究会 (2010.6)

^{*1} 明海大学

^{*2} 神奈川歯科大学

靄島由二, 長谷川千恵, 伊佐間和郎, 和田計也*, 松岡厚子: **表面処理を施したチタンプレートに吸着する蛋白質の網羅的比較定量解析**

第32回日本バイオマテリアル学会大会 (2010.11)

* (株) メディカルプロテオスコープ

靄島由二, 長谷川千恵, 澤田留美, 松岡厚子: **間葉系幹細胞の増殖・分化能に及ぼすエンドトキシンの影響評価**
第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

Miyajima-Tabata, A., Nakajima, M.^{*1}, Mitsunaga, K.^{*2}, Sunouchi, M., Doi, O.^{*3}, Sekino, Y., Usami, M.: **Proteomic approach to embryotoxic mechanisms of indium in cultured rat embryos**

The International Union of Toxicology 2010 (2010.7)

^{*1} Asahi Kasei Pharma

^{*2} Toho University

^{*3} Gifu University

澤田留美, 手嶋英樹^{*1}, 庄嶋賢弘^{*1}, 高木数実^{*1}, 田山栄基^{*1}, 福永周司^{*1}, 青柳成明^{*1}, 土屋利江^{*2}, 松岡厚子: **人工心臓弁の機能不全発症に関わる遺伝子多型の探索のためのSNP解析**

第48回日本人工臓器学会大会 (2010.11)

^{*1} 久留米大学医学部

^{*2} 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

澤田留美, 土屋利江*, 松岡厚子: **細胞組織加工医療機器に用いられる間葉系幹細胞の品質評価—細胞の凍結保存による遺伝子発現への影響—**

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

* 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

土屋利江^{*1,2}, 澤田留美, 石川 烈^{*2}, 名井 陽^{*1}, 澤芳樹^{*1,2}: **ヒト間葉系幹細胞の染色体異常および遺伝子**

発現に及ぼす影響因子について—コネクシン遺伝子への影響—

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

*1 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

*2 大阪大学大学院医学系研究科

中岡竜介, 松岡厚子: 種々の官能基表面調製とその細胞挙動への影響について(3): 種々の官能基組成による細胞機能への影響

第32回日本バイオマテリアル学会大会 (2010.11)

中岡竜介: 再生医療に適用可能な技術の国際標準化の現状—ISO/TC194/SC1の活動

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

加藤玲子, 佐藤正人*, 小久保舞美*, 持田譲治*, 松岡厚子: *in vitro* における培養軟骨細胞の免疫応答におよぼす影響

第24回日本軟骨代謝学会 (2011.3)

* 東海大学医学部

迫田秀行, 松岡厚子: 高度架橋超高分子量ポリエチレンの疲労特性評価

日本機械学会2010年度年次大会 (2010.9)

迫田秀行, 松岡厚子: 打ち抜き試験による超高分子量ポリエチレンの機械特性評価

第37回日本臨床バイオメカニクス学会 (2010.11)

迫田秀行, 石川 格, 松岡厚子: 次世代医療機器評価指標作成事業における整形インプラントの力学的安全性の考え方

第37回日本臨床バイオメカニクス学会 (2010.11)

迫田秀行, 薮島由二, 松岡厚子: 生体脂質による超高分子量ポリエチレンの酸化劣化

第32回日本バイオマテリアル学会 (2010.11)

迫田秀行, 松岡厚子: 超高分子量ポリエチレンのデラミネーション破壊発生特性評価法の開発

第23回バイオエンジニアリング講演会 (2011.1)

Sakoda, H., Kawakami, T., Haishima, Y., Tensho, K.*1, Wakitani, S.*2 and Matsuoka, A.: **Quantitative analysis of lipids extracted from retrieved UHMWPE knee**

component by organic solvents

Orthopaedic Research Society, 57th Annual Meeting (2011.1)

*1 信州大学

*2 大阪市立大学

石川 格, 迫田秀行, 藤原邦彦*, 杉本智広*, 藏本孝一*, 土居憲司*, 松岡厚子: 股関節シミュレータ摩耗試験後の UHMWPE ライナーを用いた新規ライナー摩耗量算出法の検証

第41回日本人工関節学会 (2011.2)

* ナカシマメディカル (株)

許 家群*1, 植松美幸, 坂本 怜*2, 市橋琢弥*3, 梅津光生*4, 東 隆*5, 青見茂之*5, 中村亮一*6, 鈴木孝司*7, 村垣善浩*7, 伊関 洋*7: 大動脈ステントグラフト留置を支援する画像表示システムの開発

日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会2010 (2010.11)

*1 早稲田大学大学院先進理工学研究科

*2 早稲田大学大学院創造理工学研究科

*3 早稲田大学創造理工学部

*4 早稲田大学理工学術院

*5 東京女子医科大学心臓血管外科

*6 千葉大学大学院工学研究科

*7 東京女子医科大学先端生命医科学研究科先端工学分野

植松美幸, 坂本 怜*1, 許 家群*2, 市橋琢弥*3, 梅津光生*4, 青見茂之*5, 中村亮一*6, 鈴木孝司*7, 村垣善浩*7, 伊関 洋*7: 生体工学技術による人工臓器評価臨床現場で学んだ経験をもとに使いやすさ向上を狙った大血管ナビゲーションシステム

第48回日本人工臓器学会大会 (2010.11)

*1 早稲田大学大学院創造理工学研究科

*2 早稲田大学大学院先進理工学研究科

*3 早稲田大学創造理工学部

*4 早稲田大学理工学術院

*5 東京女子医科大学心臓血管外科

*6 千葉大学大学院工学研究科

*7 東京女子医科大学先端生命医科学研究科

坂本 怜*1, 植松美幸, 許 家群*2, 市橋琢弥*3, 梅津

光生*4, 飯村 浩*5, 青見茂之*6, 中村亮一*7, 鈴木孝司*8, 村垣善浩*8, 伊関 洋*8: **標的血管の位置合わせ誤差を軽減するためのレジストレーション法の比較検討**
第19回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11)

- *1 早稲田大学大学院創造理工学研究科
- *2 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *3 早稲田大学創造理工学部
- *4 早稲田大学理工学術院
- *5 東京女子医科大学病院画像診断部
- *6 東京女子医科大学心臓血管外科
- *7 千葉大学大学院工学研究科
- *8 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

植松美幸, 坂本 怜*1, 許 家群*2, 市橋琢弥*3, 梅津光生*4, 青見茂之*5, 中村亮一*6, 鈴木孝司*7, 村垣善浩*7, 伊関 洋*7: **胸腹部領域を対象にしたナビゲーションシステムの臨床応用の現状と課題**
第19回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11)

- *1 早稲田大学大学院創造理工学研究科
- *2 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *3 早稲田大学創造理工学部
- *4 早稲田大学理工学術院
- *5 東京女子医科大学心臓血管外科
- *6 千葉大学大学院工学研究科
- *7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

許 家群*1, 植松美幸, 坂本 怜*2, 市橋琢弥*3, 梅津光生*4, 東 隆*5, 青見茂之*5, 中村亮一*6, 鈴木孝司*7, 村垣善浩*7, 伊関 洋*7: **大動脈ステントグラフト挿入術を支援する血管輪郭表示システム**
第19回日本コンピュータ外科学会大会 (2010.11)

- *1 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *2 早稲田大学大学院創造理工学研究科
- *3 早稲田大学創造理工学部
- *4 早稲田大学理工学術院
- *5 東京女子医科大学心臓血管外科
- *6 千葉大学大学院工学研究科
- *7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

植松美幸, 坂本 怜*1, 許 家群*2, 市橋琢弥*3, 梅津光生*4, 青見茂之*5, 中村亮一*6, 鈴木孝司*7, 村垣善浩*7, 伊関 洋*7: **体表面レジストレーションの導入による手術ナビゲーションシステム運用の改善**
生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2010

(2010.9)

- *1 早稲田大学大学院創造理工学研究科
- *2 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *3 早稲田大学創造理工学部
- *4 早稲田大学理工学術院
- *5 東京女子医科大学心臓血管外科
- *6 千葉大学大学院工学研究科
- *7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

植松美幸, 中野喜隆*1, 許 家群*1, 坂本 怜*2, 梅津光生*1,2, 青見茂之*3, 中村亮一*4, 鈴木孝司*5, 村垣善浩*5, 伊関 洋*5: **目標血管位置の特定のための皮下組織厚の影響縮小による位置決め誤差の削減**
生体医工学シンポジウム2010 (2010.9)

- *1 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *2 早稲田大学理工学部機械工学科
- *3 東京女子医科大学心臓血管外科
- *4 千葉大学大学院工学研究科
- *5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

植松美幸, 中野喜隆*1, 許 家群*1, 坂本 怜*2, 梅津光生*1,2, 青見茂之*3, 中村亮一*4, 鈴木孝司*5, 村垣善浩*5, 伊関 洋*5: **ベイズ推定に基づく皮下組織厚補正を用いた体表上の解剖学的特徴点ベースのレジストレーション**
第49回日本生体医工学会大会 (2010.6)

- *1 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *2 早稲田大学理工学部
- *3 東京女子医科大学心臓血管外科
- *4 千葉大学大学院工学研究科
- *5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

坂本 怜*1, 植松美幸, 中野喜隆*2, 許 家群*2, 梅津光生*1,2, 飯村 浩*3, 青見茂之*4, 中村亮一*5, 鈴木孝司*6, 村垣善浩*6, 伊関 洋*6: **解剖学的特徴点を用いたレジストレーションにおける皮下組織厚に依存する誤差計測**
第49回日本生体医工学会大会 (2010.6)

- *1 早稲田大学理工学部
- *2 早稲田大学大学院先進理工学研究科
- *3 東京女子医科大学病院画像診断部
- *4 東京女子医科大学心臓血管外科
- *5 千葉大学大学院工学研究科

*6 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

許 家群*¹, 植松美幸, 中野喜隆*², 坂本 怜*¹, 梅津光生*^{1,2}, 東 隆*³, 青見茂之*³, 中村亮一*⁴, 鈴木孝司*⁵, 村垣善浩*⁵, 伊関 洋*⁵: **大動脈ステントグラフト術のための自動画像セグメンテーション**

第49回日本生体医工学会大会 (2010.6)

*1 早稲田大学理工学部

*2 早稲田大学大学院先進理工学研究科

*3 東京女子医科大学心臓血管外科

*4 千葉大学大学院工学研究科

*5 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

木村恵理子*, 高坂美加*, 河野雄一郎*, 藤堂浩明*, 五十嵐良明, 杉林堅次*: **皮膚適用した微粒子酸化チタンの安全性**

日本薬剤学会第25年会 (2010.5)

* 城西大学薬学部

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: **固相抽出-誘導体化-GC/MS法によるEDTAの測定法の検討**

第61回全国水道研究発表会 (2010.5)

三浦 亨*¹, 齋藤 剛*¹, 井原俊英*¹, 前田恒昭*¹, 杉本直樹, 多田敦子, 山崎 壮, 西村哲治, 有福和紀*², 末松孝子*², 山田裕子*³, 吉田雄一*³, 小池 亮*⁴, 堀之内嵩暁*⁴: **NMRを用いた定量分析における試料調製の重要性**

第77回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会 (2010.5)

*1 (独) 産業技術総合研究所

*2 日本電子 (株)

*3 和光純薬工業 (株)

*4 花王 (株)

井原俊英*¹, 齋藤 剛*¹, 清水由隆*¹, 前田恒昭*¹, 千葉光一*¹, 杉本直樹, 多田敦子, 山崎 壮, 西村哲治, 末松孝子*², 有福和紀*², 山田裕子*³, 吉田雄一*³, 小池亮*⁴, 堀之内嵩暁*⁴: **一対多型校正技術の開発**

第77回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会 (2010.5)

*1 (独) 産業技術総合研究所

*2 日本電子 (株)

*3 和光純薬工業 (株)

*4 花王 (株)

Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Sugimoto, N. and Nishimura, T.: **Determination of EDTA in water samples by SPE-Gas chromatography/mass spectrometry** Water and Environment Technology Conference International Forum for Scientists and Engineers (2010.6)

Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Sugimoto, N. and Nishimura, T.: **Risk assessment of fenthion oxide derivatives in aqueous environment**

Water and Environment Technology Conference International Forum for Scientists and Engineers (2010.6)

Shimizu, K., Sano, T. *, Kubota, R., Tahara, M., Obama, T., Sugimoto, N., Takagi, H. *, Nishikawa, M. * and Nishimura, T.: **Cytotoxic effects of microcystin variants in primary cultured rat hepatocytes**

Water and Environment Technology Conference International Forum for Scientists and Engineers (2010.6)

* National Institute for Environmental Studies

Nishimura, T. and Suzuki, T. *: **Concentration of per-fluorinated compounds in river water in Tokyo** US. EPA's PFAA Days III symposium (2010.6)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

神野透人, 古川容子, 大河原 晋*, 西村哲治, 香川 (田中) 聡子: **ハロアセトニトリル類によるヒト侵害刺激受容体 TRPA1及び TRPV1の活性化**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 武蔵野大学薬学部

香川 (田中) 聡子, 古川容子, 大河原 晋*, 西村哲治, 神野透人: **Microbial Volatile Organic Compoundsによるヒト侵害刺激受容体 TRPA1及び TRPV1の活性化** 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 武蔵野大学薬学部

五十嵐良明, 相場友里恵, 内野 正, 西村哲治: **酸化チタンナノ粒子のラット皮膚透過性**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

内野 正, 仲川清隆*, 五十嵐良明, 西村哲治, 宮澤陽夫*: **脂質の酸化修飾物がヒト皮膚細胞に及ぼす影響**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 東北大学大学院農学研究科

西村哲治: **わが国の医薬品環境リスク評価の考え方**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

山口敦美*, 藤谷知子*, 大橋則雄*, 広瀬明彦, 西村哲治, 中江 大*, 小縣昭夫*: **多層カーボンナノチューブの投与による炎症・免疫系への影響**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 東京都健康安全研究センター

伊佐間和郎, 児玉幸夫, 吉田 緑, 中嶋富士雄, 西川秋佳, 松岡厚子: **家庭用品に用いられるコロイダルシリカ及び銀ナノ粒子の安全性評価**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

鈴木俊也*, 小杉有希*, 栗田雅行*, 西村哲治, 小縣昭夫*: **東京都内河川水中の医薬品の予測環境濃度**
第19回環境化学討論会 (2010.6)

* 東京都健康安全研究センター

掘田沙耶花*, 中田晴彦*, 久保田領志, 西村哲治: **ヒト・動物用医薬品の分析法の検討とその発生源に関する実況調査**
第19回環境化学討論会 (2010.6)

* 熊本大学大学院自然科学研究科

河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信*, 土屋利江, 松岡厚子: **繊維製品中に含まれるアゾ染料由来の芳香族アミン類について**
第19回環境化学討論会 (2010.6)

* 大阪府立公衆衛生研究所

河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信*, 大嶋智子*, 土屋利江, 松岡厚子: **家庭用品規制法における有機スズ化合物分析法改定への取り組みー水性塗料ならびに接着剤の分析**

第19回環境化学討論会 (2010.6)

*1 大阪府立公衆衛生研究所

*2 大阪市立環境科学研究所

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子: **一般家庭用品中のフタル酸ジエステル類およびモノエステル類の実態調査**
第19回環境化学討論会 (2010.6)

香川 (田中) 聡子, 古川容子, 大河原 晋*, 西村哲治, 神野透人: **室内環境化学物質による TRP イオンチャネルの活性化**
第19回日本臨床環境医学会学術集会 (2010.7)

* 武蔵野大学薬学部

Ikarashi, Y., Aiba, Y., Takita, Y., Uchino, T. and Nishimura, T.: **Tissue distribution and toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after repeated dermal exposure**
XII International Congress of Toxicology (2010.7)

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Obama, T., Sugimoto, N., Kanno, J. and Hirose, A.: **Tissue distribution of fullerene after injection into rat tail vein to mimic the absorption from the digestive tract**
XII International Congress of Toxicology (2010.7)

西村哲治, 清水久美子, 久保田領志, 田原麻衣子, 小濱とも子, 杉本直樹, 佐野友春*, 高木博夫*, 西川雅高*: **ミクロキスティン同族体の肝細胞毒性**
第16回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会 (2010.9)

* (独) 国立環境研究所

齋藤 剛*1, 三浦 亨*1, 井原俊英*1, 杉本直樹, 多田敦子, 山崎 壮, 西村哲治, 有福和紀*2, 末松孝子*2, 山田裕子*3, 坂本君江*3, 小池 亮*4, 堀之内嵩暁*4: **核磁気共鳴法による純度評価のための標準操作手順書**
日本分析学会第59年会 (2010.9)

*1 (独) 産業技術総合研究所

*2 日本電子 (株)

*3 和光純薬工業 (株)

*4 花王 (株)

坂本義光*, 中江 大*, 佐藤かな子*, 西村哲治, 広瀬明彦, 小縣昭夫*: ラットにおける多層カーボンナノチューブ(MWCNT)による中皮腫の誘発の用量相関性と血清 ERC/mesothelin レベルの増加
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 東京都健康安全研究センター

村上和仁^{*1}, 小川かおる^{*2}, 西村哲治, 斎藤利晃^{*3}: 大学における水環境健全性指標を活用した環境実習教育
第13回日本水環境学会シンポジウム (2010.9)

^{*1} 千葉工業大学

^{*2} 千葉県環境研究センター

^{*3} 日本大学

伊佐間和郎, 河上強志, 土屋利江*, 松岡厚子: カルシウム導入したチタン合金等のアパタイト形成能と細胞毒性
日本金属学会2010年秋期大会 (2010.9)

* 大阪大学医学部附属病院

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 西村哲治: 計算化学による半揮発性有機化合物の室内環境動態予測に関する研究
フォーラム2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9)

大河原 晋*, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 西村哲治, 神野透人: ナフトキノン及びフェナントラキノンによる侵害受容器 TRP イオンチャネルの活性化
フォーラム2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9)

* 武蔵野大学薬学部

香川 (田中) 聡子, 大河原 晋^{*1}, 古川容子, 埴岡伸光^{*2}, 西村哲治, 成松鎮雄^{*2}, 神野透人: リン酸エステル系可塑剤・難燃剤の TRP イオンチャネルに対する影響
フォーラム2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9)

^{*1} 武蔵野大学薬学部

^{*2} 岡山大学大学院薬学研究科

高原佑輔*, 埴岡伸光*, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 成松鎮雄*: フタル酸ジエステル類のヒト肝ミクロゾームにおける加水分解反応
フォーラム2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2010.9)

* 岡山大学大学院薬学研究科

Uchino, T., Takezawa, T.*, Ikarashi, Y. and Nishimura, T.: **Development of in vitro skin sensitization test using three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts on collagen vitrigel membrane**
13th Annual Congress of European Society for Alternatives to Animal Testing (2010.9)

* (独) 農業生物資源研究所

Isama, K., Kawakami, T., Tsuchiya, T.* and Matsuoka, A.: **Apatite-forming ability of calcium-incorporated Ti-Zr-Nb alloys**
23rd European Conference on Biomaterials (2010.9)

* 大阪大学医学部附属病院

Nishimura, T. and Suzuki, T.*: **Concentration of per-fluorinated compounds in river water in Japan**
30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2010.9)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Kawakami, T., Isama, K., Nakashima, H.*, Tsuchiya, T. and Matsuoka, A.: **Determination of carcinogenic primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial textile products in Japan**
30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2010.9)

* 大阪府立公衆衛生研究所

Kawakami, T., Isama, K. and Matsuoka, A.: **Phthalic acid diesters and monoesters in household products in Japan**
30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2010.9)

河野雄一郎*, 木村恵理子*, 藤堂浩明*, 五十嵐良明, 杉林堅次*: 皮膚に暴露されるナノマテリアルの皮膚浸透の可能性; 何コの粒子が皮膚に侵入・透過するか?

第54回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

* 城西大学薬学部

田邊奈都子*, 埴岡伸光*, 神野透人, 香川(田中)聡子, 小枝暁子*, 内藤真策*, 成松鎮雄*: ヒト及びカニクイザル UGT1A10の cDNA クローニングと酵素機能解析

第49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 (2010.11)

* 岡山大学大学院薬学研究科

前澤大介*, 大津 裕*, 加瀬大明*, 五十嵐良明, 杉本直樹, 西村哲治: 法定色素の規格の検討(第1報): 緑色202号の純度試験における吸光係数の検討

第67回 SCCJ 研究討論会 (2010.11)

* 癸巳化成(株)

丸子 徹*, 仲川清隆*, 柴田 央*, 内野 正, 宮澤陽夫*: 表皮脂質へのスクアレンヒドロペルオキシドの蓄積とその炎症作用

第44回日本栄養・食糧学会東北支部大会 (2010.11)

* 東北大学大学院農学研究科

神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: フラックス発生量測定法による大形木製家具から放散されるアルデヒド類の定量的評価手法に関する研究

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

神野透人, 香川(田中)聡子, 古川容子, 西村哲治: フラックス発生量測定法による大形木製家具から放散される VOC の定量的評価手法に関する研究

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

古川容子, 香川(田中)聡子, 神野透人, 西村哲治: 繊維製品中の難燃剤の DART-TOFMS を用いた迅速スクリーニング法の開発

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

香川(田中)聡子, 古川容子, 神野透人, 西村哲治: 大形チャンバー法を用いた大形木製家具からのアルデヒド

類及び VOC の放散に関する研究

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

五十嵐良明, 内野 正, 西村哲治: サリチル酸, 安息香酸, ソルビン酸, デヒドロ酢酸及びその塩類を含有する化粧品の一斉収去試験結果

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: 浄水工程を想定した生活関連化学物質の処理性評価

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: 水試料中の農薬の定量値における不確かさ

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

杉本直樹, 田原麻衣子, 多田敦子, 久保田領志, 清水久美子, 山崎 壮, 河村葉子, 合田幸広, 西村哲治: qNMR に基づく有機化学物質の微量分析の検討

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

川元達彦*¹, 三橋隆夫*¹, 鈴木俊也*², 西村哲治, 山村博平*¹: 超高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)を用いた水中オセルタミビルの高感度迅速分析法の確立

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

*¹ 兵庫県立健康環境科学研究所センター

*² 東京都健康安全研究センター

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子: 家庭用品中のフタル酸エステル類の含有量調査

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 西村哲治: 家庭用品中のフマル酸ジメチルの実態調査

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

伊佐間和郎, 河上強志, 児玉幸夫, 中嶋富士雄, 吉田緑, 井上 薫, 西川秋佳, 松岡厚子: 家庭用品に使用される酸化亜鉛ナノ粒子の安全性評価

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

中島晴信*¹, 富山健一*², 河上強志, 伊佐間和郎: 家庭用品に含有されるトリブチルスズ, トリフェニルスズの実態調査 — 公定分析法の改定に向けて —

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所

*² (独) 国立精神・神経医療研究センター

Jinno, H., Furukawa, Y., Tanaka-Kagawa, T. and Nishimura, T.: **Screening of Flame Retardants in Textiles by DART-TOFMS**

The 2nd Korea-Japan Symposium on Environmental Chemistry (2010.11)

Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Furukawa, Y. and Nishimura, T.: **Field Survey on the Phthalates in House Dust and Residential Air**

The 2nd Korea-Japan Symposium on Environmental Chemistry (2010.11)

三浦 亨*¹, 齋藤 剛*¹, 井原俊英*¹, 小池昌義*¹, 前田恒昭*¹, 杉本直樹, 多田敦子, 西村哲治, 有福和紀*², 末松孝子*², 山田裕子*³, 吉田雄一*³: **NMR を利用して有機化合物を定量する場合の解析条件が定量値に与える影響に関する考察**

第48回 NMR 討論会 (2010.11)

*¹ (独) 産業技術総合研究所

*² 日本電子 (株)

*³ 和光純薬工業 (株)

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Obama, T., Sugimoto, N., Hirose, A. and Ikarashi, Y.: **Bio-distribution of the fullerenes intravenous administered**

2010 Annual Meeting of the Korea Society of Environmental Health and Toxicity (2010.11)

Nishimura, T.: **Occurrence of Pharmaceuticals in River Water and Load to Aqueous Environment by Sewage Treatment Water in Japan**

International Pharmaceutical Federation World Congress (2010.11)

Suzuki, T.*, Kosugi, Y.*, Hosaka, M.*, Yaguchi, K.*, Ogata, A.*, Nakae, D.* and Nishimura, T.: **Evaluated of measured and predicted environmental concentrations of selected human pharmaceuticals in urban river in Tokyo**

SETAC North America 31st Annual Meeting (2010.11)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

伊佐間和郎, 河上強志, 土屋利江*, 松岡厚子: **カルシウム導入した Ti-Zr-Nb 合金の骨芽細胞適合性**
第32回日本バイオマテリアル学会大会 (2010.11)

* 大阪大学医学部附属病院

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 西村哲治: **大形家具から放散されるアルデヒド類及び揮発性有機化合物のフラックス発生量測定法による予測**
平成22年度室内環境学会学術大会 (2010.12)

香川 (田中) 聡子, 大河原 晋*, 古川容子, 西村哲治, 神野透人: **TXIB 及び Texanol によるヒト侵害刺激受容器 TRP イオンチャネルの活性化**
平成22年度室内環境学会学術大会 (2010.12)

* 武蔵野大学薬学部

古川容子, 香川 (田中) 聡子, 田中研次, 神野透人, 西村哲治: **機能カーテンから放散される揮発性有機化合物-GC/TOFMS による網羅的解析**
平成22年度室内環境学会学術大会 (2010.12)

竹熊美貴子*¹, 吉田栄充*¹, 澁木優子*², 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 西村哲治: **公衆浴場における浴槽水中及び浴室空気中の消毒副生成物に関する調査**
平成22年度室内環境学会学術大会 (2010.12)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 埼玉県狭山保健所

内野 正, 竹澤俊明*, 五十嵐良明, 西村哲治: **樹状細胞を含む3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法**
日本動物実験代替法学会第23回大会 (2010.12)

* (独) 農業生物資源研究所

Sugimoto, N., Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Hayakawa, K.* and Nishimura, T.: **Development of a novel quantitative GC/MS using multidimensional property database**
Pacifichem 2010 (2010.12)

* Kanazawa University

Nishimura, T., Suzuki, T.* and Hirose, A.: **Risk Assessment in Intake from Drinking Water of Per-fluorinated Compounds**

2010 Annual Meeting of Society for Risk Analysis (2010.12)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Obama, T., Sugimoto, N. and Hirose, A.: **Bio-distribution of Fullerene Intravenous Administrated in Rat**

50th Anniversary Annual Meeting & ToxExpo, SOT (2011.3)

佐武宗幸*, 田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 鎌田素之*, 杉本直樹, 西村哲治: **有機リン系農薬ピリミホスメチルの塩素処理による反応生成物とその細胞毒性**
第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

* 関東学院大学大学院

関川佑介*, 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: **抗悪性腫瘍薬および生活関連化学物質における塩素および粉末活性炭による除去性の評価**
第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

* 東京医薬専門学校

恩智弘和*, 田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 山形一雄*, 杉本直樹, 西村哲治: **qNMRによる残留農薬試験用標準品の純度検定に関する研究**
第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

* 日本大学

堀田沙耶花*, 中田晴彦*, 久保田領志, 西村哲治: **排水処理場における抗菌薬の濃度変化と環境負荷量の推移—家畜由来抗菌薬との比較—**
第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

* 熊本大学大学院

岡 知宏*¹, 阿部良子*¹, 萩野仁子*¹, 小田重人*¹, 鎌迫典久*¹, 鈴木俊也*², 西村哲治: **多摩川から検出された医薬品による水生生物への慢性影響に関する研究**

第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

*¹ (独) 国立環境研究所

*² 東京都健康安全研究センター

高木博夫*¹, 佐野友春*¹, 永野公代*¹, 西川雅高*¹, 仮谷邦光*², 田中義人*³, 飛石和大*³, 村田さつき*³, 清水久美子, 西村哲治: **¹⁵N-標識マイクロシスチン類の調製とLC/MS分析への適用**

第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

*¹ (独) 国立環境研究所

*² 筑波大学

*³ 福岡県保健環境研究所

田中義人*¹, 飛石和大*¹, 熊谷博史*¹, 村田さつき*¹, 佐野友春*², 永野公代*², 高木博夫*², 西川雅高*², 仮谷邦光*³, 清水久美子, 西村哲治: **¹⁵N-標識マイクロシスチンを用いたLC/MS/MSによる環境水分析**
第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

*¹ 福岡県保健環境研究所

*² (独) 国立環境研究所

*³ 筑波大学

鈴木俊也*, 小杉有希*, 保坂三継*, 矢口久美子*, 小縣昭夫*, 中江 大*, 西村哲治: **水中のヒト医薬品の光分解**

第45回日本水環境学会年会 (2011.3)

* 東京都健康安全研究センター

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 西村哲治: **家庭用品からの準揮発性有機化合物の放散に関する研究**
日本薬学会第131年会 (2011.3)

竹熊美貴子*¹, 吉田栄充*¹, 澁木優子*², 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 西村哲治: **遊泳用プールにおける水中及び室内空気中の消毒副生成物調査**
日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 埼玉県狭山保健所

香川 (田中) 聡子, 古川容子, 大河原 晋*, 西村哲治, 神野透人: **室内環境化学物質 Texanol 及び TXIB によるヒト侵害刺激受容器 TRP イオンチャネルの活性化**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 武蔵野大学薬学部

成田一輝*, 千葉弘太郎*, 中森俊輔*, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 小林義典*: **ストレス誘発性冷えモデルに対する Capsiate の冷え改善効果**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 北里大学薬学部

五十嵐良明, 島村公雄*¹, 久世哲也*¹, 林 正人*², 宮澤法政*³, 小島 尚*⁴, 宮本道子*⁵, 佐藤信夫*⁶, 吉沢賢一*⁷, 高野勝弘*⁸, 坂口 洋*⁹, 藤井まき子*¹⁰: **生活用品試験法 化粧品試験法 殺菌防腐剤の一斉分析法**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ (株) カネボウ化粧品

*² (株) 資生堂

*³ 埼玉県衛生研究所

*⁴ 神奈川県衛生研究所

*⁵ 東京都健康安全研究センター

*⁶ (株) コーセー

*⁷ (株) ポーラ

*⁸ 日本化粧品工業連合会

*⁹ 北里大学理学部

*¹⁰ 昭和薬科大学

高坂美加*, 河野雄一郎*, 木村恵理子*, 藤堂浩明*, 五十嵐良明, 杉林堅次*: **微粒子酸化チタンの安全性評価**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 城西大学薬学部

河野雄一郎*, 高坂美加*, 木村恵理子*, 藤堂浩明*, 五十嵐良明, 杉林堅次*: **ナノ粒子の皮膚透過性評価**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 城西大学薬学部

内野 正, 五十嵐良明, 鈴木孝昌, 押澤 正, 鈴木和博, 西村哲治: **ヒ素暴露による尿中8-OHdG 濃度及びヒ素濃度の変化について**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

西村哲治: **水道水のリスク評価の動向**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

鈴木俊也*, 小杉有希*, 保坂三継*, 矢口久美子*, 小縣昭夫*, 西村哲治, 中江 大*: **東京都内河川水中の医薬品の環境中濃度の予測**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 東京都健康安全研究センター

高木総吉*¹, 鈴木俊也*², 西村哲治, 川元達彦*³, 小林浩*⁴, 猪又明子*², 森田久男*⁵, 永瀬久光*⁶, 中室克彦*⁷: **環境試験法, 水質試験法, 有機フッ素化合物**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 兵庫県立健康生活科学研究所

*⁴ 山梨県衛生環境研究所

*⁵ 埼玉県水質管理センター

*⁶ 岐阜薬科大学

*⁷ 摂南大学

伊佐間和郎, 河上強志, 西村哲治: **子供が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品からの有害8元素の溶出**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 西村哲治: **家庭用品およびそれに同封される乾燥剤中に含有されるフマル酸ジメチルの分析**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

堤 智昭, 天倉吉章*¹, 柳 俊彦*², 福沢栄太*², 河野洋一*², 中村宗知*², 野村孝一*², 豊田正武*³, 米谷民雄*⁴, 香山不二雄*⁵, 中井里史*⁶, 佐々木久美子, 渡邊敬浩, 松田りえ子: **塩素化ダイオキシン類の魚介類汚染実態と摂取量~厚生労働科学研究による汚染実態調査のまとめ~**

第19回環境化学討論会 (2010.6)

*¹ 松山大学

*² (財) 日本食品分析センター

*³ 実践女子大学

*⁴ 静岡県立大学

*⁵ 自治医科大学

*⁶ 横浜国立大学

安武大輔*, 芦塚由紀*, 中川礼子*, 新谷依子*, 堀 就英*, 堤 智昭: **食品中の臭素化ダイオキシン類, 臭素化ジフェニルエーテル及び臭素化ビフェニルの分析が可**

能なキャピラリーカラムの検討
第19回環境化学討論会 (2010.6)

* 福岡県保健環境研究所

Tsukakoshi, Y.*, Watanabe, T.: **Characteristics of sampling plans for food inspection in Japan**
The 2010 Joint Statistical Meetings (2010.8)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Tsukakoshi, Y.*, Watanabe, T.: **Statistical comparison of sampling plans for food inspection**
The 73rd Annual Meeting of the Institute for Mathematical (2010.8)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

渡邊敬浩, 塚越芳樹*, 松田りえ子: サンプルングに起因する生鮮野菜ロット平均値の不確かさ推定
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

堤 智昭, 石井利華, 高附 巧, 渡邊敬浩, 松田りえ子: 食用油等に含まれるグリシドール脂肪酸エステル類の分析
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: 牛乳中のヒドロコルチゾン含有量実態調査
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: GPC精製を用いた農産物中のインダンジオン系及びクマリン系殺鼠剤の分析法の検討
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

上野英二*, 大野春香*, 渡辺美奈恵*, 大島晴美*, 三上栄一*, 根本 了, 松田りえ子: デュアルカラム GC-MS/MS による畜水産食品中残留農薬の多成分分析
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

* 愛知県衛生研究所

高橋邦彦*, 松本隆二*, 根本 了, 松田りえ子: LC-MS による農産物中のジノセブ及びジノテルブの分析

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

* 埼玉県衛生研究所

天倉吉章*¹, 好村守生*¹, 吉田隆志*¹, 堤 智昭, 松田りえ子, 中村昌文*², 半田洋士*²: 生薬主要成分の AhR 結合活性
日本生薬学会第57回年会・第5回日中韓生薬学合同シンポジウム (2010.9)

*¹ 松山大学

*² (株) 日吉

菊地博之, 淵野裕之*¹, 杉村康司*¹, 飯田 修*¹, 川原信夫*¹, 渡邊高志*², 岡田 稔*², 小山鐵夫*², 佐竹元吉*³, 安元加奈未*⁴, 関田節子*⁴: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その21)ーペルー産, ソロモン諸島産植物の活性評価, 及び *Mutisia acuminata* の活性成分ー
日本生薬学会第57回年会・第5回日中韓生薬学合同シンポジウム (2010.9)

*¹ (独) 医薬基盤研究所

*² 高知県立牧野植物園

*³ お茶の水女子大学

*⁴ 徳島文理大学

坂本智徳*, 赤木浩一*, 樋脇 弘*, 渡邊敬浩, 松田りえ子: 食品中のメチル水銀定量を目的としたフェニル誘導体化ーGC-MS 法の性能評価
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

* 福岡市保健環境研究所

Tsutsumi, T., Amakura, Y., Yanagi, T.*¹, Fukuzawa, E.*¹, Kono, Y.*¹, Nakamura, M.*¹, Nomura, T.*¹, Toyoda, M.*², Maitani, T.*³, Sasaki, K., Watanabe, T., Matsuda, R.: **Dioxins in Fish and Shellfish: Concentrations and Intake in Japan**
30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2010.9)

*¹ (財) 日本食品分析センター

*² 実践女子大学

*³ 静岡県立大学

大野春香*, 上野英二*, 渡辺美奈恵*, 大島晴美*, 三上

栄一*, 根本 了, 松田りえ子: **LC-MS による畜水産食品中スピノサドの分析**

第33回農薬残留分析研究会 (2010.10)

* 愛知県衛生研究所

松田りえ子, 五十嵐敦子, 渡邊敬浩: **食品から検出される残留農薬等の年次推移**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: **農産物中のインダンジオン系及びクマリン系殺鼠剤の分析法の検討**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 白政優子, 松田りえ子: **海産食品(タコ, ハマグリ, アサリ)およびチョコレート中のカドミウム濃度の実態調査について**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

渡邊敬浩, 高附 巧, 松田りえ子: **酸価並びに過酸化物質試験法の見直しに係る検討**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

堤 智昭, 等々力節子*, 根井大介*, 石井利華, 高附 巧, 松田りえ子: **アルキルシクロブタノン法による放射線照射食品の検知~加工品, 及び魚介類等に対する適用拡大の検証~**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

芦塚由紀*, 中川礼子*, 安武大輔*, 新谷依子*, 堀 就英*, 堤 智昭: **臭素化ダイオキシン及びその関連化合物の分析**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

* 福岡県保健環境研究所

堀 就英*, 安武大輔*, 中川礼子*, 堤 智昭: **高速溶媒抽出を用いた食品中ダイオキシン類・PCBsの迅速一斉分析法の検討**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

* 福岡県保健環境研究所

高附 巧, 堤 智昭, 福沢栄太*, 柳 俊彦*, 河野洋

一*, 野村孝一*, 渡邊敬浩, 松田りえ子: **健康食品の塩素化ダイオキシン類汚染実態調査**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

* (財) 日本食品分析センター

堤 智昭, 高附 巧, 福沢栄太*, 柳 俊彦*, 河野洋一*, 野村孝一*, 渡邊敬浩, 松田りえ子: **健康食品に含まれる塩素化ダイオキシン類の実態調査(第2報)**

環境ホルモン学会第13回研究発表会 (2010.12)

* (財) 日本食品分析センター

永山敏廣*¹, 岡 尚男*², 堀 伸二郎*³, 田中敏嗣*⁴, 松木宏晃*⁵, 寺田久屋*⁶, 根本 了, 前川吉明*⁷, 村上りつ子*⁸: **アフラトキシン 高速液体クロマトグラフィー, 高速液体クロマトグラフィー/質量分析法および高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法による定性および定量**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 金城学院大学

*³ 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

*⁴ 神戸市環境保健研究所

*⁵ 三得利 (中国) 投資有限公司品質保証中心

*⁶ 名古屋市衛生研究所

*⁷ (財) 日本食品分析センター

*⁸ 茨城キリスト教大学

天倉吉章*¹, 堤 智昭, 中村昌文*², 半田洋士*², 好村守生*¹, 松田りえ子, 吉田隆志*¹: **フラボノイドの AhR 活性について**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 松山大学

*² (株) 日吉

天倉吉章*¹, 高岡昌司*¹, 堤 智昭, 中村昌文*², 半田洋士*², 好村守生*¹, 松田りえ子, 吉田隆志*¹: **ケツメイシに含まれる天然 AhR 活性化成分**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 松山大学

*² (株) 日吉

Kawamura, Y.: **Food Contact Regulations in Japan**

Food Contact 2010 (2010.9)

河村葉子：フタル酸エステルの規格改正と試験法

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

佐藤恭子：コーデックスにおける食品添加物基準の動向

第99回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.5)

佐藤恭子, 伊藤澄夫^{*1}, 大石充男^{*2}, 岸 弘子^{*3}, 笹尾忠由^{*4}, 田中麻紀子^{*5}, 中西 資^{*6}, 渡部健二郎^{*7}: **飲食物試験法 食品添加物試験法 安息香酸, ソルビン酸, デヒドロ酢酸およびパラオキシ安息香酸エステル類: GC/MS および LC/MS による定性**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

^{*1} 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 神奈川県衛生研究所

^{*4} 横浜市衛生研究所

^{*5} (財) 日本冷凍食品検査協会

^{*6} (財) 日本食品分析センター

^{*7} (財) 東京顕微鏡院

建部千絵, 大槻 崇, 河崎裕美, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 河村葉子: **食用赤色106号および食用黄色5号中の副成色素に関する研究**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

大槻 崇, 久保田浩樹, 並木達也^{*1}, 飯塚太由^{*1}, 塩谷典子^{*2}, 吉井信彦^{*2}, 小原礼子^{*3}, 田中麻紀子^{*3}, 佐藤恭子, 河村葉子: **鮮魚中の一酸化炭素分析法に関する研究**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

^{*1} (財) 食品環境検査協会

^{*2} (財) 日本食品分析センター

^{*3} (財) 日本冷凍食品検査協会

大槻 崇, 佐藤恭子, 杉本直樹, 多田敦子, 末松孝子^{*}, 有福和紀^{*}, 山崎 壮, 西村哲治, 河村葉子: **定量NMRを用いた食品中のソルビン酸分析法の検討**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

^{*} 日本電子 (株)

河崎裕美, 酒井昌昭^{*1}, 浦嶋幸雄^{*1}, 山田信之^{*2}, 関根百合子^{*2}, 工藤礼佳^{*2}, 中里光男^{*3}, 早藤知恵子^{*3}, 宮川弘之^{*3}, 山嶋裕季子^{*3}, 西岡千鶴^{*4}, 酒井國嘉^{*5}, 玉城宏

幸^{*6}, 古謝あゆ子^{*6}, 建部千絵, 大槻 崇, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 河村葉子: **マーケットバスケット方式による着色料, 保存料等の摂取量調査(1~6歳)**

第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

^{*1} 札幌市衛生研究所

^{*2} 仙台市衛生研究所

^{*3} 東京都健康安全研究センター

^{*4} 香川県環境保健研究センター

^{*5} 長崎市保健環境試験所

^{*6} 沖縄県衛生環境研究所

北村陽二^{*1}, 佐藤恭子, 小阪孝史^{*1}, 小川数馬^{*2}, 鶴野いずみ^{*1}, 太田朱音^{*1}, 小川結加^{*1}, 柴 和弘^{*1}: **食品添加物ネオテームの赤外スペクトルの測定法に関する検討**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

^{*1} 金沢大学学際科学実験センター

^{*2} 金沢大学大学院医薬保健研究域薬学系

徳永裕司^{*}, 大迫 勉, 濱本博幸^{*}, 佐藤恭子: **日局「グリセリン」及び「プロピレングリコール」中に意図的に混和されるジエチレングリコール及びエチレングリコールの分析法について**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

^{*} (独) 医薬品医療機器総合機構

多田敦子, 高橋加奈, 杉本直樹, 石附京子, 末松孝子^{*}, 有福和紀^{*}, 西村哲治, 山崎 壮, 河村葉子: **ステビオシドおよびレバウジオシド A 標準品の NMR による純度測定法の検討**

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

^{*} 日本電子 (株)

多田敦子, 石附京子, 岩村淳一^{*1}, 三上博久^{*2}, 平尾美子^{*2}, 岡 順子^{*3}, 楠本美紀^{*3}, 山名未早希^{*4}, 藤田功^{*5}, 山崎 壮, 河村葉子: **ステビオール配糖体9種の分析法の検討**

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

^{*1} 近畿大学

^{*2} (株) 島津製作所

^{*3} 和光純薬工業 (株)

^{*4} (株) 創造科学研究所

^{*5} 守田化学工業 (株)

多田敦子：成分組成に基づく天然由来食品添加物の基原判別法の検討

表示・起源分析技術研究懇談会第四回講演会（2010.11）

伊藤裕才，大井理江，山崎 壮，河村葉子：既存添加物チャ抽出物中のカテキン類定量法の検討

第100回日本食品衛生学会学術講演会（2010.9）

隅倉功大*，山崎 壮，柏木丈拵*，島村智子*，受田浩之*：酸化防止剤の抗酸化活性評価に対するORAC法の適用性について

日本食品科学工学会第57回大会（2010.9）

* 高知大学

麻野間正晴*¹，多田敦子，野口昭一郎*¹，小野田 絢*¹，高橋和彦*²，高須清誠*³，杉本健士*⁴，徳山英利*⁴，山崎壮，河村葉子，寺田久屋*¹：ジャマイカカシア抽出物から分離されたβ-カルボリン誘導体の変異原性

日本環境変異原学会第39回大会（2010.11）

*¹ 名古屋市衛生研究所

*² 横浜薬科大学

*³ 京都大学大学院薬学研究科

*⁴ 東北大学大学院薬学研究科

隅倉功大*，吉田鉄平*，島村智子*，柏木丈拵*，山崎壮，受田浩之*：ロダン鉄法による酸化防止剤の脂質酸化抑制能の評価

日本農芸化学会2011年度大会（2011.3）

* 高知大学

平原嘉親，山口未来，六鹿元雄，阿部 裕，河村葉子：ヘッドスペースGC/MSによるポリスチレン製容器入り即席食品に関わる揮発性物質の分析

日本食品化学学会第16回総会・学術大会（2010.6）

平原嘉親，山口未来，六鹿元雄，阿部 裕，河村葉子：ポリスチレン製品中の揮発性物質の残存とその食品への移行

第100回日本食品衛生学会学術講演会（2010.9）

六鹿元雄，山口未来，平原嘉親，河村葉子：ポリウレタン製品中のアミン類の分析

日本食品化学学会第16回総会・学術大会（2010.6）

六鹿元雄，平原嘉親，河村葉子：洗浄剤規格におけるヒ素，重金属およびメタノール試験法の改良

第100回日本食品衛生学会学術講演会（2010.9）

六鹿元雄，山口未来，平原嘉親，河村葉子：ゴム製器具・容器包装の蒸発残留物試験

第47回全国衛生化学技術協議会年会（2010.11）

六鹿元雄：食品用器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質の分析法の開発

第170回ゴム技術シンポジウム（2011.2）

六鹿元雄，阿部 裕，河村葉子，有菌幸司*¹，伊藤誠*²，大野浩之*³，金子令子*⁴，河野政美*⁵，羽石奈穂子*⁴，馬場二夫*⁶，平原嘉親，三宅大輔*⁷：生活用品試験法 玩具試験法 可塑剤：フタル酸エステル類の定性および定量

日本薬学会第131年会（2011.3）

*¹ 熊本県立大学

*² 東洋製罐（株）

*³ 名古屋市衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 昭和ゴム（株）

*⁶ 武庫川女子大学

*⁷（財）日本食品分析センター

阿部 裕，山口未来，六鹿元雄，平原嘉親，河村葉子：ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤調査

日本食品化学学会第16回総会・学術大会（2010.6）

阿部 裕，山口未来，六鹿元雄，平原嘉親，河村葉子：DART-TOF/MSを用いた玩具中の可塑剤調査

第47回全国衛生化学技術協議会年会（2010.11）

金子令子*，羽石奈穂子*，小林真理*，中里光男*，河村葉子：塩素系ゴム材質中の2-メルカプトイミダゾリン分析法の検討

第47回全国衛生化学技術協議会年会（2010.11）

* 東京都健康安全研究センター

金子令子*¹，河村葉子，有菌幸司*²，伊藤 誠*³，大野浩之*⁴，河野政美*⁵，羽石奈穂子*¹，馬場二夫*⁶，平原嘉親，三宅大輔*⁷，六鹿元雄：生活用品試験法 ゴム製品試験法 2-メルカプトイミダゾリン：塩素系ゴム中の2-メルカプトイミダゾリンの定性および定量

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 熊本県立大学

*³ 東洋製罐 (株)

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ 昭和ゴム (株)

*⁶ 武庫川女子大学

*⁷ (財) 日本食品分析センター

粕谷侑輝*, 鈴木孝禎*, 太田庸介*, 六鹿元雄, 津元裕樹*, 中川秀彦*, 河村葉子, 宮田直樹*: **銅触媒 *in situ* click chemistry の発見**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 名古屋市立大学

森田幸雄, 古茂田恵美子, Subir Singh, 小澤邦壽, 木村博一, 山本茂貴: **ネパールの家畜における食中毒菌保菌状況**

日本防菌防黴学会第37回年次大会 (2010.10)

堀川俊暢*, 渡邊嵩之*, 桐部奈美*, 古川壮一*, 荻原博和*, 森永 康*, 五十君静信: **調理済食品に接種した *Listeria monocytogenes* の低温保存における推移**

日本食品保蔵科学会第59回大会 (2010.6)

* 日本大学生物資源科学部

梶田和彌, 五十君静信: **Caco-2細胞とB細胞との共培養による *Lactobacillus casei* IGM393株の透過促進**

日本乳酸菌学会2010年度大会 (2010.7)

荻原博和*, 桐部奈美*, 赤羽辰則*, 鍋木咲子*, 古川壮一*, 森永 康*, 五十君静信: **市販新鮮野菜における *Cronobacter* spp. (*Enterobacter sakazakii*) の汚染実態**

第31回日本食品微生物学会学術総会 (2010.11)

* 日本大学生物資源学部

五十君静信: **衛生指標菌試験法: わが国の公定法とISO法の比較から見えてきたもの**

食の安全を確保するための微生物検査協議会 (2010.11)

五十君静信: **乳酸菌・ビフィズス菌の新しい研究と応用—医薬分野への応用の可能性—**

日本乳酸菌学会設立20周年記念シンポジウム (2010.11)

五十君静信: **カンピロバクター国際標準試験法と国内における標準試験法の検討**

第3回日本カンピロバクター研究会総会 (2010.12)

Masuda, K. and Igimi, S.: **Observation of *Lactobacillus casei* IGM 393 transport using in vitro M cell model**
International Scientific Conference Probiotics and Prebiotics (2010.6)

岡田由美子, 大貫泉美*, 五十君静信: ***Listeria monocytogenes* の国内流通食品からの分離状況と低温保存食品中での消長**

第150回日本獣医学会学術集会 (2010.9)

* 栃木県南食肉衛生検査所

門田修子, 岡田由美子, 五十君静信, 山本茂貴: **食品から分離されたリステリア菌株の分子疫学的解析**

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

Asakura, H., Makino, S.*, Okada, Y., Kasuga, F., Yamamoto, S. and Igimi, S.: ***in vivo* passage modulates acid tolerance response in *Listeria monocytogenes***
International Association of Food Protection, 2010 Annual Meeting (2010.8)

* Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

Asakura, H., Churin, Y.*, Bauer, B.*, Boettcher, J. P.*, Hashii, N., Peter, J.*, Brinkmann, V.* and Meyer, T. F.*: **Characterization of *Helicobacter pylori* HP0518 mutant: its regulation on flagellin glycosylation and bacterial motility**

The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity (2010.9)

* Max Planck Institute for Infection Biology

Machii, K. and Suzuki, H.: **Study on the mechanisms of mice death in intra peritoneal injection of okadaic acid**

14th International Conference on Harmful Algae (2010.11)

鈴木穂高：下痢性貝毒オカダ酸投与後に見られるマウスの急激な体温低下

第150回日本獣医学会（2010.9）

Suzuki, H.: **Rapid and Drastic Decrease of Body Temperature in Mice Intraperitoneally Injected with Okadaic Acid**

The 14th International Conferences on Harmful Algae (2010.11)

Suzuki, H., Yamamoto, S.: **Prevalence of *Salmonella* Contamination in Eggs in the World: A Literature Survey**

16th Federation of Asian Veterinary Associations Congress 2011 (2011.2)

Suzuki, H., Machii, K.: **Mouse Strain Differences in Mouse Bioassay for Diarrhetic Shellfish Poisoning Toxins**

16th Federation of Asian Veterinary Associations Congress 2011 (2011.2)

Suzuki, H., Ohtsuka, R.*, Takeda, M.*: **Regional Differences in Gene Expression Profiles of Mouse Peyer's Patches**

16th Federation of Asian Veterinary Associations Congress 2011 (2011.2)

* The Institute of Environmental Toxicology

Suzuki, H.: **A Literature Survey of *Salmonella* Contamination in Shell Eggs and Liquid Eggs in the World**

78th PVMA Annual Convention & Scientific Conference (2011.2)

野田 衛, 入谷展弘*¹, 中田恵子*², 斎藤博之*³, 田中忍*⁴, 西川 篤*⁵, 北堀吉映*⁶, 三谷亜里子*⁷, 三瀬敬治*⁸, 山下和予*⁹, 岡智一郎*⁹, 片山和彦*⁹, 岡部信彦*⁹: **関西で同時多発的に発生したノロウイルス食中毒事例の解析**

第58回日本ウイルス学会学術集会（2010.11）

*¹ 大阪市立環境科学研究所

*² 大阪府立公衆衛生研究所

*³ 秋田県健康環境センター

*⁴ 神戸市環境保健研究所

*⁵ 奈良市保健所

*⁶ 奈良県保健環境研究センター

*⁷ 京都府山城北保健所

*⁸ 札幌医科大学・医療人育成センター

*⁹ 国立感染症研究所

斎藤博之*¹, 東方美保*², 岡智一郎*³, 片山和彦*³, 田中智之*⁴, 野田 衛: **食品検体のノロウイルス検査のためのパンソルビン・トラップ法の開発と拡大適用**

第58回日本ウイルス学会学術集会（2010.11）

*¹ 秋田県健康環境センター

*² 福井県衛生環境研究センター

*³ 国立感染症研究所

*⁴ 堺市衛生研究所

山下育孝*, 青木紀子*, 青木里美*, 土井光徳*, 野田衛: **愛媛県で検出されたノロウイルス GII/6の遺伝子解析**

第58回日本ウイルス学会学術集会（2010.11）

* 愛媛県立衛生環境研究所

青木紀子*, 青木里美*, 山下育孝*, 土井光徳*, 野田衛: **愛媛県において2009/10シーズンに検出されたノロウイルス GII/4の分子疫学的解析**

第58回日本ウイルス学会学術集会（2010.11）

* 愛媛県立衛生環境研究所

石井孝司*, 清原知子*, 吉崎佐矢香*, 脇田隆字*, 島田智恵*, 中村奈緒美*, 多田有希*, 野田 衛: **2010年春季に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析**

第58回日本ウイルス学会学術集会（2010.11）

* 国立感染症研究所

野田 衛, 片山和彦*¹, 石井孝司*¹, 岡智一郎*¹, 多田有希*¹, 山下和予*¹, 三瀬敬治*², 吉澄志磨*³, 植木洋*⁴, 林 志直*⁵, 山崎匠子*⁶, 小原真弓*⁷, 吉田徹也*⁸, 小林慎一*⁹, 中田恵子*¹⁰, 入谷展弘*¹¹, 三好龍也*¹², 阿部勝彦*¹³, 山下育孝*¹⁴, 糸数清正*¹⁵, 中村奈緒美*¹, 島田智恵*¹, 岡部信彦*¹: **塩基配列情報共有化の食品媒介ウイルス感染症の疫学調査への応用**

第31回日本食品微生物学会学術総会（2010.11）

*¹ 国立感染症研究所

- *2 札幌医科大学医療人育成センター
 *3 北海道立衛生研究所
 *4 宮城県保健環境センター
 *5 東京都健康安全研究センター
 *6 杉並区衛生試験所
 *7 富山県衛生研究所
 *8 長野県環境保全研究所
 *9 愛知県衛生研究所
 *10 大阪府立公衆衛生研究所
 *11 大阪市立環境科学研究所
 *12 堺市衛生研究所
 *13 広島市衛生研究所
 *14 愛媛県立衛生環境研究所
 *15 沖縄県衛生環境研究所

斎藤博之^{*1}, 東方美保^{*2}, 岡智一郎^{*3}, 片山和彦^{*3}, 田中智之^{*4}, 野田 衛: **食品検体のノロウイルス検査を目的としたパンソルビン・トラップ法の開発**
 第31回日本食品微生物学会学術総会 (2010.11)

- *1 秋田県健康環境センター
 *2 福井県衛生環境研究センター
 *3 国立感染症研究所
 *4 堺市衛生研究所

植木 洋^{*1}, 高橋由理^{*1}, 阿部美和^{*1}, 佐藤由紀^{*1}, 菅原優子^{*1}, 沖村容子^{*1}, 岡智一郎^{*2}, 片山和彦^{*2}, 野田 衛, 真砂佳史^{*3}, 大村達夫^{*3}: **カキを用いたサポウイルスの環境調査**
 第18回衛生工学シンポジウム (2010.7)

- *1 宮城県保健環境センター
 *2 国立感染症研究所
 *3 東北大学大学院工学研究科

野田 衛, 片山和彦^{*1}, 石井孝司^{*1}, 岡智一郎^{*1}, 多田有希, 山下和予^{*1}, 中村奈緒美^{*1}, 島田智恵^{*1}, 岡部信彦^{*1}, 吉澄志磨^{*2}, 植木 洋^{*3}, 林 志直^{*4}, 山崎匠子^{*5}, 小原真弓^{*6}, 吉田徹也^{*7}, 小林慎一^{*8}, 中田恵子^{*9}, 入谷展弘^{*10}, 三好龍也^{*11}, 阿部勝彦^{*12}, 山下育孝^{*13}, 糸数清正^{*14}: **食品媒介ウイルス感染症の疫学調査への塩基配列情報共有化の応用 (楽しカリシと V-Nus Net Japan)**
 第22回ウイルス性下痢症研究会 (2010.11)

- *1 国立感染症研究所
 *2 北海道立衛生研究所

- *3 宮城県保健環境センター
 *4 東京都健康安全研究センター
 *5 杉並区衛生試験所
 *6 富山県衛生研究所
 *7 長野県環境保全研究所
 *8 愛知県衛生研究所
 *9 大阪府立公衆衛生研究所
 *10 大阪市立環境科学研究所
 *11 堺市衛生研究所
 *12 広島市衛生研究所
 *13 愛媛県立衛生環境研究所
 *14 沖縄県衛生環境研究所

Nakamura, N.^{*}, Shimada, T.^{*}, Tada, Y.^{*}, Okabe, N.^{*}, Kiyohara, T.^{*}, Ishii, K.^{*} and Noda, M.: **Diffuse outbreak of hepatitis A suspected by national case based surveillance in Japan, 2010**
 International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011) (2011.2)

- * 国立感染症研究所

青山幸二^{*1}, 甲斐茂美^{*2}, 小木曾基樹^{*3}, 高橋正紀^{*4}, 山口茂明^{*5}, 田中敏嗣^{*6}, 熊谷 進^{*7}, 小西良子: **日本に流通する食品中のフモニシンを対象とした6年間のサーベイランス**
 第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

- *1 (独) 農林水産消費安全技術センター
 *2 神奈川県衛生研究所
 *3 (財) 日本食品分析センター
 *4 (社) 全日検
 *5 (財) 日本冷凍食品検査協会
 *6 神戸市環境保健研究所
 *7 東京大学

Sato, T.^{*1}, Saito, S.^{*1}, Nakajima, M.^{*2}, Tabata, S.^{*3}, Tanaka, T.^{*4}, Norizuki, H.^{*5}, Itoh, Y.^{*6}, Kai, S.^{*7}, Aoyama, K.^{*8}, Wada, T.^{*9}, Kikukawa, K.^{*10}, Ogiso, M.^{*11}, Yamaguchi, M.^{*12}, Yoshida, K.^{*13}, Kumagai, S.^{*14}, Sugita-Konishi, Y.: **Exposure to ochratoxin A and fumonisin in Japan**
 International Mycotoxin Conference MycoRed (2010.12)

- *1 Kitasato University
 *2 Nagoya City Public Health Research Institute
 *3 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
 *4 Kobe Institute of Health

*5 Japan Grain Inspection Association

*6 Mycotoxin research association

*7 Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*8 Food and Agricultural Materials Inspection Center

*9 Chemical Evaluation and Research Institute

*10 Food Analysis Technology Center

*11 Japan Food Research Laboratories

*12 Japan Frozen Foods Inspection Corporation

*13 National Institute of Health and Nutrition

*14 The University of Tokyo

青山幸二^{*1}, 佐藤敏彦^{*2}, 齊藤史朗^{*2}, 中島正博^{*3}, 田端節子^{*4}, 田中敏嗣^{*5}, 法月廣子^{*6}, 伊藤嘉典^{*7}, 甲斐茂美^{*8}, 和田文晴^{*9}, 菊川浩史^{*10}, 小木曾基樹^{*11}, 山口茂明^{*12}, 由田克士^{*13}, 熊谷 進^{*14}, 小西良子: 我が国における食品からのオクラトキシン A およびフモニシンの暴露評価

日本マイコトキシン学会第69回学術講演会 (2011.1)

*1 (独) 農林水産消費安全技術センター

*2 北里大学

*3 名古屋市衛生研究所

*4 東京都健康安全研究センター

*5 神戸市環境保健研究所

*6 (財) 日本穀物検定協会

*7 (財) マイコトキシン検査協会

*8 神奈川県衛生研究所

*9 (一財) 化学物質評価研究機構

*10 (財) 食品分析開発センター

*11 (財) 日本食品分析センター

*12 (財) 日本冷凍食品検査協会

*13 (独) 国立健康・栄養研究所

*14 東京大学

Poapolathep, A.^{*1}, Poapolathep, S.^{*1}, Isariyodom, S.^{*3}, Imsilp, K.^{*1}, Klangkaew, N.^{*1}, Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S.^{*2}: **Metabolic Conversion of Aflatoxin B2 to Aflatoxin B1 in Ducks**

Society of Toxicology Annual Meeting 2011 (2011.3)

*1 Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University

*2 Research Center for Food Safety, University of Tokyo

*3 Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Kasetsart University

Sugiyama, K., Kinoshita, M.^{*}, Kamata, Y., Minai, Y.^{*} and Sugita-Konishi, Y.: **Studies of protective effects of green tea catechins against cytotoxicity induced by trichothecene mycotoxins in mouse cultured macrophages**

International Mycotoxin Conference MycoRed 2010 (2010.12)

* 玉川大学

杉山圭一, 木下麻緒^{*1}, 葉袋裕二^{*1}, 室井正志^{*2}, 棚元憲一^{*2}, 小西良子: トリコテセン系マイコトキシン類のLPS誘導性TLR4シグナルに対する抑制作用

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 (2010.12)

*1 玉川大学

*2 武蔵野大学

杉山圭一, 石澤聡美^{*}, 木下麻緒^{*}, 葉袋裕二^{*}, 小西良子: **Type A トリコテセンの自然免疫系におよぼす影響**

日本マイコトキシン学会第69回学術講演会 (2011.1)

* 玉川大学

木下麻緒^{*}, 小西良子, 鎌田洋一, 葉袋裕二^{*}, 石澤聡美^{*}, 杉山圭一: **HepG2細胞レドックス状態に対するトリコテセン系カビ毒の影響**

日本農芸化学会大会 (2011.3)

* 玉川大学

東原知宏^{*}, 菊池 裕, 中島 治, 手島玲子, 辻 勉^{*}, 小西良子, 山口照英: **ヒツジスプライス変異型プリオンタンパク質 mRNA の発現解析**

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 (2010.12)

* 星薬科大学

菊池 裕, 豊田淑江, 遊佐精一, 中島 治, 手島玲子, 小西良子, 山口照英: **低酸素条件下で誘導される GPI アンカー欠損型プリオン蛋白質の発現に関する因子の解析**

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 (2010.12)

遊佐精一*, 菊池 裕, 小西良子, You Qimin*: **医薬品製造および細胞治療に関わるマイコプラズマ汚染の迅速検出法の開発**

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

* 中国国立常熟理工大学

東原知宏*, 菊池 裕, 中島 治, 手島玲子, 辻 勉*, 小西良子, 山口照英: **ヒツジスプライス変異型プリオンタンパク質 mRNA の解析**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 星薬科大学

遊佐精一*, 杉山圭一, 菊池 裕, 小西良子, You Qimin*: **新規の恒温 DNA 増幅法の開発: Cross Priming Amplification 法**

第151回日本獣医学会学術集会 (2011.3)

* 中国国立常熟理工大学

Kikuchi, Y., Kanayasu-Toyoda, T., Nakajima, O., Yusa, S., Higashihara, T.*, Tsuji, T.*, Teshima, R., Sugita-Konishi, Y. and Yamaguchi, T.: **Identification of a splice variant of prion protein mRNA lacking the GPI anchor signal sequence in bovine and sheep brain**

Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Neurodegenerative Diseases (2011.2)

* Hoshi Univ.

Kikuchi, Y.: **Identification of a splice variant of prion protein mRNA lacking the GPI anchor signal sequence in bovine and sheep brain**

The Fortnightly Virology Research Conference (2011.3)

宮原美知子, 小川史代, 菊池 裕, 小西良子: **ビブリオ属と類縁菌の16S rRNA 遺伝子による遺伝子同定の検討**

第44回腸炎ビブリオシンポジウム (2010.11)

宮原美知子, 小川史代, 菊池 裕, 小西良子: **ビブリオ属と類縁菌の16S rRNA 遺伝子による細菌同定の検討**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

松谷佐知子: **バクテリア転写因子 ArtA タンパク質の特異的 DNA 結合部位**

第33回日本分子生物学会年会 (2010.12)

Hara-Kudo, Y., Saito, S.*¹, Ohtsuka, K.*², Yamasaki, S.*³, Yahiro, S.*⁴, Nishio, T.*⁵, Iwade, Y.*⁶, Otomo, T.*⁷, Konuma, H.*⁸, Tanaka, H.*⁹, Nakagawa, H.*¹⁰, Sugiyama, K.*⁵, Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S.*¹¹: **Decreasing Vibrio parahaemolyticus infections and analysis of seafood contamination in Japan**

Vibrio in the Environment 2010 (2010.11)

*¹ Akita Research Center for Public Health & Environment

*² Saitama Institute of Public Health

*³ Nagasaki Prefectural Institute of public Health and Environmental Sciences

*⁴ Kumamoto Prefectural Institute of public-Health and Environmental Sciences

*⁵ Shizuoka Institute of Environmental and Hygiene

*⁶ Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

*⁷ Hirosaki University

*⁸ Tokai University

*⁹ Japan Food Research Laboratories

*¹⁰ Food Science Solutions, Inc

*¹¹ Tokai University

天野富美夫*¹, 齋藤典子*², 工藤由起子, 熊谷 進*³: **サルモネラの調理器具材への付着および洗剤による洗浄効果の評価法に関する研究**

Bacterial Adherence & Biofilm 研究会 (2010.7)

*¹ 大阪薬科大学

*² 国立感染症研究所

*³ 東京大学

Nemoto, J.*¹, Ohshima, A.*¹, Arita, J.*¹, Kojima, T.*¹, Ikedo, M.*¹, Kamio, A.*², Konuma, H.*² and Hara-Kudo, Y.: **Rapid and sensitive detection of Vibrio parahaemolyticus by a loop-mediated isothermal amplification assay**

International Association of Food Protection 2010 (2010.8)

*¹ Eiken Chemical Co., Ltd.

*² Tokai University

大塚佳代子*¹, 齋藤志保子*², 大友良光*³, 山崎省吾*⁴, 八尋俊輔*⁵, 岩出義人*⁶, 西尾智裕*⁷, 杉山寛治*⁷, 田中廣行*⁸, 中川 弘*⁹, 小沼博隆*¹⁰, 熊谷 進*¹¹, 小西良

子, 工藤由起子: 日本における腸炎ビブリオ食中毒の発生状況と魚介類及び患者由来株の解析
第100回日本食品衛生学会 (2010.9)

- *1 埼玉県衛生研究所
- *2 秋田県健康環境センター
- *3 弘前大学大学院
- *4 長崎県環境保健研究センター
- *5 熊本県保健環境科学研究所
- *6 三重県保健環境研究所
- *7 静岡県環境衛生科学研究所
- *8 (財) 日本食品分析センター
- *9 (株) BML フード・サイエンス
- *10 東海大学
- *11 東京大学大学院

西尾智裕^{*1}, 田中廣行^{*2}, 中川 弘^{*3}, 八尋俊輔^{*4}, 山崎省吾^{*5}, 齊藤志保子^{*6}, 大友良光^{*7}, 岩出義人^{*8}, 大塚佳代子^{*9}, 杉山寛治^{*1}, 小沼博隆^{*10}, 熊谷 進^{*11}, 小西良子, 工藤由起子: 日本における腸炎ビブリオ食中毒の発生と二枚貝のビブリオ汚染状況
日本食品微生物学会学術総会 (2010.11)

- *1 静岡県環境衛生科学研究所
- *2 (財) 日本食品分析センター
- *3 (株) BML フード・サイエンス
- *4 熊本県保健環境科学研究所
- *5 長崎県環境保健研究センター
- *6 秋田県健康環境センター
- *7 弘前大学大学院
- *8 三重県保健環境研究所
- *9 埼玉県衛生研究所
- *10 東海大学
- *11 東京大学大学院

岩出義人^{*1}, 中川 弘^{*2}, 田中廣行^{*3}, 大友良光^{*4}, 山崎省吾^{*5}, 八尋俊輔^{*6}, 大塚佳代子^{*7}, 齊藤志保子^{*8}, 西尾智裕^{*9}, 杉山寛治^{*9}, 小沼博隆^{*10}, 熊谷 進^{*11}, 小西良子, 工藤由起子: 腸炎ビブリオ食中毒の発生状況と国産魚介類のビブリオ汚染状況の変化
第14回腸炎ビブリオシンポジウム (2010.11)

- *1 三重県保健環境研究所
- *2 (株) BML フード・サイエンス
- *3 (財) 日本食品分析センター
- *4 弘前大学大学院
- *5 長崎県環境保健研究センター

- *6 熊本県保健環境科学研究所
- *7 埼玉県衛生研究所
- *8 秋田県健康環境センター
- *9 静岡県環境衛生科学研究所
- *10 東海大学
- *11 東京大学大学院

大塚佳代子^{*1}, 和栗 敦^{*2}, 楠原 一^{*3}, 門脇奈津子^{*1}, 千葉雄介^{*1}, 伊豫田 淳^{*4}, 小林秀樹^{*5}, 工藤由起子: 直火およびホットプレートを用いた焼肉調理における腸管出血性大腸菌 O157の挙動
第31回日本食品微生物学会学術総会 (2010.11)

- *1 埼玉県衛生研究所
- *2 青森県環境保健センター
- *3 三重県保健環境研究所
- *4 国立感染症研究所
- *5 (独) 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所

諸藤 圭*, 土屋 禎*, 田中廣行*, 工藤由起子: 試験室内における繰返し試験データに基づく生菌数の不確かさの推定
第31回日本食品微生物学会学術総会 (2010.11)

- * (財) 日本食品分析センター

李 謙一^{*1}, Nigel French^{*2}, Geoff Jones^{*2}, 工藤由起子, 伊豫田 淳^{*3}, 小林秀樹^{*4}, 小西良子, 熊谷 進^{*1}: 志賀毒素産生性 *Escherichia coli* O157のストレス耐性と遺伝型との関連性の解析
第151回日本獣医学会 (2011.3)

- *1 東京大学大学院
- *2 Massey University
- *3 国立感染症研究所
- *4 (独) 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所

Kamata, Y., Kanno, S., Mizutani, N. and Sugita-Konishi, Y.: Potential of Hep G2 cells for detecting bacillus cereus emetic toxin
22nd International ICFMH Symposium Food Micro 2010 (2010.9)

水谷紀子, 菅野慎二^{*1}, 重茂克彦^{*2}, 品川邦汎^{*2}, 小西良子, 鎌田洋一: IgY 抗体を用いてのブドウ球菌エンテ

ロトキシンのELISAによる定量法の開発

日本防菌防黴学会第37回年次大会(2010.9)

*¹ 東洋製罐(株)*² 岩手大学農学部

門田智之*¹, 木村 真*², 平野 哲*¹, 田嶋 修*¹, 中島隆*³, 鎌田洋一, 小西良子: LC/MS/MSを用いた小麦中のトリコテセン系マイコトキシン(タイプB)及びその前駆体・代謝産物の同時分析

第100回日本食品衛生学会学術講演会(2010.9)

*¹ キリンホールディングス(株)*² (独) 理化学研究所*³ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構九州沖縄農業研究センター

渡辺 康, 佐久間久子, 鎌田洋一, 杉山圭一, 斉藤史朗*¹, 佐藤敏彦*², 小西良子: パスタ調理におけるオクラトキシンAの消長について

第100回日本食品衛生学会学術講演会(2010.9)

* 北里大学医学部

中島正博*¹, 永山敏廣*², 石黒瑛一*³, 内藤成弘*⁴, 堀江正一*⁵, 大西貴弘, 鎌田洋一, 小西良子, 田中敏嗣*⁶: アフラトキシンMI試験法の妥当性評価

第100回日本食品衛生学会学術講演会(2010.9)

*¹ 名古屋市衛生研究所*² 東京都健康安全研究センター*³ (財) 日本食品分析センター*⁴ (独) 農研機構食品総合研究所*⁵ 大妻女子大学*⁶ 神戸市環境保健研究所

門田智之*¹, 竹澤陽子*¹, 平野 哲*¹, 田嶋 修*¹, Chris Maragos*², 中島 隆*³, 田中敏嗣*⁴, 鎌田洋一, 小西良子: SPRによるニバレノール, デオキシニバレノール分別検出法の検討

日本マイコトキシン学会第68回学術講演会(2010.9)

*¹ キリンホールディングス(株)*² USDA-ARS-NCAUR*³ (独) 農研機構九州沖縄農業研究センター*⁴ 神戸市環境保健研究所

佐久間久子, 伊藤有加里*¹, 小林政人*¹, 渡辺 康, 杉山圭一, 鎌田洋一, 小西良子: 木の実中の総アフラトキシンの迅速法キットの検討

日本マイコトキシン学会第68回学術講演会(2010.9)

* (財) 食品分析センター SUNATEC

星 英之*¹, 近藤香織*¹, 堀口安彦*², 山本茂貴, 鎌田洋一, 三宅真実*¹: ウェルシュ菌の消化器感染過程を解析するための*in vitro*実験系

第31回日本食品微生物学会学術総会(2010.11)

*¹ 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科*² (財) 阪大微生物病研究会分子細菌学分野

Saito, M.*¹, Irikura, D., Yahata, Y.*², Sugita-Konishi, Y., Kaji, Y.*³ and Kamata, Y.: **The Japanese habit of eating raw equine flesh has presented a new parasitic foodborne disease**

45th Annual Meeting of the UJNR Joint Panel on Toxic Microorganisms(2010.11)*¹ Saitama Meat Inspection Center*² National Institute of Infectious Diseases*³ Ministry of Health, Labour and Welfare

Sugita-Konishi, Y., Itoh, S.*¹, Tamura, C. and Kamata, Y.: **Pectin Gelation Suppresses Bioavailability of Deoxynivalenol in Mice**

45th Annual Meeting of the UJNR Joint Panel on Toxic Microorganisms(2010.11)

* School of Veterinary Medicine, Azabu University

Sugiyama, K., Kinoshita, M.*¹, Kamata, Y., Minai, Y.*¹ and Sugita-Konishi, Y.: **Studies of protective effects of green tea catechins against cytotoxicity induced by trichothecene mycotoxins in mouse cultural macrophages**

International Mycotoxin Conference MycoRed 2010(2010.12)

* Faculty of Agriculture, Tamagawa University

戸谷香央里*¹, 門田智之*², 新井佐知子*¹, 鎌田洋一, 伊東正吾*¹, 小西良子: ブタにおける, デオキシニバレノール及び15-アセチルデオキシニバレノールの体内動

態比較

日本マイコトキシシン学会第69回学術講演会 (2011.1)

*¹ 麻布大学

*² キリンホールディングス (株)

Irikura, D., Saito, M.*¹, Sugita-Konishi, Y. and Kamata, Y.:
New Food-Borne Hazard Parasite Toxin
Society of Toxicology Annual Meeting 2011 (2011.3)

* Kumagaya Meat Inspection Center Saitama Pref

Kadota, T.*¹, Kimura, M.*², Hirano, S.*¹, Tajima, O.*¹,
Nakajima, T.*³, Kamata, Y. and Sugita-Konishi, Y.: **Si-**
multaneous Determination of Type B Trichothecene
Mycotoxins and Their Derivatives in Wheat by LC/
MS/MS

Society of Toxicology Annual Meeting 2011 (2011.3)

*¹ Kirin Holdings Co., Ltd.

*² RIKEN ASI

*³ National Agricultural Research Center for Kyushu-
Okinawa Region

小沼ルミ*¹, 渡辺麻衣子, 工藤由起子, 小西良子, 瓦田
研介*¹, 高鳥浩介*²: **炭素源資化性分析を用いた糸状菌**
同定の検討

日本防菌防黴学会第37回年次大会 (2010.9)

*¹ (地独) 東京都立産業技術研究センター

*² NPO 法人カビ相談センター

Watanabe, M., Hara-Kudo, Y., Tsutsumi, F.*¹, Lee, K.*²,
Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S.*², Takatori, K.*³ and
Konuma, H.*¹: **Rapid enumeration methods for fungi**
in fruit by the most probable number method

International Association of Food Protection 2010
(2010.8)

*¹ 東海大学

*² 東京大学大学院

*³ NPO 法人カビ相談センター

渡辺麻衣子, 堤 史行*¹, 小沼ルミ*², 李 謙一*³, 瓦
田研介*², 小西良子, 熊谷 進*³, 高鳥浩介*⁴, 小沼博
隆*¹, 工藤由起子: **市販国産果実における真菌叢の解析**
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

*¹ 東海大学

*² (地独) 東京都立産業技術研究センター

*³ 東京大学大学院

*⁴ NPO 法人カビ相談センター

渡辺麻衣子, 米澤隆弘*¹, 李 謙一*², 後藤慶一*³, 熊
谷 進*², 小西良子, 工藤由起子: **Fusarium 属菌の**
同定に適する遺伝子指標の評価

第31回日本食品微生物学会学術総会 (2010.11)

*¹ 復旦大学

*² 東京大学大学院

*³ 三井農林 (株) 食品総合研究所

神田 隆*¹, 金澤裕司*², 小澤一弘*³, 後藤慶一*⁴, 大西
貴弘, 小沼博隆*⁵, 杉山寛治*¹, 工藤由起子: **清涼飲料**
水の開封・口のみでの汚染物質の挙動解析

第100回日本食品衛生学会 (2010.9)

*¹ 静岡県環境衛生科学研究所

*² 静岡市環境保健研究所

*³ (株) 中部衛生検査センター

*⁴ 三井農林株式会社

*⁵ 東海大学

大西貴弘, 後藤慶一*¹, 金澤裕司*², 小澤一弘*³, 神田
隆*⁴, 杉山寛治*⁴, 渡辺麻衣子, 小沼博隆*⁵, 工藤由起
子: **清涼飲料水の開封・口のみによって生じる微生物汚**
染での原因菌の解析

第31回日本食品微生物学会 (2010.11)

*¹ 三井農林 (株)

*² 静岡市環境保健研究所

*³ (株) 中部衛生検査センター

*⁴ 静岡県環境衛生科学研究所

*⁵ 東海大学

後藤慶一*¹, 大西貴弘, 渡辺麻衣子, 神田 隆*², 金澤
裕司*³, 小澤一弘*⁴, 飯田 薫*¹, 田中裕子*¹, 藤田理英
子*¹, 吉田義博*¹, 松本幸平*¹, 大谷俊次*¹, 杉山寛
治*², 小沼博隆*⁵, 高鳥浩介*⁶, 工藤由起子: **清涼飲料**
水の開封・口のみ保管により検出される微生物

日本清涼飲料研究会 (2010.10)

*¹ 三井農林 (株)

*² 静岡県環境衛生科学研究所

*³ 静岡市環境保健研究所

*⁴ (株) 中部衛生検査センター

*⁵ 東海大学

*⁶ NPO 法人カビ相談センター

Watson, T.*¹, McDermott, T.*², Okuda, H., Montgomery, F.*³, Lepore, J.*⁴, Nasr, M.*⁵: **Regulatory roundtable discussion: API around the Pacific Rim**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*¹ Abbott Laboratories

*² Pfizer

*³ Astra Zeneca

*⁴ Merck

*⁵ Food and Drug Administration

奥田晴宏：**Q-trio**に基づく医薬品開発及び品質保証のあり方

インターフェックスジャパン (2010.7)

奥田晴宏：**製剤設計から商用生産までの一貫性に関する規制の現状と未来に向けた新しい技術の投入に関する期待**

製剤機械技術研究会20周年記念大会 (2010.10)

奥田晴宏：**ICH Q-trio**：医薬品開発と品質保証の新しいあり方

ISPE レギュラトリー委員会 SAM&GMP 部会大会 (2010.11)

Fukuhara, K., Nakanishi, I.*¹, Imai, K.*², Ohno, A., Nakamura, A.*², Anzai, K.*³, Ozawa, T.*⁴, Miyata, N.*⁵, Okuda, H.: **Planar catechin derivatives incorporating basic amino acids for chemoprevention of oxidative stress related diseases**

International Symposium on Free Radical Research: Contribution to Medicine (FRCM2011) (2011.1)

*¹ (独) 放射線医学総合研究所

*² 芝浦工業大学大学院工学研究科

*³ 日本薬科大学

*⁴ 横浜薬科大学

*⁵ 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T.: **Application of a multivariate analysis**

based on 1H-NMR to new approach for quality evaluation of the protein/peptide biological drugs

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

Shoda, T., Fukuhara, K., Goda, Y., Okuda, H.: **Glucuronide metabolites of illegal drugs: Enzyme-assisted synthesis and identification of the human UDP-glucuronosyltransferase isoforms**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

Imai, K.*¹, Nakamura, A.*², Okuda, H., Fukuhara, K.: **Synthesis of nitroacridine N-oxide analog as a new type of ROS donor**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

* 芝浦工業大学大学院工学研究科

Kawashima, T.*¹, Ohkubo, K.*², Fukuhara, K., Ozawa, T.*^{1,3}, Anzai, K.*^{1,4}, Fukuzumi, S.*¹, Nakanishi, I.*¹: **Effects of metal ions on the radical-scavenging reactions by curcumin**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*¹ (独) 放射線医学総合研究所

*² 大阪大学大学院工学研究科

*³ 横浜薬科大学

*⁴ 日本薬科大学

Nakanishi, I.*¹, Ohkubo, K.*², Kawashima, T.*¹, Inami, K.*^{3,1}, Matsumoto, K.*¹, Mochizuki, M.*³, Fukuhara, K., Okuda, H., Ikota, N.*⁴, Fukuzumi, S.*², Ozawa, T.*^{5,1}, Anzai, K.*^{6,1}: **Electron-transfer oxidation of the phenolate anion derived from a vitamin E model**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*¹ (独) 放射線医学総合研究所

*² 大阪大学大学院工学研究科

*³ 東京理科大学薬学部

*⁴ 就実大学薬学部

*⁵ 横浜薬科大学

*⁶ 日本薬科大学

Ieda, N.^{*}, Nakagawa, H.^{*}, Horinouchi, T.^{*}, Suzuki, T.^{*}, Fukuhara, K., Miyata, N.^{*}: **Generation of highly reactive oxygen species from nitrobenzene derivative by photoirradiation**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Hishikawa, K.^{*1}, Nakagawa, H.^{*1}, Horinouchi, T.^{*1}, Furuta, T.^{*2}, Fukuhara, K., Suzuki, T.^{*1}, Miyata, N.^{*1}: **NO release from 2,6-dimethylnitrobenzene based NO releasers worked with two-photon excitation in cells**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*¹ 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*² 東邦大学理学部

Horinouchi, T.^{*}, Nakagawa, H.^{*}, Suzuki, T.^{*}, Fukuhara, K., Miyata, N.^{*}: **Photoinduced NO release in mitochondria**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Imai, K.^{*}, Nakamura, A.^{*}, Okuda, H., Fukuhara, K.: **Synthesis of β -galactose-conjugated porphyrin analog with high affinity to cancer cell for photodynamic therapy**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

* 芝浦工業大学大学院工学研究科

Fukuhara, K., Ohno, A., Hori, W.^{*1}, Yamoto, T.^{*2}, Okuda, H.: **¹H NMR-based metabolomics approach for analysis of APAP hepatotoxicity**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*¹ 杏林製薬 (株)

*² 第一三共 (株) 安全性研究所

Nakanishi, I.^{*1}, Ohkubo, K.^{*2}, Kawashima, T.^{*1}, Inami, K.^{*3}, Matsumoto, K.^{*1}, Fukuhara, K., Okuda, H., Mochizuki,

M.^{*4}, Fukuzumi, S.^{*2}, Ozawa, T.^{*5}, Anzai, K.^{*6}: **Electron-Transfer Properties of the Phenolate Anion Derived from a Vitamin E Model in the Presence of a Strong Base in an Aprotic Medium**

SFRBM's 17th Annual Meeting (2010.11)

*¹ (独) 放射線医学総合研究所

*² 大阪大学大学院工学研究科

*³ 芝浦工業大学大学院工学研究科

*⁴ 東京理科大学薬学部

*⁵ 横浜薬科大学

*⁶ 日本薬科大学

Imai, K.^{*1}, Nakanishi, I.^{*2}, Anzai, K.^{*2}, Ozawa, T.^{*2}, Okuda, H., Nakamura, A.^{*1}, Fukuhara, K.: **Synthesis of Conformationally Constrained Epigallocatechin Analogue as a Promising Antioxidant**

SFRBM's 17th Annual Meeting (2010.11)

*¹ 芝浦工業大学大学院工学研究科

*² (独) 放射線医学総合研究所

Fukuhara, K., Nakanishi, I.^{*1}, Imai, K.^{*2}, Ohno, A., Ohkubo, K.^{*3}, Nakamura, A.^{*2}, Fukuzumi, S.^{*3}, Anzai, K.^{*4}, Miyata, N.^{*5}, Okuda, H.: **Enhanced radical scavenging activities of catechin derivatives incorporating basic amino acids**

240th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2010.8)

*¹ (独) 放射線医学総合研究所

*² 芝浦工業大学大学院工学研究科

*³ 大阪大学大学院工学研究科

*⁴ 日本薬科大学

*⁵ 名古屋市立大学大学院薬学研究科

今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 中西聡美^{*3}, 増野匡彦^{*3}, 安西和紀^{*2,4}, 小澤俊彦^{*2,5}, 宮田直樹^{*6}, 奥田晴宏, 中村朝夫^{*1}, 福原 潔: **pKa の異なるアミノ酸を有する平面型カテキン誘導体の合成**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 芝浦工業大学大学院工学研究科

*² (独) 放射線医学総合研究所

*³ 慶應大学薬学部

*⁴ 日本薬科大学

*⁵ 横浜薬科大学

*6 名古屋市立大学大学院薬学研究科

堀之内妙子*1, 中川秀彦*1,2, 菱川和宏*1, 鈴木孝禎*1,
福原 潔, 宮田直樹*1: ミトコンドリア局在型光作動性
NO ドナーの開発と性能の検証

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*2 (独) JST さきがけ

大野彰子, 川西 徹, 奥田晴宏, 福原 潔: NMR 法による
インスリンの種差の解析手法開発

日本薬学会第131年会 (2011.3)

福原 潔, 大野彰子, 岩浪直子, 安藤洋介*, 矢本
敬*, 奥田晴宏: ¹H NMR によるメタボロミクス: 薬物
代謝酵素阻害による APAP 誘発肝障害の軽減

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 第一三共 (株) 安全性研究所

中西郁夫*1, 稲見圭子*1,2, 大久保 敬*3, 川島知憲*1,
松本謙一郎*1, 福原 潔, 奥田晴宏, 望月正隆*2, 伊古
田暢夫*4, 福住俊一*3, 小澤俊彦*5, 安西和紀*6: ビタミン
E および6-クロマノール誘導体のラジカル消去反応
における構造活性相関

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*1 (独) 放射線医学総合研究所

*2 東京理科大学薬学部

*3 大阪大学大学院工学研究科

*4 就実大学薬学部

*5 横浜薬科大学

*6 日本薬科大学

菱川和宏*1, 中川秀彦*1,2, 江藤 圭*3, 堀之内妙子*1,
鈴木孝禎*1, 福原 潔, 古田寿昭*4, 鍋倉淳一*3, 宮田
直樹*1: 二光子励起作動型一酸化窒素(NO)ドナーによる
細胞内 NO 放出

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*2 (独) JST さきがけ

*3 大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所

*4 東邦大学理学部

大野彰子, 岩浪直子, 中西郁夫*1, 宮田直樹*2, 奥田晴

宏, 福原 潔: β アミロイドの凝集阻害を標的とした抗
酸化活性を有する新規アルツハイマー治療薬の開発

第29回メデイシナルケミストリーシンポジウム
(2010.11)

*1 (独) 放射線医学総合研究所

*2 名古屋市立大学大学院薬学研究科

福原 潔, 中西郁夫*1, 今井耕平*2, 中西聡美*3, 大野
彰子, 宮田直樹*4, 増野匡彦*3, 中村朝夫*2, 奥田晴
宏: 分子内に塩基性アミノ酸を有する平面型カテキン誘
導体の酸化活性

第29回メデイシナルケミストリーシンポジウム
(2010.11)

*1 (独) 放射線医学総合研究所

*2 芝浦工業大学大学院工学研究科

*3 慶應大学薬学部

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

今井耕平*1, 中西聡美*2, 中西郁夫*3, 安西和紀*3,4, 増
野匡彦*2, 奥田晴宏, 中村朝夫*1, 福原潔: 平面型カテ
キン-塩基性アミノ酸付加体の合成と酸化活性

第54回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

*1 芝浦工業大学大学院工学研究科

*2 慶應大学薬学部

*3 (独) 放射線医学総合研究所

*4 日本薬科大学

家田直弥*, 中川秀彦*, 堀之内妙子*, 鈴木孝禎*, 福原
潔, 宮田直樹*: 光制御型 hROS 供与化合物の開発

第63回日本酸化ストレス学会学術集会 (2010.6)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

堀之内妙子*, 中川秀彦*, 菱川和宏*, 鈴木孝禎*, 福原
潔, 宮田直樹*: オルガネラ局在型光作動性 NO ドナー
の開発

第63回日本酸化ストレス学会学術集会 (2010.6)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

福原 潔, 大野彰子, 矢本 敬*, 奥田晴宏: ¹H NMR
を利用した APAP による肝障害のメタボロミクス

第63回日本酸化ストレス学会学術集会 (2010.6)

* 第一三共 (株) 安全性研究所

今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 安西和紀^{*2,3}, 小澤俊彦^{*2,4}, 宮田直樹^{*5}, 奥田晴宏, 中村朝夫^{*1}, 福原 潔: **塩基性アミノ酸を有するカテキン誘導体の合成**
第63回日本酸化ストレス学会学術集会 (2010.6)

^{*1} 芝浦工業大学大学院工学研究科

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

^{*3} 日本薬科大学

^{*4} 横浜薬科大学

^{*5} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

菱川和宏^{*1}, 中川秀彦^{*1}, 堀之内妙子^{*1}, 古田寿昭^{*2}, 福原 潔, 鈴木孝禎^{*1}, 宮田直樹^{*1}: **二光子励起で NO を放出する化合物の細胞系への応用**
第63回日本酸化ストレス学会学術集会 (2010.6)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} 東邦大学理学部

中西郁夫^{*1}, 稲見圭子^{*1,2}, 大久保 敬^{*3}, 川島知憲^{*1}, 松本謙一郎^{*1}, 福原 潔, 奥田晴宏, 望月正隆^{*2}, 伊古田暢夫^{*4}, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*1,5}, 安西和紀^{*1,6}: **密度汎関数計算に基づく新規ビタミン E 誘導体の分子設計とラジカル消去活性評価**
第63回日本酸化ストレス学会学術集会 (2010.6)

^{*1} (独) 放射線医学総合研究所

^{*2} 東京理科大学薬学部

^{*3} 大阪大学大学院工学研究科

^{*4} 就実大学薬学部

^{*5} 横浜薬科大学

^{*6} 日本薬科大学

Demizu, Y., Sato, Y., Ochiai, E.*, Horie, K.*, Kakua, S.*, Takimoto-Kamimura, M.*, Okuda, H., Kurihara, M.: **Development of non-secosteroidal VDR ligands**
The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2010.5)

* 帝人ファーマ (株) 生医研

出水庸介, 佐藤由紀子, 竹内由起, 落合鋭士*, 堀江恭平*, 角田真二*, 上村みどり*, 奥田晴宏, 栗原正明: **新たな水素結合ネットワークを指向した VDR リガンド**
日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会 (2010.5)

* 帝人ファーマ (株) 生医研

栗原正明: **ノンセコ型 VDR リガンドの創製**
第6回 VD3 (ビタミン D3) 研究会 (2010.6)

Honzawa, S.^{*1}, Takahashi, N.^{*1}, Yamashita, A.^{*1}, Saito, N.^{*1}, Kishimoto, S.^{*1}, Sugiura, T.^{*1}, Arai, M. A.^{*1}, Kato, S.^{*2}, Kurihara, M., Kittaka, A.^{*1}: **Synthesis of vitamin D analogs as ligands for mutant human vitamin D receptor (Arg274Leu)**

240th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2010.8)

^{*1} 帝京大学

^{*2} 東京大学大学院

Kurihara, M., Demizu, Y., Sato, Y., Yamagata, N., Okuda, H., Nagano, M.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Tanaka, M.^{*3}, Suemune, H.^{*1}: **Computational study on helical structure of alpha, alpha-disubstituted oligopeptides containing chiral alpha-amino acids**
31st European Peptide Symposium (2010.9)

^{*1} 九州大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 長崎大学薬学部

Tanaka, M.^{*1}, Nagano, M.^{*2}, Doi, M.^{*2}, Kurihara, M., Suemune, H.^{*3}: **Cyclic amino acid-containing alpha-helical peptide-catalyzed enantioselective epoxidation reaction**
31st European Peptide Symposium (2010.9)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 九州大学薬学部

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Sato, Y., Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Structural control of diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences**
31st European Peptide Symposium (2010.9)

^{*1} 大阪薬科大学

^{*2} 長崎大学薬学部

本澤 忍^{*1}, 高橋尚志^{*1}, 山本康弘^{*1}, 荒井 緑^{*1}, 高野

真史^{*1}, 澤田大介^{*1}, 山下 純^{*1}, 杉浦隆之^{*1}, 橘高敦史^{*1}, 角田真二^{*2}, 齋藤 博^{*2}, 高木健一郎^{*2}, 上村みどり^{*2}, 石塚誠一^{*2}, 竹之内一弥^{*2}, 榊 利之^{*3}, 加藤茂明^{*4}, 栗原正明: **変異 VDR(Arg274Leu)に対するセコステロイドリガンドの設計と合成**
第329回脂溶性ビタミン総合研究委員会 (2010.9)

^{*1} 帝京大学

^{*2} 帝人ファーマ (株) 生医研

^{*3} 富山県立大学

^{*4} 東京大学大学院

山縣奈々子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 長澤和夫^{*1}, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*3}, 奥田晴宏, 栗原正明: **タンパク質間相互作用を制御する安定化ヘリカルペプチドの創製**
第54回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 長崎大学薬学部

栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 花尻瑠理, 合田幸広, 奥田晴宏: **定量的構造活性相関(QSAR)等による違法薬物の活性予測**
第54回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

山縣奈々子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 長澤和夫^{*1}, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*3}, 奥田晴宏, 栗原正明: **ヘリカルペプチドの制御と核内受容体転写阻害物質への応用**
第36回反応と合成の進歩シンポジウム (2010.11)

^{*1} 東京農工大学大学院

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 長崎大学薬学部

出水庸介, 佐藤由紀子, 落合鋭士^{*}, 堀江恭平^{*}, 高木健一郎^{*}, 角田真二^{*}, 上村みどり^{*}, 奥田晴宏, 栗原正明: **ノンセコ VDR リガンドの創製と結合様式の解析**
第29回メディシナルケミストリーシンポジウム (2010.11)

^{*} 帝人ファーマ (株) 生医研

島袋充史^{*1}, 福留 誠^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 土井光暢^{*2}, 栗原正明, 出水庸介, 田中正一^{*1}: **環状メチオニンの設計とそのペプチドの合成**
第27回日本薬学会九州支部大会 (2010.12)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

平田陽子^{*1}, 栗原正明, 出水庸介, 土井光暢^{*2}, 大庭誠^{*1}, 福留 誠^{*1}, 田中正一^{*1}: **カルボニル基を有する光学活性5員環アミノ酸とそのペプチドの合成**
第27回日本薬学会九州支部大会 (2010.12)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

平田貴之^{*1}, 長野正展^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*3}, 末宗 洋^{*1}: **2つの異なる不斉中心を有する6員環状置換アミノ酸の合成とそのペプチドの二次構造研究**
第27回日本薬学会九州支部大会 (2010.12)

^{*1} 九州大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Sato, Y., Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Conformational studies of diastereomeric Leu-Aib-peptides**
5th International Peptide Symposium (2010.12)

^{*1} 大阪薬科大学

^{*2} 長崎大学薬学部

Kurihara, M., Demizu, Y., Sato, Y., Yamagata, N., Okuda, H., Nagano, M.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Tanaka, M.^{*3}, Suemune, H.^{*1}: **Computational study on conformation of oligopeptides containing α, α -disubstituted Amino acids**
5th International Peptide Symposium (2010.12)

^{*1} 九州大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 長崎大学薬学部

Tanaka, M.^{*1}, Nagano, M.^{*2}, Doi, M.^{*3}, Kurihara, M., Suemune, H.^{*2}: **Stabilized α -helical peptide-catalyzed asymmetric epoxidation of chalcone derivatives**
5th International Peptide Symposium (2010.12)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 九州大学薬学部

*3 大阪薬科大学

Yamagata, N., Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Sato, Y., Nagasawa, K.^{*2}, Tanaka, M.^{*3}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Design of short α -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor**

5th International Peptide Symposium (2010.12)

*1 大阪薬科大学

*2 東京農工大学大学院

*3 長崎大学薬学部

Sugiyama, T.^{*1}, Imamura, Y.^{*2}, Demizu, Y., Kurihara, M., Takano, M.^{*3}, Kittaka, A.^{*3}: **Synthesis of 4-substituted chiral PNA monomers**

5th International Peptide Symposium (2010.12)

*1 東京大学

*2 工学院大学

*3 帝京大学

Tanaka, M.^{*1}, Nagano, M.^{*2}, Doi, M.^{*3}, Kurihara, M., Suemune, H.^{*2}: **Stabilized α -helical peptide-catalyzed asymmetric epoxidation of chalcone derivatives**

5th International Peptide Symposium (2010.12)

*1 長崎大学薬学部

*2 九州大学薬学部

*3 大阪薬科大学

Demizu, Y., Sato, Y., Tanaka, M.^{*1}, Doi, M.^{*2}, Suemune, H.^{*3}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Controlling the helical screw sense of Aib-based peptides with chiral α -amino acids**

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*1 長崎大学薬学部

*2 大阪薬科大学

*3 九州大学薬学部

Kittaka, A.^{*1}, Sawada, D.^{*1}, Takano, M.^{*1}, Honzawa, S.^{*1}, Arai, M. A.^{*1}, Saito, N.^{*1}, Kakuda, S.^{*2}, Saito, H.^{*2}, Takagi, K.^{*2}, Takimoto-Kamimura, M.^{*2}, Takenouchi, K.^{*2}, Kurihara, M., Chen, T. C.^{*3}, Sakaki, T.^{*4}: **Synthesis of a series of vitamin D analogs as ligands for human vitamin D receptor: super agonists, antagonists, and**

studies on metabolism

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

*1 帝京大学

*2 帝人ファーマ (株) 生医研

*3 Boston University

*4 富山県立大学

出水庸介, 山縣奈々子, 佐藤由紀子, 土井光暢^{*1}, 田中正一^{*2}, 奥田晴宏, 栗原正明: **ヘリカルペプチドの制御とカルコン類の不斉エポキシ化への応用**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

*1 大阪薬科大学

*2 長崎大学薬学部

加藤和也^{*1}, 反田和弘^{*2}, 大庭 誠^{*1}, 福留 誠^{*1}, 土井光暢^{*3}, 栗原正明, 出水庸介, 末宗 洋^{*2}, 田中正一^{*1}: **アセタールを有するキラル6員環状アミノ酸からなるペプチドの合成と2次構造解析**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

*1 長崎大学薬学部

*2 九州大学薬学部

*3 大阪薬科大学

栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 花尻瑠理, 合田幸広, 奥田晴宏: **定量的構造活性相関(QSAR)等による活性予測の応用**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

杉山 亨^{*1}, 今村保忠^{*2}, 出水庸介, 栗原正明, 高野真史^{*3}, 橘高敦史^{*3}: **4位置換キラル PNA の合成**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

*1 東京大学

*2 工学院大学

*3 帝京大学

矢吹 悠, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢^{*1}, 田中正一^{*2}, 奥田晴宏, 栗原正明: **L/D-アミノ酸およびジ置換アミノ酸によるペプチド二次構造の制御**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

*1 大阪薬科大学

*2 長崎大学薬学部

平田陽子^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 福留誠^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 田中正一^{*1}: **カルボニル基を有する5員環状アミノ酸よりなるペプチドの合成と二次構造解析**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介, 山縣奈々子, 奥田晴宏, 長野正展^{*1}, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*3}, 末宗 洋^{*1}: **α , α -ジ置換アミノ酸を含むオリゴペプチドのコンフォメーション予測と解析**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

^{*1} 九州大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 長崎大学薬学部

鳥袋充史^{*1}, 福留 誠^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 土井光暢^{*2}, 栗原正明, 出水庸介, 田中正一^{*1}: **配座自由度を制限した環状メチオニンの設計とそのペプチドの合成**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

竹内由起, 野島萌子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 井上英史^{*1}, 奥田晴宏, 栗原正明, 落合鋭士^{*2}, 堀江恭平^{*2}, 高木健一郎^{*2}, 角田真二^{*2}, 上村みどり^{*2}: **ノンセコVDR リガンドの創製とVDR との相互作用解析**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

^{*1} 東京薬科大学

^{*2} 帝人ファーマ (株) 生医研

伊藤幸裕^{*}, 石川 稔^{*}, 内藤幹彦, 橋本祐一^{*}: **プロテインノックダウン法の開発; 低分子 CRABP 分解誘導剤の創製**
第8回次世代を担う有機化学シンポジウム (2010.5)

^{*} 東京大学分子細胞生物学研究所

伊藤幸裕^{*}, 石川 稔^{*}, 内藤幹彦, 橋本祐一^{*}: **細胞内レチノイド結合タンパク質の分解を誘導する低分子の創製**
第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2010.5)

^{*} 東京大学分子細胞生物学研究所

伊藤幸裕^{*}, 石川 稔^{*}, 内藤幹彦, 橋本祐一^{*}: **細胞内レチノイド結合タンパク質の分解を誘導するレチノイン酸連結化合物の創製**
日本ビタミン学会第62回大会 (2010.6)

^{*} 東京大学分子細胞生物学研究所

Okuhira, K., Ohoka, N., Naito, M. and Nishimaki-Mogami, T.: **PDZ-RhoGEF binds ABCA1 and increases transporter expression and cholesterol efflux via RhoA activation**
The 27th Naito Conference; Membrane Dynamics and Lipid Biology [I] (2010.6)

Nishimaki-Mogami, T.: **Regulation of human hepatic ABCA1 gene expression by sterols**
第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2010.7)

Okuhira, K., Ohoka, N., Naito, M. and Nishimaki-Mogami, T.: **Binding of PDZ-RhoGEF to ABCA1 induces cholesterol efflux through RhoA activation and prevention of transporter degradation**
第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2010.7)

大岡伸通, 内藤幹彦: **cIAP1発現減少に伴う TNF- α 誘導性アポトーシスの増強メカニズムの解明**
第14回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2010.7)

奥平桂一郎, 大岡伸通, 最上 (西巻) 知子, 伊藤幸裕^{*}, 石川 稔^{*}, 橋本祐一^{*}, 内藤幹彦: **プロテインノックアウト技術を応用した CRABP の分解**
第14回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2010.7)

^{*} 東京大学分子細胞生物学研究所

Ohoka, N. and Naito, M.: **Molecular analysis of regulatory mechanism of TNF α -inducible apoptosis increased by depletion of cIAP1 expression**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

Okuhira, K., Ohoka, N., Nishimaki-Mogami, T., Ito, Y.^{*}, Ishikawa, M.^{*}, Hashimoto, Y.^{*} and Naito, M.: **CRABP degradation based on a protein knockdown strategy**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

奥平桂一郎, 大岡伸通, 内藤幹彦, 最上 (西巻) 知子:
ABCA1相互作用タンパク質と Rho を介した脂質搬出反応の制御

第32回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2010.11)

伊藤幸裕*, 石川 稔*, 奥平桂一郎, 内藤幹彦, 橋本祐一*:
プロテインノックダウン法を利用した創薬指向型 CRABP 分解誘導剤の創製

第29回 メディシナルケミストリーシンポジウム (2010.11)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

北口梨沙*, 伊藤幸裕*, 石川 稔*, 内藤幹彦, 橋本祐一*:
プロテインノックダウン法を利用した AR 分解誘導剤の創製

第29回 メディシナルケミストリーシンポジウム (2010.11)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

大岡伸通, 奥平桂一郎, 崔 紅艶, 内藤幹彦, 最上 (西巻) 知子:
核内受容体 HNF4による新規ヒト ABCA1発現制御機構の解明

BMB2010 (2010.12)

内藤幹彦:
細胞死阻害タンパク FLIP による Wnt シグナル制御機構

BMB2010 (2010.12)

奥平桂一郎, 大岡伸通, 最上 (西巻) 知子, 伊藤幸裕*, 石川 稔*, 橋本祐一*, 内藤幹彦:
プロテインノックダウン法による標的タンパク質の分解

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

佐井君江, 福島 (上坂) 浩美, 斎藤嘉朗, 鹿庭なほ子, 白尾国昭^{*1,2}, 濱口哲弥^{*1}, 山本 昇^{*1}, 田村友秀^{*1}, 山田康秀^{*1}, 大江裕一郎^{*1}, 吉田輝彦^{*1}, 南 博信^{*1,3}, 松村保広^{*1}, 大津 敦^{*1}, 西條長宏^{*1,4}, 澤田純一^{*5}, 内藤幹彦, 奥田晴宏:
日本人癌患者の AHR 遺伝子多型によるイリノテカン体内動態への影響

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 国立がん研究センター

*² 大分大学医学部

*³ 神戸大学医学部

*⁴ 近畿大学医学部

*⁵ (独) 医薬品医療機器総合機構

北口梨沙*, 伊藤幸裕*, 石川 稔*, 内藤幹彦, 橋本祐一*:
プロテインノックダウン法を利用した核内受容体分解誘導低分子の創製

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

中島 治, 中村里香, 穂山 浩, 手島玲子:
組換えトウモロコシに導入された Cry タンパクの発現, 精製および抗体との反応性について

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

中島 治, 中村里香, 穂山 浩, 手島玲子:
組換えトウモロコシに導入された Cry タンパクの発現, 精製および抗体との反応性の研究

日本薬学会第131年会 (2011.3)

蜂須賀暁子, 木村美恵, 手島玲子:
経口摂取ナノシリカ粒子の免疫影響について

日本薬学会第131年会 (2011.3)

中村里香, 佐藤里絵, 中村亮介, 手島玲子:
2D-DIGE 法による玄米10品種のプロテオーム解析

第16回日本食品化学学会総会・学術大会 (2010.6)

佐藤里絵, 児矢野 聡, 高木加代子, 中村里香, 手島玲子:
ソバ主要アレルゲン Fag e 2の IgE エピトープの同定

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2010.11)

Nakamura, R., Satoh, R., Nakamura, R., Shimazaki, T.*¹, Kasuga, M.*², Yamaguchi-Shinozaki, K.*², Kikuchi, A.*¹, Watanabe, K. N.*², Teshima, R.:
Immunoproteomic and 2D-DIGE Analysis of Arabidopsis DREB1A-Transgenic Potato

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 (2010.12)

*¹ 筑波大学

*² (独) 国際農林水産業研究センター

中村里香, 佐藤里絵*, 手島玲子: **赤米・黒米のアレルゲン発現プロテオミクス解析**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

中村亮介, 樋口雅一, 中村里香, 近藤康人*¹, 宇理須厚雄*², 手島玲子: **EXiLE法を用いたアレルゲン交差反応性の解析**

第17回日本免疫毒性学会学術大会 (2010.9)

*¹ 藤田保健衛生大学医学部

*² 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院

中村亮介, 樋口雅一, 内田好海, 中村里香, 柘植郁哉*¹, 宇理須厚雄*², 手島玲子: **培養細胞を用いた新規アレルギー試験法の開発**

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2010.11)

*¹ 藤田保健衛生大学医学部

*² 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院

中村亮介, 石渡亜耶乃*, 酒井信夫, 中村 厚, 穂山 浩, 安達玲子, 川上 浩*, 手島玲子: **甲殻類アレルギー患者血清中 IgE 抗体による培養マスト細胞活性化試験**

BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会, 第83回日本生化学会大会合同大会) (2010.12)

* 共立女子大学大学院食物学

中村亮介, 石渡亜耶乃*, 樋口雅一, 中村里香, 川上 浩*, 手島玲子: **新しいアレルギー試験法 EXiLE 法による加熱卵白アレルゲンの IgE 応答性の解析**

日本薬学会第131回年会 (2011.3)

* 共立女子大学大学院食物学

Akiyama, H.: **The Regulatory Situation in Japan-Japanese Labeling and Testing Requirements for Allergens in Food**

Sixth Workshop on Food Allergen Methodologies (2010.5)

穂山 浩: **未承認遺伝子組換え食品およびアレルギー誘発物質の検知法の開発と評価に関する研究 (平成22年度日本食品衛生学会学術貢献賞講演)**

日本食品衛生学会学術講演会 (2010.5)

高島令王奈*¹, 大西真理*², 小岩智宏*³, 布藤 聡*², 峯岸恭孝*⁴, 穂山 浩, 手島玲子, 古井 聡*¹, 橘田和美*¹: **遺伝子組換え(GM)ダイズ新系統 MON89788の系統特異的定量検知法開発および妥当性の確認**

日本食品化学学会第16回学術大会 (2010.6)

*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

田口大夢*, 渡辺 聡*, 平尾宜司*, 酒井信夫, 中村 厚, 安達玲子, 穂山 浩, 手島玲子: **エビおよびカニの識別検出 PCR 法の特異性について**

日本食品化学学会第16回学術大会 (2010.6)

* ハウス食品 (株)

山田千尋*¹, 中村公亮, 穂山 浩, 高島令王奈*², 北川麻美子*³, 橘田和美, 川上 浩*¹, 手島玲子: **トマト含有加工食品中の未承認遺伝子組換えトマトの検知法の確立に向けて**

日本食品化学学会第16回学術大会 (2010.6)

*¹ 共立女子大学大学院

*² (独) 食品総合研究所

*³ カゴメ (株)

張替直輝*¹, 吉田雄三*¹, 橘田和美*², 近藤一成, 穂山 浩, 手島玲子: **プライマー伸長反応を使用した遺伝子組換え大豆の発色定量法**

日本食品化学学会第16回学術大会 (2010.6)

*¹ 武庫川女子大学薬学部

*² (株) 食品総合研究所

伊東篤志*^{1,2}, 田口朋之*², 和気仁志*², 穂山 浩, 手島玲子, 佐々木伸大*¹, 山田晃世*¹, 小関良宏*¹: **DNAチップを用いた遺伝子組換え食品の遺伝子非増幅検出法の検討**

日本食品化学学会第16回学術大会 (2010.6)

*¹ 東京農工大学

*² 横河電機 (株)

穂山 浩：食物アレルギーを誘発する原材料の検知法における最近の進歩について

日本分析化学会表示・起源研究懇談会第3回講演会 (2010.7)

平尾宜司*, 田口大夢*, 渡辺 聡*, 天明裕介*, 穂山 浩, 酒井信夫, 安達玲子, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 手島玲子：PCR法による食物アレルギー検出技術の開発～えび, かに, キウイフルーツ, モモ, リンゴPCR法を中心に～

日本食品工学会第11回年次大会 (2010.8)

* ハウス食品 (株)

穂山 浩, 松岡英樹, 坂田こずえ, 中村里香, 高橋慎吾*, 稲熊隆博*, 戸塚 護*, 手島玲子：β-カロテン強化摂取の経口感作阻害と腸管粘膜免疫系への影響

第17回日本免疫毒性学会学術大会 (2010.9)

*1 カゴメ (株)

*2 東京大学大学院農学生命学科学研究科

笠間菊子*, 小熊恭代*, 鈴木達也*, 穂山 浩, 大島赴夫*, 小島幸一*：特定原材料検査に関する外部精度管理の実施に向けた検討

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

澤上一美*, 杉浦水香*, 小見川郁子*, 國信康弘*, 依田真一*, 東條百合子*, 小野塚道典*, 田島秀二*, 穂山 浩, 手島玲子, 斎藤桂吾*, 村上明一*, 丹野和信*, 東 隆親*^{2,3}：特定原材料等の新規同時多項目検査法の開発について～えび・かに検出への応用～

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

*1 プレジジョン・システム・サイエンス (株)

*2 東京理科大学

*3 (株) 抗体工学研究センター

大森清美*, 中村公亮, 穂山 浩, 濱岡志津子, 牧山太樹, 坂田こずえ, 笠原正輝*, 橘田和美*, 岸 弘子*, 藤巻照久*, 手島玲子：加工食品からのパパイアDNA抽出精製法の検討

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

*1 神奈川県衛生研究所

*2 (独) 農林水産消費技術センター

*3 (独) 食品総合研究所

真野潤一*, 谷中有香*, 池津陽子*, 大西真理*, 布藤聡*, 穂山 浩, 手島玲子, 日野明寛*, 高島令王奈*, 古井 聡*, 橘田和美*：スタック品種の混入に影響を受けない遺伝子組換えトウモロコシ混入率評価手法グループテストングの性能確認

第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

*1 (独) 食品総合研究所

*2 (株) ファスマック

Mano, J.*¹, Shigemitsu, N.*¹, Ikezu, Y.*¹, Yanaka, Y.*¹, Hatano, S.*¹, Futo, S.*², Minegishi, Y.*³, Akiyama, H., Teshima, R., Takabatake, R.*¹, Furui, S.*¹, Kitta, K.*¹：In-house validation of component reactions on the real-time PCR array for comprehensive GMO analysis

AOAC, 124rd Annual Meeting (2010.9)

*1 National Food Research Institute

*2 FASMAC Co., Ltd.

*3 NIPPON GENE, Co., Ltd

Kodama, T.*¹, Kasahara, M.*¹, Minegishi, Y.*², Futo, S.*³, Sawada, C., Watai, M.*⁴, Akiyama, H., Teshima, R., Kurosawa, Y.*¹, Furui, S.*¹, Hino, A.*¹, Kitta, K.*¹：Inter-laboratory Study of Qualitative PCR Method for Roundup Ready Soybean

AOAC, 124rd Annual Meeting (2010.9)

*1 Food and Agricultural Materials Inspection Center

*2 NIPPON GENE, Co., Ltd

*3 FASMAC Co., Ltd.

*4 Japan Food Research Laboratories

Ito, K.*, Yamamoto, T.*, Doi, H.*, Shoji, M.*, Kato, M.*, Akiyama, H., Adachi, R.：Novel ELISA for determine food allergen in processed food

AOAC, 124rd Annual Meeting (2010.9)

* Morinaga Institute of Biological Science, Inc

石川えり*, 片山 茂*, 穂山 浩, 手島玲子, 中村宗一郎*：酵母細胞壁由来グルコマンナン修飾はソバ主要アレルゲン Fag e1の抗原提示を抑制する

日本農芸化学学会中部支部第159回 (2010.10)

* 信州大学大学院農学研究所

Suzuki, A.*¹, Nguyen, H. P. D.*¹, Nakamura, K., Akiyama, H., Kasahara, Y.*²: **Growth variation in a natural Japanese population of *Pleurocybella porrigens***
The 6th Meeting of East Asia for Mushroom Science (2010.11)

*¹ Chiba University

*² The Yamagata Prefectural Institute of Public Health

Akiyama, H.: **Japanese Food Allergen Labeling**
Seminar on Food Allergen: Opportunities and Challenges for Thai Food Industries (2010.11)

穂山 浩, 牧山太樹, 真野潤一*¹, 安井修二*², 峯岸恭孝*³, 坂田こずえ, 中村公亮, 橘田和美*¹, 手島玲子:
2009年度米国産不分別トウモロコシ試料における遺伝子組換えトウモロコシの混入率と系統分析
第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² 安井器械 (株)

*³ (株) ニッポンジーン

高畠令王奈*¹, 穂山 浩, 坂田こずえ, 大西真理*², 小岩智宏*³, 布藤 聡*², 峯岸恭孝*⁴, 手島玲子, 真野潤一*¹, 古井聡*¹, 橘田和美*¹: **遺伝子組換え(GM)ダイズ系統 A2704-12の系統特異的定量検知法開発および妥当性の確認**
日本分子生物学学会 (2010.12)

*¹ (独) 農業機構食品総合研究所

*² (株) ファスマック

*³ (独) 農林水産消費安全技術センター

*⁴ (株) ニッポンジーン

Nakamura, S.*, Suzuki, Y.*, Kassai, K.*, Nakamura, K., Akiyama, H., Teshima, R., Katayama, S.*: **Immunomodulatory effect of a hypoallergenic buckwheat FagE1 prepared by Maillard-type glycosylation with yeast glucomannan**
Pacifichem 2010 (2010.12)

* Shinshu University

Kukita, T.*, Akiyama, H., Teshima, R., Katayama, S.*, Nakamura, S.*: **Immunomodulatory effect of yeast glucomannan on pollen allergy**
Pacifichem 2010 (2010.12)

* Shinshu University

Yamauchi, Y.*, Akiyama, H., Teshima, R., Katayama, S.*, Nakamura, S.*: **Attenuated allergenic symptoms by novel phenolic compounds prepared by enzymatic glycosylation with rutinase**
Pacifichem 2010 (2010.12)

* Shinshu University

松岡英樹, 中村 厚, 安達玲子, 穂山 浩, 太田象三*, 市原賢二*, 三島 敏*, 手島玲子: **プロポリス抽出物摂取による免疫系への影響について**
日本薬学会第131年会 (2011.3)

* アピ (株) 長良川リサーチセンター

近藤一成, 小櫃冨未, 手島玲子: **培養神経細胞を用いたHDAC阻害剤によるエレオステアリン酸刺激による細胞死の抑制効果と解析**
第33回日本分子生物学学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 (2010.12)

小櫃冨未, 近藤一成, 手島玲子: **PARP-1やカスパーゼを經由しないエレオステアリン酸刺激による細胞死におけるAIFの解析**
第33回日本分子生物学学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 (2010.12)

近藤一成, 小櫃冨未, 手島玲子: **LRRK2共存下でのsynuclein タンパクの細胞間輸送と細胞毒性**
日本薬学会第131回年会 (2011.3)

近藤一成, 好村守生*, 天倉吉章*, 穂山 浩, 吉田隆志*, 手島玲子: **イチョウ葉エキスを含む健康食品中のギンコール酸の含有量調査**
第47回全国衛生化学技術協議会年会 (2010.11)

* 松山大学

菱形友里*¹, 穂山 浩, 小川温子*^{1,2}: **コチニールアレールゲンにおける修飾糖鎖と抗原性の関連性について**

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学学会大会合同大会 (2010.12)

*1 お茶の水女子大学人間文化創成科学研究科

*2 お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター

中村公亮, 名古屋博之*, 伴 真俊*, 坂田こずえ, 穂山浩, 手島玲子: リアルタイム PCR 法を用いた遺伝子組換え (GM) サケの特異的検知法の開発
日本薬学会第131年会 (2011.3)

* (独) 水産総合研究センター

西和田 淳*, 平田晴之*, 陳内理生*, 藤澤幸平*, 中村公亮, 石原智明*: イヌ赤血球置換マウスを利用したヒグマからの Babesia 原虫のクローニング
日本獣医寄生虫学会 (2010.9)

* 酪農学園大学

中村公亮, 穂山 浩, 大森清美*¹, 濱岡志津子, 牧山太樹, 坂田こずえ, 笠原正輝*², 橘田和美*³, 手島玲子: ハワイ産遺伝子組換えパパイヤ55-1系統の特異的検知法の開発について
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

*¹ 神奈川県衛生研究所

*² (独) 農林水産消費安全技術センター

*³ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

大森清美*¹, 中村公亮, 穂山 浩, 濱岡志津子, 牧山太樹, 坂田こずえ, 笠原正輝*², 橘田和美*³, 岸 弘子*¹, 藤巻照久*¹, 手島玲子: 加工食品からのパパイヤ DNA 抽出精製法の検討
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

*¹ 神奈川県衛生研究所

*² (独) 農林水産消費安全技術センター

*³ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

中村 厚, 酒井信夫, 川浦知子*, 安達玲子, 穂山 浩, 手島玲子: 魚肉すり身およびその加工食品に含まれる甲殻類の実態調査
日本食品化学学会第16回総会・学術大会 (2010.6)

* (財) 食品分析開発センター SUNATEC

安達玲子: アレルギー物質を含む食品の検査法について
生物化学的測定研究会第15回学術集会 (2010.6)

安達玲子: アレルギー食品の表示制度と通知検査法「えび・かに」の実態調査
第100回日本食品衛生学会学術講演会技術研修会 (2010.9)

中村 厚, 安達玲子, 太田象三*, 市原賢二*, 三島敏*, 手島玲子: プロボリスは骨芽細胞分化を促進する
第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学学会大会合同大会 (2010.12)

* アピ (株) 長谷川リサーチセンター

手島玲子: アレルゲン検査の現状と課題
第47回日本小児アレルギー学会 (2010.12)

Teshima, R.: Allergenicity of Genetically Modified Foods
2010FIP-PSWC/AAPS (2010.11)

Teshima, R.: Regulation of foods containing allergens in Japan
Symposium on "Frontiers in Food Allergen Risk Assessment" (2010.10)

手島玲子, 中村亮介: 発達期曝露による臭素化難燃剤等の免疫影響について
第17回日本免疫毒性学会学術大会 (2010.9)

新藤智子*, 香取輝美*, 金沢由基子*, 大沢基保*, 小島幸一*, 手島玲子: マウスの経口食物アレルギーモデルの発症機序: 腸管リンパ組織の T 細胞サブpopulationの解析
第17回日本免疫毒性学会学術大会 (2010.9)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

香取輝美*, 新藤智子*, 大沢基保*, 小島幸一*, 手島玲子: 食物アレルギー性の in vitro 評価系の開発 (2) In vitro 消化蛋白質の評価
第17回日本免疫毒性学会学術大会 (2010.9)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

Nakamura, R., Uchida, Y., Higuchi, M., Nakamura, R., Teshima, R.: **IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE) as a sensitive indicator for serum-based allergy test**
EAACI 2010 (2010.6)

森川 馨：ベイズ統計を用いた医薬品安全性情報の解析
一般シンポジウム
日本薬学会第131年会 (2011.3)

森川 馨, 牧内隆司：ベイズ推定を用いた大規模副作用
症例データの解析—抗精神病薬における有害事象の解析
—
日本薬学会第131年会 (2011.3)

天沼喜美子, 青木良子, 太田有子, 前田初代, 森川 馨
：ビスホスホネート系骨粗鬆症薬使用に伴う非定型骨折
および食道癌のリスクの懸念に関する安全性情報
日本薬学会第131年会 (2011.3)

青木良子, 太田有子, 前田初代, 天沼喜美子, 森川 馨
：糖尿病薬 Rosiglitazone の心血管リスクと各国の規制
措置
日本薬学会第131年会 (2011.3)

太田有子, 前田初代, 青木良子, 天沼喜美子, 森川 馨
：FDA の迅速承認制度とその問題点—Midodrine の事
例を中心に
日本薬学会第131年会 (2011.3)

前田初代, 太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 森川 馨
：海外の医薬品安全性情報 (2010年「医薬品安全性情
報」から)
日本薬学会第131年会 (2011.3)

牧内隆司, 天沼喜美子, 森川 馨：大規模副作用症例報
告データを用いた向精神薬の併用における有害事象の解
析
日本薬学会第131年会 (2011.3)

石田和也*, 佐藤耕一*, 牧内隆司, 森川 馨：ベイズ推
定を用いた抗 HIV 療法(HAART)における副作用の解
析
日本薬学会第131年会 (2011.3)

太田かおり*, 中村正樹*, 牧内隆司, 森川 馨：高齢者
の術後せん妄における抗精神病薬の使用調査
日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 21メディカル・データ・ビジョン (株)

窪田邦宏, 岩崎恵美子*¹, 稲垣俊一*², 吉田菊喜*³,
小黒美舎子*³, 太田 博*³, 桜井芳明*⁴, 小松真由美*⁴,
豊福 肇*⁵, 春日文子, 天沼 宏, 森川 馨：電話調査
およびインターネット調査による下痢症被害実態の推定
第31回日本食品微生物学会学術集会 (2010.11)

*¹ (株) 健康予防政策機構

*² 厚生労働省東北厚生局

*³ 仙台市衛生研究所

*⁴ (社) 宮城県医師会健康センター

*⁵ 国立保健医療科学院

Kubota, K., Kasuga, F., Toyofuku, H.*¹, Iwasaki, E.*²,
Inagaki, S.*², Hiroshima, K.*³, Kumagai, M.*³, Oguro, M.*³,
Oota, H.*³, Sakurai, Y.*⁴, Komatsu, M.*⁴, Angulo, F. J.*⁵,
Scallan, E.*⁵ and Morikawa, K.: **Burden of illness Study
in Japan**
7th Annual International Collaboration on Enteric Dis-
ease 'Burden of Illness' Studies Meeting (2010.7)

*¹ National Institute of Public Health

*² Sendai City

*³ Sendai City Institute of Public Health

*⁴ Miyagi Medical Association

*⁵ Centers for Disease Control and Prevention, U. S. A.

窪田邦宏, 天沼 宏, 田邊思帆里, 山本 都, 森川 馨
：海外のリストeria関連情報：カナダで2008年に発生し
たリストeria症アウトブレイク(食品安全情報から)
日本薬学会第131年会 (2011.3)

天沼 宏, 窪田邦宏, 田邊思帆里, 山本 都, 森川 馨
：同時期に3カ国で発生した A 型肝炎アウトブレイク
(食品安全情報から)
日本薬学会第131年会 (2011.3)

田邊思帆里, 窪田邦宏, 天沼 宏, 山本 都, 森川 馨
：食品安全の観点から見たパンデミックインフルエンザ
A (H1N1) 2009ウイルス(食品安全情報から)
日本薬学会第131年会 (2011.3)

* (株) タクミインフォメーションテクノロジー

畝山智香子：食品中化学物質のリスク

日本農芸化学会関西支部シンポジウム (2010.10)

畝山智香子：食品中化学物質のリスクについて

日本アミノ酸学会第2回産学連携シンポジウム
(2010.6)

山本 都, 登田美桜, 畝山智香子, 大塚博史*, 森川 馨
：化学物質や天然成分が関与する可能性のある原因不明
食中毒事例への対応に関する研究

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 熊本市保健所

畝山智香子：残留農薬の基準値違反とリスクの大きさは
関係あるか

東京農業大学総合研究所研究会農薬部会特別講演会
(2011.1)

畝山智香子：食品安全行政の基準値とリスクー違反・合
法とリスクの大きさ

第18回農薬レギュラトリーサイエンス研究会 (2010.12)

Uneyama, C.: **Introductory Remarks: Traditional
Approaches to Risk Assessment, and Why do we pay
attention to TTC now?**

ILSI Japan International Symposium: Usefulness of
Threshold of Toxicological Concern (TTC) Concept
for Risk Assessment (2010.12)

森田 健, 森川 馨：GHS 分類における専門家判断の
適用

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

森田 健, 本間正充, 福島久美子, 森川 馨：In vitro
染色体異常試験における1mM の上限濃度は一般化学物
質においても許容できるか?

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

森田 健, 本間正充, 森川 馨：一般化学物質における
哺乳類培養細胞を用いる遺伝毒性試験の最高濃度

日本薬学会第131年会 (2011.3)

Tanabe, S.: **Gene expression profiling of human
mesenchymal stem cells for marker identification in
early-and late-stage cell culture**

BIT's1st Annual Tetra-Congress of MolMed-2010

(2010.11)

吾月 遥^{*1}, 佐藤光利^{*1}, 田邊思帆里, 山口照英, 早川
堯夫^{*2}, 鈴木和博, 佐藤陽治：**Genes associated with
VEGF secretional capacity of human mesenchymal
stem cells under ischemic condition**

第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

*¹ 東邦大学大学院薬学研究科

*² 近畿大学薬学総合研究所

鈴木孝昌, 押澤 正, Thiruppathi, S., 田邊思帆里, 宮
澤明史*, 辻 勉*, 鈴木和博：質量分析装置を用いた間
葉系幹細胞特異的 CD マーカーの網羅的検出と定量

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

* 星薬科大学大学院薬学研究科

吾月 遥^{*1}, 佐藤光利^{*1}, 田邊思帆里, 山口照英, 早川
堯夫^{*2}, 鈴木和博, 佐藤陽治：ヒト間葉系幹細胞
(hMSC)の虚血条件下における VEGF 分泌能予測因子
に関する検討

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

*¹ 東邦大学大学院薬学研究科

*² 近畿大学薬学総合研究所

斎藤嘉朗：薬剤応答予測プロジェクトと創薬研究

第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神
薬理学会合同年会シンポジウム (2010.9)

斎藤嘉朗：抗がん剤の副作用と Pharmacogenomics

第20回日本医療薬学会年会シンポジウム (2010.11)

斎藤嘉朗：特異体質患者への薬物有害反応予測

第31回日本臨床薬理学会年会ワークショップ (2010.12)

東 雄一郎, 齋藤充生, 石黒昭博, 長谷川隆一, 斎藤嘉
朗, 龍島靖明*, 山本弘史*, 頭金正博：**Trastuzumab
投与による Infusion Reaction 発現に関する要因の検討**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* (独) 国立がん研究センター

頭金正博, 鹿庭なほ子, 黒瀬光一, 杉山永見子, 長谷川
隆一, 斎藤嘉朗, 相原道子^{*1}, 松永佳世子^{*2}, 池澤善
郎^{*1}：日本ファーマコジェノミクス・データ・サイエン

ス・コンソーシアム：アロプリノールを服用した患者でのステーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連するバイオマーカーの網羅的探索研究
第31回日本臨床薬理学会年会 (2010.12)

*¹ 横浜市立大学

*² 藤田学園保健衛生大学

Maekawa, K., Harakawa, N., Yoshimura, T.*¹, Kim, S. R., Fujimura, Y.*², Aohara, F.*², Sai, K., Katori, N., Tohkin, M., Okuda, H., Sawada, J., Niwa, T.*² and Saito, Y.: **CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in east Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs**

9th International Meeting of the ISSX (2010.9)

* 田辺三菱製薬 (株)

前川京子, Gay, S. C.*¹, Roberts, A. G.*¹, Talakad, J. C.*¹, Hong, W. X.*², Zhang, Q.*², Stout, C. D.*², Halpert, J. R.*¹: **ウサギ CYP2B4の精製及び抗血小板薬クロピドグレルとの X 線結晶構造解析**
日本薬物動態学会第25回年会 (2010.10)

*¹ University of California

*² The Scripps Research Institute

松木 淳*, 神田達夫*, 斎藤嘉朗, 前川京子, 福島 (上坂) 浩美, 澤田純一, 矢島和人*, 小杉伸一*, 畠山勝義*: **GIST 患者のイマチニブ治療における薬物動態関連分子遺伝子多型と副作用との関係**
第65回日本消化器外科学会総会 (2010.7)

* 新潟大学

前川京子, 田島陽子, 上野紀子, 池田和貴*¹, 中西広樹*², 田口 良*³, 斎藤嘉朗: **超高速液体クロマトグラフ飛行時間型質量分析計を用いた脂質の網羅的解析系の構築応用**
日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 慶應義塾大学

*² 秋田大学

*³ 中部大学

上野紀子, 田島陽子, 前川京子, 中西広樹*¹, 池田和貴*², 田口 良*³, 斎藤嘉朗: **脂質メタボロミクスのた**

めの質量分析計を用いた網羅的測定系の確立—コレステロールエステル分子種への応用
日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 秋田大学

*² 慶應義塾大学

*³ 中部大学

田島陽子, 前川京子, 上野紀子, 中西広樹*¹, 池田和貴*², 田口 良*³, 斎藤嘉朗: **質量分析計を用いた脂質網羅的解析のための抽出法の確立**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

*¹ 秋田大学

*² 慶應義塾大学

*³ 中部大学

黒瀬光一, 西川 潤, 石渡和也*¹, 南畝晋平*², 東 純一*², 奥川 学*³, 加藤正樹*³, 木下利彦*³, 伊藤継孝*⁴, 黒沢 亨*¹, 長谷川隆一, 斎藤嘉朗, 平塚一幸*¹: **抗うつ薬 SSRI, SNRI による嘔気の原因に関する遺伝子マーカーの探索**

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 (2010.12)

*¹ 明治製菓 (株)

*² 兵庫医療大学

*³ 関西医科大学

*⁴ 薬効ゲノム情報 (株)

鹿庭なほ子, 頭金正博, 黒瀬光一, 長谷川隆一, 高橋幸利*¹, 古谷博和*², 松永佳世子*³, 村松正明*⁴, 木下茂*⁵, 相原道子*⁶, 池澤善郎*⁶, 斎藤嘉朗: **カルバマゼピン関連ステーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の日本人における遺伝的危険因子**
第31回日本臨床薬理学会年会 (2010.12)

*¹ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

*² 国立病院機構大牟田病院神経・筋センター

*³ 藤田保健衛生大学医学部

*⁴ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

*⁵ 京都府立医科大学

*⁶ 横浜市立大学医学部

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 上野秀樹*¹, 奥坂拓志*¹, 古瀬純司*², 石井 浩*², 山本 昇*¹, 佐藤泰憲*³, Nan, L.*⁴, 吉田輝彦*³, 西川 潤, 金 秀良, 奥田晴宏, 西

條長宏^{*2}, 澤田純一, 斎藤嘉朗: ゲムシタピン単独療法を受けた進行性膵がん患者の生存期間に対する患者背景因子の影響

日本薬学会第131年会 (2011.3)

^{*1} (独) 国立がん研究センター中央病院

^{*2} (独) 国立がん研究センター東病院

^{*3} (独) 国立がん研究センター研究所

^{*4} Harvard University

沖山佳生^{*1}, 中野達也, 山下勝美^{*2}, 望月祐志^{*3}, 田口尚貴^{*3}, 田中成典^{*4}: FMO 計算プログラム ABINIT-MP(X)の最近の展開

第13回理論化学討論会 (2010.5)

^{*1} 東京大学

^{*2} NEC ソフト (株)

^{*3} 立教大学

^{*4} 神戸大学

望月祐志^{*1}, 山下勝美^{*2}, 福澤 薫^{*3}, 田口尚貴^{*1}, 沖山佳生^{*4}, 中野達也, 田中成典^{*5}: FMO スキームに基づく高次相関法の大規模計算

第13回理論化学討論会 (2010.5)

^{*1} 立教大学

^{*2} NEC ソフト (株)

^{*3} みずほ情報総研 (株)

^{*4} 東京大学

^{*5} 神戸大学

福澤 薫^{*1}, 望月祐志^{*2}, 田口尚貴^{*2}, 中野達也, 田中成典^{*3}: フラグメント分子軌道法によるインフルエンザウイルスタンパク質の大規模量子化学計算

第13回理論化学討論会 (2010.5)

^{*1} みずほ情報総研 (株)

^{*2} 立教大学

^{*3} 神戸大学

藤原崇幸^{*1}, 望月祐志^{*1}, 古明地勇人^{*2}, 沖山佳生^{*3}, 森寛敏^{*4}, 中野達也, 三好永作^{*5}: 3体補正を導入した Zn (II)水和物の FMO-MD シミュレーション

第13回理論化学討論会 (2010.5)

^{*1} 立教大学

^{*2} (独) 産業技術総合研究所

^{*3} 東京大学

^{*4} お茶の水女子大学

^{*5} 九州大学

田口尚貴^{*}, 望月祐志^{*}, 中野達也: FMO スキームに基づいた励起状態解析

第13回理論化学討論会 (2010.5)

^{*} 立教大学

沖山佳生^{*1}, 福澤 薫^{*2}, 山下勝美^{*3}, 田口尚貴^{*4}, 中野達也, 望月祐志^{*4}, 田中成典^{*5}: FMO 法計算プログラム ABINIT-MP(X)の開発と生体系分子への応用計算

第4回分子科学討論会 (2010.9)

^{*1} 東京大学

^{*2} みずほ情報総研 (株)

^{*3} NEC ソフト (株)

^{*4} 立教大学

^{*5} 神戸大学

古明地勇人^{*1}, 望月祐志^{*2}, 沖山佳生^{*3}, 山下勝美^{*4}, 中野達也: FMO-MD 法への MP2の導入

第4回分子科学討論会 (2010.9)

^{*1} (独) 産業技術総合研究所

^{*2} 立教大学

^{*3} 東京大学

^{*4} NEC ソフト (株)

望月祐志^{*1}, 福澤 薫^{*2}, 山田 悠^{*1}, 田口尚貴^{*1}, 中野達也, 沖山佳生^{*3}, 山下勝美^{*4}: FMO 高次相関計算による相互作用エネルギー評価

第4回分子科学討論会 (2010.9)

^{*1} 立教大学

^{*2} みずほ情報総研 (株)

^{*3} 東京大学

^{*4} NEC ソフト (株)

福澤 薫^{*1}, 栗崎以久男^{*2}, 沖山佳生^{*3}, 山田 悠^{*4}, 古明地勇人^{*5}, 中野達也, 望月祐志^{*4}, 田中成典^{*2}: フラグメント分子軌道法による DNA 塩基相互作用の理論的研究

第4回分子科学討論会 (2010.9)

^{*1} みずほ情報総研 (株)

*² 神戸大学*³ 東京大学*⁴ 立教大学*⁵ (独) 産業技術総合研究所

Tsukamoto, T.*¹, Fukuzawa, K.*¹, Mochizuki, Y.*², Nakano, T.: **Classical molecular dynamics and fragment molecular orbital study on the structures and electronic properties of small protein TrpCage**
CBI2010 (2010.9)

*¹ みずほ情報総研 (株)*² 立教大学

Okiyama, Y.*¹, Nakano, T., Yamashita, K.*², Mochizuki, Y.*³, Taguchi, N.*³ and Tanaka, S.*⁴: **Recent improvements of ABINIT-MP(X) for fragment molecular orbital calculations**
2010環太平洋国際化学会議 (2010.12)

*¹ 東京大学*² NEC ソフト (株)*³ 立教大学*⁴ 神戸大学

加藤雄司*¹, 中野達也, 山下勝美*², 望月祐志*¹: **FMO法に基づく開殻分子系の扱い**
日本原子力学会2011年「春の年会」(2011.3)

*¹ 立教大学*² NEC ソフト (株)

望月祐志*¹, 福澤 薫*², 山田 悠*¹, 沖山佳生*³, 中野達也, 栗崎以久男*⁴, 田中成典*⁴: **FMO 計算に基づく塩基対の相互作用エネルギー評価**
日本原子力学会2011年「春の年会」(2011.3)

*¹ 立教大学*² みずほ情報総研 (株)*³ 東京大学*⁴ 神戸大学

藤原崇幸*¹, 望月祐志*¹, 森 寛敏*², 古明地勇人*³, 沖山佳生*⁴, 中野達也, 三好永作*⁵: **3価のランタニド水和物に関する FMO-MD シミュレーション**
日本原子力学会2011年「春の年会」(2011.3)

*¹ 立教大学*² お茶の水女子大学*³ (独) 産業技術総合研究所*⁴ 東京大学*⁵ 九州大学

大久保佑亮, 菅原武志*², 菅野 純, 千葉 滋*³, 木村 暁*², 相賀裕美子*¹: **The coupling mechanism by which the oscillation of the segmentation clock is synchronized during mouse somitogenesis**
第5回 Notch 研究会 (2010.11)

*¹ 国立遺伝学研究所発生工学研究室*² 国立遺伝学研究所細胞建築研究室*³ 千葉大学血液内科

菅野 純: **μm サイズのカーボンナノチューブの中皮腫誘発作用**
第99回日本病理学会総会 (2010.4)

菅野 純: **工業ナノマテリアルの毒性評価, 特に慢性毒性について**
第83回日本産業衛生学会 (2010.5)

菅野 純: **ナノマテリアルの毒性学**
第51回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (2010.5)

菅野 純: **インフォマティクス局面にある Percellome トキシコゲノミクスの食品・食品添加物への適用**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

北嶋 聡, 菅野 純: **Percellome 発生トキシコゲノミクスの進捗**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 松上稔子, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野 純: **脳発生一発達期の神経シグナルかく乱による遅発性中枢影響解析—幼若期雄マウスへのイボテン酸投与による脳高次機能障害について—**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

Kanno, J.: **Nanomaterial toxicology-importance of chronic toxicity assessment**
XII INTERNATIONAL CONGRESS OF TOXICOLOGY (2010.7)

菅野 純, 相崎健一, 北嶋 聡: **Percellome トキシコ**

ゲノミクスの抗がん剤研究への応用

第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

Polouliakh, N.^{*1}, Kanno, J., Matsuoka, Y.^{*2}, Aisaki, K., Nock, R.^{*3}, Nielsen, F.^{*1}, Oka, K.^{*4}, Kitajima, S. and Kitano, H.^{*1,2}: **Discovery of Gene Network Regulated by the Toxicity Equivalent Factor of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran (TCDF) chemicals**

The 11th International Conference on System Biology (2010.10)

^{*1} Sony Computer Science Laboratories Inc., Tokyo, Japan

^{*2} Systems Biology Institute, Tokyo, Japan

^{*3} CEREGMIA-Univ. Antilles-Guyane, Schoelcher, France

^{*4} University of Tokyo, Information Science Department

菅野 純：ナノマテリアルの毒性評価

真空・表面科学合同講演会第30回表面科学学術講演会
第51回真空に関する連合講演会 (2010.11)

Kanno, J.: **Toxicity assessment of carbon nanotubes and other manufactured nanomaterial**

4th International Workshop on CNT's Toxicology and Safety (2010.11)

藤本成明, 高木篤也, 菅野 純：低用量 TCDD 新生児期暴露のマウス前立腺分泌機能への影響

環境ホルモン学会第13回研究発表会 (2010.12)

Kanno, J.: **Percellome Toxicogenomics Project and its application to studies on anticancer agents**

the 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2011.3)

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 松上稔子, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野 純：脳発生一発達期の神経シグナルかく乱による遅発性中枢影響解析—幼若期雄マウスへのイボテン酸投与による脳高次機能障害について—

日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

高木篤也, 北嶋 聡, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 江馬眞, 菅野 純：Percellome 手法を用いた TCDD 投与マウスの胎児口蓋の遺伝子発現解析 (その2)

日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

高橋 雄, 安彦行人, 相賀裕美子*, 菅野 純: **Segmentation and rostro-caudal patterning of somites is not essential for metameric pattern of vertebral body / intervertebral disc formation**

第43回日本発生生物学会 (2010.6)

* 国立遺伝学研究所

Hirabayashi, Y., Tsuboi, I., Sekita, K., Kanno, J., Kusunoki, Y.*, Inoue, T.: **Radiation and senescence: Deceleration of cell-cycle in primitive hemopoietic progenitors (CFU-S13) was only significant parameter during aging, which was reactively accelerated after 2Gy whole-body irradiation**

Society of Toxicology 50th Annual Meeting & ToxExpo (2011.3)

* Radiation Effects Research Foundation

Inoue, T., Hirabayashi, Y.: **Commonality and stochasticity in gene expression profiles during aging process**

Society of Toxicology 50th Annual Meeting & ToxExpo (2011.3)

Hirabayashi, Y., Tsuboi, I., Sekita, K., Kanno, J., Kusunoki, Y.*, Inoue, T.: **Deceleration of cell-cycle in primitive hemopoietic progenitors (CFU-S13) was only significant parameter during aging, which was reactively accelerated after 2Gy whole-body irradiation**

2011 Keystone Symposia Stem cells in Development, Tissue Homeostasis and Diseases (B3) (2011.1)

* Radiation Effects Research Foundation

Inoue, T., Hirabayashi, Y.: **Commonality and stochasticity in gene expression profiles during aging**

BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会) (2010.12)

Hirabayashi, Y., Yoon, B. I., Li, G. X., Fujii-Kuriyama, Y.*, Kanno, J., Inoue, T.: **Hematopoietic stem-cell-specific, aryl hydrocarbon receptor-mediated benzene-induced bone marrow toxicity**

BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会) (2010.12)

* University of Tokyo

平林容子, 五十嵐勝秀, 菅野 純: **白血病誘発線量の放射線によって引き起こされるストカスティックな発現遺伝子プロファイリング**

第69回日本癌学会総会 (2010.9)

平林容子, 尹 秉一, 壺井 功, 関田清司, 菅野 純, 藤井義明^{*1}, 相澤 信^{*2}, 井上 達: **芳香族炭化水素受容体 (AhR) を介したベンゼンの造血幹・前駆細胞特異的な造血障害発現機構**

第72回日本血液学会総会 (2010.9)

^{*1} 東京大学

^{*2} 日本大学

平林幸生*, 壺井 功*, 原田智紀*, 平林容子, 菅野 純, 井上 達, 八田義弘*, 竹内 仁*, 相澤 信*: **ネオプテリンのマウス赤芽球系造血に対する効果**

第72回日本血液学会総会 (2010.9)

* 日本大学

Hirabayashi, Y., Yoon, B. I., Igarashi, K., Kodama, Y., Sekita, K., Kaneko, T., Kanno, J., Inoue, T.: **Strain differences of the effect of benzene exposure: microarray study of the bone marrow in C57BL/6 and C3H/He mice**

IUTOX2010-XII International Congress of Toxicology (2010.7)

井上 達, 尹 秉一, 関田清司, 菅野 純, 藤井義明*, 平林容子: **ベンゼンの造血障害に対する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 続報**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 東京大学

平林容子, 李 光勲, 淀井淳司^{*1}, 五十嵐勝秀, 関田清司, 黒川雄二^{*2}, 菅野 純, 井上 達: **ベンゼンによる造血毒性と、スルフォラファンによる消去の背景機構**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

^{*1} 京都大学

^{*2} (財) 佐々木研究所

Yasuhiko, Y., Kanno, J., Saga, Y.: **BRACHYURY RE-PRESSES MESP2 EXPRESSION IN MOUSE TAILBUD IN SOMITEGENESIS**

コールドスプリングハーバー研究所学術会議, Mouse Development, Genetics and Genomics (2010.10)

Yasuhiko, Y., Kanno, J., Saga, Y.: **The presomitic mesoderm (PSM) specific enhancers of Mesp genes are divergent in their nucleotide sequences between mouse and fish, but both are regulated by T-box transcription factors**

キーストーン学術集会, Evolutionary Developmental Biology (2011.3)

関野祐子: **S-43生育環境は脳発達プログラムをどのように書き換えるのか**

第88回日本生理学会大会 (2011.3)

関野祐子: **なぜか気になる海馬 CA2領域**

第19回海馬と高次脳機能学会 (2010.11)

関野祐子: **記憶のメカニズム研究から挑む医薬品の安全性薬理試験の開発**

慶応大学学生自主企画シンポジウム「創薬に向けた医薬化学を先導する人材の養成」(2010.12)

白尾智明*, 水井利幸*, 関野祐子, 児島伸彦*: **cLTP誘導初期に起こるドレブリン結合型アクチン線維の樹状突起スパインからの脱出**

第88回日本生理学会大会 (2011.3)

* 群馬大学大学院医学部

藤枝智美, 朽名夏磨^{*1,2}, 上野正義, 門間和音, 三輪秀樹^{*4}, 白尾智明^{*3}, 馳澤盛一郎^{*1,2}, 渡邊俊樹^{*1}, 関野祐子: **マウス扁桃体外側核の GABA_B 受容体由来過分極性応答の膜電位イメージング法を用いた解析**

Neuro2010 (第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経化学学会大会, 第20回日本神経回路学会大会合同大会) (2010.9)

^{*1} 東京大学大学院新領域創成科学研究科

^{*2} JST BIRD

^{*3} 群馬大学大学院医学部

^{*4} JST, CREST

加藤健一^{*1}, 今村一之^{*2}, 関野祐子: **Involvement of drebrin, an actin binding protein, in regulation of AMPA receptor recruitment in cultured hippocampal neurons**

第1回放射線神経生物学研究集会 (2011.1)

*1 群馬大大学院医学部

*2 前橋工科大工学部

藤枝智美: **Analysis of neuronal activity in the lateral amygdala of mice slice preparation using voltage-sensitive dye imaging**

第1回放射線神経生物学研究集会 (2011.1)

佐藤 薫, 最上 (重本) 由香里, 大野泰雄, 関野祐子:
**ミクログリアは生後初期脳室下帯の神経新生, オリゴデ
ンドロサイト新生を誘導する**

Neuro2010 (第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経
化学会大会, 第20回日本神経回路学会大会合同大会)
(2010.9)

高橋華奈子, 中澤憲一, 石井 (野澤) 玲子*, 竹内幸
一*, 関野祐子, 佐藤 薫: **ナイフルミック酸によるヒ
トグルタミン酸トランスポーター EAAT1 substrate-
gated conductance の調節**

Neuro2010 (第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経
化学会大会, 第20回日本神経回路学会大会合同大会)
(2010.9)

* 明治薬科大学

佐藤 薫, 最上 (重本) 由香里, 大野泰雄, 関野祐子:
生後初期脳におけるミクログリアの役割

第29回内藤コンファランス (2010.10)

高橋華奈子, 中澤憲一, 石井 (野澤) 玲子, 竹内幸一*,
関野祐子, 佐藤 薫: **ナイフルミック酸によるヒトグル
タミン酸トランスポーター EAAT1コンダクタンスの調
節**

第29回内藤コンファランス (2010.10)

* 明治薬科大学

佐藤 薫, 高橋華奈子, 中澤憲一, 石井 (野澤) 玲子*,
竹内幸一*, 関野祐子: **ナイフルミック酸によるヒトグ
ルタミン酸トランスポーター EAAT1の基質依存的な調
節**

第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

* 明治薬科大学

高木淳平*, 佐藤 薫, 鈴木岳之*: **パロキセチンはリポ
ポリリサクライドによって引き起こされるグルタミン酸
トランスポーター活性の低下を抑制する**

第84回日本薬理学会年会 (2011.3)

* 慶応大学薬学部

佐藤 薫, Goldman, J. E.*, 関野祐子: **生後初期脳のリ
スクアセスメントシステムの構築**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

* コロンビア大学医学部

平田尚也, 関野祐子, 諫田泰成: **乳癌細胞に含まれる癌
幹細胞の割合に対するニコチンの影響**

第10回日本再生医療学会総会 (2011.3)

平田尚也, 林 和花, 関野祐子, 諫田泰成: **MCF-7細
胞における乳癌幹細胞に対するエストロゲンの影響**

第84回日本薬理学会 (2011.3)

Kanda, Y., Hirata, N., Lin, W., Sekino, Y.: **TGF β -induced
stem cell phenotype in breast cancer cells**

Keystone Symposia A8 (2011.1)

石田誠一, 黒田幸恵, 久保 崇, 金 秀良, 宮島敦子,
簾内桃子, 関野祐子: **新規三次元培養器材による肝細胞
成熟化促進の検討**

日本薬学会第131年会 (2011.3)

石田誠一: **医薬品の安全性・毒性研究への幹細胞の応用
ーガイドライン案作成への取り組み**

日本動物実験代替法学会第23回大会 (2010.12)

Hori, T., Kubo, T., Miyajima, A., Sunouchi, M., Nakazawa,
K., Sekino, Y., Ozawa S.*¹, Morel F.*², Corlu, A.*² and
Ishida, S.: **EFFECTS OF A NEWLY DEVELOPED 3D-
CELL CULTURE VESSEL ON DRUG METABOLISM-
RELATED GENE EXPRESSIONS IN HepaRG CELLS**

日本薬物動態学会第25回年会 (2010.10)

*¹ 岩手医科大学

*² 国立保健医学研究所 (INSERM)

Sunouchi, M., Miyajima, A., Hanajiri, R. and Goda, Y.:
**O- and N-Demethylation of levomethorphan by human
cytochrome P450 enzymes**

50th Annual Meeting of Society of Toxicology (2011.3)

宇佐見 誠, 満長克祥*, 宮島敦子, 簾内桃子, 関野祐子: 培養ラット胚における胚本体および卵黄嚢膜のプロテオーム解析

第50回日本先天異常学会学術集会 (2010.7)

* 東邦大学薬学部

宇佐見 誠, 宮島敦子, 満長克祥*, 簾内桃子, 関野祐子: ラット着床胚におけるタンパク質ジスルフィドイソメラーゼのチャージバリエーションに関する研究

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 東邦大学薬学部

山本直樹^{*1}, 谷川篤宏^{*1}, 内藤紘策^{*1}, 綾木雅彦^{*2}, 小島肇, 平野耕治^{*3}, 堀口正之^{*1}: マウス水晶体上皮細胞の不死化細胞の作出

日本眼科学会総会 (2010.4)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} 昭和大学

^{*3} 藤田保健衛生大学坂文種病院

小島 肇: 新しい感作性および局所刺激性 (皮膚・眼) 試験法の OECD テストガイドライン

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

小島 肇: 医薬部外品, 化粧品の Regulatory Science の展望

第11回光老化研究会 (2010.7)

Kojima, H.: **Global impact of 3'Rs on regulatory process: Sharing experiences and future trends**

XII International Congress of Toxicology (2010.7)

Kojima, H., Inoue, T. and Ohno, Y.: **JaCVAM's role of new alternatives to animal testing and international harmonization**

XII International Congress of Toxicology (2010.7)

小島 肇: 皮膚感作性試験のインビトロ代替法の現状

第17回日本免疫毒性学会学術大会 (2010.9)

Kojima, H., Arai, S.* and Hojo, M.: **Importance of each human model and the optimal protocol for regulatory**

use of skin irritation assay

The 23rd Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology (2010.9)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

小島 肇, 北條麻紀: 3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイの条件検討 第3報

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

宇野芳文*, 小島 肇: **JaCVAM 国際バリデーション試験の進捗状況報告 (第2報)**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 田辺三菱製薬 (株)

小島 肇, 中村 牧^{*1}, 山口能宏^{*1}, 泉 瑠名^{*2}, 鈴木民恵^{*2}, 萩原沙織^{*3}, 篠田伸介^{*3}, 加藤雅一^{*4}: 培養皮膚モデル LabCyte EPI-MODEL24 を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究

日本動物実験代替法学会第23回大会 (2010.12)

^{*1} 小林製薬 (株)

^{*2} (株) ファンケル

^{*3} 薬物安全性試験センター

^{*4} (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

小島 肇, 桑原裕史^{*1}, 林 卓巳^{*1}, 坂口真由美^{*2}, 豊田明美^{*2}, 後藤 悠^{*2}, 中村恒彰^{*3}, 渡辺真一^{*3}, 阿彦恭子^{*3}, 大森 崇^{*4}, 音泉 卓^{*4}, 寒水孝司^{*5}, 森本隆史^{*6}, 林 和彦^{*7}, 坂口 齊^{*7}: 眼刺激性試験代替法 (STE 試験) バリデーション研究 第3報

日本動物実験代替法学会第23回大会 (2010.12)

^{*1} (株) カネボウ化粧品

^{*2} ポーラ化成工業 (株)

^{*3} ライオン (株)

^{*4} 同志社大学

^{*5} 京都大学

^{*6} 住友化学 (株)

^{*7} 花王 (株)

小島 肇, 北條麻紀: 3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイの条件検討

日本動物実験代替法学会第23回大会 (2010.12)

小島 肇: 化学物質の有害性評価に関する代替試験法開

発一発癌性, 発生毒性, 免疫毒性—今後の展望

日本動物実験代替法学会第23回大会 (2010.12)

小島 肇: 動物実験代替法における国際動向

日本動物実験代替法学会・JaCVAM 合同ワークショップ「動物実験の3Rにおける国際動向」(2011.2)

Kojima, H.: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM contributions and Future Plans, Information Session: The International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM): Translating science to provide improved public health safety assessment tools

50th Annual Meeting of Society of Toxicology (2011.3)

Kojima, H. and Hojo, M.: Optimal conditions for performance of the comet assay using a three-dimensional human epidermal model

50th Annual Meeting of Society of Toxicology (2011.3)

Casey, W.*¹, Ceger, P.*², Deal, F. H.*², Allen, D.*², Clark, G.*³, Pazos, P.*⁴, Grignard, E.*⁴, de Lange, J.*⁴, Bremer, S.*⁴, Nakamura, M.*⁵, Kojima, H., Ono, A. and Stokes, W. S.*¹: Final results of an International validation study of an *in vitro* ER TA test method in BG-1cells

50th Annual Meeting of Society of Toxicology (2011.3)

*¹ National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), Inc.*² ILS Inc.*³ XDS, Inc.*⁴ European Center for the Validation of Alternative Methods*⁵ Hiyoshi Corp.**Deal, F. H.*¹, Casey, W.*², Ceger, P.*¹, Allen, D.*¹, Yang, C.*³, Nakamura, M.*⁴, Kojima, H., Ono, A., Yoon, H. J.*⁵, Han, S. Y.*⁶ and Stokes, W. S.*²: International validation study of an *in vitro* cell proliferation test method for screening potential estrogenic agonists and antagonists in MCF-7cells**

50th Annual Meeting of Society of Toxicology (2011.3)

*¹ ILS Inc.*² National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods

(NICEATM), Inc.

*³ CetriChem, Inc.*⁴ Hiyoshi Corp.*⁵ National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korean Food and Drug Association*⁶ Korean Center for the Validation of Alternative Methods**Kulpa-Eddy, J.*¹, McFarland, R.*², Isbrucker, R.*³, Halder, M.*⁴, Kojima, H., Jones, B.*⁵, Johnson, N. W.*⁵, Allen, D.*⁵, Lipscomb, E.*⁵, Morefield, S.*⁵, Casey, W.*⁶, Stokes, W. S.*⁶: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in vaccine potency and safety testing**

50th Annual Meeting of Society of Toxicology (2011.3)

*¹ U. S. Department of Agriculture*² Food Drug Administration*³ Health Canada*⁴ European Center for the Validation of Alternative Methods*⁵ ILS, Inc.*⁶ National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)**小島 肇: 日本における動物実験代替法の現状**
第84回日本薬理学会年会 (2011.3)**小島 肇: 動物実験代替法の行政的受け入れと国際協調**
日本薬学会第131年会 (2011.3)**Akagi, J., Hanaoka, F.*² and Sugasawa, K.*¹: A 19S proteasome subunit PSMD14 is involved in deubiquitination of XPC**

BMB2010 (2010.12)

*¹ 神戸大学*² 学習院大学**Akagi, J., Suzuki, K.*¹, Ohashi, E.*², Ohmori, H.*³ and Hanaoka, F.*¹: Translesion DNA polymerase Polk acts an alternative TLS polymerase upon UV-induced DNA lesion in mouse cells**

BMB2010 (2010.12)

*¹ 学習院大学

*²九州大学*³京都大学

平澤貴之*, 丸山陽介*, 岩崎雄介*, 石井雄二, 梅村隆志, 伊藤里恵*, 斉藤貢一*, 西川秋佳, 中澤裕之*: **食品関連フェノール性化合物と金属の相互作用によるヒドロキシルラジカルの生成**

第71回分析化学討論会 (2010.5)

* 星薬科大学

武田賢和, 吉田 緑, 井上 薫, 高橋美和, 坂本洋平, 渡辺 元*¹, 田谷一善*¹, 山手丈至*², 西川秋佳: **ラット黄体に病理学的変化をもたらす化学物質の卵巣毒性解析**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹東京農工大学*²大阪府立大学

吉田 緑, 河部真弓*, 古川文夫*, 井上 薫, 高橋美和, 広瀬明彦, 西川秋佳: **酸化チタン曝露ラットの肺の経時的变化とチタンの局在**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* (株) DIMS 医科学研究所

曹 永晩, 今井俊夫*, 高見成昭, 豊田武士, 小川久美子, 西川秋佳: **F344ラットにおけるセイヨウワサビ飲水投与による膀胱発がん修飾作用の検討**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* (独) 国立がん研究センター研究所

坂本洋平, 吉田 緑, 井上 薫, 高橋美和, 武田賢和, 小澤正吾*¹, 根岸正彦*², 西川秋佳: **マウスでの化学物質誘発性肝肥大における Constitutive Androstane Receptor の役割**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹岩手医科大学*²National Institutes of Health

鈴木裕太, 木島綾希, 日比大介, 金 美蘭, 石井雄二, 児玉幸夫, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **gpt delta マウスを用いた食品添加物 estragole の in vivo 変異原性の解析**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

日比大介, 木島綾希, 鈴木裕太, 金 美蘭, 石井雄二, 増井則夫*, 能美健彦, 小西良子, 梅村隆志, 西川秋佳: **gpt delta ラットを用いたオクラトキシン A の in vivo 変異原性の解析**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* (株) 日本エスエルシー

木島綾希, 鈴木裕太, 田崎雅子, 井上知紀, 岡村俊也, 石井雄二, 梅村隆志, 西川秋佳: **シコン色素を90日間反復投与したラット腎における酸化ストレス関与の検討**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

伊佐間和郎, 児玉幸夫, 吉田 緑, 中嶋富士雄, 西川秋佳, 松岡厚子: **家庭用品に用いられるコロイダルシリカ及び銀ナノ粒子の安全性評価**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

三枝由紀恵*^{1,2}, 富士本 仁, 禹 桂炯, 剣持 明*^{1,2}, 嶋本敬介*^{1,2}, 広瀬雅雄*³, 西川秋佳, 三森国敏*¹, 渋谷淳*¹: **発達期神経毒暴露に起因するニューロン分布異常に対する影響評価系の確立—小脳片葉小節葉の顆粒細胞層における Reelin 陽性細胞の検討—**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹東京農工大学*²岐阜大学大学院連合獣医学研究所*³内閣府食品安全委員会

石川典子*¹, 平田真理子*¹, 須永昌男*¹, 中山拓生*¹, 木口雅夫*¹, 松浦正男*¹, 今井俊夫*², 小川久美子, 西川秋佳: **ラット血清中アルミニウムの濃度測定**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹(株) 化合物安全性研究所*²(独) 国立がん研究センター研究所

河本光祐*, 佐藤 至*, 吉田 緑, 津田修治*: **空気清浄機による肺の DNA 損傷**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

* 岩手大学

小川久美子, 西川秋佳, Pitchakarn, P.*¹, 鈴木周五*, 白井智之*: **Connexin43および glutathione peroxidase**

2の siRNA 導入によるラット肝細胞癌細胞株浸潤能の抑制

がん予防学術大会2010 (2010.7)

* 名古屋市立大学

豊田 武士, 塚本 徹哉*, 高須 伸二*, 時 亮*, 齋藤 亜弓*, 齋藤 典子*, 立松 正衛*, 小川 久美子, 西川 秋佳:
ヘリコバクター・ピロリ感染と高食塩食投与を併用した新規マウス胃癌モデルによる胃粘膜遺伝子動態解析
がん予防学術大会2010 (2010.7)

* 愛知県がんセンター研究所

Pitchakarn, P.*¹, Suzuki, S.*¹, Ogawa, K., Takahashi, S.*¹, Asamoto, M.*¹, Pompimom, W.*², Limtrakul, P.*³ and Shirai, T.*¹: **Kuguacin J from bitter melon leaf causes cell cycle arrest and apoptosis induction in human prostatecancer cell line**
がん予防学術大会2010 (2010.7)

*¹ 名古屋市立大学

*² Lampang Rajabhat University

*³ Chiang Mai University

塚本 徹哉*, 時 亮*, 齋藤 亜弓*, 豊田 武士, 齋藤 典子*, 高須 伸二*, 水谷 泰嘉*, 立松 正衛*: **Angiotensin II 受容体拮抗薬 Losartan によるヒト大腸癌細胞株増殖抑制効果**
がん予防学術大会2010 (2010.7)

*¹ 愛知県がんセンター研究所

*² 藤田保健衛生大学

Ishii, Y., Hibi, D., Suzuki, Y., Jin, M., Masui, N.*, Nohmi, T., Konishi, Y. and Nishikawa, A.: **In vivo mutagenicity of ochratoxin A using gpt delta rats**
The XII International Congress of Toxicology (2010.7)

* (株) 日本エスエルシー

岩崎 雄介*, 平澤 貴之*, 中野 有紀*, 石井 雄二, 伊藤 里恵*, 梅村 隆志, 齋藤 貢一*, 西川 秋佳, 中澤 裕之*: **クロロゲン酸およびカフェイン酸と亜硝酸ナトリウム併用投与による活性酸素種産生**
第23回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2010.7)

* 星薬科大学

平澤 貴之*, 大八木 章仁*, 岩崎 雄介*, 石井 雄二, 梅村 隆志, 伊藤 里恵*, 齋藤 貢一*, 西川 秋佳, 中澤 裕之*: **フェノール性化合物とグルコン酸銅の併用による DNA の酸化損傷**
第23回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2010.7)

* 星薬科大学

井上 薫, 吉田 緑, 坂本 洋平, 高橋 美和, 武田 賢和, 蒲生 俊恵*, 小澤 正吾*, 西川 秋佳: **化学物質誘発マウス肝肥大及び肝発がんに対する constitutive androstane receptor (CAR) の関与について**
第25回発癌病理研究会 (2010.8)

* 岩手医科大学

平澤 貴之*, 大八木 章仁*, 岩崎 雄介*, 石井 雄二, 梅村 隆志, 伊藤 里恵*, 齋藤 貢一*, 西川 秋佳, 中澤 裕之*: **食品中のフェノール性化合物の複合反応が酸化ストレスに与える影響**
フォーラム2010衛生薬学・衛生トキシコロジー (2010.9)

* 星薬科大学

平澤 貴之*, 大八木 章仁*, 岩崎 雄介*, 石井 雄二, 梅村 隆志, 伊藤 里恵*, 齋藤 貢一*, 西川 秋佳, 中澤 裕之*: **カテキン類とグルコン酸銅の併用による活性酸素種生成**
第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)

* 星薬科大学

Yu, M. H.*¹, Chae, I. G.*¹, Im, H. G.*^{1,2}, Nishikawa, A. and Lee, I. S.*¹: **Suppression of PMA-induced MMP-9 expression in hepatocarcinoma cells by Capillarisin through inhibition of MAPK pathway**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

*¹ Keimyung University

*² Daegu Technopark Bio Industry Center

梅村 隆志, 金 美蘭, 鈴木 裕太, 日比 大介, 井上 知紀, 石井 雄二, 児玉 幸夫, 能美 健彦, 西川 秋佳: **gpt delta マウスを用いた包括的毒性試験法による1-メチルナフトレインの in vivo 遺伝毒性の検索**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

石井雄二, 鈴木裕太, 日比大介, 金 美蘭, 児玉幸夫, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **アクリルアミドの *in vivo* 突然変異誘発性における酸化的 DNA 損傷の関与**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

金 美蘭, 鈴木裕太, 日比大介, 井上知紀, 石井雄二, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **サフロール投与 F344 *gpt delta* ラット肝における遺伝毒性と酸化的 DNA 損傷の検索**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

鈴木裕太, 日比大介, 石井雄二, 金 美蘭, 梅村隆志, 能美健彦, 西川秋佳: **食品中の CYP1A2 誘導剤による IQ の変異原性および発がん性の修飾効果**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

日比大介, 鈴木裕太, 金 美蘭, 石井雄二, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **Furan 肝発がん誘発機序における遺伝毒性メカニズムの関与**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

井上 薫, 吉田 緑, 坂本洋平, 高橋美和, 武田賢和, 林 清吾, 小澤正吾*, 西川秋佳: **化学物質の肝発がん過程における細胞増殖関連因子と Constitutive androstane receptor (CAR) の関連性について**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 岩手医科大学

坂本洋平, 吉田 緑, 井上 薫, 高橋美和, 武田賢和, 小澤正吾*, 西川秋佳: **マウスの化学物質誘発性肝発癌過程における Constitutive Androstane Receptor (CAR) の役割**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 岩手医科大学

渋谷 淳*, 水上さやか*, 市村亮平*, 剣持 明*, 谷合枝里子*, 嶋本敬介*, 大石 巧*, 高橋美和, 三森国敏*: **ラット肝発がん促進によって誘導された GST-P 陽性増殖性病変におけるトランスフェリン受容体とセルロプラスミンの発現変動**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 東京農工大学

小川久美子, ピッツァガーヌ ポーンシリ*, 鈴木周

五*, 西川秋佳, 白井智之*: **Connexin 43 siRNA 導入によるラット肝細胞癌細胞株転移・浸潤能の抑制**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 名古屋市立大学

ポーンシリ ピッチャカーヌ*¹, 鈴木周五*¹, 小川久美子, 高橋 智*¹, 佐藤慎哉*¹, リムトラクル ポーンゲーム*², 白井智之*¹: **ニガウリ葉抽出物由来の Kuguacin J はヒト前立腺癌細胞株 LNCaP において細胞周期停止とアポトーシス誘導を引き起こす**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

*¹ 名古屋市立大学

*² Chiang Mai University

曹 永晩, 高見成昭, 豊田武士, 小川久美子, 西川秋佳: **マンガンの幼若期暴露による中枢神経発がん修飾作用**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

豊田武士, 山本昌美*, 高須伸二*, 時 亮*, 齋藤亜弓*, 立松正衛*, 小川久美子, 西川秋佳, 塚本徹哉*: **ヘリコバクター・ピロリ感染および高食塩食投与マウス胃腫瘍モデルによる遺伝子発現解析**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 愛知県がんセンター研究所

藤井万紀子*¹, 豊田武士, 長田啓隆*¹, 矢田部 恭*², 松平康枝*¹, 村上秀樹*¹, 近藤 豊*¹, 樋田豊明*², 関戸好孝*¹: **悪性中皮腫細胞の増殖における TGF- β シグナルおよび YAP の協調的役割**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

*¹ 愛知県がんセンター研究所

*² 愛知県がんセンター中央病院

曹 雪源*¹, 姜 晶*¹, 蔡 洪科*¹, 連 国棟*¹, 豊田武士, 立松正衛*², 塚本徹哉*³: **18 β -Glycyrrhetic acid は MIP-1 α と NF- κ B の抑制によりスナネズミ *H.pylori* 感染胃炎を軽減する**
第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

*¹ 吉林大学

*² 日本バイオアッセイ研究センター

*³ 三重大学

山田貴宣*, 魏 民*, 豊田武士, 金川明裕*, 仲谷慎也*, 陳 慶義*, 鰐淵英機*: ラファノブラシカにおけるピロリ菌感染胃炎の修飾作用

第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

* 大阪市立大学

吉田 緑, 坂本洋平, 井上 薫, 高橋美和, 武田賢和, 蒲生俊恵*, 小澤正吾*, 西川秋佳: **Involvement of constitutive androstane receptor (CAR) in chemical-induced liver hypertrophy and carcinogenicity in mice**

European Congress of Toxicologic Pathology 2010 (2010.9)

* 岩手医科大学

小川久美子, Pitchakarn, P.*, 鈴木周五*, Cho, Y. M., 西川秋佳, 白井智之*: コネキシン 43 siRNA 導入によるラット肝細胞癌細胞株の転移・浸潤能の抑制

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 名古屋市立大学

吉田 緑, 武田賢和, 林 清吾, 高橋美和, 井上 薫, 松尾沙織里, 渡辺 元*, 田谷一善*, 西川秋佳: 異なるペルオキシゾーム増殖剤による卵胞への毒性影響の比較

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 東京農工大学

日比大介, 木島綾希, 北澤隆宏, 鈴木裕太, 金 美蘭, 石井雄二, 増井則夫*, 能美健彦, 小西良子, 梅村隆志, 西川秋佳: オクラトキシン A の腎発がん誘発機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* (株) 日本エスエルシー

武田賢和, 吉田 緑, 井上 薫, 高橋美和, 坂本洋平, 林 清吾, 渡辺 元*¹, 田谷一善*¹, 山手丈至*², 西川秋佳: **Ethylene Glycol Monomethyl Ether (EGME), Sulpiride および Atrazine のラット黄体に及ぼす影響**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

*¹ 東京農工大学

*² 大阪府立大学

石井雄二, 岩崎雄介*, 鈴木裕太, 日比大介, 金 美蘭, 北澤隆宏, 梅村隆志, 中澤裕之*, 西川秋佳: **カフェイン酸と亜硝酸ナトリウムの *in vitro* 及び *in vivo* における複合影響**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 星薬科大学

井上 薫, 吉田 緑, 坂本洋平, 高橋美和, 林 清吾, 武田賢和, 入江かをる, 松尾沙織里, 小澤正吾*, 西川秋佳: **げっ歯類における Constitutive androstane receptor (CAR) を介した肝発がんメカニズム: 肝前がん病変・腫瘍における細胞増殖関連因子の発現**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 岩手医科大学

高橋美和, 吉田 緑, 井上 薫, 森川朋美, 林 清吾, 松尾沙織里, 入江かをる, 西川秋佳: **若齢および成熟ラットにおける塩酸セミカルバジド誘発骨・軟骨および血管病変の比較**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

Cho, Y. M., 高見成昭, 豊田武士, 大波冴子, 小川久美子, 西川秋佳: **中枢神経発がんモデルにおけるマンガンの幼若期曝露による発がん修飾の検索**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

豊田武士, 塚本徹哉*¹, 高須伸二*², 時 亮*³, 齋藤典子*⁴, 齋藤亜弓*¹, 立松正衛*⁵, Cho, Y. M., 小川久美子, 西川秋佳: **香辛料主成分によるヘリコバクター・ピロリ感染スナネズミ慢性胃炎に対する抑制効果**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

*¹ 三重大学

*² (独) 国立がん研究センター研究所

*³ (株) 三井化学

*⁴ 愛知県がんセンター研究所

*⁵ 日本バイオアッセイ研究センター

金 美蘭, 鈴木裕太, 日比大介, 井上知紀, 石井雄二, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **F344 *gpt delta* ラットを用いた包括的試験法によるサフロールの *in vivo* 遺伝毒性と酸化的 DNA 損傷の検索**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

鈴木裕太, 石井雄二, 木島綾希, 日比大介, 金 美蘭,

児玉幸夫, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **Estragole** マウス肝発がん機序への遺伝子障害性メカニズムの関与
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

北澤隆宏, 鈴木裕太, 木島綾希, 日比大介, 金 美蘭, 石井雄二, 能美健彦, 梅村隆志, 西川秋佳: **食品中の CYP1A2誘導剤の複合投与による estragole の in vivo 変異原性への影響**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

林 清吾, 吉田 緑, 武田賢和, 井上 薫, 高橋美和, 松尾沙織里, 渡辺 元^{*1}, 田谷一善^{*1}, 鈴木浩悦^{*2}, 西川秋佳: **Piperonyl butoxide(PBO)は抗エストロゲン作用によりラットの雌性生殖器に毒性影響を与える**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 日本獣医生命科学大学

坂本洋平, 吉田 緑, 井上 薫, 高橋美和, 林 清吾, 小澤正吾*, 西川秋佳: **マウスでの薬物誘発性肝発癌における Constitutive Androstane Receptor の関与**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 岩手医科大学

松尾沙織里, 井上 薫, 吉田 緑, 高橋美和, 入江かをる, 林 清吾, 西川秋佳: **Wistar Hannover ラットの顎下腺腫瘍と考えられた1例**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

大波冴子, Cho, Y. M., 豊田武士, 小川久美子, 西川秋佳: **N-ethyl-N-nitrosourea(ENU)誘発ラット中枢神経腫瘍の免疫組織化学的検討**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

Pitchakarn, P.^{*1}, 鈴木周五^{*1}, 小川久美子, 高橋智^{*1}, 朝元誠人^{*1}, Limtrakul, P.^{*2}, 白井智之^{*1}: **アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 PC3に対するニガウリの葉より抽出した Kuguacin J の効果**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} Chiang Mai University

大町 康*, 吉田 緑, 荻生俊昭: **C3H マウスに認められた副甲状腺癌の2例**

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 放射線医学総合研究所

山田貴宣*, 魏 民*, 豊田武士, 金川明裕*, 仲谷慎也*, 星 学*, 鰐淵英機*: **新規野菜ラファノブラシカによるピロリ菌誘発胃炎の抑制**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

* 大阪市立大学

林 仁美^{*1,2}, 剣持 明^{*1,2}, 嶋本敬介^{*1,2}, 谷合枝里子^{*1,2}, 盛田怜子^{*1}, 石井雄二, 鈴木和彦^{*1}, 渋谷淳^{*1}, 三森国敏^{*1}: **オメプラゾールのラット肝発がん促進作用機序に関する分子病理学的解析**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

嶋本敬介^{*1,2}, 剣持 明^{*1,2}, 林 仁美^{*1,2}, 谷合枝里子^{*1,2}, 北条友理^{*1}, 石井雄二, 鈴木和彦^{*1}, 渋谷淳^{*1}, 三森国敏^{*1}: **Indole-3-carbinol(I3C)のラット肝発がんプロモーションに対するN-acetyl-L-cysteine(NAC)による抑制作用の分子機序解析**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

平澤貴之*, 大八木章仁*, 丸山陽介*, 岩崎雄介*, 石井雄二, 梅村隆志, 伊藤里恵*, 斉藤貢一*, 西川秋佳, 中澤裕之*: **食品関連フェノール性化合物の複合反応による DNA の酸化的損傷**
日本薬学会第131年会 (2011.3)

* 星薬科大学

吉田 緑, 林 清吾, 武田賢和, 井上 薫, 高橋美和, 松尾沙織里, 梅村隆志, 渡辺 元*, 田谷一善*: **ラットにおける PPAR サブタイプによる卵巣毒性の違いについて**
第151回日本獣医学会学術集会 (2011.3)

* 東京農工大学

Inoue, K., Yoshida, M., Sakamoto, Y., Takahashi, M.,

Taketa, Y., Hayashi, S., Ozawa, S.* and Nishikawa, A.: **Involvement of constitutive androstane receptor (CAR) in the process of liver hypertrophy and hepatocarcinogenesis induced by CYP2B-inducing non-genotoxic hepatocarcinogens in mice (2)**

Society of Toxicology Annual Meeting 2011 (2011.3)

* 岩手医科大学

Takahashi, M., Yoshida, M., Inoue, K., Morikawa, T. and Nishikawa, A.: **Characteristics of histopathological changes induced by semicarbazide hydrochloride in rats**

Society of Toxicology Annual Meeting 2011 (2011.3)

Mekenyan, O.*¹, Ptkov, P.*¹, Todorov, M.*¹, Kotov, S.*¹, Stoeva, S.*¹, Dimitrov, S.*¹, Honma, M., Hayashi, M.*², Benigni, R.*³: **Modeling *in vivo* micronucleus test by simulating detoxification pathways**

QSAR 2010 (2010.5)

*¹ Bourgas As Zlatarov University

*² Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

*³ Istituto Superiore di Sanità

本間正充: ***In vitro* 遺伝毒性試験の問題点と将来**
第17回 HAB 研究機構学術集会 (2010.5)

Nohmi, T.: ***gpt* delta transgenic mouse and rat for *in vivo* genotoxicity assays**

The 2nd Westlake Conference-Translational Medicine (2010.6)

本間正充: **リスク評価における *in vitro* 遺伝毒性試験の役割**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

豊田尚美, 安井由美子*¹, 増村健一, 村松美那, 田中卓二*^{1,2}, 能美健彦: ***gpt* delta transgenic rat における化学発がんに対するカプサイシンとシリマリンの化学予防効果**

第69回日本癌学会学術総会 (2010.9)

*¹ 金沢医科大学医学部

*² 東海細胞研究所 (株)

山田雅巳, 清水雅富*¹, 片渕 淳, 藤井慎吾*², 碓井之

雄*¹, Fuchs, R. P.*², 能美健彦: **大腸菌において8-oxo-dG が誘発する A から C へのトランスマージョンに関する DNA ポリメラーゼ**

日本遺伝学会第82回大会 (2010.9)

*¹ 東京医療保健大学医療保健学部

*² フランス国立研究機構

Yamada, M., Matsui, K., Takamune, M., Katafuchi, A., Nohmi, T.: **Sensitive detection of oxidative damages using BER-deficient Ames tester strains**

European Environmental Mutagen Society 2010 (2010.9)

Honma, M., Horibata, K., Takahashi, T.*¹, Asada, S.*¹, Hara, T.*¹, Nakagawa, Y.*¹, Ikeda, A.*¹, Yamakage, K.*¹, Hirose, A.: ***In vitro* chromosome aberration and cell transformation tests on fullerene and multi-wall carbon nanotubes**

European Environmental Mutagen Society 2010 (2010.9)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

Honma, M.: **Novel approach for *in vitro* genotoxicity assessment**

Novel Approaches in Preclinical Safety Evaluation: Development and Progress Beijing Meeting (2010.9)

Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y.*¹, Muramatsu, M.*², Masumura, K., Takamune, M., Yamada, M., Ohta, T.*², Tanaka, T.*³, Nohmi, T.: **Chemopreventive effects of silymarin, a plant constituent, against the carcinogenicity of dimethylhydrazine plus dextran sodium sulfate in the colon of *gpt* delta transgenic rats**

International Conference on Mechanisms of Antimutagens and Anticarcinogens (2010.9)

*¹ 金沢医科大学医学部

*² 東京薬科大学生命科学部

*³ 東海細胞研究所 (株)

Sassa, A.*³, Niimi, N., Fujimoto, H.*¹, Katafuchi, A., Gruz, P., Yasui, M., Gupta, R. C.*², Johnson, F.*², Ohta, T.*³, Nohmi, T.: **Phenylalanine 171 as a molecular brake for dCMP insertion opposite benzo[*a*]pyrene-guanine adducts by human DNA polymerase kappa**

The 7th 3R (Replication, Recombination, &Repair) Symposium (2010.10)

*¹ 国立感染症研究所

*² Stony Brook University

*³ 東京薬科大学生命科学部

Honma, M.: **The Principal Approaches to Genotoxic Hazard Assessment of Nanomaterials in Japan**

Genotoxicity of Nanomaterials: Refining Strategies and Tests for Hazard Identification Workshop in 41st Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2010.10)

本間正充: **医薬品における遺伝毒性不純物の管理と安全性評価**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

安井 学, 佐々 彰^{*1}, 鴨下 渚, 太田敏博^{*1}, 松田知成^{*2}, 能美健彦, 本間正充: **DNA 付加体を含む修飾 DNA オリゴマーの生化学的構築法の最適化**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

*¹ 東京薬科大学生命科学部

*² 京都大学大学院工学研究科

佐々 彰*, 太田敏博*, 能美健彦, 本間正充, 安井学: **臭素化 DNA 付加体の誤塩基対形成機構**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 東京薬科大学生命科学部

紙谷浩之*, 鈴木哲矢, 原島秀吉*: **p53とRbのノックダウンは8-ヒドロキシグアニン誘発変異に影響しない**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 北海道大学大学院薬学研究院

谷田貝文夫^{*1}, 本間正充, 鶴飼明子, 大森克徳^{*2}, 菅澤薫^{*3}, 堂前 直^{*1}, 石岡憲昭^{*2,4}, 戎崎俊一^{*1}: **きぼう棟実験; ヒト培養細胞の宇宙放射線被ばくを適応応答として検出に成功**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

*¹ (独) 理化学研究所基幹研究所

*² JAXA・ISAS

*³ 神戸大学バイオシグナル研究センター

*⁴ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

須井 哉*, 川上久美子*, 桜井徳子*, 奥富弘子*, 太田亮*, 山田雅巳, 能美健彦: **ハイ・スループット微生物遺伝毒性試験法の検討6**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

堀端克良, 鶴飼明子, 増村健一, 能美健彦, 本間正充: **gpt delta トランスジェニックマウス由来初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

内村有邦^{*1}, 日高裕子^{*1}, 増村健一, 能美健彦, 三浦郁生^{*2}, 若菜茂晴^{*2}, 八木 健^{*1}: **DNA ポリメラーゼδ変異マウスを利用した高い生殖系列突然変異率が後世代に及ぼす影響の解析**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

*¹ 大阪大学大学院生命機能研究科

*² (独) 理化学研究所バイオリソースセンター

増村健一, 豊田尚美, 蓮子雅之, 村松美那, 新見直子^{*1}, ピーター・グルーズ, 竹入 章^{*2}, 寺社下浩一^{*2}, 三島雅之^{*2}, 能美健彦: **DNA ポリメラーゼκノックインマウスにおける自然突然変異の解析**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

*¹ 東京都立神経科学総合研究所

*² 中外製薬(株) 富士御殿場研究所

本山茂記^{*1}, 竹入 章^{*1}, 和田直子^{*2}, 寺社下浩一^{*1}, 三島雅之^{*1}, 新見直子^{*3}, ピーター・グルーズ, 増村健一, 山田雅巳, 能美健彦: **DNA polymerase κ 遺伝子ノックイン *gpt delta* マウスにおいて mitomycin C によって骨髄に誘発された変異の解析**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

*¹ 中外製薬(株) 富士御殿場研究所

*² 中外医科学研究所(株)

*³ 東京都立神経科学総合研究所

大杉直弘, 増村健一, 豊田尚美, 猪股智夫*, 能美健彦: **gpt delta トランスジェニックマウスを用いた加齢による自然突然変異の蓄積の検討**

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 麻布大学獣医学部

蓮子雅之, 増村健一, 豊田尚美, 猪股智夫*, 能美健彦: ***gpt delta*** マウスを用いたシクロフォスファミド曝露による肝臓と精巢の遺伝子突然変異の検討

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 麻布大学獣医学部

青木康展^{*1}, 佐藤陽美^{*1}, 中島大介^{*1}, 影山志保^{*1}, 阪下由香利^{*1}, 柳澤利枝^{*1}, 後藤純雄^{*2}, 松下秀鶴^{*3}, 増村健一, 能美健彦: 大気中の粒子状物質抽出物が ***gpt delta*** マウス肺中で示す変異原性: 2009年つくば市内, 1989年バンコク市内の試料について

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

^{*1} 国立環境研究所

^{*2} 麻布大学生命・環境科学部

^{*3} 静岡県立大学大学院

佐藤陽美*, 阪下由香利*, 増村健一, 古山昭子*, 平野靖史郎*, 能美健彦, 青木康展*: ディーゼルナノ粒子長期曝露により ***gpt delta*** マウス肺・肝臓に誘導される突然変異

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* 国立環境研究所

浅田 晋*, 斉藤義明*, 山影康次*, 本間正充: Bhas42細胞を用いる形質転換試験による多層カーボンナノチューブの ***in vitro*** 発がん性の検討

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

高橋俊孝*, 浅田 晋*, 原 巧*, 豊泉友康*, 斉藤義明*, 熊谷文明*, 山影康次*, 本間正充: 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)のCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

山田雅巳, 高宗万希子, 能美健彦: 香辛料成分カプサイシンによる変異原性修飾効果について

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

村松美那, 豊田尚美, 安井由美子^{*1}, 増村健一, 高宗万希子, 山田雅巳, 田中卓二^{*2}, 太田敏博^{*3}, 能美健彦:

gpt delta トランスジェニックラットを用いたシリマリオンとカプサイシンの化学予防効果の検討

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

^{*1} 酪農学園大学獣医学部

^{*2} 東海細胞研究所 (株)

^{*3} 東京薬科大学生命科学部

森田 健, 本間正充, 福島久美子, 森川 馨: ***In vitro*** 染色体異常試験における1mMの上限濃度は一般化学物質においても許容できるか?

日本環境変異原学会第39回大会 (2010.11)

Honma, M.: **JaCVAM *in vitro* Comet assay international collaborative study**

International Symposium "Recent Advance in Comet Assay" (2010.11)

Sassa, A.*, Kamoshita, N., Ohta, T.*, Nohmi, T., Honma, M., Yasui, M.: **A rapid system for the biochemical preparation of oligodeoxynucleotides containing a single DNA adduct**

37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (2010.11)

* 東京薬科大学生命科学部

堀端克良, 鶴飼明子, 木本崇文*, 三浦大志郎*, 本間正充: 内在性遺伝子であるPig-A遺伝子を標的とした ***in vivo*** 遺伝子変異試験

BMB2010 (2010.12)

* 帝人ファーマ (株)

本間正充, 安井 学, 堀端克良, 鈴木哲矢, 谷田貝文夫*: DNA2本鎖切断修復に対する低線量放射線等の環境ストレスの影響

BMB2010 (2010.12)

* (独) 理化学研究所基幹研究所

張 雪^{*1}, 堀端克良, 石上智愛^{*1}, 鶴飼明子, 本間正充, 能美健彦, 田原栄俊^{*2}, 田中亀次代^{*1}: **Molecular cloning of the gene for UV-Sensitive Syndrome with deficiencies in transcription-coupled DNA repair**

BMB2010 (2010.12)

*1 大阪大学大学院生命機能研究科

*2 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

片渕 淳, 佐々 彰^{*1}, 新見直子, ピーター・グループ, 山田雅巳, 清水雅富^{*2}, 藤本浩文^{*3}, 益谷央豪^{*4}, 花岡文雄^{*5}, 太田敏博^{*1}, 能美健彦: **Y-family DNA polymerases and nucleotide pool damage**
BMB2010 (2010.12)

*1 東京薬科大学生命科学部

*2 東京医療保健大学医療保健学部

*3 国立感染症研究所

*4 大阪大学大学院生命機能研究科

*5 学習院大学理学部

内村有邦^{*1}, 日高裕子^{*1}, 増村健一, 能美健彦, 三浦郁生^{*2}, 若菜茂晴^{*2}, 八木 健^{*1}: **Effects of a high spontaneous mutation rate in mammalian germline by usig mutator mice modified replicative DNA polymerase δ**
BMB2010 (2010.12)

*1 大阪大学大学院生命機能研究科

*2 (独) 理化学研究所バイオリソースセンター

Honma, M.: **Mainenance of genomic integrity by DNA double strand break repair**

International Association of Environmental Mutagen Societies: 2nd ACEM (Asian Conference of Environmental Mutagen) (2010.12)

Nohmi, T.: **Transgenic *in vivo* genotoxicity assays: Current status of *gpt* delta transgenic mice and rats**

International Association of Environmental Mutagen Societies: 2nd ACEM (Asian Conference of Environmental Mutagen) (2010.12)

Yamada, M., Takamune, M., Katafuchi, A., Nohmi, T.: **Novel *Salmonella* strains for Ames test that can detect pyrimidine damage in DNA**

International Association of Environmental Mutagen Societies: 2nd ACEM (Asian Conference of Environmental Mutagen) (2010.12)

Sassa, A.*, Ohta, T.*, Honma, M., Yasui, M.: **Miscoding events during DNA synthesis past brominated DNA adducts**

International Association of Environmental Mutagen So-

cieties: 2nd ACEM (Asian Conference of Environmental Mutagen) (2010.12)

* 東京薬科大学生命科学部

Masumura, K., Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y.^{*1}, Muramatsu, M., Takamune, M., Yamada, M., Tanaka, T.^{*2}, Nohmi, T.: **Chemopreventive effects of silymarin on mutagenesis and carcinogenesis in *gpt* delta transgenic rats**

International Association of Environmental Mutagen Societies: 2nd ACEM (Asian Conference of Environmental Mutagen) (2010.12)

*1 酪農学園大学獣医学部

*2 東海細胞研究所 (株)

豊田尚美, 安井由美子^{*1}, 村松美那, 増村健一, 高宗万希子, 山田雅巳, 田中卓二^{*2,3}, 能美健彦: ***gpt* delta transgenic rat におけるシリマリンの化学予防効果**
第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2011.1)

*1 酪農学園大学獣医学部

*2 東海細胞研究所 (株)

*3 金沢医科大学医学部

Honma, M.: **DNA double strand break repair and genomic instability**

XXXXVI Annual Conference of Environmental Mutagen Society of India (2011.2)

Nohmi, T., Toyoda-Hokaiwado, N., Inoue, T., Masumura, K., Hayashi, H.^{*1}, Kawamura, Y.^{*1}, Kurata, Y.^{*1}, Takamune, M., Yamada, M., Sanada, H.^{*2}, Umemura, T., Nishikawa, A.: **Genotoxicity and pre-neoplastic lesions induced by 2,4-diaminotoluene in the liver of F344 *gpt* delta transgenic rats**

The Society of Toxicology 50th Annual Meeting (2011.3)

*1 明治製菓 (株)

*2 科研製菓 (株)

Masumura, K., Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y.^{*1}, Muramatsu, M., Takamune, M., Yamada, M., Tanaka, T.^{*2,3}, Nohmi, T.: **Chemopreventive effects of silymarin on 1,2-dimethylhydrazine-induced mutagenesis and**

carcinogenesis in the colon of *gpt* delta transgenic rats

The Society of Toxicology 50th Annual Meeting
(2011.3)

*¹ 酪農学園大学獣医学部

*² 東海細胞研究所 (株)

*³ 金沢医科大学医学部

Yasui, M., Sassa, A.*, Ohta, T.*, Nohmi, T., Honma, M.:
Miscoding properties of brominated DNA adducts catalyzed by human DNA polymerases

英国とドイツの環境変異原学会が主催する暴露バイオマーカーおよび酸化DNA損傷のワークショップ
(2011.3)

* 東京薬科大学生命科学部

小野 敦: ***in vitro* 内分泌かく乱試験法の OECD ガイドライン受け入れ**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

南 圭一*¹, 五十嵐芳暢*², 神吉将之*³, 太田聖子*², 堀之内 彰*⁴, 小野 敦, 山田 弘*², 漆谷徹郎*^{2,5}, 大野泰雄: **クロスオミクスによるグルタチオン枯渇型肝障害バイオマーカーの探索**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹ 小野薬品工業 (株) 福井研究所

*² (独) 医薬基盤研究所

*³ アステラス製薬 (株) 安全性研究所

*⁴ 武田薬品工業 (株) 開発研究センター

*⁵ 同志社女子大学薬学部

棚治隆史*¹, 奥山 学*¹, 田川義章*¹, 松本幸治*², 小野敦, 山田 弘*³, 漆谷徹郎*^{3,4}, 大野泰雄: **TGP データベースを利用した肝細胞壊死を伴わない血中 ALT 上昇バイオマーカーの探索**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹ (株) 三和化学研究所製薬研究所安全性評価グループ

*² (株) 三和化学研究所製薬研究所

*³ (独) 医薬品基盤研究所

*⁴ 同志社女子大学薬学部

清澤直樹*^{1,3}, 新野訓代*¹, 渡辺恭子*¹, 眞鍋 淳*², 三分一所厚司*¹, 小野 敦, 山田 弘*³, 漆谷徹郎*^{3,4}, 大

野泰雄, 矢本 敬*¹: **トキシコゲノミクスデータベースを用いた遺伝子セットレベルのネットワーク解析**
第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹ 第一三共 (株) 安全性研究所

*² 第一三共 (株) プロジェクト推進部

*³ (独) 医薬基盤研究所

*⁴ 同志社女子大学薬学部

神吉将之*¹, 太田聖子*², 南 圭一*³, 中津則之*², 五十嵐芳暢*², 堀之内 彰*⁴, 小野 敦, 山田 弘*², 漆谷徹郎*^{2,5}, 大野泰雄: **血漿中 miRNA の網羅的解析による肝障害バイオマーカー創出の取り組み**

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

*¹ アステラス製薬 (株) 安全性研究所

*² (株) 医薬基盤研究所

*³ 小野薬品工業 (株) 研究本部福井研究所

*⁴ 武田薬品工業 (株) 開発研究センター

*⁵ 同志社女子大学薬学部

五十嵐芳暢*¹, 南 圭一*², 神吉将之*³, 阿部 (富澤) 香織*⁴, 木野潤一*⁴, 上西千晶*¹, 小野 敦, 山田 弘*¹, 堀之内 彰*⁵, 漆谷徹郎*⁶, 大野泰雄: **メタボロミクスとトランスクリプトミクスを用いたグルタチオン枯渇毒性診断方法の開発**

第5回メタボロームシンポジウム (2010.9)

*¹ (独) 医薬基盤研究所

*² 小野薬品工業 (株) 福井研究所

*³ アステラス製薬 (株) 安全性研究所

*⁴ 大塚製薬 (株) 徳島研究所

*⁵ 武田薬品工業 (株) 開発研究センター

*⁶ 同志社女子大学薬学部

Watanabe, W.*, Sawamura, R.*, Shimizu, T.*, Kono, K.*, Hirose, A. and Kurokawa, M.*: **Functional Disorder Of Primary Immunity Responding To Respiratory Syncytial Virus Infection In Offspring Mice Exposed Perinatally To Decabrominated Diphenyl Ether (DBDE)**

XII International Congress of Toxicology (2010.7)

* 九州保健福祉大学薬学部

Ono, A., Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Matsuno, K.*¹, Kawabata, M.*¹, Yajima, K.*¹, Matsuyama, T.*², Kamata,

E. and Ema, M.: **Gender-related differences of the hepatic enzyme activities in relation to the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in rats**

XII International congress of toxicology (2010.7)

*¹ (株) 新日本化学

*² Shin Nippon Biomedical Laboratories USA, Ltd.

Hirata-Koizumi, M., Fujii, S.*¹, Ono, A., Hasegawa, R.*², Hirose, A., Imai, T.*³, Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A.: **Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate administered via drinking water to rats**

50th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2011.3)

*¹ (株) 化合物安全性研究所

*² (独) 製品評価技術基盤機構

*³ (独) 国立がん研究センター研究所

Igarashi, Y.*¹, Nakatsu, N.*¹, Yamada, H.*¹, Ono, A., Ohno, Y. and Urushidani, T.*²: **Comparison of toxicogenomics profiles to discover coregulated genes**

50th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2011.3)

*¹ (独) 医薬基盤研究所

*² 同志社女子大学

Kai, T.*¹, Yodate, H. T.*¹, Minowa, Y.*², Aoki, M.*¹, Yamada, T.*¹, Kimura, T.*¹, Ono, A., Yamada, H.*², Ohno, Y. and Urushidani, T.*^{2,3}: **Evaluation of phospholipidosis inducing potential of drugs from oral single dose rat liver gene expression profiling**

50th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2011.3)

*¹ 大日本住友製薬 (株)

*² (独) 医薬基盤研究所

*³ 同志社女子大学

会議名：ICH 専門家会議 Q3D (Expert Working Group)

出席者：薬品部 四方田千佳子，総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所，時期：タリン (エストニア)，2010年6月5日～12日，福岡 (日本)，2010年11月5日～11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連者など約20名

会議内容：2009年10月にセントルイスでコンセプトペーパーが提出されたQ3D金属不純物のガイドライン作成のためのトピックスが2010年11月タリンにおいて開始された。ガイドラインの範囲は、新規原薬、添加剤、及び化学合成原薬を用いて製造された製剤とされた。ただし、生薬は東南アジア特有の部分があり、このガイドラインの適用範囲の対象外とした。また、バイオ製品、バイオテクノロジー製品、既存薬及び治験薬を含めるか否かは今後も引き続き議論を行うこととなった。ガイドラインでは、規制すべき金属を選定し、各金属に対する安全性に基づいた限度値を設定する。また、実際の規格試験の実施方法や頻度等についてはQ8、Q9、Q10の概念を管理戦略 (Control strategy) の項に盛り込むこととされた。ICHのQ3Cの残留溶媒のガイドラインを基本フォーマットとしてガイドラインの作成が開始された。

2010年11月の福岡会議では、Q3Dガイドラインはすべての医薬品製剤、すべての投与経路のものに適用すること、生薬、放射性医薬品、金属が医薬品や化合物の成分である場合には適用しないこと、臨床段階の医薬品、添加剤、医薬品製剤には適用しないが、開発後期の段階において実生産を反映した工程で製造された新製剤にも有用であり、特に感受性の高い患者に適用される臨床試験には適用される可能性が示唆された。ガイドラインの既存薬への適用は各極の規制に任せることとされた。

金属不純物の存在の評価にはいくつかのアプローチを取ることができ、製造過程で使用が明らかであれば、使われている金属を測定し管理するが、使用する製造装置や原材料からの混入はリスク管理により管理できるなど、実際の試験の実施の必要性は、製剤への混入程度の分析と、管理戦略によって異なることとされた。

会議名：ICH 専門家会議 Q-IWG (Q8, Q9, Q10 Implementation Working Group)

出席者：薬品部 檜山行雄

開催場所，時期：タリン (エストニア)，2010年6月6日～9日，福岡 (日本)，2010年11月7日～11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：2010年6月タリン (エストニア) 会議

研修会について：ICH 会合の直前にタリンで開催された研修会は、運営に関しての問題は特段なく、成功裏に実施された。一方、研修効果の観点から、1.参加者のレベルの差が大きく、一部の参加者が議論についていけなくなることもある。2.参加者の興味に偏りがあり、議論が一部の話題に集中してしまうことがある。という指摘がされ、それらの改善のため、ワークショップでの説明をより基本的内容にした上で、説明時間より討議時間を増加し、議論の進行役の介入をより積極的に行うこととした。また、これにあわせて教材となるスライドも適宜修正を行った。

また、Q&Aとして記載しなくても明確であるものなど、いくつかのQ&A案については作成しないことを合意した。

Q-IWGの将来構想について：Q-IWGのもともとの枠組みはQ8～Q10の進展を図るものであるため、現在行っている米国及び日本でのトレーニングが終了し、そのフォローアップを行えばQ-IWGの役割は終わると考えられることから、次回福岡会議でのQ-IWGの終了が適当であると厚生労働省は主張した。しかし、Q-IWG内での意見はまとまらなかったため、運営委員会への報告として、短期的 (福岡会合終了までに実施すべき内容)、長期的 (Q8～Q10に関係する今後の課題) な将来構想を提示した上で、長期的な将来構想をICHの枠組みで行うかについて運営委員会の判断を仰ぐこととした。結果として、福岡会議後のQ-IWGの存続又は終了については、次回福岡会合で結論をもらうこととなった。

2010年11月福岡会議

福岡会議では、研修会からの報告と今後の教育研修について、懸案のQ&Aについての議論、既存のガイドラインへの影響、およびQ-IWGの終結へ向けての議論が議題となった。

欧州、米国、日本における3つ研修会からは合計約160の質問・要望を受け、これら意見を精査した。研修資料については、修正の必要は無いと結論し、10月の米国、および日本 (日本語) 開催の版で固定をして公表することとなった。又、受けた質問をQIWIWGが関与して答えなければならないものとQIWIWGが関与しなくともよい基本的な教育項目とに振り分けた。QIWIWGが関与して答えなければならないものを以下の6つのサブテーマにわけ points to consider を2011年度中に作成することとなった。

○管理戦略 (control strategy)

○Critical/Non-critical

- 申請資料の程度 (内容と量)
- QbD 下におけるモデル化の役割
- デザインスペース
- プロセスバリデーション/プロセスベリフィケーション

緊急度の高い前3者を次のQIWG米国シンシナチ会議をめぐりに作成し、残りの3つについては秋のQIWG欧州会議において完成させることとなった。

会議名：4th Workshop on the characterization of heparin products (第4回ヘパリン製剤の特性解析に関するワークショップ)

出席者：生物薬品部 石井明子, 橋井則貴

開催場所, 時期：ロンドン (英国), 2010年7月8~9日

参加者内訳, 人数：日米行政官, 各国の専門家, 大学研究者, 及び関連業界関係者等約150名

会議内容：日米欧薬局方ヘパリン各条改正の現状と今後の予定, ヘパリンの製法と品質の関連, ヘパリン原材料の管理 (基原動物種の確認), ヘパリンの品質試験各論, および欧米薬局方における低分子量ヘパリン関連の概要に関して報告があった。

会議名：USP sponsored workshop at the 2010 AAPS-PSWC meeting (2010年AAPS-PSWC会議におけるUSP主催のワークショップ)

出席者：生物薬品部 新見伸吾

開催場所, 時期：ニューオーリンズ (米国), 2010年11月13~14日

参加者内訳, 人数：日欧米行政官, 各国の専門家, 大学研究者, 及び関連業界関係者約200名

会議内容：元素の不純物, 経済的な動機により製造された医薬品の粗悪品と局方の役割の変化, 遺伝毒性を有する不純物のガイドライン, 複雑な賦形剤及び加工された賦形剤の特性解析, 生物薬品及び生物薬品の不純物の同定と今後の方向性について報告があった。

会議名：第8回生薬・天然物医薬品に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)

出席者：生薬部 合田幸広

開催場所, 時期：香港 (中国), 2010年10月28日~29日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, ベトナム, シンガポール, オーストラリア, 香港, カナダ, WHOの生薬・天然物医薬品の担当者・専門家31名

会議内容：第8回FHH Standing Committee会議並びに第4回FHH International Symposiumが香港, ハーバードホテルで開催された。本会議では各地域における生薬並びに生薬製剤の現状に関する報告並びに3

つのSub-Committeeの活動報告がなされた。また, 日本が主催するSub-Committee I (Nomenclature and Standardization) では, 本年度は, 香港, 韓国及び日本が, クリーンアナリシスに関する直近の検討結果と現状について報告を行った。さらに, 今後は各種比較表の更新並びに追加記載を継続して行い, 次回の第9回FHH Standing Committeeにおいて報告することとなった。また, 次期 (2011-2012年) Coordinating member partyとしてベトナムが推薦された。さらに, 次次期は, シンガポールが受けることが可能であるとの発言があった。

会議名：第一回 WHO 伝統医学の国際分類に関する会議

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期：香港 (中国), 2010年5月25日~29日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, オランダ, アメリカ, 香港, オーストラリア等の伝統医学関連の専門家約60名

会議内容：ICD-11に対応した伝統医学の国際分類のあり方について議論があり, 診断, 介入等に関する用語の標準化について検討された。

会議名：第二回 WHO 伝統医学の国際分類に関する会議

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期：慶應義塾大学 (東京), 2010年12月7日~10日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, オランダ, アメリカ, 香港, オーストラリア等の伝統医学関連の専門家約40名

会議内容：ICD-11に対応した伝統医学の国際分類について議論があり, Contents Modelに記載する証・診断のParameterが決定され, 介入に関する用語の標準化についても検討された。

会議名：天然薬物国際標準化東京フォーラム

出席者：生薬部 合田幸広, 袴塚高志

開催場所, 時期：シーサイドホテル芝弥生会館 (東京), 2011年1月18日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, オランダ, アメリカ, 等の伝統医学関連の専門家約30名

会議内容：国際標準化機構 (ISO) の専門委員会 (TC249 および TC215) における伝統医学にかかわる国際標準化の検討に関連して, 「漢方・鍼灸」の現代医療における役割や質の高さが報告されると共に, 各国の伝統医学に関する情報交換と, 今後の国際標準の在り方についての議論が行われた。

会議名：ISO/TC194（医療機器の生物学的評価）/SC 1（組織由来材料の安全性）会議

出席者：医療機器部 松岡厚子，中岡竜介

開催場所，期間：ベルン（スイス），2010年6月7日～9日

参加者内訳，人数：日本，米国，オランダ，ドイツ，韓国，スイス，6ヶ国，11名

会議内容：再生医療機器の安全性に関する国際標準化文書の作成作業に参加した。文書の内容は，再生医療機器のみならず再生医療全般に使用される細胞そのもののリスクマネジメントに関するものであるため各国から様々な角度からのコメントがあった。今回の討議では，日本国内規制と齟齬が生じ得る部分はほとんど主張通り改訂された。また，技術報告書「感染性海綿状脳症（TSE）原因物質の除去及び不活化の原則」についての討議も行われ，本会議で改訂されたものを最終版として発行することが決定した。

会議名：ISO/TC194（医療機器の生物学的評価）総会

出席者：医療機器部 松岡厚子，加藤玲子

開催場所，時期：ベルリン（ドイツ），2010年6月28日～7月2日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，オランダ，英国，スウェーデン，イタリア，韓国，中国，スイス，カナダ，ノルウェー，米国 約60名

会議内容：WG 6（遺伝毒性・発癌性・生殖毒性）では，すでに提案していた日本の有機溶媒抽出法に関するAnnexが，遺伝毒性試験のための試験試料調製法として本文に引用されることになったため，informative（参考）からnormative（規定）へと変更された。WG 8（刺激性および感作性試験）では，事前に行われていたFDISへの投票の結果，19ヶ国の同意と2ヶ国の棄権によりFDISが承認された。ただし，日本とイタリアはコメント付きの同意であったため，そのコメントに対する討議内容も含め公表用の文書作成の同意が得られた。

会議名：ISO/TC150（外科用インプラント）総会及びISO/TC150/SC 7（再生医療機器）会議

出席者：医療機器部 中岡竜介

開催場所，期間：オーランド（米国），2010年9月12日～17日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国，韓国等15ヶ国 約100名

会議内容：整形外科用インプラント，循環器系医療機器，電気駆動型医療機器等の植込み型医療機器に関する国際標準化文書作成のための討議が行われた。中岡はSC 7（再生医療機器）の国際幹事であるため，事前打

合せ会議から参加した。SC 7会議では，正式に標準化の対象として採択された再生医療機器の一般的要求事項に関する文書の改訂状況と，骨及び軟骨再生度合いの評価手法の標準化が議題となった。また，MR-Imagingを用いた再生軟骨評価手法に関する技術報告書の作成が採択される一方，新規提案のためのプレゼンが行われた。

会議名：第74回 IEC 総会及びSC62B，SC62C，TC87会議

出席者：医療機器部 松岡厚子，植松美幸

開催場所，時期：シアトル（アメリカ），2010年10月7～14日

参加者内訳，人数：日本，オランダ，米国，イスラエル，フランス，ドイツ他 約30名

会議内容：SC62D/MT18（超音波治療機器の個別安全性規格）では，集束超音波の安全性に重点を置いた議論が行われた。集束超音波を組織内部に照射した時にその部位での温度を表示する機能について，MRガイド下のHIFU操作における患者・操作者・医師の保護等について討議された。SC62B/MT34（超音波診断装置規格審議）では，医用診断モニター超音波装置の個別安全性及び必須仕様の文書が討議され，超音波の弾性イメージングについても紹介がなされた。TC87/WG 6 パワー測定規格審議。超音波治療装置の音波測定（トランスデューサ，計測環境，電圧等）についての討議が行われた。

会議名：ISO/TC194（医療機器の生物学的評価）WG 9，WG12，WG15の作業部会会議

出席者：医療機器部 松岡厚子

開催場所，時期：ミラノ（イタリア），2011年1月26～28日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，オランダ，英国，スウェーデン，米国 約40名

会議内容：最も活発に文書策定が行われたのはWG 9（血液適合性）で，これまで各国で試験条件がそろえられずに実施されてきた既存の試験法について比較検討することになった。また，WG15では，再生医療製品で使用されるヒト細胞の安全性の検討をTC194/SC 1で行うことについての，ISOの公式の手続きに関する討論が行われた。

会議名：第32回 Codex 分析法サンプリング部会

出席者：食品部 渡邊敬浩，松田りえ子

開催場所，時期：ブダペスト（ハンガリー），2011年3月7日～11日

参加者内訳，人数：米国，カナダ，フランス，ニュージー

ーランド, 英国, 日本等46加盟国, EC, および9国際機関からの約141名

会議内容: 本年の会議では, 食物繊維の分析法やアフラトキシン分析のためのブラジルナッツのサンプリング法等が採択された。測定値の不確かさガイドライン(CAC/GL54-2004)の改訂案は Step 8 として採択され, 総会承認に図られる事となった。また, 適合性評価および紛争解決のためのガイドライン作成作業提案は, 議論の結果「国際的な食品取引におけるサンプリング法と分析法の使用に関する一般原則」策定の新規作業とされることになった。その他, 知的所有権を含む分析法に関する新規作業の開始が決定された。

会議名: 第19回コーデックス委員会残留動物用医薬品部会

出席者: 食品部 坂井隆敏

開催場所, 時期: バーモント州(米国), 2010年8月29日~9月3日

参加者内訳, 人数: 56加盟国とEU, 5国際機関及びFAOとWHOからの172人

会議内容: 動物用医薬品に関して, 登録に係る技術的要件の調和, 最大残留基準値(MRL)の検討, 分析法に関する性能特性, JECFAによる優先的な評価及び再評価を要する動物用医薬品, ADIの設定及びMRL提案に係る現行プロセスに関連して考慮される要因, ADI及びMRLを設定していない動物用医薬品のリスク管理などについて議論した。

会議名: 第73回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)

出席者: 食品添加物部 河村葉子, 病理部 梅村隆志

開催場所, 時期: ジュネーブ(スイス), 2010年6月8日~17日

参加者内訳, 人数: 毒性21名, 規格7名, 摂取量5名, 事務局等6名の合計39名

会議内容: 12グループ179品目の香料物質の安全性評価, 並びにカドミウム及び鉛のリスク評価を行った。また, 8品目の食品添加物と181品目の香料物質の規格について新規作成又は見直しを行った。

会議名: 第43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: 厦門(中国), 2011年3月14日~18日

参加者内訳, 人数: 53加盟国, 28加盟組織及び国際団体約200名

会議内容: コーデックス規格における食品添加物及び加工助剤の最大使用基準値の承認/改訂, 食品添加物のコ

ーデックス一般規格(GSFA), 食用塩に関する食品規格の改訂原案, 食品添加物の国際番号システム(INNS), JECFAによる評価のための食品添加物の優先リスト, 加工助剤のデータベース作成等が検討された。

会議名: 天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)

出席者: 食品衛生管理部 山本茂貴, 五十君静信 衛生微生物部 小西良子, 鎌田洋一

開催場所, 時期: シアトル(米国), 2010年10月31日~11月6日

参加者内訳, 人数: 2ヶ国6機関より16名

会議内容: 米国シアトル市で開催され, 日米における食中毒発生状況, カビ毒の汚染調査, その他食品衛生関連の話題について話し合わせ, 科学会議ではそれぞれの研究成果を発表し, スタディーツアーではカキや銀だらの養殖場, 癌研究所を見学した。

会議名: FAO/WHO合同食品微生物学的リスク評価専門家会議

出席者: 食品衛生管理部 春日文子

開催場所, 時期: ローマ(イタリア), 2010年5月6日~5月16日

参加者内訳, 人数: 10ヶ国2機関より20名

会議内容: FAO/WHO合同食品微生物学的リスク評価専門家会議が作成した2種類の教材資料案について, 評価を行った。

会議名: WHO食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ(FERG)腸管感染症ならびに寄生虫病タスクフォース会議

出席者: 食品衛生管理部 春日文子

開催場所, 時期: チュニス(チュニジア), 2010年7月13日~7月19日

参加者内訳, 人数: 20ヶ国2機関より40名

会議内容: 食品由来細菌・ウイルスならびに寄生虫疾患の疫学調査に関する経過報告ならびに今後の研究の進め方に関する議論を行った。

会議名: 国際食品微生物規格委員会(ICMSF)年次会議

出席者: 食品衛生管理部 春日文子

開催場所, 時期: アヌシー(フランス), 2010年10月11日~10月24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17名

会議内容: Microorganisms in Foods 第8巻の発行準備, コーデックス食品衛生部会議題への対応, FAO/WHO専門家会議への準備食品微生物規格に関する国際的な問

題点について討議を行った。

会議名：WHO 食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ (FERG) 全体会議

出席者：食品衛生管理部 春日文子

開催場所、時期：ジュネーブ (スイス), 2010年11月7日～11月14日

参加者内訳、人数：25カ国2機関より専門家60名

会議内容：食品由来疾病の実被害や原因を疫学的に解析する WHO 専門家会議の第4回の全体会議である。腸管感染症、寄生虫疾患、化学物質由来疾患の3部会ごとに1年間の作業報告を行い、今後の活動方針について議論した。

会議名：第42回コーデックス食品衛生部会

出席者：食品衛生管理部 野田 衛

開催場所、時期：カンパラ (ウガンダ共和国), 2010年11月29日～12月3日

参加者内訳、人数：75加盟国, 1加盟組織及び11国際団体 約250名

会議内容：食品媒介ウイルスの専門家として本会議に参加した。「食品中のウイルス制御に食品衛生の一般原則を適用することに関するガイドライン原案」(Step 4) に関しては、前回部会の決定により設置された物理的作業部会 (2010年3月, オランダが座長) が提示した修正原案に対し, Step 3 で各国から提出された書面コメントを踏まえて, オランダが事前に準備した再修正案を元に議論がすすめられた。本原案は Step 3 で各国の意見を求めることになった。また, オランダを議長国とする電子的作業部会を設置し, Step 3 で提示される各国コメントを踏まえてドキュメントをさらに修正し, その後, 物理的作業部会を次回 CCFH 開催日前日に開催して, 再修正案を策定し部会に提示することで合意された。

会議名：ICH 準備会合 Q11 (原薬の開発と製造に関するガイドライン)

出席者：有機化学部 奥田晴宏

開催場所、時期：タリン (エストニア), 2010年6月13日～17日, 福岡 (日本), 2010年11月7日～11日

参加者内訳、人数：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者の品質担当者約25名

会議内容：2010年6月タリン会議では, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の品質ガイドライン Q11 「原薬の開発と製造」の作成のための議論を行った。本ガイドラインは, 化学薬品および生物薬品の品質をライフサイクルを通して保証することを目的としている。今回は, ドラフト 3a の改訂作業を実施した。

2010年11月福岡会議では, ICH の品質ガイドライン Q11 「原薬の開発と製造」のステップ2合意文書のための準備文書を完成した。本文書は, 化学薬品および生物薬品を対象とし, 緒言, 適用範囲に続き, 製造プロセス開発, 製造プロセスとプロセス管理の記述, 出発物質と供給物質の選択, 管理戦略, プロセスバリデーション/プロセス評価, CTD 様式での製造プロセス開発と関連する情報の提出, ライフサイクルマネジメント, 付録図解例および語彙集から構成されるガイドラインである。この文書に関してテレカンファレンス等により, 次回 ICH 会合までにステップ2合意をすることとされた。

会議名：公定書における命名に関する米国薬局方ワークショップ

出席者：有機化学部 奥田晴宏, 生物薬品部 川崎ナナ

開催場所、時期：ロックビル (米国), 2010年7月27日～28日

参加者内訳、人数：約50名

会議内容：欧州および米国における薬局方収載一般名および医薬品一般名ならびに WHO の医薬品国際一般名に関する現状とポリシーを報告し, 今後の課題に関して討論した。

会議名：国際医薬品一般名専門家会議

出席者：有機化学部 奥田晴宏, 生物薬品部 川崎ナナ

開催場所、時期：ジュネーブ (スイス),

①第50回2010年5月18日～20日

②第51回2010年11月16日～19日

参加者内訳、人数：約15名

会議内容：過去半年間に申請された化学薬品および生物薬品原薬に関し, 名称の妥当性を検討し, 国際一般名称 (INN) を定めるとともに, 継続審議品目に関しても検討を行った。さらに, 1 NN 委員会の運営方針, INN 策定ルールに関して議論した。

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：サンクトオーグスチン (ドイツ), 2010年5月3～7日

参加者内訳、人数：ICSC 作成担当機関, IPCS, ILO, EU 委員会等25名

会議内容：各国の ICSC 作成担当機関により作成された ICSC 原案の最終検討会議を行った。本会議は, 作成担当者および化学・毒性・医学等の専門家により, 原案を詳細に検討するもので, 35物質の ICSC が最終化された。加えて, ICSC 作成用新システム構築のための標準

語句の整備, 新レイアウト, 新システム移行手順等について協議した. 本邦からの ICSC 原案については, クロロファシノンが最終化された.

会議名: IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

出席者: 安全情報部 森田 健

開催場所, 時期: モントリオール (カナダ), 2010年11月8~12日

参加者内訳, 人数: ICSC 作成担当機関, IPCS, ILO, EU 委員会等30名

会議内容: 各 ICSC 作成担当機関により作成された ICSC 原案の最終検討会議を行った. 本会議は, 作成担当者および化学・毒性・医学等の専門家により, 原案を詳細に検討するもので, 44物質の ICSC が最終化された. 加えて, 新システムへの移行等について協議した. 本邦からの ICSC 原案については, エチオフェンカルブ, メカルバム, ダイファシノンが最終化された.

会議名: 第19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), 2010年6月30日~7月2日

参加者内訳, 人数: 各国, 国際機関, 産業界等約120名

会議内容: 健康有害性に関しては, ドイツおよび国際石鹼工業協会より, GHS 第3.2章 (皮膚刺激性) および第3.3章 (眼刺激性) に関し, 「3例以上の動物に対して行われた試験データの評価に関するガイダンス」が非公式文書として提出され, 当ガイダンスは GHS の附属書などに記載する必要があるとした. その概略は以下のとおりである: 現行の GHS の皮膚・眼の腐食性/刺激性では, 3例の動物を使った試験の利用法が記載されているが, 古い試験では6例までの動物を使っているものがあり, そのような試験方法による既存データをどう扱うべきなのかについて, EU が採用した方法をもとに対応グループがガイダンス案を作成し, 次回小委員会に提案すると報告した. 小委員会はガイダンスの作成に賛成した.

会議名: 第20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), 2010年12月7~9日

参加者内訳, 人数: 各国, 国際機関, 産業界等約130名

会議内容: 健康有害性に関しては, ロシアより, 水との接触 (フェロシリコン) や燃焼 (ジクロロメタン) により有毒なガスを発生する物質に関して, TDG では6.1

(毒性物質) に規定しているのに対し GHS では規定していないため, 考慮すべきであると提案がなされた. 小委員会では, 水との接触により毒性ガスを発生する物質の分類に関する問題については, UN Test N.5の改訂が行われていることから, それを待って議論すべきで, 現時点では特に検討しないこととなった. 燃焼によって有毒ガスを発生する物質の分類に関する問題については, ほとんどすべての物質が燃焼の際に有毒ガスを発生させること (例えば, 炭素含有物質では一酸化炭素, 二酸化炭素の, 硫黄, 塩素含有化合物では二酸化硫黄や塩素ガスの発生) や, 燃焼時の酸素供給量によっても状況は異なることから, 本問題はデータが蓄積するまで延期することとした. また, 国際塗料インク協会より, インク等の動粘性率の測定は ISO に基づき23°Cで実施しており, 吸引呼吸器有害性評価における現行 GHS の動粘性率基準温度の40°C (すなわち, 40°Cでの動粘性率が $\leq 20.5 \text{ mm}^2/\text{s}$ の場合は区分1, $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$ の場合は区分2) とは異なっているため, 23°C (室温) での測定の妥当性を次期2年間の活動内容に加えることが提案された. 小委員会は本提案を了承し, 次期2年間の検討事項に加えた.

会議名: 国際共同治験に関する日中韓ワーキング・グループ会議

出席者: 医薬安全科学部 頭金正博

開催場所, 時期: ソウル (韓国), 2010年9月13日

参加者内訳, 人数: 日中韓の薬事規制当局, 産業界約50名

会議内容: 東アジアにおける国際共同治験を推進するため, 臨床データにおける民族的要因に関するワーキング・グループの活動方針について合意した.

会議名: 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する第一回アドバイザーグループ会合 (First Meeting of the Advisory Group on Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA AG))

出席者: 毒性部 菅野 純

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2010年5月17日~18日

参加者内訳, 人数: 41名 (OECD 加盟国, 関連利益団体等 (BIAC, ICAPO, etc))

会議内容: 経済協力開発機構/内分泌かく乱化学物質の試験と評価に関して新たに組織されるアドバイザーグループの専門委員として OECD の要請等に基づき登録され, 第一回委員会に招聘された. 厚生労働省を含む日本における内分泌かく乱化学物質のうち, ヒト影響に関する現状と展望を報告し, OECD ガイダンスドキュメン

トの作成方針について論議を重ねた。環境影響については、環境省サイドのメンバーが担当した。

会議名：ICH 会議 (S 6 部門)

出席者：毒性部 平林容子

開催場所，時期：①タリン (エストニア)，2010年6月7日～10日，②福岡 (日本)，2010年11月8日～11日

参加者内訳，人数：

①タリン会議：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など，16名

②福岡会議：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など，16名

会議内容：

①タリン会議：日米欧の医薬品に関する規制の国際協調 (ICH) 会議のうち，安全性部門のなかのバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関する部会 (S6) では，以下5課題に絞って，ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺案 (ICH-S6 (R1)) の作成を進めている。1) 動物種選択，2) 試験デザイン，3) 生殖発生毒性試験，4) がん原性評価，5) 免疫原性評価。セントルイス会議でstep2の合意に達したことをうけて収集したパブリックコメントへの対応に関する討議や，ガイドラインへの反映作業を進めた。

②福岡会議：step4の最終合意をめざして，タリン会議に引き続きガイドラインの補遺案の作成をすすめたが，合意にはいたらなかった。残った論点についてメールベース等での討議を続け，次回のセントルイス会議前の合意を目指す方針を運営委員会に提出し承認された。

会議名：欧州動物実験代替法パートナーシップによる急性毒性試験に関するワークショップ (The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) Workshop: Acute Toxicity Testing Across Sectors)

出席者：毒性部 高橋祐次

開催場所，時期：ブラッセル (ベルギー)，2010年9月16日

参加者内訳，人数：36名 (欧州委員会，関連利益団体等 (EFPIA, EFSA, NC 3 Rs, etc))

会議内容：欧州動物実験代替法パートナーシップによる急性毒性試験に関するワークショップに出席した。化学物質の健康に対する有害性の評価のひとつとして，げっ歯類を用いた急性毒性試験によって得られる半数致死量 (LD₅₀) が国際的に広く用いられているが，近年の動物愛護の観点から，動物の死をエンドポイントとする急性毒性試験は批判が強く，国際的な論議がされている。こ

のワークショップでは動物の死をエンドポイントとしない急性毒性試験を実施するための科学的な根拠，経皮投与試験を規制試験から削除する事の是非について，産業界と規制当局の代表者が議論した。

会議名：ECVAM (欧州動物実験代替法センター) 第3回薬物動態・毒性代替法会議

出席者：薬理部 簾内桃子

開催場所，時期：イスプラ (イタリア)，2010年9月14日～18日

参加者内訳，人数：欧州各国の代表，EU行政官，関連国際機関の代表，ECVAM職員 約30名

会議内容：欧州における薬物動態・毒性代替法プレバリデーションの進捗等について報告と説明がなされた。また，未知検体を用いるバリデーションに向けての検討が行われた。私から日本の動向を説明した。

会議名：ECVAM (欧州動物実験代替法センター) 第32回顧問会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：イスプラ (イタリア)，2010年4月12日～16日

参加者内訳，人数：欧州各国の代表，EU行政官，関連国際機関の代表，ECVAM職員 約30名

会議内容：欧州における動物実験代替法の進捗等について説明がなされ，数種類の試験法が行政的に受け入れられた動物実験代替法に対する日本の状況の説明をおこなった。

会議名：ICH *in vitro* 生殖毒性試験ワークショップ

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：タリン (エストニア)，2010年6月4日～7日

参加者内訳，人数：国立衛研，日米欧製薬企業の代表，米国FDA代表，EU代表，ECVAM関係者 約25名

会議内容：EUの代表者が，*in vitro* 生殖毒性試験の開発現状を報告した。この報告を受け，行政的な受入れにおける問題点が討論された。

会議名：ECVAM (欧州動物実験代替法センター) 第33回顧問会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：イスプラ (イタリア)，2010年10月11日～15日

参加者内訳，人数：欧州各国の代表，EU行政官，関連国際機関の代表，ECVAM職員 約30名

会議内容：欧州における動物実験代替法の進捗等につい

て説明がなされ、数種類の試験法が行政的に受け入れられた動物実験代替法に対する日本の状況の説明をおこなった。

会議名：OECD 皮膚刺激性専門家会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：ベルリン（ドイツ），2010年10月18日～23日

参加者内訳，人数：米国 EPA 代表，EU 代表，ECVAM 関係者 約20名

会議内容：OECD 皮膚刺激性専門家会議では，*in vitro* 試験のテストガイドライン案について欧米の専門家と討議が行われた。EU からガイドラインは採択されたが，この中に日本の提案を受け入れるよう要求を行った。

会議名：OECD 動物を用いない試験法のためのバリデーション実行グループ第8回会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：パリ（フランス），2010年11月28日～12月3日

参加者内訳，人数：国立衛研，化学物質評価研究機構，欧州各国の代表，米国 EPA 代表，EU 代表，ECVAM 関係者 約20名

会議内容：現在日本から提案している内分泌かく乱物質スクリーニング試験法について，関係各国の専門家と意見交換した。

会議名：第24回 OECD GLP 作業部会及び OECD GLP 現地調査訪問団

出席者：病理部 梅村隆志

開催場所，時期：パリ（フランス）およびブリュッセル（ベルギー），2010年5月18日～28日

参加者内訳，人数：OECD 加盟国を中心とした GLP ワーキンググループ参加38カ国 約50名

会議内容：OECD が主催した GLP 作業部会（5月18日～20日）に出席して，昨年度実施した OECD 加盟国による相互査察の最終評価ならびに今後の査察予定について討議した。引き続き，ニュージーランドと日本よりなる評価チームの一員として，ベルギー査察当局による GLP 査察の現地調査を行った（5月21日～28日）。

会議名：農薬および作物残留に関する国連食糧農業機関／世界保健機構合同会議 2010年（JMPR2010）

出席者：病理部 吉田 緑

開催場所，時期：ローマ（イタリア），2010年9月21日～30日

参加者内訳，人数：WHO から事務局含め19名の参加

会議内容：JMPR2010の世界保健機構側の毒性専門家として農薬リスク評価に参加し，新規評価8剤，定期的な再評価3剤計11剤の農薬の毒性についてリスク評価を行い，1日許容摂取量（ADI）および急性参照用量（Acute reference dose，ARfD）の設定を行った。

会議名：動物用医薬品承認基準国際化対応委員会 安全性専門委員会 急性参照用量専門作業部会（VICH safety eWG）

出席者：病理部 小川久美子

開催場所，時期：ワシントン DC（米国），2010年10月25日～26日

参加者内訳，人数：米国，EU，カナダ，ニュージーランドおよび日本より13名参加。食安委（動物用医薬品専門調査会）からアドバイザーとして参加

会議内容：動物用医薬品の急性参照用量算出に関するガイドラインについて協議を行い，方針と原案の策定をおこなった。

会議名：ICH 専門家会議 M7

出席者：変異遺伝部 本間正充，薬品部 阿曾幸男

開催場所，時期：福岡（日本），2010年11月6日～11日

参加者内訳，人数：日米欧3局の医薬品規制当局および製薬団体関係者17名

会議内容：医薬品に含まれる遺伝毒性不純物の評価および管理に関する ICH ガイドラインの策定作業が開始された。会議の始めにガイドラインの性格を明らかにするためタイトルを「潜在的発がんリスクを低減化するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価および管理」に変更した。会議ではガイドラインの基本原則と，対象とする医薬品，成分について論議された。これらの議論を基に現在ステップ1のドラフトガイダンスの作成作業が進行中である。

会議名：OECD 遺伝毒性専門家会議

出席者：変異遺伝部 能美健彦，本間正充

開催場所，時期：パリ（フランス），2011年3月1日～2日

参加者内訳，人数：日米欧カナダの遺伝毒性専門家30名。

会議内容：現在は汎用されていない遺伝毒性試験ガイドラインを削除し，*in vitro* 遺伝毒性試験の最高用量，細胞毒性の測定方法について討議した。新規な試験ガイドライン候補（マウスリンフォーマ L5178Y 試験，*in vivo* コメット試験，*in vivo* トランスジェニック遺伝子突然変異試験）の進捗状況について報告を受けた。ガイドラインの導入部分（イントロダクション）の改訂について討論

した。

会議名：トランスジェニック *in vivo* 遺伝子突然変異試験 OECD ガイドラインの策定に関する専門家会議

出席者：変異遺伝部 能美健彦，本間正充

開催場所，時期：パリ（フランス），2011年3月3日～4日

参加者内訳，人数：日米欧カナダの遺伝毒性専門家約15名

会議内容：カナダから提案されたトランスジェニック動物を用いる *in vivo* 遺伝子突然変異試験のガイドライン案について討議し，最終案を Working Group of the National Coordinators for the Test Guideline Program (WNT) へ送ることとした。

会議名：欧州食品安全機関科学委員会ナノテクノロジーガイダンス作業グループ会議

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所，時期：ブリュッセル（ベルギー），2010年4月15日～16日（第3回），2010年4月15日～16日（第3回），2010年6月10日～11日（第7回），2010年8月31日～9月1日（第9回），2010年10月13日～10月14日（第10回），2011年3月1日～3日（第12回）

参加者内訳，人数：作業グループ委員，EFSA 事務局，EC，オブザーバー 約15名

会議内容：欧州食品安全機関（EFSA）の科学委員会（SC）では，2009年に食品・飼料の安全性に関してのナノテクノロジーのリスクについて科学的見解を公表した。本会議は，この見解を受け安全性評価のためのガイダンス作成を行っている作業グループ会議であり，2010年の1月より2011年の3月までサブグループ会議も含めて12回の会議が行われた。ガイダンスの骨格の検討からドラフト案の作成，ドラフト案に対する上部の科学委員会から意見への対応とパブリックコメントに関する対応作業を行った。本ガイダンスは2011年の4月に科学委員会で承認され，2011年5月にEFSAより公表された。

会議名：第30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），2010年4月20日～22日

参加者内訳，人数：OECD 加盟国，EC，産業界から約50名

会議内容：OECD 加盟国の高生産量化学物質について，順次それらの初期評価を行っている第30回会議（SIAM30）において，日本政府担当物質であるパラアミノフェノール等5物質の初期評価文書を提出すると共

に，各国政府からの全16物質数（またはカテゴリー数）の評価文書に関する討議と SIAP と ITAP の合意を行った。

会議名：日米 EU 医薬品規制調和国際会議（Q3D）

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所，時期：タリン（エストニア），2010年6月6日～10日

参加者内訳，人数：日米 EU の3極から専門家 約20名

会議内容：日米 EU 医薬品規制調和国際会議 Q3D（金属不純物）における医薬品の金属不純物についてのガイドラインの作成に関する会合において，最初の専門家会合が行われ，ガイドラインの範囲と対象金属，ガイドライン文書の骨格案等について議論された。

会議名：OECD 第三回有害性評価タスクフォース会議

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所，時期：パリ（フランス），2010年6月29日～30日

参加者内訳，人数：OECD 加盟国，EC，産業界から約30名

会議内容：2010年以降の OECD における高生産量化学物質プログラムにおいて，その導入を検討してきている加盟各国独自の評価文書，および影響指標を限定した選択的評価文書の利用に関しての事例や，QSAR やカテゴリーアプローチの積極的な導入等に関する議論が行われ，概ね肯定的な評価であることが同意された。

会議名：OECD SIAM・QSAR 合同会合

出席者：総合評価研究室 小野 敦，広瀬明彦

開催場所，時期：オックスフォード（英国），2010年10月19日

参加者内訳，人数：OECD 加盟国，EC，産業界から約60名

会議内容：OECD 高生産量物質初期評価会議（SIAM）と OECD QSAR アプリケーションツールボックス管理グループの合同会合に出席して，我が国で行っている QSAR 研究事例の紹介を行うと共に，QSAR の結果を SIAM のドキュメントに反映させるための可能性について討議を行った。

会議名：第31回 OECD 高生産量化学物質初期評価会合

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所，時期：オックスフォード（英国），2010年10月20日～22日

参加者内訳，人数：OECD 加盟国，EC，産業界から約60名

会議内容：第31回 OECD 高生産量物質初期評価会議に出席して、我が国が担当している化学物質（4物質）を含む各国からの反復・生殖毒性データや変異原性データおよび環境毒性データを取りまとめた評価文書についての討議を行い、その結果各物質の SIAP および ITAP 文書が合意された。

会議名：タンパク結合アラートの専門家コンサルテーション会議

出席者：総合評価研究室 小野 敦

開催場所、時期：オックスフォード（英国）、2010年10月20日

参加者内訳、人数：OECD 加盟国、EC、産業界から約30名

会議内容：OECD QSAR ツールボックスのために新たに提案されたタンパク結合アラート及びタンパク結合性実験データとして BIAC から提供された in vitro GST 結合試験データについて3名のレビューワーのレビュー結果をもとにツールボックスへの組み込みについて議論を行い、いずれも有用であると結論された。

会議名：第4回（Q）SAR アプリケーション・ツールボックス・マネジメント・グループ会議

出席者：総合評価研究室 小野 敦

開催場所、時期：オックスフォード（英国）、2010年10月21日

参加者内訳、人数：OECD 加盟国、EC、産業界から約50名

会議内容：OECD QSAR ツールボックスの次期開発計画について議論を行った。次回開発では、主に混合物や互変体に対する評価、予想される水酸化物や分解物に対する評価を行う機能の開発が提案され、いずれも有用性が高い機能として了承された。

会議名：日米 EU 医薬品規制調和国際会議

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所、時期：福岡（日本）、2010年11月7日～11日

参加者内訳、人数：日米 EU の3極から専門家 約25名

会議内容：日米 EU 医薬品規制調和国際会議（福岡）において、Q3D（金属不純物）における、医薬品の金属不純物についてのガイドラインの作成に関する会合に専門家として参加し討議に加わり、ドラフト Scope の作成、汚染物質（4物質）の第一ドラフトのレビュー、触媒関連金属のガイドラインにおけるクラス分けを行った。

会議名：パフォーマンスベーステストガイドライン専門

家会合

出席者：総合評価研究室 小野 敦

開催場所、時期：パリ（フランス）、2010年11月29日

参加者内訳、人数：OECD 加盟国、EC から 約20名

会議内容：in vitro 試験の OECD ガイドライン化にあたり、同じ目的のための同じ原理の試験についてパフォーマンスを定めた包括ガイドラインに記載されるべき事項及びエストロゲン受容体転写活性化法の PBTG 化について議論した。

会議名：第8回 VMG-NA（非動物試験検証管理グループ）会議

出席者：総合評価研究室 小野 敦

開催場所、時期：パリ（フランス）、2010年11月30日～12月2日

参加者内訳、人数：OECD 加盟国、EC から 約30名

会議内容：内分泌かく乱物質の in vitro スクリーニング試験・評価法について我が国および各国における検証試験の状況や結果について報告を行い、国際ガイドライン化に向けた議論を行った。

会議名：WHO 飲料水水質ガイドライン（第4版）専門家会合

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所、時期：東京（日本）、2010年12月6日～8日

参加者内訳、人数：専門家、および WHO 事務局およびオブザーバー（日本） 約55名

会議内容：WHO 飲料水水質ガイドライン第4版の発刊前の最終調整作業として、各章で解決すべき事項の検討を行った。2011年7月のシンガポール国際水週間において発刊される予定である。

会議名：WHO 水質関連専門家合同戦略会議

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所、時期：東京（日本）、2010年12月8日～10日

参加者内訳、人数：専門家、および WHO 事務局およびオブザーバー（日本） 約70名

会議内容：WHO の各水質ガイドライン（飲料水、再利用水、レクリエーション用）の作成に関わる専門家による、WHO による水質保全関連活動における統合的戦略の作成に関する討議を行った。

会議名：OECD 分子スクリーニング及びトキシコゲノミクスアドバイザーグループ拡大会議

出席者：総合評価研究室 小野 敦

開催場所、時期：ワシントン（アメリカ）、2010年12月5日～6日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟国, EC, 産業界から約50名

会議内容: 米国 ToxCast プロジェクト第1期のスクリーニング結果及び OECD 分子スクリーニングプロジェクトにおける研究サブグループの研究進捗状況の報告及び今後の計画について議論が行われた。

会議名: 化学物質カテゴリー構築のためのメカニズム情報利用ワークショップ

出席者: 総合評価研究室 小野 敦

開催場所, 時期: ワシントン (アメリカ), 2010年12月7日～9日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟国, EC, 産業界から約50名

会議内容: 化学物質による毒性発現を引き起こす分子イベントからフェノタイプ発現までのキーとなる分子イベントの一連である AOP の毒性評価における有用性や利用法について議論した。

会議名: WHO (世界保健機関), OECD (経済協力開発機構), ILSI (国際生命科学研究所) / HESI (環境保健科学研究所) 共催による複合化学物質暴露のリスク評価に関する国際ワークショップ

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2011年2月15日～16日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟国, EC, 産業界, WHO および ILSI/HESI の専門家 約50名

会議内容: WHO, OECD, ILSI/HESI 共催による国際ワークショップに参加して, IPCS がリスク評価の国際調和化事業の一環として策定してきた化学物質複合暴露に関するリスク評価のフレームワークに関する事例紹介や, これに関連する OECD 加盟国の活動状況報告に関する討論に参加した。

各審議会、委員会等について

Committee Members List in Fiscal Year 2010

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会：西島正弘，大野泰雄，山本茂貴

薬事分科会：西島正弘，大野泰雄

日本薬局方部会：四方田千佳子，奥田晴宏，福原潔

医薬品第一部会：檜山行雄，手島玲子

血液事業部会安全技術調査会：内田恵理子

医療機器・体外診断薬部会：石井明子，松岡厚子

医薬品再評価部会：四方田千佳子，新見伸吾

生物由来技術部会：西島正弘，新見伸吾，松岡厚子，手島玲子

動物用組換え DNA 技術応用医薬品調査会：新見伸吾，五十君静信

一般用医薬品部会：阿曾幸男

化粧品・医薬部外品部会：西島正弘，奥田晴宏，西村哲治，栗原正明

医薬品等安全対策部会：大野泰雄，新見伸吾，小島肇

安全対策調査会：大野泰雄

一般用医薬品のリスク区分の検証に関するワーキンググループ：合田幸広

医療機器安全対策部会：西島正弘，内田恵理子，松岡厚子，薮島由二

医療機器安全対策調査会：松岡厚子

指定薬物部会：花尻（木倉）瑠理，関野祐子

毒物劇物部会：大野泰雄，奥田晴宏，栗原正明，菅野純

取扱技術基準等調査部会：西村哲治，森田健

毒物劇物調査会：奥田晴宏，栗原正明，森田健，関田清司，石田誠一

化学物質安全対策部会：西島正弘，西村哲治

化学物質調査会：西川秋佳，菅野純，高木篤也，能美健彦

PRTR 対象物質調査会：森田健，菅野純

家庭用品安全対策調査会：西村哲治，伊佐間和郎，高木篤也，鹿庭正昭

動物用医薬品等部会：合田幸広，袴塚高志

動物用抗菌性物質調査会：松田りえ子，児玉幸夫

動物用一般用医薬品調査会：袴塚高志，児玉幸夫

動物用医薬品残留問題調査会：松田りえ子，児玉幸夫，能美健彦

食品衛生分科会：西島正弘，大野泰雄，山本茂貴

食品規格部会：松田りえ子，五十君静信，小西良子

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，五十君静信，小西良子

添加物部会：河村葉子，佐藤恭子，山崎 壮，鎌田洋一，小川久美子

農薬・動物用医薬品部会：大野泰雄，松田りえ子，西川秋佳

器具・容器包装部会：西島正弘，松岡厚子，河村葉子，六鹿元雄，野田 衛

新開発食品調査部会：大野泰雄，手島玲子

表示部会：手島玲子

食品表示調査会：手島玲子

厚生科学審議会：大野泰雄，山本茂貴，菅野 純

科学技術部会：西島正弘

健康危機管理部会：大野泰雄，山本茂貴

医道審議会薬剤師分科会薬剤師国家試験出題基準改定部会：手島玲子

平成22年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題（専門）作成委員：五十君静信，吉田 緑，高木篤也

生物学的同等性試験ガイドライン委員会：四方田千佳子，鹿庭なほ子

皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：四方田千佳子，香取典子，坂本知昭，鹿庭なほ子

健康危機管理調整会議：森川 馨

再生医療における制度的枠組みに関する検討会：鈴木和博

水道水質検査精度管理検討会：久保田領志，杉本直樹

水質検査の信頼性確保に関する取組検討会：西村哲治，杉本直樹

水質基準逐次改正検討会：西村哲治，広瀬明彦

水道水質検査法検討会：西村哲治

水道における微生物問題検討会：西村哲治

薬剤師試験委員会：山崎 壮

審議参加と寄付金等に関する基準策定ワーキンググループ：西島正弘

化学物質安全性評価委員会：宮島敦子，宇佐見誠，梅村隆志，山田雅巳，増村健一，広瀬明彦，小野 敦

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会：宮島敦子，宇佐見 誠，梅村隆志，増村健一，鎌田栄一，本間正充，山田雅巳，広瀬明彦，小野 敦

家庭用品専門家会議：伊佐間和郎，西村哲治，森田健，高木篤也

家庭用品専門家会議吸入事故等分科会：鹿庭正昭

家庭用品安全確保マニュアル検討会：森田 健，鹿庭正昭

家庭用品安全確保マニュアル（洗浄剤・漂白剤）検討会：森田 健，鹿庭正昭

化学物質 GLP 評価会議：西川秋佳，宇佐見 誠，宮島敦子，本間正充，山田雅巳，小野 敦

官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム
検討委員会：北嶋 聡，宮島敦子，宇佐見 誠，梅村隆
志，山田雅巳，増村健一，広瀬明彦，鎌田栄一，小野
敦

後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会：四
方田千佳子，香取典子，坂本知昭，鹿庭なほ子

次世代医療機器評価指標検討会：松岡厚子

化審法 GLP 査察専門家：本間正充，山田雅巳，増村健
一，安井 学

治験のあり方に関する検討会：西島正弘

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議：川
西 徹，西川秋佳

未承認薬使用問題検討会議：川西 徹

次世代医療機器評価指標作成審査ワーキンググループ事
務局：鈴木孝昌，松岡厚子，靛島由二，植松美幸，宮島
敦子，迫田秀行，石川 格，澤田留美，加藤玲子

医薬部外品原料規格検討委員会：五十嵐良明，坂本知昭
リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキ
ンググループ：大野泰雄

依存性薬物検討会：合田幸広

一般用漢方処方に関する検討会：合田幸広

医薬品の成分本質に関するワーキンググループ：合田幸
広，西川秋佳，関野祐子

第9版食品添加物公定書作成検討会：四方田千佳子，合
田幸広，河村葉子，佐藤恭子，山崎 壮，平原嘉親

食品添加物等安全性評価検討会：河村葉子，西川秋佳，
菅野 純，小川久美子，能美健彦，広瀬明彦，関野祐子

残留農薬等公示分析法検討会：松田りえ子，根本 了，
坂井隆敏

残留農薬等分析法検討会：松田りえ子，根本 了，坂井
隆敏

加工食品中の残留農薬等分析法検討会：松田りえ子，根
本 了，坂井隆敏

「健康食品」の安全性確保に関する検討会：大野泰雄

中国産冷凍食品による薬物中毒事案の実態把握に関する
検討会：大野泰雄

労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有
害性の評価等に関する検討会：本間正充

レセプト情報等の提供に関する有識者会議：頭金正博
安衛法 GLP 査察専門家：梅村隆志，能美健彦，山田雅
巳，小野 敦

化学物質のリスク評価検討会：西川秋佳

ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労
働者ばく露の予防的対策に関する検討会：菅野 純

保健医療専門審査員：大野泰雄

殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会：檜山行雄，坂
本知昭，平林容子

食品健康影響評価依頼物質選定検討会：大野泰雄

公衆衛生情報研究協議会：森川 馨

健康危機管理支援情報システム運営委員会：森川 馨

がん原性試験指示検討委員会：西川秋佳

食肉衛生技術研修会において審査員：山本茂貴，小西良
子

医薬品添加物規格検討委員：阿曾幸男，坂本知昭，佐藤
恭子

○人事院

国家公務員採用 I 種試験（理工Ⅳ）試験専門委員：手島
玲子，関野祐子

○内閣府

BT（バイオテクノロジー）戦略推進官民会議：西島正弘
日本学術会議会員：春日文子

食品安全委員会

リスクコミュニケーション専門調査会：山本茂貴

緊急時対応専門調査会：春日文子，山本 都

添加物専門調査会：頭金正博，梅村隆志，山田雅巳

農薬専門調査会：西川秋佳，高木篤也，吉田 緑，本
間正充，増村健一

動物用医薬品専門調査会：頭金正博，小川久美子，能
美健彦

器具・容器包装専門調査会：河村葉子，能美健彦，広
瀬明彦

化学物質・汚染物質専門調査会：広瀬明彦

化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会：広
瀬明彦

化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググル
ープ：河村葉子，広瀬明彦

微生物・ウイルス専門調査会：春日文子，工藤由起子
プリオン専門調査会：山本茂貴

かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広，小西良子，
山田雅巳

カビ毒汚染実態調査検討会：小西良子

遺伝子組換え食品等専門調査会：山崎 壮，五十君静
信，手島玲子

新開発食品専門調査会：山崎 壮，菅野 純，本間正
充

新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググル
ープ：頭金正博，吉田 緑

肥料・飼料専門調査会：高木篤也，宮島敦子

食品安全委員会参考人：鈴木穂高，鎌田洋一

消費者委員会

新開発食品調査部会：大野泰雄，手島玲子

新開発食品評価第一調査会：山崎 壮

食品表示部会：手島玲子

事故情報分析タスクフォース：松田りえ子

高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワー

キンググループ：吉田 緑，梅村隆志

食品中に含まれるヘテロサイクリックアミンの安全性評価情報に関する調査委員会委員：西川秋佳

○消費者庁

栄養成分表示検討会：畝山智香子

○環境省

中央環境審議会

環境保健部会：菅野 純

環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦

土壤農業部会

農薬小委員会：吉田 緑

平成22年度内分泌かく乱作用に関する検討会：菅野 純

平成22年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：吉田 緑

ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会：松田りえ子

化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会委員：西川秋佳

大気経路農薬暴露吸入毒性部会委員：小川久美子

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：小西良子

安全性部会：小西良子

農林物資規格調査会：手島玲子

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第10条の規定に基づく農林水産大臣及び環境大臣が意見を聴く学識経験者：西島正弘，新見伸吾，鈴木和博，松岡厚子，五十君静信，手島玲子

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第13条第1項の規定に基づく拡散防止措置の確認に先立ち意見を聞く学識経験者：新見伸吾，鈴木和博，五十君静信

新需要創造対策に係る外部有識者検討会：合田幸広

新需要創造対策に係る審査委員会：合田幸広

新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業研究課題評価分科会：山本茂貴

政府米のカピに関する科学委員会：小西良子

東アジア食品産業海外展開支援事業推進委員：穂山 浩
先端技術を活用した農林水産研究高度化事業専門評価委員会：山本茂貴，小西良子

平成22年度獣医事審議会専門委員：五十君静信

○経済産業省

化学物質審議会

審査部会：吉田 緑

内分泌かく乱作用検討小委員会：菅野 純

安全対策部会：吉田 緑

日本工業標準調査会：西島正弘

標準部会医療用具技術専門委員会：松岡厚子

医療機器開発ガイドライン検討会：松岡厚子

「28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発」研究成果の実用化等検討委員会：北嶋 聡

試薬 JIS 改正原案作成委員会：坂本知昭

○文部科学省

科学研究費補助金における評価に関する委員会評価者：西島正弘

学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査研究協力者：春日文子

○国土交通省

固体ばら積み貨物査定検討ワーキンググループ委員：森田 健

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会：西島正弘

審査・安全業務委員会：西島正弘

日本薬局方原案審議委員会総合委員会：川西 徹，四方田千佳子，奥田晴宏，合田幸広

総合小委員会：川西 徹，檜山行雄，四方田千佳子，香取典子，奥田晴宏，合田幸広，坂本知昭，伊豆津健一，山崎 壮

日局標準品委員会：川西 徹

化学薬品委員会(1)：香取典子，坂本知昭，加藤くみ子，奥田晴宏，小出達夫

化学薬品委員会(2)：檜山行雄，花尻(木倉)瑠理，奥田晴宏，福原 潔

化学薬品小委員会：香取典子，奥田晴宏

試薬検討会(化学1)：奥田晴宏

抗生物質委員会：香取典子

生薬等 A 委員会：合田幸広，袴塚高志

生薬等 B 委員会：合田幸広，袴塚高志

製剤委員会：川西 徹，四方田千佳子，伊豆津健一

製剤 WG：川西 徹，四方田千佳子，伊豆津健一

国際調和検討委員会：川西 徹，四方田千佳子

理化学試験法委員会：四方田千佳子，花尻（木倉）瑠理
理化学試験法委員会近赤外 WG：坂本知昭
理化学試験法委員会クロマトグラフィー WG：四方田千佳子，香取典子，花尻（木倉）瑠理
理化学試験法委員会質量分析法 WG：四方田千佳子，原園 景，花尻（木倉）瑠理，靛島由二
生物薬品委員会：川崎ナナ，石井明子，新見伸吾，日向昌司，内田恵理子
医薬品添加物委員会：阿曾幸男，宮崎玉樹，佐藤恭子
医薬品名称委員会：川崎ナナ，合田幸広，内田恵理子，山崎 壮，奥田晴宏，栗原正明，中野達也，正田卓司
生物試験法委員会：菊池 裕
物性試験法委員会：阿曾幸男，宮崎玉樹
医薬品一般名称に係る専門協議：川崎ナナ，橋井則貴，内田恵理子，山崎 壮，奥田晴宏，中野達也，小島 肇
ガスの改正に係る検討会：香取典子，奥田晴宏，
GLP 評価委員会：西川秋佳，菅野 純，関田清司，小川久美子，能美健彦，広瀬明彦，関野祐子
医療機器 GLP 評価委員会：松岡厚子，靛島由二，西川秋佳，菅野 純，関田清司，関野祐子，小川久美子，能美健彦，広瀬明彦
医療機器の不具合評価体制に関する検討会：松岡厚子
医療機器承認基準等審議委員会：鈴木孝昌，靛島由二
発がん性検討会：西川秋佳
遺伝子組換え医薬品の生物多様性影響評価に関する専門協議：鈴木和博，能美健彦
日本薬局方溶出試験 WG：四方田千佳子，伊豆津健一
日本薬局方インハレーション WG：四方田千佳子
専門委員：西島正弘，大野泰雄，川西 徹，四方田千佳子，檜山行雄，香取典子，阿曾幸男，宮崎玉樹，伊豆津健一，坂本知昭，小出達夫，加藤くみ子，川崎ナナ，橋井則貴，石井明子，新見伸吾，小林 哲，日向昌司，合田幸広，袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，鈴木和博，内田恵理子，佐藤陽治，鈴木孝昌，松岡厚子，靛島由二，中岡竜介，神野透人，五十嵐良明，佐藤恭子，山崎 壮，菊池 裕，奥田晴宏，福原 潔，正田卓司，栗原正明，齋藤嘉朗，手島玲子，森川 馨，頭金正博，中野達也，西川秋佳，菅野 純，小川幸男，関田清司，高木篤也，中澤憲一，小川久美子，梅村隆志，吉田 緑，能美健彦，本間正充，鹿庭正昭，鹿庭なほ子，小島 肇，児玉幸夫

○独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会：合田幸広
国民生活センター商品テスト分析・評価委員会臨時委員：伊佐間和郎

物質・材料研究機構生体材料研究センター VAMAS・TEMPS 国内委員会：松岡厚子，靛島由二
科学技術振興機構化学物質リンクセンタープロトタイプ委員会：鎌田栄一
科学技術振興機構平成22年度科学技術連携施策群化学物質の安全管理・活用タスクフォース委員：菅野 純
科学技術振興機構科学技術連携施策群「食料・生物生産研究」タスクフォース委員：大野泰雄
科学技術振興機構科国際科学技術協力推進委員：松岡厚子，菅野 純
科学技術振興機構知財活用促進ハイウェイ評価委員会外部専門委員：西川秋佳
日本学術振興会科学研究費委員会：小西良子，手島玲子
日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員：能美健彦
日本スポーツ振興センター平成22年度学校における食の安全に関する実態調査委員会：春日文子
医薬基盤研究所基盤研運営評議会委員：西島正弘
医薬基盤研究所基盤の研究等外部評価委員：西島正弘
医薬基盤研究所基盤の研究評価委員会本委員：西島正弘
医薬基盤研究所基礎的研究評価委員会専門委員：鈴木和博，内田恵理子，佐藤陽治，奥田晴宏
医薬基盤研究所実用化研究評価委員会専門委員：内田恵理子，佐藤陽治，奥田晴宏
医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト運営委員：西川秋佳
医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター共同利用施設運営委員会：菅野 純
農林水産消費安全技術センター ISO/TS21098国内専門委員：手島玲子
農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所運営委員会：山本茂貴
農業・食品産業技術総合研究機構運営費交付金プロジェクト研究の評価委員：小西良子
産業技術総合研究所ナノテクノロジー標準化国内審議委員会環境安全分科会委員：松岡厚子
製品評価技術基盤機構構造活性相関手法による有害性評価手法開発研究開発推進委員会：西川秋佳
製品評価技術基盤機構「化審法における監視化学物質リスク評価スキームに関する調査」のレビュー協力：鎌田栄一
製品評価技術基盤機構製品からの VOC 等放散事故原因究明技術強化委員：神野透人
新エネルギー・産業技術総合開発機構 NEDO 技術委員：大野泰雄
国立環境研究所平成22年度有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関するガイドライン策定検討会：能美健彦

○国際機関

FAO/WHO 合同食品規格計画 (コーデックス委員会)
 分析法サンプリング部会: 渡邊敬浩
 FAO/WHO 合同食品規格計画 (コーデックス委員会)
 食品衛生部会 (CCFH) 作業部会: 春日文子, 野田 衛
 FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA):
 河村葉子, 小西良子, 梅村隆志
 FAO/WHO 合同食品微生物学評価専門家委員会
 (JEMRA): 春日文子
 FAO/WHO 合同農薬専門家委員会 (JMPR): 吉田 緑
 OECD: Expert group on toxicokinetics: 齋藤嘉朗
 OECD: Expert group on genotoxicity: 能美健彦, 本間
 正充
 OECD: Expert group on transgenic rodent in vivo gene
 mutation assays: 能美健彦, 本間正充
 OECD 高生産量化学物質初期評価会議: 広瀬明彦
 OECD-EDTA (内分泌かく乱物質タスクフォース) バ
 リデーションマネジメント委員会: 小島 肇
 WHO 飲料水水質ガイドライン改定専門家会合: 広瀬明
 彦
 WHO 医薬品国際一般名称委員会臨時委員: 川崎ナナ,
 奥田晴宏
 WHO 食品由来疾病被害疫学レファレンスグループ: 春
 日文子
 WHO International Pharmacopoeia, Pharmaceutical
 preparation パネルメンバー: 川西 徹, 奥田晴宏
 WHO International Programme for Chemical Safety
 Programme Advisory Committee: 森川 馨
 ICH Q3D「金属不純物ガイドライン」専門作業部会:
 四方田千佳子, 広瀬明彦
 ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」専門作業部
 会: 奥田晴宏
 ICH M3「非臨床試験のタイミングに関するガイドライ
 ン」専門作業部会: 大野泰雄
 ICH S2 動物実験代替法バリデーション委員会: 小島
 肇
 ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床にお
 ける安全性評価に関するガイドライン」専門作業部会:
 平林容子
 国際食品微生物規格委員会 (ICMSF) メンバー: 春日
 文子
 国際酪農連盟国内委員会微生物・衛生専門部会: 五十君
 静信
 IPCS/WHO Peer review board of International Chemical
 Safety Cards (ICSCs): 森田 健
 ICCR (化粧品の国際規制会議) 動物実験代替法バリデ
 ーション委員会: 小島 肇

ICCR Nanotechnology Joint Working Group on Safety
 Approaches メンバー: 広瀬明彦
 OIE BSE ステータス評価アドホックグループ委員: 山
 本茂貴
 OECD/EDTA-AG (Endocrine Disruptors Testing and
 Assessment Advisory Group) 専門委員: 菅野 純
 OECD/IPCS Toxicogenomics 専門委員: 菅野 純
 WHO/IPCS Cancer Risk Assessment Framework 専門
 委員: 菅野 純
 WHO/IPCS DDT Expert Meeting 臨時委員: 菅野 純
 FHH Standing Committee: 合田幸広
 FHH Sub-committee I: 合田幸広
 VICH 急性参照用量ワーキンググループ: 小川久美子
 EFSA Scientific Committee Working Group on
 Nanotechnology メンバー: 広瀬明彦

○都道府県

東京都食品安全審議会: 畝山智香子
 東京都食品安全情報評価委員会: 河村葉子, 春日文子,
 広瀬明彦
 東京都薬物情報評価委員会: 合田幸広
 東京都健康安全研究センター研究評価会議: 西島正弘
 神奈川県科学技術会議研究推進委員会: 鹿庭正昭
 富山県薬事研究所外部評価委員会: 合田幸広
 滋賀県食の安全対策委員会: 小西良子

○ヒューマンサイエンス振興財団

常任理事: 大野泰雄
 政策創薬総合研究事業共同研究委員会: 西島正弘
 政策創薬総合研究事業先端技術情報委員会: 大野泰雄

○その他

ISO/TC34/SC9 国内対策委員: 五十君静信
 ISO/TC150/SC7 国際幹事: 中岡竜介
 幹事国業務 (ISO/TC150/SC7) 委員会: 松岡厚子, 中
 岡竜介, 迫田秀行
 ISO/TC150/SC1, SC4, SC5, SC7 国際規格回答原
 案調査作成委員会: 中岡竜介
 ISO/TC147 国際標準規格回答原案作成委員会: 西村哲
 治
 ISO/TC194 国内委員会: 松岡厚子, 薮島由二, 中岡竜
 介, 加藤玲子, 五十嵐良明, 菊池 裕
 ISO/TC198ヘルスケア製品の滅菌 国内委員会: 菊
 池 裕
 ISO/TC34/SC16 遺伝子組換え体等規格専門分科会: 種
 山 浩
 ISO/TC215 健康医療情報専門委員会: 袴塚高志

ISO/TC249中国伝統医学（仮題）専門委員会：袴塚高志

ISO/CD13022（ヒト組織製品の安全性規格）国内特別作業班班員：佐藤陽治

国際規格回答原案作成等調査 ISO/TC106分科会：齋島由二

香港生薬標準国際諮問委員会：合田幸広

危険物等海上運送国際基準検討委員会危険物 UN 対応部会：森田 健

危険物等海上運送国際基準検討委員会危険性評価試験部会：森田 健

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

- 四方田千佳子, 「経口固形製剤等の生物学的同等性」, 国立保健医療科学院平成22年度薬事衛生管理研修 (2010.5)
- 四方田千佳子, 「固形製剤の品質再評価」, 国立保健医療科学院平成22年度薬事衛生管理研修 (2010.5)
- 香取典子, 「統計学的評価法」, 国立保健医療科学院平成22年度薬事衛生管理研修 (2010.5)
- 檜山行雄, 「医薬品の品質・製造工程(2)」, 東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学レギュラーコース (2010.6)
- 檜山行雄, 「Principles of Pharmaceutical Quality Control and Recent ICH Activities」, 国際厚生事業団 必須医薬品製造品質管理研修 (2010.11)
- 坂本知昭, 「品質試験検査概論」, 国立保健医療科学院平成22年度薬事衛生管理研修 (2010.5)
- 坂本知昭, 「分析法バリレーション」, 国立保健医療科学院平成22年度薬事衛生管理研修 (2010.5)
- 小出達夫, 「理化学試験機器概論」, 国立保健医療科学院平成22年度薬事衛生管理研修 (2010.6)
- 日向昌司, 「国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部の役割と業務について」, 明治薬科大学健康薬学コース講義 (2010.4)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の現状と展望」, 明治薬科大学健康薬学コース講義 (2010.4)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」, 高崎健康福祉大学評価医療科学 (2010.5)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品の品質・安全性評価と国際協力」, 北海道大学薬学部 (2010.6)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健医療科学院平成22年度短期研修薬事衛生管理研修 (2010.6)
- 鳥井賢治, 「医療機器総論」, 国立保健医療科学院平成22年度短期研修薬事衛生管理研修 (2010.6)
- 合田幸広, 「生薬及び漢方製剤の品質確保」, 保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2010.6)
- 花尻(木倉)瑠理, 「“関係ない”ではすまされない! 乱用薬物の話」, 衛研講座 (2010.7)
- 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学講義 (2010.10)
- Goda, Y., “Quality, safety, efficacy of herbal medicines in Japan and our related studies”, 国際厚生事業団 GMP 講習会 (2010.11)
- 花尻(木倉)瑠理, 「指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について」, 平成22年度指定薬物分析研修会議 (2011.2)
- 内山奈穂子, 「合成カンナビノイド類含有違法ドラッグ製品の流通実態調査」, 平成22年度指定薬物分析研修会議 (2011.2)
- 緒方 潤, 「植物系違法ドラッグ製品の基原植物調査について」, 平成22年度指定薬物分析研修会議 (2011.2)
- 佐藤陽治, 「遺伝子治療・再生医療に関する最近の動向と安全性評価」, 東邦大学大学院薬学研究科 (2010.5)
- 佐藤陽治, 「循環器領域における遺伝子治療・再生医療に関する最近の動向と安全性評価」, 早稲田大学理工大学院 (2010.7)
- 根本 了, 「食品中の残留農薬等の試験法について」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部平成22年度食品安全行政講習会 (2010.6)
- 堤 智昭, 「放射線照射された食品の検知法の改正について -アルキルシクロブタノン法の運用-」, 平成22年度食品安全行政講習会 (2010.6)
- 渡邊敬浩, 「分析(値)の信頼性と分析法の妥当性評価について」, 平成22年度食品衛生登録検査機関協会精度管理研修会 (2010.6)
- 松田りえ子, 「分析値の信頼性保証について」, 国税庁研修「鑑定官(基礎)」(2010.6)

- 松田りえ子, 「厚生労働行政の視点からの食品の毒理学, 安全科学」, 大阪大学 (2010.6)
- 松田りえ子, 「分析(値)の信頼性と分析法の妥当性評価について」, 平成22年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者研修会 (2010.8)
- 根本 了, 「食品中の残留農薬等公示試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会平成22年度残留農薬等研修会 (2011.1)
- 松田りえ子, 「残留農薬等試験法の妥当性評価ガイドラインの改訂について」, 食品衛生登録検査機関協会平成22年度残留農薬等研修会 (2011.1)
- 松田りえ子, 「化学物質による食品衛生危機管理」, 保健医療科学院食品衛生危機管理コース (2011.1)
- 松田りえ子, 「第7回食品成分の分析技能評価試験結果の概要」, 分析信頼性実務者レベル講習会第2回食品分析術セミナー (2011.2)
- 渡邊敬浩, 「ELISAによる食品分析: その特徴とばらつき要因について」, 分析信頼性実務者レベル講習会第2回食品分析術セミナー (2011.2)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性を保証する必然と一連の取り組みについて」, 食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会 (2011.2)
- 河村葉子, 「食品添加物とその安全性」, 東京大学 (2010.4)
- 河村葉子, 「おもちゃに係るフタル酸エステルの規格改正とその試験法」, 厚生労働省食品安全部平成22年度食品安全行政講習会 (2010.6)
- 河村葉子, 「添加物の規格Ⅰ」, 日本食品添加物協会平成22年食品衛生管理者登録講習会 (2010.8)
- 河村葉子, 「器具・容器包装及び玩具の規格基準について」, 東京都平成22年度第2回食品技術研修会 (2010.9)
- 河村葉子, 「食品用器具・容器包装の規制について」, 東京農工大学 (2010.10)
- 河村葉子, 「6種類のフタル酸エステル試験法と市販品調査」, 食品衛生登録検査機関協会平成22年度特殊技術研修会 (2010.11)
- 河村葉子, 「食品添加物」, 東京農工大学 (2010.11)
- 佐藤恭子, 「食品中の添加物分析法について: 既存試験法の改良・新規指定添加物に係る試験法の開発」, 厚生労働省食品安全部平成22年度食品安全行政講習会 (2010.6)
- 佐藤恭子, 「添加物の規格Ⅱ」, 日本食品添加物協会平成22年食品衛生管理者登録講習会 (2010.8)
- 佐藤恭子, 「第9版食品添加物公定書作成に向けて」, 食品衛生登録検査機関協会平成22年度食品添加物研修会 (2010.9)
- 久保田浩樹, 「分析法概論Ⅰ」, 日本食品添加物協会平成22年食品衛生管理者登録講習会 (2010.8)
- 山崎 壮, 「添加物の規格Ⅲ」, 日本食品添加物協会平成22年食品衛生管理者登録講習会 (2010.8)
- 山崎 壮, 「既存添加物の成分規格と規格試験法にかかわる問題と今後の課題」, 食品衛生登録検査機関協会平成22年度食品添加物研修会 (2010.9)
- 秋山卓美, 「分析法概論Ⅱ」, 日本食品添加物協会平成22年食品衛生管理者登録講習会 (2010.8)
- 平原嘉親, 「食品分析における基礎的技術」, 東京都平成22年度第1回食品技術研修会 (2010.7)
- 平原嘉親, 「添加物の規格Ⅳ」, 日本食品添加物協会平成22年食品衛生管理者登録講習会 (2010.8)
- 山本茂貴, 「食品の衛生管理とHACCPシステム」, 日本獣医生命科学大学 (2010.5)
- 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22年度特別課程食肉衛生検査コース (2010.6)
- 山本茂貴, 「New Food Safety Policy in Japan」, JICA (2011.3)
- 五十君静信, 「食肉の細菌制御」, 国立保健医療科学院平

- 成22年度特別課程食肉衛生検査コース (2010.6)
- 五十君静信, 「食中毒菌の検査法」, 国立保健医療科学院平成22年度特別課程食肉衛生検査コース (2010.7)
- 五十君静信, 「遺伝子組換え食品の安全性評価」, 京都大学大学院 (2010.11)
- 五十君静信, 「乳肉における食中毒細菌の特徴とその制御」, 国立保健医療科学院平成22年度短期研修食品衛生管理コース (2011.1)
- 春日文子, 「食品媒介有害微生物のリスク分析について」, 京都大学農学部 (2010.4)
- 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食肉衛生検査コース (2010.6)
- 春日文子, 「食品の安全性確保のためのリスク分析とフードチェーンアプローチ」, 岩手大学農学部附属動物医学食品安全教育研究センター (2010.7)
- 春日文子, 「食品衛生におけるリスクアセスメント」, 国立感染研究所 FETP 初期導入コース (2010.7)
- 春日文子, 「食品安全のためのリスク分析-必要とされる科学」, 山梨大学工学部 (2010.11)
- 春日文子, 「レギュラトリーサイエンス-食品汚染微生物のリスクアセスメント」, 東京農工大学工学部 (2010.12)
- 春日文子, 「細菌性食中毒・リスク評価-食品汚染微生物のリスクマネジメントとリスクアセスメント」, 日本獣医生命科学大学 (2010.12)
- 春日文子, 「微生物リスクアセスメントと微生物規格」, 国立保健医療科学院平成22年度短期研修食品衛生管理研修 (2011.1)
- 野田 衛, 「食品の微生物検査(2)」, 知の市場 (2010.11)
- 野田 衛, 「ノロウイルスによる食中毒について」, 国立保健医療科学院平成22年度食品衛生危機管理研修 (2011.1)
- 小西良子, 「カビ毒とその健康影響」, 第7回農林水産省消費・安全局平成22年度食品安全に係る科学セミナー (2011.2)
- 小西良子, 「マイコトキシンのリスクアセスメント」, JICA 平成22年度食品安全のためのマイコトキシンの検査技術コース (2011.2)
- 小西良子, 「食品衛生をめぐるマイコトキシンの話題」, 平成22年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2011.1)
- 小西良子, 「カビ毒検出法に関する講義および実習」, 平成22年度国別研修 (エジプト) 「IPM (微生物)」に係る講義 (2010.9)
- 小西良子, 「細菌学序論」, 食品衛生管理者の登録講習会 (2010.7)
- 小西良子, 「食中毒学」, 食品衛生管理者の登録講習会 (2010.7)
- 小西良子, 「Mycotoxin's Risk Assessment (マイコトキシンのリスクアセスメント)」, JICA Mycotoxin Course 2010 (2010.4)
- 工藤由起子, 「感染性細菌による食中毒」国立保健医療科学院平成22年度特別課程食品衛生管理コース (2011.2)
- 鎌田洋一, 小西良子, 「病因物質究明の試み: 毒性試験と細菌学・寄生虫学的検討」, 衛生微生物技術協議会第31回研究会シンポジウム (2010.5)
- 鎌田洋一, 「毒素産生性細菌による食中毒」, 国立保健医療科学院平成22年度特別課程食品衛生管理コース (2011.1)
- 大西貴弘, 「清涼飲料水における微生物を原因とする苦情事例の解析」, 岐阜大学・大学院教育改革支援プログラム研修コース (2010.4)
- 杉山圭一, 「Toxicology (毒性学編)」, JICA Mycotoxin Course 2010 (2010.4)
- 奥田晴宏, 「承認審査と品質保証」, 国立保健医療科学院平成22年度短期研修薬事衛生管理研修 (2010.6)
- 奥田晴宏, 「Nomenclature of Drug Substance and Product Marketed in JAPAN」, (社) 国際厚生事業団

- 平成22年度必須医薬品製造品質管理研修 (2010.11)
- 内藤幹彦, 「アポトーシスとがん」, 平成22年度東京大学大学院薬学系研究科がん細胞生物学 (2010.6)
- 内藤幹彦, 「がんの生物学 がん化のメカニズムとがん分子標的治療」, 平成22年度東京工業大学生命理工学特別講義 (2010.6)
- 穂山 浩, 「遺伝子組換え食品及びアレルギー表示について」, 三重大学大学院 (2010.6)
- 穂山 浩, 「食物アレルギーの解析と検知法について」, 星薬科大学大学院 (2010.10)
- 穂山 浩, 「遺伝子組換え食品について」, 知の市場 (食の総合管理特論) (2010.11)
- 穂山 浩, 「食品中アレルギーのリスク評価」, 東京農工大学大学院 (2010.11)
- 穂山 浩, 「遺伝子組換え食品について」, 国立保健医療科学院平成22年度特別課程食品衛生管理コース (2011.1)
- 穂山 浩, 「遺伝子組換え食品の検知法について」, 日本国際協力センター JICA 特別研修コース (2011.2)
- 近藤一成, 「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成22年度特別課程食品衛生管理コース (2011.2)
- 安達玲子, 「アレルギー物質を含む食品の表示と検査方法」, 国立保健医療科学院平成22年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2011.2)
- 手島玲子, 「遺伝子組換え食品の安全性について」, 第30回埼玉県食の安全県民会議 (2010.12)
- 手島玲子, 「食物アレルギーと食の安全安心を考える」, 平成22年度岩手県食の安全安心リスクコミュニケーション (2011.2)
- 手島玲子, 「遺伝子組換え食品の安全性評価について」, 日本国際協力センター JICA 特別研修コース (2011.2)
- 手島玲子, 「遺伝子組換え食品等のアレルギー性・腸管免疫影響のインビトロ評価系の開発」, 平成22年度食品健康影響評価技術研究成果発表会 (2010.10)
- 窪田邦宏, 「平成22年度食品衛生監視員研修会 食品衛生関連情報の効率的な収集とその活用」, 静岡県庁 (2010.10)
- 畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 第27/28期食品保健指導士養成講習会 (2010.6/2010.11: 2回)
- 畝山智香子, 「食品安全情報の正確な理解に向けて」, 平成22年度食品安全マネジメント研修, 農林水産省研修所つくば館 (2010.12)
- 登田美桜, 「毒性学 (基礎) 毒性情報の入手と利用」, 国立保健医療科学院 (2011.1)
- 登田美桜, 「平成22年度短期研修食品衛生危機管理研修 化学物質のリスク」, 国立保健医療科学院 (2011.1)
- 斎藤嘉朗, 「医学医療情報学」, 福島県立医科大学大学院 (2010.7)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品評価における多様性の評価」, 東京大学大学院 (2010.11)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品の有効性・副作用における個人差・人種差」, 岡山大学大学院 (2010.12)
- 頭金正博, 「毒性学講義」, 東北大学薬学部 (2010.6)
- 前川京子, 「シトクローム P450の構造と機能」, 東京農工大 (2011.2)
- 黒瀬光一, 「MDR1 遺伝子の発現誘導機構の解析」, 明治薬科大学 (2010.4)
- 菅野 純, 「ナノ材料の毒性評価」, 公開講座「知の市場」[科目名: ナノ・アスベスト事例研究 (副題: アスベストとナノ材料のリスク管理の比較研究)] (2011.2)
- 吉田 緑, 「卵巣毒性検出のためのげっ歯類卵巣の形態学的鑑別ポイント」, 安研協セミナー (2010.7)
- 吉田 緑, 「レギュラトリーサイエンス」, 東京農工大学工学部集中講義 (2010.11)
- 梅村隆志, 「毒性学」, 東京農工大学農学部獣医学科集中講義 (2010.11-12)

吉田 緑, 「毒性学」, 岩手大学農学部獣医学科集中講義 (2010.12)

増村健一, 「私たちの生活と生命科学」, 東京医療保健大学講義「人間といのち(生命科学)」(2010.11)

ピーターグループ, 「過酸化脂質の遺伝毒性からみた老化の分子機構」, 東京医療保健大学講義「卒業研究」(2010.12)

ピーターグループ, 「生命科学と今後の科学技術および医療について」, 東京医療保健大学講義「人間といのち(生命科学)」(2011.1)

2. 講演

川西 徹, 「バイオ後続品の評価について」, ジェネリック医薬品協議会講演会 (2010.4)

川西 徹, 「レギュラトリーサイエンスを取り巻く最近の話題」, 製薬協品質委員会講演会 (2010.4)

川西 徹, 「製剤総則改正の概要について」, 東京医薬品工業協会研修講演会 (2010.8)

川西 徹, 「16改正日本薬局方について - 製剤総則の全面改正を中心に -」, 富山県薬事研究会薬事講演会 (2010.12)

川西 徹, 「16改正日本薬局方について - 製剤総則改正を中心にして -」, 日本薬剤師会試験検査センター技術研修会 (2010.12)

川西 徹, 「第十七改正日本薬局方に向けて - 局方原案審議委員会の審議方針について -」, 日本公定書協会局方説明会 (2011.2)

川西 徹, 「CMC 分野の検討にあたっての留意点: 化学合成医薬品製剤一般を中心に」, スーパー特区意見交換会 (2011.3)

西島正弘, 四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」, 日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会 (2010.6)

四方田千佳子, 「市販製剤の溶出性: 問題点と対応策」, 日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会 (2010.6)

四方田千佳子, 「最近の理化学試験法の検討状況及び溶出試験ワーキンググループの動きについて」, (財)日本公定書協会第5回日本薬局方に関する説明会 (2010.8)

四方田千佳子, 「開発段階における生物学的同等性試験と溶出試験」, (財)日本公定書協会第85回薬事エキスパート研修会 (2010.10)

四方田千佳子, 「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針について」, 第10回医薬品品質フォーラム 生物学的同等性ガイドラインの改訂に向けて - 医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論から - (2010.12)

四方田千佳子, 「後発医薬品の評価法と今後の課題」, ナノ製剤技術研究会 (2011.1)

四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品の品質について」, 日本ジェネリック製薬協会ジェネリック医薬品使用促進フォーラム東海ブロック (2011.2)

四方田千佳子, 「後発医薬品の品質を巡る動き」, 徳島県薬務課後発医薬品セミナー (2011.3)

檜山行雄, 「医薬品の製品ライフサイクルにわたる ICH Q8, Q9, Q10ガイドラインの接続について」, ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会 (2011.10)

檜山行雄, 「MD 試験における治験薬の品質について」, 第6回 製薬企業, 測定CRO, 臨床CRO 合同コンソーシアム (2010.11)

檜山行雄, 「早期探索臨床試験を実施するための治験薬の品質に関する考察」, 第7回日本薬学会レギュラトリーサイエンスフォーラム学術集会『早期探索的臨床試験が拓く医薬品開発の革新; 現状と未来』(2010.12)

檜山行雄, 「ICH Q8, Q9, Q10の実践導入について」, 大阪医薬品協会技術研究委員会講演 (2011.1)

檜山行雄, 「イントロダクション: 本課題の背景について」, 製薬工場における品質リスクマネジメント, 日本公定書協会薬事エキスパート研修会 (2011.3)

Hiyama, Y., "Panel Discussion, Integrated Implementation Training Workshop for ICH Q8, Q9, Q10", Tallinn (2010.5)

- Hiyama, Y., "Panel Discussion, Integrated Implementation Training Workshop for ICH Q8, Q9, Q10", Washington DC (2010.10)
- Hiyama, Y., "International Harmonization and Scientific Development of Quality Practices", EDQM International Conference on Quality of Medicines in a Globalized World (2010.10)
- 坂本知昭, 「医薬品の品質確保における分析技術 - 規格試験と Process Analytical Technology (PAT) における機器分析 -」, 日本分析化学会分析機器講習会 (2010.7)
- Sakai-Kato, K., Kawanishi, T., "Current initiatives in Japan for nanomedicines", EMA First international workshop on nanomedicine, London (2010.9)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「身近に迫る薬物乱用～“ドラッグ”について正しい知識を!～」, 日本薬学会関東支部市民講座・くすりと健康2010春季講演会 (2010.5)
- 合田幸広, 「一般用医薬品承認審査合理化等検討会 (中間報告) への対応研究」, 日本 OTC 医薬品協会生薬製品委員会講演会 (2010.6)
- 鄭 美和, 「オリジナルのキャリアを拓く - 家庭を持つ博士女性研究者の立場より -」, 東邦大学男女共同参画推進室・理学部化学科共催講演会 (2010.7)
- Chung, M. H., "Evaluation of Herbal Medicines on Gynecology Diseases Using Ovariectomized and Hypophysectomized Rats", Workshop Japan-Egypt "Pharmacognosy and Traditional Medicine" (2010.7)
- 袴塚高志, 「漢方製剤の品質確保と標準化～安心できる医療と質の高い基礎研究のために～」, 第13回天然薬物研究方法論アカデミー寛王山シンポジウム (2010.8)
- 合田幸広, 「生薬・漢方分野における日本薬局方の改正について」, 日本漢方生薬製剤協会行政・学術講演会 (2010.9)
- 合田幸広, 「食薬区分と違法ドラッグ」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会 (2010.9)
- Goda, Y., "Pharmacopoeial topics on herbal medicine in Japan from 2009 to 2010", The 8th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (2010.10)
- Goda, Y., "Standardization for Traditional Medicines in Japan", International Symposium on Standardization of Traditional Medicines (2010.11)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「麻薬植物 (法規制薬物と植物)」漢方薬・生薬認定薬剤師研修会 (2010.11)
- 丸山卓郎, 「[半夏の基原] DNA 解析及び天南星との鑑別について」, 第26回生薬に関する懇談会 (2010.12)
- 合田幸広, 「一般用医薬品承認審査合理化等検討会 (中間報告) への対応研究」, 大阪家庭薬協会講演会 (2011.1)
- Goda, Y., "Pharmacopoeia in east Asian countries", Tokyo Forum on International Standardization of Natural Medicines (2011.1)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向」, 第5回未来医療市民公開シンポジウム (2011.6)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向」, 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム「アカデミアにおける臨床研究・治験に関する薬事の基本と実例講習会」 (2011.2)
- 鈴木孝昌, 「国内外の規制と米国での認可状況 (評価基準の作成に向けて)」, テーラーメイド医療用診断機器 (DNA チップ等を用いる遺伝子発現解析装置) 審査 WG 第1回委員会 (2010.11)
- 松岡厚子, 「医療機器の生物学的安全性試験を取り巻く現状」, 日本生体医工学会医療機器レギュラトリーサイエンス専門別研究会第1回研究会 (2010.7)
- 松岡厚子, 「医療機器の生物学的安全性試験の国内規制と国際整合化」, 第4回秦野研究所 医療機器安全性試験セミナー (2010.10, 2010.11)
- 松岡厚子, 「Basic biological tests of medical devices for their safety evaluation in Japan」, 中国薬品生物制品検定所 医療機器検閲処セミナー (2010.12)

- 杉本直樹, 「Innovation of Analytical Technique for Food Chemistry and Safety」, 第10回国際計量シンポジウム(2010.5)
- 杉本直樹, 「qNMR を用いた有機化合物の絶対定量法の開発と実用化に関する研究」, 日本食品化学学会第16回総会・学術大会奨励賞受賞講演(2010.6)
- 杉本直樹, 「定量 NMR の食品分析への応用」, 東京コンファレンス2010(2010.9)
- 西村哲治, 「わが国における水環境中の医薬品類の実態」, 第43回日本薬剤師会学術大会(2010.10)
- 西村哲治, 「水道における水質検査制度の概要及びその意義」, 平成22年度水道衛生技術研究会(2010.11)
- 西村哲治, 「水道水に影響を与える未規制化学物質及びその対策」, 相模川・酒匂川水質協議会創立40周年記念講演会(2010.11)
- 渡邊敬浩, 「コーデックス分析・サンプリング法部会の役割と最近の動向」, 日本食品衛生学会第99回学術講演会シンポジウム「コーデックス委員会の動向と我が国の取り組み」(2010.5)
- 渡邊敬浩, 「検査の正しさをどのように説明するか? ~ 分析に求められる信頼性と保証」, 神奈川県公衆衛生専門技術研修学術講演会(2010.6)
- 松田りえ子, 「食品分析において統計学はどこまで適用できるか」, AOAC インターナショナル日本セクション2010シンポジウム(2010.6)
- 渡邊敬浩, 「生化学分析法により得られる測定値の特性とそれに応じた統計解析手法の検討」, AOAC インターナショナル日本セクション2010シンポジウム(2010.6)
- 松田りえ子, 「食品からの汚染物摂取量について」, 2010年日中女性科学者北京シンポジウム(2010.9)
- 根本 了, 「食品に残留する農薬等の公示試験法の開発について」, 日本農薬学会第33回農薬残留分析研究会(2010.10)
- 根本 了, 「加工食品中の残留農薬分析法について」, 農産物の品質及び安全性国際シンポジウム-中日農薬残留分析交流会(主催:中国農業部科学技術発展センター, 中国農学会, 上海市農業科学院)(2010.10)
- 渡邊敬浩, 「トランス脂肪酸の分析法について」, トランス脂肪酸の情報開示に関する指針(案)に係る説明会(主催:消費者庁食品表示課)(2010.10)
- 渡邊敬浩, 「トランス脂肪酸に関するこれまでと最近の動向について」, 第47回全国衛生化学技術協議会年会シンポジウム(2010.11)
- 渡邊敬浩, 「食品からの化学物質等の摂取量調査について」, 第47回全国衛生化学技術協議会年会自由集会(2010.11)
- 堤 智昭, 「放射線照射された食品の検知法について~ 食品照射の現状と通知法の解説~」, 第47回全国衛生化学技術協議会年会自由集会(2010.11)
- 松田りえ子, 「グリシドール脂肪酸エステル」, 第8回食品安全フォーラム(2010.11)
- 根本 了, 「食品に残留する農薬等の規制及び分析法について」, 麻布大学第30回麻布環境科学研究会(2010.11)
- 堤 智昭, 「放射線照射食品の検知法 - 通知書の解説とその運用について -」, 第46回日本食品照射研究協議会(2010.12)
- 根本 了, 「加工食品中の残留農薬分析法について」, 2011日中農薬残留分析交流会セミナー(2011.2)
- 五十君静信, 「微生物試験法の標準化と国際整合性」, ifia JAPAN 2010 食の安心科学フォーラム第9回セミナー(2010.5)
- 五十君静信, 「微生物試験法の標準化と国際整合性」, 平成22年度特殊技術研修会(2010.10)
- 五十君静信, 「食品におけるリステリアおよびカンピロバクターの制御」, 平成22年度北海道獣医公衆衛生講習会(2011.3)
- 五十君静信, 「微生物試験の妥当性確認の要求事項」, 微生物試験の妥当性確認の進め方セミナー(2011.3)
- 春日文子, 「グローバルな食品微生物規格に関する最新

- の動向－ICMSFの動きを中心として－], ILSI-Japan 食品微生物研究部会講演会 (2010.7)
- 春日文子, 「あなたは肉食系?でも生肉には気をつけて!－食中毒菌のリスク評価から」, 国立医薬品食品衛生研究所公開講演会衛研講座 (2010.7)
- Kasuga, F., “From Farm-to-Table, from Hospital-to-Farm-International Efforts to Improve Food Safety”, Keynote lecture at Institute of Food Research (2010.10)
- 春日文子, 「冷凍流通食品の流通実態と課題」, コールドチェーン高度化開発普及協議会 (2011.2)
- 春日文子, 「鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価」, 日本獣医師会獣医学術学会年次大会シンポジウム (2011.2)
- 春日文子, 「どう考える?食品の安全」, 日本家政学会中部若手の会主催公開講演会 (2011.3)
- 野田 衛, 「最近のウイルス検査の知見について」, 二枚貝中のウイルス対策に関する意見交換会 (2010.6)
- 野田 衛, 「A型肝炎の現状と食品衛生上の諸問題」, 平成22年度獣医公衆衛生講習会 (中国) (2010.11)
- 野田 衛, 「ノロウイルスについて－特に最近の流行状況の特徴と遺伝子型との関連性－」, マスコミ情報交換会 (2010.11)
- 野田 衛, 「最近の食品媒介ウイルスに関する話題」, (社)食品衛生登録検査機関協会平成22年度特殊技術研修会 (2010.11)
- 野田 衛, 「ノロウイルスの現状と対策」, 東京飲用牛乳協会平成22年度1月品質改善委員会 (2011.1)
- Noda, M., “Epidemiology of foodborne viruses in Japan”, Seminar at National Fisheries Research and Development Institute (2010.8)
- Noda, M., “Epidemiology of foodborne viruses in Japan”, Seminar at Pukyong University (2010.8)
- 小西良子, 「Recent advances and challenges in mycotoxins in Japan (日本におけるマイコトキシン研究の進歩と挑戦)」, International Mycotoxin Conference MycoRed 2010 (2010.12)
- Bryden, W., Salleh, B., Lee, W. Y., Sugita-Konishi, Y., Chakraborty, S., Bao, L., Sheot Harn, J. C., “International issues on mycotoxins-Focus on Asia and the Pacific Rim”, Round Table Discussion at International Mycotoxin Conference MycoRed 2010 (2010.12)
- 小西良子, 「我が国の総アフラトキシンのリスク評価と規制」, 第8回食品安全フォーラム (2010.11)
- 小西良子, 「カビ毒に関する最近の話題」, 第47回全国衛生科学技術協議会年会シンポジウム (2010.11)
- 小西良子, 「Current topics of food poisoning in Japan: Mycotoxins and Marine toxins (日本における食中毒に関する今日の話題: マイコトキシンとマリントキシン)」, 2010 International Symposium (2010.10)
- 小西良子, 「健康危機管理と食品衛生－カビ毒・トキシンの立場から－」, 第100回日本食品衛生学会学術講演会 (2010.9)
- 杉山圭一, 「敗血症治療薬としてのエンドトキシンシグナル阻害分子に関する研究」(日本エンドトキシン・自然免疫研究会奨励賞受賞講演), 第16回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 (2010.11)
- 宮原美知子, 「日本の食中毒に関わる微生物汚染」, 日本防菌防黴学会・女性研究者の会 第7回学術講演会 (2010.11)
- 鎌田洋一, 「セレウス菌嘔吐毒素(セレウリド):検査上の問題点,試験法改良の試み,細胞毒性メカニズム」, 第15回岩手 Farm to Table フォーラム研究会 (2010.7)
- 鎌田洋一, 「食中毒発生時の調査にかかる微生物検査について」, 平成22年度第4回食品衛生監視員研修会 (2010.12)
- 大西貴弘, 「原因不明食中毒について」, 第37回地方衛生研究所近畿支部細菌部会研究会 (2010.11)
- 最上(西巻)知子, 「医薬品・食品・生活化学物質の安全を守る国立衛研の役割と代謝性疾患治療薬研究」, 東北大学薬学部第5回薬学同窓会学術講演会 (2010.5)

- 穂山 浩, 「未承認遺伝子組換え食品の検査法について」, 平成22年度食品安全行政講習会 (2010.6)
- 穂山 浩, 「食物アレルギーのアレルゲン解析と予防について」, 町田市市民講座 (2010.12)
- 安達玲子, 「アレルギー物質を含む食品の検査法と表示制度の動向について」, 日本水産学会水産利用懇話会平成22年度第2回講演会 (2011.2)
- 安達玲子, 「アレルギー物質を含む食品の表示制度, 検査法について」, 東京都平成22年度第4回食品技術講習会 (2011.3)
- 森川 馨, 「大規模データからの医薬品の安全性評価」, 薬事エキスパート研修第二回 Drug Safety Science へのアプローチ 日本公定書協会 (2011.7)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, 聞くと得する講習会2011高知県工業技術センター (2011.2)
- 畝山智香子, 「トランス脂肪酸の表示を巡って」, 第65回牛乳・乳製品から食と健康を考える会 (2011.2)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, 平成22年度食の安全安心推進フォーラム (2011.1)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, 北海道消費者協会平成22年度消費者行政活性化事業第4回食品表示を学ぶセミナー (2010.11)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 名古屋市平成22年度食品衛生業務に関する講習会 (2010.11)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスクについて」, 平成22年度横浜市南区リスクコミュニケーション推進事業「食」の安全・安心を考える (2010.11)
- 畝山智香子, 「トランス脂肪酸の健康影響等について」, NPO 法人食科協平成22年度会員研修講演会 (2010.6)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える～ゼロリスクという幻想～」, 第46回独立行政法人酒類総合研究所講演会 (2010.5)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える～ゼロリスクという幻想～」, 食品技術士センター定時総会記念講演会 (2010.5)
- 森田 健, 「化学物質の GHS 分類-概要と分類例-」, 安評センター (2010.7)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品の副作用予測におけるゲノム情報の利用」, 北海道臨床開発機構特別講演会 (2010.7)
- 菅野 純, 「ケミカルバイオロジーとしての Percellome Toxicogenomics Project」, 第24回ケミカルバイオロジー研究領域勉強会 (2010.9)
- 菅野 純, 「厚生労働科学研究の取り組み: ナノマテリアル毒性評価、及びトキシコゲノミクスの進捗」, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム (2011.2)
- 平林容子, 「S6 (R1): バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)」, 第22回 ICH 即時報告会 (2010.7)
- 北嶋 聡, 「毒性学研究の最先端」, 山口大学農学部獣医学科特別セミナー (2011.2)
- 能美健彦, 「遺伝毒性の基礎」, 第11回日本トキシコロジー学会生涯教育講演会 (2010.6)
- 本間正充, 「遺伝毒性試験とその科学的リレバンス」, 第11回日本トキシコロジー学会生涯教育講演会 (2010.6)
- 能美健彦, 「変異原性、発がん性」, 第13回日本トキシコロジー学会基礎教育講習会 (2010.8)
- 能美健彦, 「Genotoxicity of chemicals and radiation: Tobacco, radiation and citrus fruit」, コロンビア大学 NIEHS センター・セミナー (2011.3)
- 広瀬明彦, 「はじめに」, 第99回日本病理学会総会 シンポジウム「環境発がん-アスベスト・ナノを中心として-」 (2010.4)
- Hirose, A., “NIHS efforts on nanomaterials health hazard evaluation and Food Safety Commission (FSC) survey report of safety information on nanotechnology application in Japanese food sector”, Workshop on Risk Assessment for Nanotechnology-enabled Food Products in the Food and Environment Research Agency (2010.5)

鎌田栄一, 「化審法改正とその安全性評価について」, 安全性試験受託研究機関協議会年会 (2010.7)

広瀬明彦, 「食品のリスクアセスメントにおける評価指標」, 国際生命科学研究機構 (ILSI Japan) 食品リスク研究部会 (2010.11)

広瀬明彦, 「ベンチマークドーズ法によるヒ素, 水銀, アクリルアミド, フランのリスク評価」, 第8回食品安全フォーラム (2010.11)

広瀬明彦, 「食品の容器包装・器具のリスク評価における TTC」, ILSI Japan 国際シンポジウム リスク評価における TTC の有用性 (2010.12)

平成22年度特別講演会演題

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
西川 喜代孝	同志社大学生命医科学部	Shiga toxin の細胞内輸送制御に基づく新規腸管出血性大腸菌感染症治療薬の確立	平成22年5月7日	機能生化学部
檜橋 敏夫	Department of Molecular Pharmacology and Biological Chemistry, Northwestern University Feinberg School of Medicine	Mechanism of Action of Insecticides: Past, Present and Future	平成22年5月21日	薬理部
岩田 修永	理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白制御研究チーム	A β 代謝を標的としたアルツハイマー病の治療戦略	平成22年6月11日	衛生微生物部
吉倉 廣	国立感染症研究所 元所長	コーデックス基準の側面	〃	代謝生化学部
今井 一洋	武蔵野大学大学院薬科学研究科／武蔵野大学薬学研究所	FD-LC/MS/MS プロテオーム解析法について	平成22年6月21日	薬品部
Dr. Diane J. Burgess	University of Connecticut	The dissolution test of microspheres/nanospheres using the USP 4 technology.	平成22年6月22日	薬品部
一條 秀憲	東京大学大学院薬学系研究科	細胞がストレスを感じる仕組みと疾患	〃	安全情報部
裏出 良博	(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門	眠りとは何か? -睡眠覚醒メカニズムの解明からその応用まで-	平成22年7月8日	生薬部
小川 裕子	帝京平成大学 薬学部 薬学科	ヒト唾液に存在する2種類のエキソソームの性状解析	平成22年8月31日	生物薬品部
渡辺 賢治	慶應義塾大学医学部	個別化医療へのエビデンス創出に向けて	平成22年9月27日	生薬部
戸田 雅子	ドイツポールエルリッヒ研究所	食品アレルギーのモデルマウスの構築	平成22年10月12日	衛生微生物部
河村 葉子	食品添加物部 部長	食品の安全性確保をめざして -国立衛研での38年間-	平成23年3月17日	総務部
西島 正弘	所長	国立感染研での研究と国立衛研で学んだこと	〃	〃

特別研究（厚生労働省）

1. 発生・増殖・情報伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に関する研究（遺細，医療，生活，有機，機能，代謝，薬理，病理，変異，評価）
Evaluation of safety and functional effect of factors or molecules which are concerning development, differentiation and signal transduction

医薬品審査等業務庁費（厚生労働省）

1. 医療用後発医薬品再評価品質規格設定等（溶出試験規格の設定等）（薬品）
Reevaluation of generic prescription drugs by dissolution tests and application of dissolution specifications
2. 生薬製剤の規格整備に係る研究（生薬）
Studies on improvement in standard for crude drug products
3. 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
4. 安全安心次世代医療機器開発の迅速化評価技術開発（医療）
Development of novel evaluation techniques for the accelerated development of next-generation medical devices
5. 次世代医療機器評価指標作成事業（医療）
Development of guidances for the approval process of brand-new medical devices
6. 化粧品成分の分析法に関する研究（生活）
Studies on the analytical methods for cosmetic ingredients
7. 医療用後発医薬品品質確保対策に係る調査（生活）
Survey for quality ascertainment of generic drugs, Chinese herbal drug, quasi drugs and cosmetics
8. 放射性医薬品試験法等に関する海外の状況調査研究（代謝）
Studies for foreign quality standard for radiopharmaceuticals
9. 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査および評価研究（情報）
Studies on the toxicological information and evaluation of chemicals for designation of poisonous and deleterious substances

10. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
11. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究（医安）
Studies on safety of medicinal treatment to nursing women
12. 遺伝子多型探索調査事業（医安）
Examination international study organizations of pharmacogenetics related to severe adverse drug reactions
13. バイオ医薬品の免疫学的副作用の評価技術の開発に関する調査・研究（医安）
Studies on the evaluation methods for immunological adverse reactions by biopharmaceuticals
14. タール色素等毒性試験法に関する調査研究（毒性）
Studies on safety evaluation for artificial colours by using toxicogenomics technology and related basic research
15. 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
16. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発（評価）
Development of quantitative structure activity relationship (QSAR)-based hazard assessment methodologies

食品等試験検査費（厚生労働省）

1. 水道水質検査の精度管理に関する研究（生活）
Research on the quality control in drinking water examination
2. 水質試験検査（水質管理調査・未規制物質基準化検討・水道水質分析に係る外部精度管理調査）（生活）
Standardization of analytical methods for drinking water
3. 放射線照射された食品を対象とした検知法に関する検証（食品）
Verification of the detection methods for the irradiated foods
4. 魚類中に含まれるヒスタミン試験法の開発実施（食品）
Development of analytical methods for histamine in fish
5. 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

6. 食品中の汚染物質の摂取量推定に係る試験検査 (食品)
Studies on the estimation methods of dietary intake of contaminants
7. 清涼飲料水中の化学物質等試験法の妥当性評価に係わる試験検査 (食品)
Studies on the validation of testing methods for the contaminants in beverages
8. 植物性食品に由来する原因不明食中毒病因物質調査事業 (食品)
Studies on the exploration of the cause of food poisoning caused by vegetable foods
9. 加工食品中の残留農薬等に関する分析法開発 (食品)
Development of analytical methods for agricultural chemical residues in processed foods
10. 残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験 (食品)
Development and validation of official analytical methods for the introduction of the positive list system for agricultural chemical residues in foods
11. 食品に含有されるヒドロコルチゾン調査 (食品)
Survey of hydrocortisone content in foods
12. 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
13. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
14. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
15. 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
16. 食品添加物の規格基準の設定に関する試験 (食添)
Establishment of specifications and standards of food additives
17. 未指定添加物等対策 (食添)
Research on unspecified additives
18. 第9版食品添加物公定書の策定に関わる検討 (食添)
Studies for Japan's Specifications and Standards for Food Additives, 9th edition
19. カゼインの成分規格の改良に関する検討 (食添)
Study on improvement of specifications for casein
20. 合成樹脂製器具・容器包装に係る安全性調査・分析 (食添)
Studies on safety for plastic utensils and packages
21. 電子レンジ用及びオーブン用の合成樹脂やゴムなどを用いた調理器具の分析調査 (食添)
Studies on the cookware made of plastic or rubber for microwave or oven use
22. 調理済食品におけるリステリア・モノサイトゲネスに関する調査 (食管)
Research on *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods
23. 食品・添加物等規格基準に関する試験検査 (食管)
Studies on specifications and standards for food and food additives
24. カキノノロウイルス検査法の有用性の検証事業 (食管)
Evaluation of methods to detect norovirus in oysters
25. ノロウイルスの不活化に関する調査事業 (食管)
Studies on inactivation of norovirus
26. 微生物試験法の前処理および実行性に関する調査研究 (食管)
Studies on practical methods of pretreatment for microbial detection tests
27. 食品等の規格基準の設定等に係る試験検査 (衛微)
Studies for establishment of standards and specifications on foods
28. 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
29. かび毒リスクプロファイル作成 (衛微)
Creation of risk profile for mycotoxins
30. 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
31. 水産食品中の腸炎ビブリオに係る試験検査 (衛微)
A study in *Vibrio parahaemolyticus* in seafood
32. 安全性未承認 GM 食品監視対策 (代謝)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
33. 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
34. イチョウ葉エキス中の有害物質の分析 (代謝)
Determination of toxic compounds in Ginkgo biloba extract
35. アシタバ中のフロクマリン類の分析 (代謝)
Determination of furocoumarin derivative in *Angelica keiskei*

36. 食中毒関連情報調査 (情報)
Studies on food poisoning information
37. 輸出国における農薬等の使用状況等調査 (情報)
Studies on the use of pesticides and veterinary drugs in exporting countries
38. 体細胞クローン牛・豚に由来する食品の安全性に関する文献調査 (情報)
Studies on safety evaluation of food from cloned beef and pig
39. 魚類中に含まれるヒスタミンに関する調査 (情報)
Studies on histamine in fish
40. 指定添加物の安全性に関する試験 (毒性)
Toxicity studies of designated food additives
41. トキシコゲノミクス手法を用いた食品添加物の安全性確認に資する研究 (毒性)
Studies on safety evaluation for food additives by using toxicogenomics technology and related basic research
42. 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
43. 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) (セイヨウワサビ抽出物) (病理)
Chronic toxicity and carcinogenicity tests in rats (Horseradish extract)
44. 食品添加物安全性再評価費・90日間投与試験 (ラット) (ブドウ果皮抽出物, 鉄クロロフィリンナトリウム, グレープフルーツ種子抽出物, コンドロイチン硫酸ナトリウム) (病理)
Ninety-days toxicity studies of natural food additives in rat (Grape skin extract, Sodium iron chlorophyllin, Grapefruit seed extract, Sodium chondroitin sulfate)
45. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)
Mutagenicity of food additives

家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)

1. 有害物質含有家庭用品の規制基準に関する試験検査 (生活)
Studies for the control of household products containing harmful substances
2. 家庭用品による健康被害防止に関する試験検査 (生活)
Studies on the prevention of health hazards due to household products
3. 家庭用品からの揮発性有機化合物 (VOC) 放散に関する研究 (生活)

- Studies on the emission of volatile organic compounds from household products
4. 難分解性物質に関するスクリーニング毒性等調査 (評価)
Studies on toxicity screening information data set of persistent chemicals
5. ナノマテリアルに係る毒性試験 (評価)
Toxicity studies on nanomaterials

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. 定量的リスク評価の有効な実践と活用のための数理解析技術の開発に関する研究 (食管)
Study on developing mathematical analysis methods for effective conduct and application of quantitative risk assessment
2. かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発 (衛徴, 代謝, 病理)
Development of the risk assessment methods based on the consideration of generated factor of mycotoxin and mushroom toxin
3. ナノ物質の経口暴露による免疫系への影響評価手法の開発 (代謝, 生活)
Development for the evaluation method of the immune system by oral exposure to nanomaterials
4. 食品中化学物質への胎生～新生期暴露が情緒社会性におよぼす影響評価手法の開発 (薬理)
Development of the risk assessment system for the exposure to the food chemicals during embryonic and neonatal periods
5. グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD 脂肪酸エステルの安全評価に関する研究 (病理)
Toxicological assessments of glycidol fatty acid esters and 3-MCPD fatty acid esters
6. 用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究 (評価)
Studies on application of the benchmark dose approach in the dose-response assessment

消費者政策調査費 (内閣府消費者庁)

1. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化 (代謝)
Standardization and development of detection method for authorized genetically modified foods
2. アレルギー物質を含む食品 (特定原材料に準ずるもの) の検査法確立 (代謝)
Development of detection method to determine

food allergen in processed food

原子力試験研究費 (文部科学省)

1. γ 線照射を利用した高分子分解速度制御型タンパク質放出制御剤の調製法の開発とその評価に関する研究 (薬品)
Preparation of controlled release formulations for proteins by γ -irradiation and evaluation of their functional stability
2. PET 薬剤の固相合成システムの確立と実用化 (有機)
Solid-phase Synthesis of PET Drugs

科学技術振興調整費 (文部科学省)

(生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究)

1. スーパー特区における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究 (生物)
Studies on regulatory issues to promote the Super Special Consortia

(健康研究成果の実用化加速のための研究・開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム)

1. 多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究 (遺細)
Safety assessment study on clinical application of cells derived from pluripotent stem cells
2. iPS 由来再生心筋細胞移植の安全性評価 (遺細)
Safety assessment of iPS cell-derived cardiomyocytes for regenerative medicine
3. 患者別に機能発現する階層構造インプラント (医療)
Multi-scale structured implants functioning for individual patients.

環境保全調査費 (環境省)

1. 国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査 (生活)
Survey of air pollutants at National Auto-exhaust Monitoring Station in Tokyo

環境研究総合推進費 (環境省)

1. 化学物質の複合暴露による健康リスク評価に関する分子毒性学的研究 (毒性)
A molecular toxicology study for the risk assessment of combined exposure to environmental chemicals.

地球環境保全等試験研究費 (環境省)

1. 尿中バイオマーカーを用いた簡便迅速な環境汚染物

質の生体影響評価法の確立に関する研究 (遺細, 生活)

Development of a rapid and simple assay using urinary biomarkers for an evaluation of health effects by environmental pollutants

2. 環境中微量汚染物質による神経系発達への影響評価に関する研究 (生活)

Study of effect on developing nervous system by micropollutant in the environment

3. 水道水源への人用医薬品等による微量化学物質の排出状況および存在状況と制御方法に関する研究 (生活)

Researches on existence of physiologically active substances in the drinking water sources and control by drinking water treatments

4. 藍藻類が生産するミクロシチンのモニタリング手法とその評価に関する研究 (生活)

Research for monitoring and risk assessment of cyanotoxin microcystin

5. 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

6. 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

7. 環境化学物質の生殖細胞に対する遺伝毒性リスク評価法の開発に関する研究 (変異)

Development of a method to evaluate genotoxic risk of environmental chemicals on germ cells

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働省)

1. 第3世代バイオテクノロジー応用食品等の安全性確保とリスクコミュニケーションに関する研究 (所長, 代謝)

Studies on the safety assessment and risk communication of the third generation genetically modified foods

2. 国際協調により公的な試験法を確立するための手順に関する研究 (副所長, 情報, 薬理, 変異, 評価)

Research on procedure for establishment of regulatory test methods

3. トキシコゲノミクスデータベースを活用した毒性メカニズムに基づく医薬品安全性評価に関する研究 (副所長, 毒性)

Toxicological mechanism-based research on the

- evaluation of drug safety utilizing Toxicogenomics database
4. 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究（副所長，薬品，有機，毒性，薬理，変異，評価）
Research for promotion of international harmonization of measures to secure quality, efficacy, and safety of pharmaceuticals
 5. 医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究（薬品）
Studies on implementation of the harmonized pharmaceutical quality system in Japan
 6. GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究（薬品）
Study on the international harmonization of the GMP inspection technique
 7. 医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究（薬品，生物，生薬，有機）
Studies for revision of Japanese Pharmacopoeia corresponding to sophistication and internationalization of pharmaceutical manufacturing and quality control
 8. 後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究（薬品）
Studies on optimization of test conditions in the guideline for bioequivalence studies of generic products
 9. タンパク質、核酸等の高分子医薬製剤の高感度安定性評価技術の確立に関する研究（薬品）
Study on stability evaluation of protein and nucleic acid formulations using high sensitive methods
 10. 国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立（薬品）
Research on Chemotherapy of Tropical Diseases
 11. 再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究（生物，遺細）
Fundamental studies on safety and quality of cellular and tissue-based products
 12. 輸血用血液製剤に対する副作用を生じない病原体不活化技術の開発に関する研究（生物）
Development and standardisation of new technology for safety of blood products
 13. 医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基盤的研究（生物，薬品，遺細）
Studies on quality and safety in pharmaceuticals to promote their reviewing process by international harmonization
 14. 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法及びプリオン除去工程評価に関する研究（生物，衛微）
Study on prion detection method for safety of recombinant protein products
 15. 漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究（生薬）
Studies on safety and equality evaluation of Kampo products, ensuring the quality of crude drugs and their international harmonization
 16. 違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究（生薬，有機）
Studies on analytical methods of non-controlled psychotropic substances/plants and estimation of their harmful effects to the central nervous system
 17. 法規制薬物の分析と鑑別に関する研究（生薬，有機）
Studies on analysis and distinguishing of legislated drugs
 18. 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究（生薬）
Studies for review of risk category of OTC crude drug products
 19. 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究（生薬）
Studies on surveillance, analysis and hazard assessment of illegal drugs
 20. 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究（生薬）
Studies on establishment of integrated information database of medicinal plants using for Kampo medicines
 21. 東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステマティック・レビュー（生薬）
Systematic review of efficacy, safety and cost-effectiveness of traditional east Asian medicine
 22. ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のあり方に関する研究（遺細）
Studies on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed human stem cells
 23. 遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究（遺細）
Study on revision of guideline to promote gene

- therapy clinical research
24. 再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究 (遺細)
Studies on the minimum consensus package of guidelines to facilitate the clinical development of regenerative medicine
 25. 胚性幹細胞 (ES 細胞), 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究 (遺細)
Studies on development of guideline for establishment and distribution of ES cells, iPS cells and somatic stem cells.
 26. 材料/細胞・組織界面特性に着目した医用材料の新規評価方法の開発に関する研究 (医療, 生活)
Development of new evaluation method for biocompatibility of biomaterials focusing on the interface property between material and cells/tissue.
 27. 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究 (生活)
Multi-route exposure assessment of chemicals in household products
 28. ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究 (生活)
Studies on the evaluation methods related to safety and quality of cosmetics and quasi drugs added nanomaterials
 29. 医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究 (生活)
Studies on guideline for environmental risk assessment of pharmaceuticals
 30. 化粧品及び医薬部外品中の不純物濃度の実態調査に関する研究 (生活)
Survey of traces levels in cosmetic products and quasi drugs in Japanese market
 31. 異臭被害原因物質の同定・評価及び浄水処理工程における挙動並びに低減化に関する研究 (生活)
Identification and evaluation of the original compounds of tap water off-flavor damage and research on the reduction technique on water purification process
 32. 家庭用品から放散される揮発性有機化合物の気道刺激性及び感作性を指標とするリスク評価 (生活)
Risk assessment of the volatile organic compounds emitted from household products, based on bronchial irritation and sensitization test
 33. ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の構造活性相関に基づく毒性評価システムに関する研究 (生活)
Evaluation of toxicity caused by steroid hormone receptor binding chemicals from structure-activity relationship
 34. カーボンナノマテリアルによる肺障害と発がん作用の中期評価法とその作用の分子機序解析法の開発に関する研究 (生活)
Development of medium-term assay systems to determine the carcinogenicity and toxic effects of carbon nanomaterials in the lung
 35. 水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究 (生活, 評価)
Comprehensive research on the risk evaluation and management of drinking water quality
 36. 検査におけるサンプリング計画並びに手順のハーモナイゼーションに関する研究 (食品)
Study on the harmonization of sampling plans and procedures in inspection.
 37. 食品中残留農薬等のスクリーニング分析法の開発に関する研究 (食品)
Studies on the development of screening analytical methods for agricultural chemical residues in foods
 38. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 (食品)
Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use
 39. 食品の規格基準に係わる測定値に伴う不確かさに関する研究 (食品, 衛微)
Studies on the uncertainty of analytical measurement concerning standards of foods
 40. 既存添加物の有効性と品質を確保するための規格試験法の開発 (食添, 生活)
Development of evaluation methods for efficacy and quality of natural food additives in Japan
 41. 食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究 (食添, 変異)
Studies on improvement of the specifications of food additives and on situation of use
 42. 食品用器具・容器包装及び乳幼児用玩具の安全性向上に関する研究 (食添)
Studies on the improvement of safety for food contact utensils and packages and baby toys
 43. NMR を用いた食品中の食品添加物分析法の開発に関する研究 (食添)

- Development of analytical methods for food additives in foods using quantitative NMR
44. 食品における衛生管理手法及びその精度管理に関する研究 (食管, 衛微)
Studies on control methods and these precision management for foodborne pathogens
45. 輸入食品の食中毒菌モニタリングプラン策定手法に関する研究 (食管)
Study for construction of monitoring plan for food borne pathogens in imported foods
46. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理・機序の解明, および代替法の開発に関する研究 (食管)
Studies on the mechanism of mouse bioassay for diarrheal shellfish poisoning toxins and the development of alternative methods
47. 冷凍食品の安全性確保のための微生物規格基準設定に関する研究 (食管)
Study on the setting of microbiological criteria for safety of frozen foods
48. 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究 (食管)
Studies on risk management for pathogenic viruses in foods
49. A型肝炎発生報告増加に対する食品衛生上の原因究明と予防対策 (食管)
Studies on food safety regarding the hepatitis A outbreak in 2010
50. 薬剤耐性食中毒菌に係わる解析技術の開発及びサーベイランスシステムの高度化に関する研究 (食管)
Development of evaluation methods for antimicrobial resistance of food-borne bacteria and advancement of the surveillance system
51. 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究 (食管, 情報)
Study for improving foodborne disease investigation methods
52. 食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究 (食管)
Study for the establishment and the evaluation of feasibility of measures in food defence
53. 食鳥・食肉処理工程等におけるリスク管理に関する研究 (食管)
Studies on risk management for meat and poultry processing
54. 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究 (衛微, 食管)
Study on detection methods for toxin-producing food borne pathogens or toxin in food
55. 清涼飲料水中の汚染原因物質に関する研究 (衛微)
Study on microbial contamination in soft drinks
56. かび毒の毒性評価およびデトキシケーションに関する研究 (衛微)
Studies on toxicity evaluation and detoxification of mycotoxins
57. 食品中の有害衛生微生物を対象としたライブラリーシステム等の構築 (衛微)
Establishment of library system for pathogenic microorganism in food
58. 生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒に対する食品衛生上の予防対策 (衛微)
Prevention study on unknown food-borne disease associated with raw fish and meat
59. 食品汚染カビ毒の実態調査ならびに生体毒性影響に関する研究 (衛微)
Study on toxicity effects and surveillance of mycotoxins contaminated in food
60. 医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究 (有機, 薬品)
Assurance and continual improvement of pharmaceuticals quality from manufacturing development to post-marketing stages
61. コンピュータシミュレーションによる化学物質の有害性予測の迅速化・高度化に関する研究 (有機)
Studies on the improvement of the chemical risk-assessment using computer simulation
62. 腸管出血性大腸菌汚染食品中の毒素プロファイリングに即応した実践的集団感染制圧システムの構築 (機能)
Establishment of a novel system that effectively controls an outbreak of food-born enterohemorrhagic E.coli infections based on its toxin-producing profile
63. 食品衛生法における遺伝子組換え食品等の表示のあり方に関する研究 (代謝)
Study on the method for detecting GM food according to Food Sanitary law
64. 医薬品添加物等の安全確保に関する研究 (代謝, 薬品)
Study on safety evaluation of drug additives
65. 非食用モダンバイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止のための検知法開発に関する研究 (代謝, 食管)
Study on the development of detection method for the prevention of contamination of inedible genetically modified organisms in foods

66. 食物アレルギーの発症要因の解明および耐性化に関する研究 (代謝)
Study on analysis of onset factor and tolerance of food allergy
67. 科学的知見に基づく食物アレルギー患者の安全管理と QOL 向上に関する研究 (代謝)
Study on safety and QOL of food allergy patients based on the scientific information
68. 食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 (代謝, 情報)
Studies on risk management for natural toxins in foods
69. 有害作用標的性に基づいた発達期の化学物質暴露影響評価手法の確立に関する研究 (代謝, センター長, 病理)
Development for the risk assessment methods to evaluate developmental toxicity in rodents
70. 化学物質管理における世界戦略へ対応するための法規制等基盤整備に関する調査研究 (情報)
Research on infrastructure development in regulations for international strategy on chemical management
71. 食品衛生監視員による食品衛生監視手法の高度化に関する研究 (情報)
Studies on sophisticated inspection method for food sanitation inspectors.
72. 医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究 (医安)
Research on inter-individual differences in adverse drug reactions
73. 日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究 (医安)
Global clinical pharmacokinetics study for the ethnic difference in East Asian countries
74. いわゆる「健康食品」と医薬品との併用に関わる安全性評価に関する研究 (医安)
Safety evaluation of the interaction between drugs and “healthy diets”
75. 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究 (センター長, 病理)
Development of short-term comprehensive assays for genotoxicity and carcinogenicity of food additives
76. 小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究 (センター長, 病理)
Test guideline for non-clinical studies using infantile /juvenile animals and guidance for “first in human” dose selection in clinical studies
77. 化学物質の経気道暴露による毒性評価手法の開発, 定量化, 高精度化に関する研究 (毒性)
Studies on the development and improvement of inhalation toxicity methods
78. 化学物質の有害性評価手法の迅速化, 高度化に関する研究 - 網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為にインフォマティクス技術開発 - (毒性)
Basic studies for the improvement of the chemical risk-assessment in speed and intelligence-maintaining and expanding of the comprehensive and quantitative Toxicogenomics database, and information-technological approach for the toxicity-prediction-assessment system-
79. 生体内埋設型医療機器の素材に係わる生物学的な安全性評価に関する研究 - 発がん性を主体とした再評価と国際調和 - (毒性)
Studies on risk assessment for biomaterials of surgical implants-Reevaluation of tumorigenicity and international harmonization-
80. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究 (毒性, 病理)
Research on procedure for establishment of regulatory test methods
Comprehensive research on human health risk assessment methodology of nanomaterials
81. 化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究 - 特に遅発性影響の評価系のメカニズム解明による確立 - (毒性)
Establishment of the evaluation system for the delayed neurobehavioral effects of chemicals
82. 男児外陰部異常性および生殖機能障害と化学物質: 個体感受性と暴露量に関するゲノム疫学研究 (毒性)
Chemical exposure and male external genitalia anomalies and reproductive dysfunction: Genome-epidemiologic study concerning individual receptivity and exposure levels
83. ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究 (薬理)
Research on the application potentiality of human-derived stem cell for safety pharmacology
84. 個体の成長期における神経系および肝臓系細胞の機

能解析による化学物質の健康影響評価法に関する研究 (薬理, 医療)

Studies on evaluation methods for health effects of chemicals on developing individuals by functional analyses of neuronal and hepatic cells.

85. 難治性てんかん患者由来 iPS 細胞を用いた新規創薬基盤の構築 (薬理)

Establishment of drug discovery technology using iPS derived from patients with intractable epilepsy

86. 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究 (病理, センター長)

Studies on combined toxicity of chemicals in foods

87. 化学物質の臨界期曝露が神経内分泌・生殖機能へ及ぼす遅発型影響の機序解明と指標の確立に関する研究 (病理)

Mechanistic studies and development of markers for the delayed effects on neuroendocrine and reproductive function induced by chemical exposure during critical window

88. 食品中成分から生成されるアクリルアミドのリスク管理対策に関する研究 (病理, 変異)

Studies on risk management of acrylamide in foods.

89. 畜産食品における動物用医薬品等の安全性確保に関する研究 (病理)

Studies on evaluating the effectiveness, ensuring the safety of veterinary drug

90. 化学物質リスク評価における (定量的) 構造活性相関 ((Q) SAR) およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究 (変異, 医療, 情報, 病理, 評価)

A study for the practical use of (Q) SAR and category approach on evaluation of chemical risk

91. 食品添加物等における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究 (変異)

Studies on evaluation of genotoxic carcinogens in food additives and others

92. ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究 (評価, 生活, 機能, 毒性, 薬理, 変異)

Researches on development of comprehensive methods for the health risk evaluation and on integration of fundamental toxicological information for manufactured nanomaterials

がん研究助成金 (厚生労働省)

1. 個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究 (病理, 変異)

Basic research on prediction and prevention of

cancer with whole animals

政策創薬総合研究事業 (ヒューマンサイエンス振興財団)

1. 医薬品製剤及び製造工程の科学的開発戦略を実現させるための製剤評価及び製造工程評価法の開発研究 (薬品)

Development of evaluation methods for drug formulation and manufacturing process toward a scientific developmental strategy of drug formulation and manufacturing

2. 抗体医薬品の製造方法、品質特性解析法及び試験法の開発 (生物)

Study on chemistry, manufacturing and control of monoclonal antibody products

3. 天然物医薬品の評価手法と標準化に関する研究 (生薬, 生物)

Studies on evaluation methods and standardization of natural medicines

4. 病原微生物の抗原性タンパク質抗体を用いた新規検査薬の開発とその医療・公衆衛生への応用研究 (衛微)

Development of a new detection system for microbiological pathogen by the use of anti-pathogenical protein antibodies

5. 新規ステロール制御の代謝改善による次世代の動脈硬化予防治療薬の開発に関する基礎研究 (機能)

Studies on the sterol-mediated regulation of atherosclerosis and metabolic diseases for the development of novel drugs

6. 免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発 (代謝)

Development of the method for search of drugs based on immuno-modulatory effect and for safety evaluation

7. 医薬品開発のための副作用予測法・評価法の開発 (医安)

Development of prediction and evaluation methods for drug adverse reactions toward drug

8. 創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究 (薬理)

Development of the stable and reproducible cellular level testing system for the evaluation of drug transport and metabolism in liver

9. 国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立 (薬理)

Establishment of a system for subdivisions on normal human cells in Japan

10. 統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究 (変異, 病理)

Construction of safety evaluation methodology by means of integrated toxicity tests

科学研究費補助金 (文部科学省)

(若手研究 B)

1. 誘電泳動法による高機能性製剤の評価技術の開発 (薬品)

Studies on evaluating quality of highly-functional pharmaceuticals using dielectrophoresis

2. Fc ドメイン含有タンパク質の生体内分布・分解と半減期に関する研究 (生物)

Studies on the biodistribution, biodegradation and half-lives of Fc domain-containing proteins

3. 間葉系幹細胞の糖鎖を指標とした同等性・同質性評価法の開発 (生物)

Development of evaluation methods for comparability of mesenchymal stem cells based on glycans

4. ヒト早期老化症状を呈する klotho 欠損動物を用いた和漢薬の老化に対する研究 (生薬)

Anti-aging effects of Kampo medicines using klotho KO mouse

5. ジアシルグリセロールキナーゼ η による細胞増殖制御機構の解明 (遺細)

Elucidation of the mechanism by which diacylglycerol kinase eta regulates cell growth

6. 信頼性の高い手術支援システム構築に向けた外科医の技量評価に関する人間工学的研究 (医療)

Development of a surgical navigation system utilizing ergonomic evaluation

7. 大気環境刺激による皮膚脂質の酸化修飾とその防御のための食品応用 (生活)

Application of food for protection of oxidative derivative of skin lipids by atmospheric stimulant

8. *Campylobacter jejuni* の鶏腸管定着に関わる分子基盤の解明 (食管)

Study on the molecular basis behind the *campylobacter jejuni* colonization in chicken intestine

9. TLR シグナル抑制分子群の機能解析および敗血症治療薬への応用に関する研究 (衛微)

Characterization and application for sepsis drug of novel inhibitors of TLR

10. ハイブリッド手法による機能性プロリンの創製とその利用 (有機)

Synthesis of proline analogues by hybrid methods and their applications

11. がん細胞に対して選択的にマクロファージ誘導作用を持つ新規がん治療薬の開発 (有機)

Development of new cancer therapeutic agents targeting a selective induction of macrophage for cancer cell

12. HDL 形成タンパク質 ABCA1 の新しい活性制御機構の解析 (機能)

A novel mechanism for the regulation of ABCA1 activity associated with HDL production

13. グリア型グルタミン酸トランスポーター新規調節機構の解明 (薬理)

Studies on the new mechanisms for the regulation of the glial L-glutamate transporters

14. NADPH 酸化酵素による脂肪分化機構と生活習慣病への応用 (薬理)

Signal transduction pathways regulating adipocyte differentiation and therapeutic strategy for metabolic syndrome

15. 紫外線誘発 DNA 損傷 6-4 光産物の哺乳類細胞における損傷乗り越え複製機構の解明 (薬理)

Analysis of the molecular mechanisms of translesion synthesis against UV-induced DNA damages in mammalian cells

16. 齧歯類モデルを用いたヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌の化学予防法の検討 (病理)

Investigation of gastric cancer chemoprevention after *Helicobacter pylori* eradication using rodent models

17. DNA トポイソメラーゼ I と DNA 修復のクロストークの網羅的解析 (変異)

Comprehensive analysis of DNA topoisomerase I and repair of TopI-associated DNA lesions

18. DNA 付加体 1 分子による遺伝子変異解析系の構築と閾値の存在の検証 (変異)

Development of a novel gene mutation analysis induced by a single DNA adduct in the genome of human TK6 cells

科学研究費補助金 (日本学術振興会)

(基盤 S)

1. 食品リスク認知とリスクコミュニケーション、食農倫理とプロフェッショナルの確立 (食管)

Risk perception, risk communication and establishing ethics and profession in agriculture for food safety

2. 性差のエピゲノム解析 (毒性)

Analysis of sex-dependent epigenome

(基盤 A)

1. 生合成系の融合による分子多様性の拡大 (生薬)
Diversification of molecular structures by merger of biosynthetic pathways
2. アクチンによるシナプス機能制御とその高次脳機能における役割 (薬理)
Actin-dependent regulation of synaptic function and its contribution to higher brain function
3. DNA ポリメラーゼζ (ゼータ) の遺伝的改変による遺伝毒性閾値形成機構に関する研究 (変異)
Studies on mechanisms of genotoxic thresholds by genetic modifications of DNA polymerase zeta

(基盤 B)

1. タイにおけるカビ毒分解酵素の探索と家畜カビ毒疾病防除に関する研究 (衛微)
Surveillance of mycotoxin degraded enzymes in Thailand and study on prevention of mycotoxicosis
2. フェノール性抗酸化剤をテンプレートとした生活習慣病の予防および治療薬の開発 (有機)
Studies on natural antioxidant derivatives with enhanced radical-scavenging and reduced prooxidant activities
3. 免疫、神経クロストークの分子イメージングと医療への展開 (代謝)
Studies on the development of molecular imaging based on crosstalk between immune and nerve-system and application for medicine
4. 都市大気中の浮遊粒子成分が動物体内で示す変異原性と次世代影響の評価 (変異)
Evaluation of somatic mutations and genotoxicity induced by suspended particulate matter (SPM) in urban air in whole animals

(基盤 C)

1. Fc 受容体との相互作用に着目した TNF 阻害抗体医薬の生物学的特性に関する研究 (生物)
Fc receptor-related biological properties of anti-TNF antibody pharmaceuticals
2. グライコミクス技術による腫瘍関連糖タンパク質の探索と腫瘍マーカーへの応用 (生物)
Glycomic approaches for the identification of tumor-associated glycoproteins as potential tumor markers
3. 大血管ナビゲーションを駆使した術者のイメージング能力向上に寄与する革新的治療戦略 (医療)
Development of an innovative treatment by using a navigation system for aortic vascular surgery
4. 室内環境中のカルボニル化合物による TRP イオン

チャンネルの活性化に関する研究 (生活)

- Study on the activation of TRP ion channels by carbonyl compounds in residential environment
5. 多環芳香族炭化水素類の塩素置換体による健康影響リスク評価に関する研究 (生活)
Study on health risk assessment of Chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons
 6. qNMR 多変量解析を用いた水環境中の有害化合物のモニタリング技術の開発 (生活)
Development of monitoring technique using qNMR multivariate analysis for hazardous compounds in water
 7. 有機スズの発達神経毒性に関する研究：遺伝子発現とタンパク発現、行動学からの解析 (衛微)
Studies on developing neurotoxicity of tributyltin
 8. GPI アンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質発現解析のプリオン病診断への応用 (衛微)
Contribution of a GPI-anchorless splice variant of the prion protein to the occurrence of prion disease
 9. 人工ペプチドによる核内レセプターアンタゴニスト創製 (有機)
Design of a stabilized short helical peptide and its application
 10. 薬物結合性血漿蛋白の遺伝子型による抗がん剤応答性予測 (機能, 薬品, 医安)
Association of genotypes of drug-binding protein with anticancer drug response
 11. 核内受容体 LXR 選択的モジュレーターによる特異的 HDL 上昇の分子機構 (機能)
Molecular basis for specific HDL elevation by a selective LXR modulator
 12. 特異な脂肪酸による神経細胞のプログラム細胞死に関する研究 (代謝)
Studies on programmed cell death induced by conjugated fatty acids in neuronal cells
 13. マウス粘膜免疫成立メカニズム解析と環境アレルゲンの減感作への応用 (代謝)
Studies for the mechanism of the mucosal immunity of mice and the application for desensitization of environmental allergens
 14. 薬物代謝酵素 CYP 2C9 遺伝子多型の構造-活性相関に関する研究 (医安)
Structure-activity relationship studies of CYP2C9 genetic variants
 15. 造血幹・前駆細胞特異的シグナルによる AhR を介したベンゼンの造血毒性誘発機構 (センター)
Mechanism of hematopoietic stem-cell-specific

toxicity induced by benzene exposure, mediated through aryl hydrocarbon receptors

16. 各々のマイクロアレイによるエクソン毎の遺伝子発現データの絶対定量化技術の開発 (毒性)

Establishment of a method to measure absolute expression levels of all exons using microarrays

17. 生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した活性酸素障害発現機構 (毒性)

Mechanism of functional impairment of the hematopoietic stem cell niches by oxidative stress in the site of xenobiotic interrelationship

18. マウス体節パターン形成における Notch リガンド Dll1, Dll3 の機能的差異 (毒性)

Functional differences between Notch ligands Dll1 and Dll3 in mouse somite pattern formation

19. サリドマイドに感受性を示すマウス胚内の遺伝子を標的としたアザラシ肢症発症の種差 (毒性)

Molecular mechanisms of species differences of the thalidomide-induced phocomelia by targeting thalidomide-responsive transcriptome in mouse embryo

(二国間交流事業)

1. HepaRG 細胞を用いたヒト肝前駆細胞の分化・脱分化切替の分子ネットワークの解明 (薬理)

Identification of molecular networks governing human hepatic progenitor cells differentiation and hepatocytes transdifferentiation using HepaRG cell line

(挑戦的萌芽研究)

1. 培養細胞とキメラ分子を用いたタンパク質のアトグラム検出システムの開発に関する研究 (代謝)

Development of the attogram detection of proteins using cultured cell lines and chimeric molecules

2. アブラナ科野菜の発がん抑制作用を得るための摂取目標量と個人差のヒト尿を用いた測定 (センター長, 病理)

Individual difference in human urine on sufficient intake of cruciferous vegetables for cancer chemoprevention

(研究成果公開促進)

1. 生理活性脂質データベース LipidBank (所長)

Lipid Bank: data base of bioactive lipids

保健医療分野における基礎研究推進事業 ((独) 医薬基盤研究所)

1. 抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究 (薬品,

生物, 遺細)

Study on new technology and strategy for the rational development of biotechnology-derived products such as monoclonal antibody products

2. 創薬標的候補探索のためのメタボローム情報 (疎水性物質及び NMR による) の網羅的解析とデータベース構築 (医安, 薬品, 医療, 有機, 機能, 薬理)
Disease metabolome project

3. ユビキチンリガーゼ CHIP プロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳癌治療法の開発 (薬理)
Epigenetic regulation of CHIP ubiquitin ligase as a new target for breast cancer therapy

4. ヒト iPS 細胞由来モデル細胞 (肝・神経・心筋) の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築 (薬理)

Establishment of drug toxicity testing system using hepatocytes and neurons from human iPS cells

(独) 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

(公財) 倉田記念日立科学技術財団研究助成金

1. ノンセコステロイド型ビタミン D 受容体リガンドの創製 (有機)

Design and synthesis of non-secosteroidal vitamin D receptor ligand

(公財) アステラス病態代謝研究会研究助成金

1. 病原性タンパク質の特異的分解に基づく創薬科学研究 (機能)

Drug discovery research based on specific degradation of pathogenic proteins

(財) 喫煙科学研究財団研究助成金

1. 癌幹細胞の増殖と分化に対する喫煙の影響 (薬理)

Effect of Smoking on Growth and Differentiation of Cancer Stem Cells

(財) 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

(財) テルモ科学技術振興財団一般研究助成金

1. 病原性タンパク質を分解するプロテインノックダウン法の開発 (機能)

Development of a protein knockdown method that specifically degrades pathogenic proteins

(財) 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. 生薬等の成分含量測定法に用いる日本薬局方試薬への定量 NMR の応用に関する研究 (生薬, 生活)

Quantitative NMR study applied to chemical reagents used as reference standards for quantification analysis of crude drugs and related drugs in the Japanese Pharmacopoeia

(財) 薬学研究奨励財団研究助成金

1. 遺伝子及び成分化学的知見に基づく生薬, 普耆 (シソ) の包括的品質評価法の開発 (生薬)

Development of the comprehensive quality evaluation method for Hedysarii radix based on the genetic and chemical analyses

日本動物実験代替法学会研究助成金

1. 樹状細胞を含む3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚感作性試験代替法 (生活)

Development of in vitro alternative method of skin sensitization test using three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

1. 高機能性製剤の品質確保と評価に関する研究 (薬品)

Studies on ensuring and evaluating quality of highly-functional pharmaceuticals

2. 医薬品の安全性に関する情報の収集, 解析, 評価および提供に関する研究 (情報)

Studies on drug safety information: research, analysis, assessment and dissemination

3. 大規模副作用症例データベースの解析に関する研究 (情報)

Studies on the analysis of large-scale adverse reaction database

4. 食品の安全性に関する情報の収集, 解析, 評価および提供に関する研究 (情報)

Studies on food safety information: research, analysis, assessment and dissemination

5. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する研究 (情報)

Studies on information-based chemical safety with international collaboration

6. 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 (情報)

Studies on knowledge platform to support countermeasure against emergent chemical safety hazards

7. ヒト iPS 細胞を用いた新規 in vitro 毒性評価系の構築 (薬理)

Development of a novel drug toxicity testing system using human iPS cells

8. 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究 (病理)

Studies on mechanisms and evaluation methods for ovarian toxicity using animal models

9. 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究 (病理)

Studies on involvement of oxidative stress in carcinogenesis process

10. 胎児期・新生児期化学物質曝露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究 (病理)

Studies on establishment of new methodology for detection of chemical induced adverse effects on offspring exposed during perinatal period

11. 発達期における腎毒性評価系の確立に関する研究 (病理)

Establishment of evaluation systems on kidney toxicity during developmental period

注: アンダーラインは研究代表者・主任研究者が所属する部を示す

部名略称

薬品部……………薬品
 生物薬品部……………生物
 生薬部……………生薬
 遺伝子細胞医薬部……………遺伝
 医療機器部……………医療
 生活衛生化学部……………生活
 食品部……………食品
 食品添加物部……………食添
 食品衛生管理部……………食管
 有機化学部……………有機
 機能生化学部……………機能

代謝生化学部……………代謝
衛生微生物部……………衛微
安全情報部……………情報
医薬安全科学部……………医安
安全センター長……………センター長
毒性部……………毒性
薬理部……………薬理
病理部……………病理
変異遺伝部……………変異
総合評価研究室……………評価

平成22年度行政試験等の処理状況

区 分	依頼事項	処理件数
行政試験・検査 (※1)		
医薬品・医療機器関係	後発医薬品品質確保対策事業	307
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	197
	登録試験検査機関精度管理等適正化推進事業	140
	日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案作成事業	38
	ナノメディシンの品質確保に関する研究	20
	違法ドラッグ買上調査における成分分析	5,456
	第1回輸入インド産あへんのモルヒネ含有率試験	62
	第2回輸入インド産あへんのモルヒネ含有率試験	48
	健康食品買上調査における成分分析	3,424
	国内産あへんのモルヒネ含有率試験	10
	生薬製剤の規格整備に係る研究	864
	電子タバコの成分分析調査	83
	次世代医療機器評価指標作成事業	4
	JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業	335
	コンタクトレンズの分析調査	631
	水質試験検査	1,233
	国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査	12,045
	化学物質に係る調査等	2,910
	化粧品成分の分析法に関する研究	24
食品関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	69,968
	植物性食品に由来する原因不明食中毒病因物質調査事業	27
	未指定添加物等対策等	1,087
	カビ毒同時試験法開発事業	100
	カキノロウイルス検査法の有用性の検証事業	50
	ノロウイルスの不活化に関する調査事業	50
	長期監視事業等	60
	生食用生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒病因物質調査事業	50
	食中毒菌分離株の血清型及び保管に関する調査事業	228
センター関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	73
	化学物質に係る調査等	22
	ナノマテリアルに係る毒性試験	5
	タール色素等毒性試験法に関する調査研究	1
行政依頼試験・検査 (※2)		
医薬品・医療機器関係	化粧品及び医薬部外品の試験検査	29
	医薬部外品原料の試験検査	5
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	133
	指定薬物配布	31
	鑑識用麻薬標品配布	34

①※1 行政試験・検査：厚生労働省及び他省庁から依頼され、庁費として入った試験検査費により行う業務

②※2 行政依頼試験・検査：厚労省及び他省庁から依頼され、当所の「医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等」の予算により行う業務。

平成23年度衛研報告第129号 人名索引

A

Abe, Yutaka	(阿部 裕)	237, 314, 343
Adachi, Reiko	(安達玲子)	261, 262, 265, 299, 301, 308, 315, 360, 361, 362, 363, 405, 410
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	273, 274, 316, 368, 369
Akagi, Junichi	(赤木純一)	373
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	235, 313, 403
Akiyama, Hiroshi	(穉山 浩)	100, 162, 215, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 293, 299, 300, 306, 308, 315, 359, 360, 361, 362, 363, 398, 400, 405, 410
Amanuma, Hiroshi	(天沼 宏)	301, 364
Amanuma, Kimiko	(天沼喜美子)	301, 364
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	364
Asakura, Hiroshi	(朝倉 宏)	239, 314, 344
Aso, Yukio	(阿曾幸男)	210, 308, 320, 392, 396, 397, 399
Atsuki, Haruka	(吾月 遥)	328, 329
Azuma, Yuichiro	(東 雄一郎)	111, 309, 316, 365

C

Chiba, Kotaro	(千葉弘太郎)	339
Cho, Young-Man	(曹 永晩)	278, 317, 374, 376, 377, 378
Chung, Mi Hwa	(鄭 美和)	324, 407
Cui, Hongyan	(崔 紅艷)	257, 359

D

Degawa, Keiichiro	(出川恵一郎)	
Demizu, Yosuke	(出水庸介)	253, 254, 355, 356, 357, 358

E

Ekawa, Tomoya	(江川智哉)	314
---------------	--------	-----

F

Fujieda, Tomomi	(藤枝智美)	370, 371
Fukuhara, Kiyoshi	(福原 潔)	212, 252, 277, 327, 352, 353, 354, 355, 396, 398,

399

Fukushima, Kumiko	(福島久美子)	315, 316, 365, 381
Fukushima-Uesaka, Hiromi	(福島 (上坂) 浩美)	266, 320, 359, 366
Furukawa, Yoko	(古川容子)	226, 266, 333, 334, 335, 336, 337, 338
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	100, 313
Furuta, Birei	(古田美玲)	221, 327

G

Goda, Yukihiro	(合田幸広)	146, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 237, 292, 308, 310, 311, 324, 325, 326, 327, 336, 352, 356, 357, 371, 386, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 407
Gruz, Petr	(ピーター・グルーズ)	286, 287, 379, 380, 382, 406

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	105, 129, 359
Haishima, Yuji	(藪島由二)	224, 231, 311, 330, 331, 396, 397, 399, 400, 401
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	216, 292, 308, 324, 326, 386, 396, 398, 399, 400, 401, 407
Harakawa, Noriko	(原川則子)	267, 366
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	61, 247, 248, 249, 250, 251, 298, 314, 315, 348, 349, 351, 397, 404
Harazono, Akira	(原園 景)	212, 310, 322, 323, 399
Hasegawa, Chie	(長谷川千恵)	311, 330
Hasegawa, Tetsuya	(長谷川哲也)	328
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	212, 239, 292, 310, 322, 323, 344, 386, 399
Hasuko, Masayuki	(蓮子雅之)	380, 381
Hayashi, Seigo	(林 清吾)	376, 377, 378, 379
Hibi, Daisuke	(日比大介)	280, 281, 314, 374, 375, 376, 377, 378
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	272, 273, 303, 309, 369, 370, 391, 397, 400, 410
Hirahara, Yoshichika	(平原嘉親)	237, 313, 314, 343, 397, 403

Hirata, Naoya	(平田尚也)	275, 371
Hirata-Koizumi, Mutsuko	(平田睦子)	288, 290, 307, 317, 383, 384
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	68, 199, 257, 286, 288, 289, 290, 293, 306, 307, 309, 317, 334, 335, 337, 338, 374, 379, 383, 384, 385, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 410, 411
Hiyama, Yukio	(檜山行雄)	211, 291, 308, 321, 385, 396, 397, 398, 399, 402, 406, 407
Hoji, Maki	(北條麻紀)	372, 373
Honma, Masamitsu	(本間正充)	68, 284, 285, 286, 287, 288, 307, 365, 379, 380, 381, 382, 383, 392, 393, 396, 397, 399, 400, 410
Hori, Tamaki	(堀 環)	371
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	285, 286, 379, 380, 381
Hosoe, Junko	(細江潤子)	214, 325, 326
Hotate, Hitomi	(保立仁美)	319
Huang, Xiaoyu	(黄 笑宇)	322, 323
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	292, 310, 323, 324, 399, 402
I		
Igarashi, Katsuhide	(五十嵐勝秀)	273, 274, 277, 368, 369, 370
Igimi, Shizunobu	(五十君静信)	238, 239, 295, 296, 308, 314, 344, 388, 396, 397, 398, 400, 403, 404, 408
Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	93, 228, 275, 311, 312, 329, 333, 334, 335, 336, 337, 339, 397, 399, 400
Inoue, Kaoru	(井上 薫)	277, 278, 293, 306, 311, 317, 330, 336, 374, 375, 376, 377, 378, 379
Inoue, Tomoki	(井上知紀)	277, 281, 309, 372, 374, 375, 376, 377, 382
Irie, Kaoru	(入江かをる)	377, 378
Irikura, Daisuke	(入倉大祐)	350, 351
Isama, Kazuo	(伊佐間和郎)	224, 225, 230, 231, 311, 312, 330, 334, 335, 336, 337, 339, 374, 396, 399
Ishida, Seiichi	(石田誠一)	371, 396
Ishii, Rika	(石井利華)	312, 313, 340, 341

Ishii, Yuji	(石井雄二)	277, 280, 281, 282, 293, 306, 314, 374, 375, 376, 377, 378
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	266, 292, 308, 310, 322, 323, 324, 386, 396, 399, 402
Ishikawa, Itaru	(石川 格)	225, 226, 311, 331, 397
Ishikura, Keiko	(石倉恵子)	321
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	235, 236, 313, 342
Ito, Yusai	(伊藤裕才)	236, 244, 313, 343
Itoh, Satsuki	(伊藤さつき)	212, 292, 322, 323
Izutsu, Ken-ichi	(伊豆津健一)	209, 291, 310, 319, 320, 398, 399

J

Jin, Meilan	(金 美蘭)	278, 280, 283, 374, 375, 376, 377, 378
Jinno, Hideto	(神野透人)	76, 86, 226, 227, 228, 311, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 399

K

Kadoma, Kazune	(門間和音)	370
Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	215, 216, 310, 324, 326
Kamata, Eiichi	(鎌田栄一)	290, 307, 317, 383, 396, 397, 399, 411
Kamata, Yoichi	(鎌田洋一)	243, 246, 247, 249, 250, 298, 314, 315, 347, 349, 350, 351, 388, 396, 397, 404, 409
Kamoshita, Nagisa	(鴨下 渚)	380, 381
Kanayasu-Toyoda, Toshie	(豊田淑江)	221, 323, 324, 327, 330, 347, 348
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	275, 371
Kaniwa, Masaaki	(鹿庭正昭)	396, 399, 400
Kaniwa, Nahoko	(鹿庭なほ子)	111, 257, 266, 267, 268, 303, 316, 359, 365, 366, 396, 397, 399
Kanno, Jun	(菅野 純)	182, 273, 274, 277, 286, 289, 293, 303, 304, 306, 316, 317, 334, 368, 369, 370, 390, 396, 397, 398, 399, 400, 405, 410
Kanno, Shinji	(菅野慎二)	349
Kasuga, Fumiko	(春日文子)	240, 296, 314, 344, 364, 388, 389, 397, 398, 399,

		400, 404, 408, 409			372, 373, 391, 392, 396, 399, 400
Katafuchi, Atsushi	(片渕 淳)	286, 306, 379, 382		Kondo, Kazunari	(近藤一成) 262, 315, 360, 362, 405
Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	312, 341		Konishi, Yoshikio	(小西良子) 61, 165, 206, 243, 244, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 260, 293, 297, 298, 306, 308, 314, 315, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 374, 375, 377, 388, 396, 397, 398, 399, 400, 404, 409
Kato, Reiko	(加藤玲子)	311, 330, 331, 387, 397, 400		Koyama, Naoki	(小山直己) 286
Katori, Noriko	(香取典子)	210, 266, 267, 310, 320, 321, 366, 396, 397, 398, 399, 402		Kubo, Takashi	(久保 崇) 371
Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	230, 231, 232, 311, 312, 330, 331, 334, 335, 336, 337, 339		Kubota, Hiroki	(久保田浩樹) 100, 313, 342, 403
Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	218, 220, 237, 324, 326, 327		Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏) 301, 315, 364, 405
Kawamura, Tomoko	(川村智子)	317		Kubota, Reiji	(久保田領志) 228, 229, 312, 333, 334, 336, 337, 338, 396
Kawamura, Yoko	(河村葉子)	100, 162, 229, 235, 236, 237, 238, 294, 313, 314, 336, 341, 342, 343, 344, 388, 396, 397, 400, 403		Kuribayashi, Ryosuke	(栗林亮佑) 310
Kawanishi, Toru	(川西 徹)	139, 209, 210, 211, 291, 292, 308, 310, 319, 320, 321, 354, 397, 398, 399, 400, 406, 407		Kurihara, Masaaki	(栗原正明) 253, 254, 355, 356, 357, 358, 396, 399
Kawasaki, Hiromi	(河崎裕美)	313, 342		Kuroda, Yukie	(黒田幸恵) 371
Kawasaki, Nana	(川崎ナナ)	143, 212, 239, 266, 292, 299, 308, 310, 322, 323, 324, 352, 389, 399, 400, 402		Kurose, Kouichi	(黒瀬光一) 266, 267, 316, 320, 365, 366, 405
Kijima, Aki	(木島綾希)	280, 374, 377, 378		M	
Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	214, 312, 340		Machii, Kenji	(町井研士) 239, 244, 314, 344, 345
Kikuchi, Yutaka	(菊池 裕)	314, 347, 348, 399, 400		Maeda, Hatsuyo	(前田初代) 364
Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻 (木倉) 瑠理)	214, 217, 218, 219, 220, 237, 292, 310, 311, 324, 325, 326, 327, 356, 357, 371, 396, 398, 399, 402, 407		Maekawa, Keiko	(前川京子) 111, 266, 267, 366, 405
Kim, Seungseob	(金 承燮)	256		Makiuchi, Takashi	(牧内隆司) 364
Kim, Su-Ryang	(金 秀良)	267, 268, 366, 371		Maruyama, Takuro	(丸山卓郎) 215, 310, 325, 326, 407
Kimura, Yoshie	(木村美恵)	105, 129, 359		Masuda, Kazuya	(榊田和彌) 344
Kitajima, Satoshi	(北嶋 聡)	273, 316, 368, 369, 397, 398, 410		Masumura, Kenichi	(増村健一) 284, 379, 380, 381, 382, 396, 397, 406
Kitazawa, Takahiro	(北澤隆宏)	377, 378		Matsuda, Rieko	(松田りえ子) 159, 232, 233, 234, 312, 313, 339, 340, 341, 361, 387, 396, 397, 398, 402, 403, 408
Kobayashi, Tetsu	(小林 哲)	322, 323, 324, 399		Matsugami, Toshiko	(松上稔子) 368, 369
Kodama, Yukio	(児玉幸夫)	244, 281, 311, 330, 334, 336, 370, 374, 375, 376, 378, 396, 399		Matsui, Keiko	(松井恵子) 379
Koide, Tatsuo	(小出達夫)	321, 398, 399, 402		Matsumoto, Mariko	(松本真理子) 68, 288, 307, 309, 317
Koizumi, Tomoko	(小泉朋子)	284		Matsuo, Saori	(松尾沙織里) 377, 378
Kojima, Hajime	(小島 肇)	275, 276, 304, 305, 309,		Matsuoka, Atsuko	(松岡厚子) 153, 224, 225, 226, 308, 311, 312, 330, 331, 334, 335, 336, 337, 339, 374, 387, 396, 397, 398, 399, 400, 407
				Matsuoka, Hideki	(松岡英樹) 105, 260, 361, 362

Matsutani, Sachiko	(松谷佐知子)	348
Miyahara, Michiko	(宮原美知子)	248, 298, 314, 348, 409
Miyajima, Atsuko	(宮島 (田畑) 敦子)	218, 275, 311, 324, 330, 371, 372, 396, 397
Miyasaka, Kazuyoshi	(宮坂一善)	324, 326, 327
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	210, 320, 399
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	317
Mizutani, Noriko	(水谷紀子)	349
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	314
Monden, Shuko	(門田修子)	344
Morikawa, Kaoru	(森川 馨)	1, 174, 301, 315, 316, 364, 365, 381, 396, 397, 399, 400, 410
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	278, 317, 377, 379
Morita, Takeshi	(森田 健)	302, 308, 315, 316, 365, 381, 389, 390, 396, 398, 400, 401, 410
Muramatsu, Mina	(村松美奈)	382
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	236, 237, 238, 313, 314, 343, 344, 396

N

Naito, Mikihiko	(内藤幹彦)	171, 254, 255, 256, 257, 267, 308, 358, 359, 405
Nakajima, Noriya	(中嶋徳弥)	317
Nakajima, Osamu	(中島 治)	262, 315, 347, 348, 359
Nakamura, Atsushi	(中村 厚)	105, 261, 265, 360, 362, 363
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	262, 263, 264, 265, 315, 360, 361, 362, 363
Nakamura, Rika	(中村里香)	105, 258, 259, 260, 359, 360, 361, 364
Nakamura, Ryosuke	(中村亮介)	105, 129, 258, 259, 299, 301, 359, 360, 363, 364
Nakano, Tatsuya	(中野達也)	269, 270, 271, 367, 368, 399
Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	225, 331, 387, 399, 400
Nakazawa, Kenichi	(中澤憲一)	371, 399
Nemoto, Asahi	(根本あさひ)	313
Nemoto, Satoru	(根本 了)	232, 233, 293, 312, 340, 341, 397, 402, 403, 408
Niimi, Naoko	(新見直子)	286, 379, 382
Niimi, Shingo	(新見伸吾)	55, 292, 310, 322, 323, 386, 396, 398, 399
Nishijima, Masahiro	(西島正弘)	135, 206, 396, 397, 398, 399, 400, 406

Nishikawa, Akiyoshi	(西川秋佳)	181, 192, 277, 278, 279, 280, 281, 288, 290, 293, 306, 311, 314, 317, 330, 334, 336, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 382, 384, 396, 397, 398, 399
Nishikawa, Jun	(西川 潤)	366
Nishimaki-Mogami, Tomoko	(最上 (西巻) 知子)	255, 256, 257, 299, 329, 358, 359, 409
Nishimura, Tetsuji	(西村哲治)	76, 86, 93, 156, 226, 227, 228, 229, 235, 289, 293, 308, 311, 312, 329, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 342, 396, 400, 408
Noda, Mamoru	(野田 衛)	37, 240, 241, 242, 243, 296, 297, 314, 345, 346, 389, 396, 400, 404, 409
Noguchi, Akio	(野口秋雄)	313
Nohmi, Takehiko	(能美健彦)	195, 281, 284, 285, 286, 287, 306, 307, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 392, 393, 396, 397, 399, 400, 410

O

Obama, Tomoko	(小濱とも子)	333, 334, 337, 338
Obitsu, Saemi	(小櫃冴未)	362
Ogata, Jun	(緒方 潤)	214, 325, 327, 402
Ogawa, Kumiko	(小川久美子)	192, 279, 290, 293, 306, 317, 374, 375, 376, 377, 378, 384, 392, 396, 397, 398, 399, 400
Ogawa, Shiyo	(小川史代)	348
Ogawa, Yukio	(小川幸男)	399
Ohnishi, Takahiro	(大西貴弘)	252, 298, 314, 315, 350, 351, 404, 409
Ohno, Akiko	(大野彰子)	352, 353, 354
Ohno, Yasuo	(大野泰雄)	135, 207, 208, 293, 306, 318, 319, 371, 372, 383, 384, 396, 397, 399, 400
Ohoka, Nobumichi	(大岡伸通)	255, 256, 257, 358, 359
Ohta, Yuko	(太田有子)	301, 364
Ohtsuki, Takashi	(大槻 崇)	313, 342
Okada, Yumiko	(岡田由美子)	314, 344
Okubo, Yusuke	(大久保佑亮)	368

Okuda, Haruhiro	(奥田晴宏)	169, 212, 253, 254, 257, 266, 267, 299, 320, 327, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 366, 389, 396, 398, 399, 400, 404	Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	100, 294, 313, 342, 388, 396, 397, 399, 403
Okuhira, Keiichiro	(奥平桂一郎)	255, 256, 257, 358, 359	Sato, Yoji	(佐藤陽治)	222, 223, 253, 260, 328, 329, 365, 399, 401, 402, 407
Onami, Saeko	(大波冴子)	317, 377, 378	Sato, Yukiko	(佐藤由紀子)	355, 356, 357, 358
Ono, Atsushi	(小野 敦)	289, 290, 307, 316, 317, 318, 373, 383, 384, 393, 394, 395, 396, 397	Sawada, Rumi	(澤田留美)	224, 311, 330, 397
Onobori, Kenichi	(尾登賢一)	236	Sekino, Yuko	(関野祐子)	187, 275, 330, 370, 371, 372, 396, 397, 399
Ooi, Rie	(大井理江)	343	Sekita, Kiyoshi	(関田清司)	293, 306, 316, 369, 370, 396, 399
Oosako, Tsutomu	(大迫 勉)	342	Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	291, 310, 319, 320
Oshizawa, Tadashi	(押澤 正)	327, 329, 330, 339, 365	Shigemoto-mogami, Yukari (最上 (重本) 由香里)		371
R			Shimizu, Kumiko	(清水久美子)	228, 229, 333, 334, 336, 337, 338
Rin, Waka	(林 和花)	371	Shoda, Takuji	(正田卓司)	212, 327, 352, 399
S			Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	214, 228, 229, 235, 236, 293, 312, 333, 334, 336, 337, 338, 342, 396, 408
Saeki, Mayumi	(佐伯真弓)	266	Sugiyama, Emiko	(杉山永見子)	268, 316, 365, 366
Saga, Yumiko	(相賀裕美子)	370	Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	206, 247, 297, 314, 347, 348, 350, 404, 409
Sai, Kimie	(佐井君江)	111, 256, 257, 266, 267, 299, 316, 320, 359, 366	Sunouchi, Momoko	(簾内桃子)	218, 275, 324, 330, 371, 372, 391
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	310, 311, 324, 326, 327	Suzuki, Hodaka	(鈴木穂高)	118, 240, 344, 345, 397
Saito, Eiko	(齋藤栄子)	321	Suzuki, Kazuhiro	(鈴木和博)	27, 151, 221, 222, 255, 327, 328, 329, 330, 339, 365, 396, 398, 399
Saito, Haruna	(齋藤はる奈)	319	Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	224, 311, 329, 330, 339, 365, 397, 399, 407
Saito, Shizuka	(齋藤静夏)	312, 340, 341	Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	266, 292, 310, 322, 323, 324
Saito, Yoshiro	(斎藤嘉朗)	111, 177, 210, 257, 266, 267, 268, 302, 316, 320, 323, 359, 365, 366, 367, 399, 400, 405, 410	Suzuki, Yuta	(鈴木裕太)	280, 281, 374, 375, 376, 377, 378
Saitoh, Minoru	(斉藤 実)	316	T		
Sakai, Keiko	(酒井恵子)	330	Tada, Atsuko	(多田敦子)	229, 235, 236, 293, 294, 313, 333, 334, 336, 337, 342, 343
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	261, 265, 360, 361, 363	Tada, Minoru	(多田 稔)	266, 292, 310, 323, 324
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	312, 340, 341, 388, 397	Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	228, 229, 333, 334, 336, 337, 338
Sakai-Kato, Kumiko	(加藤くみ子)	211, 292, 321, 398, 399, 407	Tajima, Yoko	(田島陽子)	366
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	211, 308, 321, 396, 397, 398, 399, 402, 407	Takagi, Atsuya	(高木篤也)	286, 289, 293, 306, 369, 396, 397, 399
Sakamoto, Yohei	(坂本洋平)	374, 375, 376, 377, 378	Takahashi, Kana	(高橋加奈)	235, 342
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	215, 260, 261, 361, 362, 363	Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	371
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	225, 226, 311, 330, 331, 397, 400			
Sakuma, Hisako	(佐久間久子)	350			
Sato, Kaoru	(佐藤 薫)	304, 371			

Takahashi, Mika	(高橋美加)	277, 278, 283, 307, 317
Takahashi, Miwa	(高橋美和)	293, 306, 317, 374, 375, 376, 377, 378, 379
Takahashi, Yu	(高橋 雄)	273, 309, 369
Takahashi, Yuhji	(高橋祐次)	316, 317, 391
Takaku, Akemi	(高久明美)	310
Takamune, Makiko	(高宗万希子)	379, 381, 382
Takatsuki, Satoshi	(高附 巧)	233, 234, 312, 313, 340, 341
Taketa, Yoshikazu	(武田賢和)	374, 375, 376, 377, 378, 379
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	223, 301, 315, 328, 329, 364, 365
Tanaka, Kenji	(田中研次)	337
Tanaka-Kagawa, Toshiko	(香川 (田中) 聡子)	76, 86, 226, 227, 228, 311, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339
Tanemura, kentaro	(種村健太郎)	368, 369
Tatebe-Sasaki, Chiye	(建部 (佐々木) 千絵)	313, 342
Tatewaki, Naoko	(立脇直子)	257
Teshima, Reiko	(手島玲子)	105, 129, 172, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 299, 301, 308, 315, 347, 348, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 396, 397, 398, 399, 405
Thiruppathi, Suresh	(スレッシュ ティルパッティ)	329, 365
Toda, Miou	(登田美桜)	315, 365, 405
Tohkin, Masahiro	(頭金正博)	266, 267, 303, 316, 365, 366, 390, 397, 399, 405
Torii, Kenji	(鳥井賢治)	402
Toyoda, Naomi	(豊田尚美)	379, 380, 381, 382
Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	305, 306, 317, 374, 375, 376, 377, 378
Tsutsumi, Tomoaki	(堤 智昭)	233, 234, 293, 306, 312, 313, 339, 340, 341, 402, 408
U		
Uchida, Eriko	(内田恵理子)	221, 299, 327, 330, 396, 399
Uchino, Tadashi	(内野 正)	93, 293, 329, 333, 334, 335, 336, 337, 339
Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	214, 220, 292, 310, 324, 325, 326, 327, 402
Uema, Masashi	(上間 匡)	37

Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	311, 331, 332, 333, 387, 397
Ueno, Masayoshi	(上野正義)	370
Ueno, Noriko	(上野紀子)	366
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	286, 288, 380, 381
Umemura, Takashi	(梅村隆志)	277, 280, 281, 282, 293, 306, 314, 374, 375, 376, 377, 378, 382, 388, 392, 396, 397, 398, 399, 400, 405
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	302, 315, 365, 398, 400, 405, 410
Usami, Makoto	(宇佐見 誠)	275, 330, 372, 396, 397

W

Wakana, Daigo	(若菜大悟)	217, 325, 326
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	250, 251, 298, 351
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	232, 233, 234, 293, 308, 312, 313, 339, 340, 341, 361, 387, 400, 402, 403, 408
Watanabe, Yasushi	(渡辺 康)	350

Y

Yamada, Masami	(山田雅巳)	379, 380, 381, 382, 396, 397
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	236, 237, 314, 343
Yamamoto, Miyako	(山本 都)	364, 365, 397
Yamamoto, Shigeaki	(山本茂貴)	118, 164, 238, 243, 295, 297, 314, 344, 345, 350, 388, 396, 397, 398, 399, 400, 403
Yamazaki, Takeshi	(山崎 壮)	229, 235, 236, 313, 333, 334, 336, 342, 343, 396, 397, 398, 399, 403
Yanagino, Sachiko	(柳野紗智子)	329
Yasuda, Satoshi	(安田 智)	328
Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	369, 370
Yasui, Manabu	(安井 学)	284, 286, 287, 379, 380, 381, 382, 383, 397
Yomota, Chikako	(四方田千佳子)	209, 291, 310, 319, 320, 385, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 406
Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	209, 310, 319
Yoshida, Midori	(吉田 緑)	278, 280, 282, 288, 293, 306, 311, 317, 330, 334,

		336, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 392, 396, 397, 398, 399, 400, 405, 406
Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	314, 315
Yotsuyanagi, Michiyo	(四柳道代)	236
Yusa, Keisuke	(遊佐敬介)	213, 322, 323

国立医薬品食品衛生研究所報告第129号キーワード索引 (アルファベット順)

A

ABCA1 255, 257, 299
acephate 233
acid value 233
Acrylamide 278
acrylamide 288
acrylonitrile 237
actin cytoskeleton 221
administrative database 301
Advanced non-small lung cancer 211
Adverse Event Reporting System 1
aggregates 55
aging 286
agricultural product 233
Air ion 282
alkylphenol 68
Allergen 259, 260
allergen 261, 262, 266
allergy test 259, 299
Alternative 306
alternative 305
alternative test 208
alternatives 208
aluminium sulfate 290
amination of formaldehyde 270
amplifiable amplicon length 265
analysis 230
analytical methods 295
anaphylaxis 111
angiotensin receptor 224
animal and fishery product 233
annual surveillance 118
anticancer drug 299
Anti-HIV activity 224
antimicrobial-resistance 296
antipsychotics 1
AquaCulture 250
Aromatic amine 231
arrayed primer extension 263
aryl hydrocarbon receptor 234
atherosclerosis 255
ATMP 223
Atractylodes Lancea Rhizome 215
Atractylodes Rhizome 215
atropisomeric bisindole alkaloid 214

azo dye 231

B

bakery products 246
Bandrowski's base 208
Bayesian statistics 1
bead grinding 251
beef 61, 249
behavioral sensitization 274
benzene 228
benzo [a] pyrene diolepoxide-*N*²-deoxyguanine 287
BFP 271
bile acid 256, 257
bile alcohol 256, 257
binding 244
bioequivalence 291
biofilm 248, 252
bioinformatics 301
Biological safety test 306
biotechnology-derived product 303
biscuit 243
bisnicalaterine 214
Bisphenol A 207
bisphenol A 274
Bitter melon 280
blood chemistry 245
Blood urea nitrogen 244
blood-brain barrier 255
Bovine Spongiform Encepharopathy 295
Brassica rapa 264
bread 246

C

Cacao lignin-carbohydrate complex 224
Caco-2 245
Campylobacter jejuni 239, 252
Canada Vigilance 301
cancer stem cells 275
caprolactam 236
carbon nanoparticle 286
carbon source utilization 250
Carboplatin 211
carboxylesterase 258
carcasses 249

- Carcinogenesis 278
Carcinogenicity 306
cardiac hypertrophy 223
category approach 68
cathinone derivatives 293
CB1 antagonist 219
CCMAS 293
CCR2 274
CD4 T cells 105
CD4⁺ T cells 213
CDA*3 268
CDAM 269
Cdc25A 256
Cdc42 273
cell differentiation 225
certified reference material 293
Ceruloplasmin 283
ChE-inhibiting activity 232
chemical hazard 302
chemoprevention 305
Children 279
chiral cyclic α,α -disubstituted amino acid 254
chiral polymer 210
chlorpyrifos 105
Cholesky decomposition 269
chromatography 235, 237
chromosome aberration 285
chronic inflammatory 284
chronic toxicity 290
cis-platin DNA adducts 285
CITED2 275
claudin 244
clopidogrel 267
Clostridium perfringens 244
Cockayne syndrome 286
Codex 293
codex committee 296
codex standards 295
Codonopsis pilosula 217
Codonopsis Radix 214
coefficients of variation 290
cofilin 221
collaborative study 248
collagen 293
collapse 209
Comet assay 284
comet assay 284
commercial oyster 241
comparability 291
complement component C3 275
computational toxicology 272
conformational analysis 254
contamination survey 243
copper 238
corneal limbus 276
CpG motif 210
crude drug marker compounds 214
crude drug tests 213
crude drugs 216
crustacean soluble protein 266
crystallization 210
culture methods 239
cycloaddition 238
cyclosporin A 255
CYP1A1 245
CYP2B4 267
CYP3A4 267
Cytochrome P450 282
cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) 228
Cytokines 210
- D**
- dairy products 234
DART-TOF/MS 237
DAS59132 261
Deoxynivalenol 206
deoxynivalenol 245, 247
deoxynivalenol (DON) 245
designated substances 218
designer drug 220
designer drugs 293
Desulforubrythrin 239
detection 261, 264
detection method 296
detection methods 301
deterministic xenobiotic responses 272
developing immune system 105
Developmental hypothyroidism 277
developmental toxicity 290
Dextran sulfate sodium 281
dextromethorphan 218
diabetes mellitus 1
Diarrhetic Shellfish Poisoning 240
Dicyclanil 278
dietary intake 234

dietary supplement 217
 diethyldithioacetal 235
 diffuse outbreak 242
 DinB 287
 dinoseb 288
 dioxin 234
 dioxins 233
 direct plating method 61
 disinfectant 37
 Disintegration test 291
 dispositions 245
 dithiocarbamate 232
 DNA adduct 278
 DNA analysis 215, 216
 DNA damage 288
 DNA microarray 222, 263
 DNA polymerase kappa 287
 DNA polymerases 306, 307
 DNase I 210
 Dokudami extract 236
 dose response 240
 Dose-response model 240
 Dpo4 285
 DREB1A 258
 drinking water 230, 232
 drug evaluation 291
 drug metabolism 227
 drug safety information 1
 drying process 216
 ductus arteriosus 222
 dust 243
 dynamic light scattering 55

E

E. coli O157 249
 East Asian 303
 EDTA 229
 ELISA 261, 265
 EMA 291
 embryo trophic factor 275
 emission of volatile organic compounds 76, 86
 EN1785 293
 enantiomer 210
 enantioselective metabolism 218
 enantioseparation 217
 endotoxin 252
 enterohemorrhagic *Escherichia coli* 241

enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 61
 enterotoxin 244
 environment 37
 environmental filamentous fungi 250
 environmental risk 293
 epidemiology 295
 epigenetic modulation 274
 essential oil 227
 ethnic difference 303
 EU 118
 Evaluation 306
 evaporation residue 237
 event-specific 263
 exosome 213
 exposure assessment 246
 eye injury 93

F

facial cleanser 93
 fatigue 226
 FcRn 266, 292
 FDA 291
 flagellar glycosylation 239
 Flavonoids 259
 Flounder 250
 fluorescence detection 217
 Fluoride and lomerulonephritis 244
 FMO 269, 270, 271, 272
 FMO3 269, 270, 271
 FMO-MD 269, 270
 follow-on biologics 291
 Food 306
 food 37
 food additive 236
 food allergen 265
 food allergy 260, 301
 food contact articles 294
 food handler 296
 food hygiene 295, 296
 food manufacturing enzyme 235
 food poisoning 241
 Food safety 238
 food safety risk analysis 302
 food sanitation law 233
 food-borne diseases 295
 foodborne virus 296, 297
 food poisoning 241

food-poisoning 118
food-simulating solvent 237
formulation 209
fractography 225
fracture 225
fragrance 208
free fatty acid 240
freeze-drying 209
fruit 251
fugal DNA extraction 251
fugal inactivation 251
fullerene 290
function 267
fungal contamination 251
furniture 76, 86
Fusarium 246
Fusarium mycotoxin 243

G

GABAergic interneuron 279
galangin 245
gap junctional intercellular communication 225
gas chromatography 235
gastric cancer 306
gastroenteritis outbreak 240
GC/MS 229, 230
GC-MS 232
gemcitabine 268, 303
gene delivery 221
gene expression 225
gene transcription 266
gene transfer 222
General Standard for Food Additives (GSFA) 294
generic drug 291
genetic instability 307
genetic polymorphism 258, 267
genetic polymorphisms 266
genetically modified (GM) 260, 263
genetically modified maize 261
genetically modified organism 263
genetically modified organism (GMO) 261
genome recombination 241
Genome-wide association study 211
genotoxicity 68, 288, 304
genotoxicity test 284
genotype 243
GI/2 243

GII/4 241
glycidamide 288
growth hormone 222
guideline 303
gum base 235

H

hair dye 208
haplotype 266
harmonization 295, 296
h-CLAT 208, 209
HDL 255, 299
headspace gas chromatography/mass spectrometry 237
health food 234
Helicobacter pylori 239, 284, 306
helix 253
hemagglutinin 270
hematopoietic progenitor cells 273
heparin 212
hepatitis A 242, 296
hepatitis A virus 241, 242, 297
Hepatocarcinogenesis 283
Hepatotoxicant carbon tetrachloride 281
Herbal product 215
hexabromocyclododecane 234
Hippocampal CA1 region 277
HIV-1 p24 213
HLA-B*1502 268
HLA-B75 268
hollow glass microsphere 93
hospital 296
household products 230
Houttuynia cordata THUNB 236
HP0518 239
HPLC 100, 217, 218
HPV 307
HT-2 toxin (HT-2) and zearalenone (ZEN) 245
Human 207
Human African Trypanosomiasis 264
human and cynomolgus monkey 227
human corneal epithelium 276
human leukocyte antigen (HLA)-B 303
human mesenchymal stem cells 225
human saliva 213
human sapovirus 241
Hunteria zeylanica 214
hyaluronic acid 231

hydramethylnon 233
hypobromous acid 286

I

IAP 255
ICGN mice 244
ICH Q-IWG 291, 292
ICH-S6 303
IC-MS/MS 234
identification 250
IFIE 271
IgE 259, 260, 299
IgE-binding protein 260
Immunoassay 250
Impaired brain development 279
IMS-plating method 61
in situ estrogen production 274
in vitro 304
in vitro culture 225
in vivo genotoxicity 286
In vivo mutagenicity 281, 282
inactivation 37
individual difference 266
indole alkaloid 219
indoor air 76, 86
Inducible nitric oxide synthase 206
inflammation 286, 289
Inhibitor complex 220
inhibitory factor 213
INN 299
inspection 233
interlaboratory studies 265
interlaboratory study 263
Inter-laboratory validation 276
International Space Station (ISS) 288
international standards 296
International System of Units 293
international trend 296
intestinal metaplasia 305
interstitial lung disease 111
irinotecan 258, 303
IS-printing system 241
itraconazole 291
IWGT 304

J

JaCVAM 305
JAN 299
Japan 118, 243
Japanese Pharmacopoeia 291
Joint implant 226

K

Kampo formula 216
keampferol 245
Kidney dysfunction 244
Kudoa septempunctata 250

L

labeling 301
LAMP assay 61
large chamber test method 76, 86
large-scale adverse drug reactions database 1
LC/ESI-MS/MS 245
LC/MS 228
LC/MS/<LC/time of flight mass spectrometry 243
LC/MS/MS 234
LC-MS 215, 233
LC-MS/MS 233
LC-PDA-MS analysis 216
lead 237
Levamisole 280
levomethorphan 218
limulus test 252
Lipopolysaccharide 206
liposome 209, 291
liquid medium 251
Listeria monocytogenes 302
Local lymph node assay 276
long-term regeneration capability 273
low-affinity neurotrophin receptor p75 (p75NTR) 276
LPS 224
LSPA6 genotype 247
Lucidin-3-O-primeveroside 278
Lung 282
lung toxicity 289

M

Macrophage 206

macrophages 210
Macroscopic mapping 211
maize (*Zea mays*) 263
maize (*Zea mays*) 260
mast cell 259, 299
Mast cells 259
MD 271, 272
measurement uncertainty 293
MeBS 256
MedEffect 301
medicine 299
mercury 233
mesp2 273
metabolism 245
metal utensil 237
Metastasis 280
methisildenafil 217
methodology 297
methylation 232
methylone 219
methylphenidate 218
Mice 280
Microbiological Criteria 295
micronuclei 285
micronucleus assay 302
micronucleus test 285
migration test 237
mineral water 252
Mitochondria 252
mitochondria 252
molecular epidemiology 242, 247, 297
MON89788 263
Mongolian gerbils 305, 306
Monkey 207
monoaminergic systems 219
monoclonal antibody 266
monoclonal antibody products 55
monoterpene 227
most probable number method 251
MP2 271
MP3 270
MPP 229
multi-channel electrochemical detection 218
multidomain 239
multiple-locus variable-number tandem repeat analysis 241
multiplex PCR 260
multi-wall carbon nanotube (MWCNT) 289, 290
mutagenesis 286

Mutant vitamin D receptor 253
Mycotoxin 250
mycotoxins 246

N

NaI (Tl) scintillation 129
nanocomposite 211
nano-materials 293
nanoparticle 211
nanosphere 228
nanotechnology 211
naringenin 245
natamycin 100
Neonatal death 280
neurotransmitter transporter 219
nicotine 275
NIR 211
Nitric oxide 252
nitric oxide 247
nitrophenolic herbicide 288
Nivalenol 206
nivalenol 247
N-methyl-D-aspartate 227
NO donor 252
Non-secosteroidal ligand 253
non-specific amplification 261
noodle 233
norovirus 37, 241, 243, 296, 297
notch 275
notch signaling 273
NOVA 271
nucleotide pool damage 307
nylon 236

O

OECD 307
Omics 301
optical 3D digitizer 226
Oral dosage form 291
Orally disintegrating tablets 291
organocatalyst 253, 254
organophosphates 105
organophosphorus pesticide residue 216
organotin compounds 230
origin 235
orthoester elemanolide dimer 220
Osteolathyrisism 279

outbreak 243
oversulfated chondroitin sulfate 212
oxidation 226
Oxidative DNA damage 282
oxidative DNA damage 287
Oxidative stress 283
oxide derivative 229
oxidized nucleotides 306
ozone treatment 251

P

*p*53 281
*p*53-dependent apoptosis 275
Paclitaxel 211
Passion flower 216
pathogenic microbes 295
PBC 272
PCR 243, 264
PDA 100
peptide 253, 254
perchlorate 234
peroxide value 233
peroxyoxalate chemiluminescence 218
personal care product 230
personalized 299
pertussis toxin 224
PFOA 280
P-glycoprotein 266
pharmaceutical 230
pharmacogenomics 299, 303
pharmacokinetics 303
Phosphatidylserine synthase 1 207
phosphodiesterase 223
Photoinduced release 252
photolysis 252
phthalate 237
phthalates 294
Fig-A gene mutation assay 286
piglets 245
Piperonyl butoxide 283, 284
Plasmon Resonance 250
point mutations 284
Poisson-Boltzmann equation 270
poly (N-isopropylacrylamide) 231
polylactic acid 238
polymerase chain reaction (PCR) 261
polymerase chain reaction-restriction fragment length poly-

morphism (PCR-RFLP) 215
polyvinyl chloride 237
population genetics 247
population pharmacokinetics 268
POR 266
potato 258
PPAR γ 270
prediction 301
Prepubertal exposure 278
preservative 208
prevention measure 297
primary aromatic amine 236
Prion 206, 295
probabilistic approach 289
processed food 266
processed tomato products 265
proliferation 225
Propolis 259
Prostaglandin synthase 220
Prostate cancer 280
protein 238
protein knockdown 255
proteomic analysis 213
Proteomics 259, 260

Q

qNMR 236
qualitative real-time PCR 265
quality control 291
quantitative NMR 214, 229, 293
quantitative risk assessment 240
quantitative value 290
quercetin 229
quercetin glycoside 236
questionnaire Survey 233

R

radiation dose 129
rat 275
raw fish 239
Reactive oxygen species 282
reactive oxygen species 273
real time PCR 261
real-time PCR 263
real-time PCR system 263
real-time polymerase chain reaction 227, 262, 264

- rec-assay 238
receptor 244
recombinant DNA 261
Reelin 279
reference material 240
regenerative medicine 27
regulatory framework 27
regulatory science 302
Renal insufficiency 244
repeated-dose study 290
reprogramming 221
resistant gene 296
retrieved acetabular liner 226
revision of specifications 294
Rhabdomyolysis 111
ribose-1,5-bisphosphate carboxylase gene 262
Rice 260
rice 301
Rice seed 259
RIP1 256
Risk analysis 238
Risk assessment 306
risk assessment 229, 240, 246, 293
Risk management 238
risk management 302
risk ranking 302
river water 230, 232
rodent 302
ROS generation 278
Roundup Ready canola 264
Roundup Ready Soybean 264
RXR 257
- S**
- Salmonella 248
Salmonella 240, 295
Salmonella detection 248
Salmonella Saintpaul 301
Salviae miltiorrhizae Radix 214
sampling 233
sapovirus 240, 243
SDF-1 273
SDS-PAGE 235
secondary structure 253, 254
self-organization 231
Semicarbazide hydrochloride 279
Sendai virus vector 221
serotype 268
Serum creatinine 244
serum-free medium 225
severe skin reactions 111
sewage treatment plant 230
shellfish 240
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 247
Shikon color 236
shikonin 236
Shirasu balloons 93
SIDS initial assessment meeting 307
sildenafil analog 217
silicate macromolecule 228
Single-nucleotide polymorphisms 211
skin permeation pathway 228
Skin sensitization 276
skin sensitization 208, 293
Sleeping sickness 264
solid-phase extraction 229
somitogenesis 273
Soybean 263
space-environmental effects 288
Species difference 207
spherical charcoal 291
splice variants 227
spontaneous reports 111
SREBP-2 299
stabilization 209, 291
standard method 248
standardization 297
Staphylococcus aureus 239
stem 299
stem cells 27
Stevens-Johnson syndrome 303
stress wave 222
stx genotype 247
subdivision of UF 289
superoxide 221
Surface 250
surface chemistry 225
survey meter 129
Survival 248
Sushi restaurant 241
synthetic cannabinoid 220
synthetic cannabinoids 293
systems toxicology 272

T

T-2 toxin (T-2) 245
 Tacr3 277
 tartary buckwheat noodle 229
 TCDD 245
 teratogenicity 288
 terpenoid 235
 test method 237, 294
 textile products 231
 TGR5 256, 257
 the Japanese Pharmacopoeia 213, 214
 thermal analysis 291
 thickening polysaccharide 235
 thin-layer chromatography 214
 THP-1 208
 Threshold dose 278
 ticlopidine 267
 tiglic acid 236
 tissue 302
 TLC 213
 TNF α 256
 Tojin 217
 Toll-like receptor 224
 toluene 228
 topoisomerase 286
 toxic epidermal necrolysis 303
 toys 294
 Transcriptional assay 253
 Transdermal tapes 211
 Transferrin receptor 283
 Transgenic 260
 transgenic crops 258
 transient receptor potential vanilloid subtype 1 227
 translesion DNA synthesis 287
 TRB3 256
 Tributyltin 257
 triterpenyl ester 217
 TRPC 223
 tuna 233
 Two year carcinogenicity study 280
 two-generation reproductive toxicity 290

U

ubiquitin 255, 256
 UDP-glucuronosyltransferase 1A1 227
 UHMWPE 225

UHPLC 298
 UJNR 298
 ulcerative colitis 275
umu-test 238
 uncertainty factor 289
 urogenital sinus 274
 UV irradiation 251

V

validation 261, 284
 Variant Creutzfeldt Jakob Disease 295
 vernodalidimers A and B 220
Vernonia anthelmintica 220
Vibrio parahaemolyticus 240
 vitrigel 293
 V-Nus Net Japan 297
 voacanga 219
 volcanic ashes 93

W

walnut 265
 water contamination 241
 WAX-HPLC 212
 wear measurement 226
 well water 242
 wine 100
 Wy-14,643 284

X

X-ray crystallographic analysis 253, 254
 X-ray crystallography 267
 X-ray structure 220

Y

Y-family DNA polymerase 285
 YFP 271

Z

Zn (II) ion 269
 zoonosis 118
 zwitterionic intermediate 270

- 1,3-butadiene 237
¹H-NMR 212
210処方 292
2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline 281
2D-DIGE 301
3Rs 305
5'-phosphate 210
8-oxo-dGTP 306

DDS 製剤 292
DNA チップ 224
ephrin-Eph 受容体シグナル 304
ICH 教育研修会 291
Percellome トキシコゲノミクス 304
Ready-To-Eat 食肉製品 302

 α -aminoisobutyric acid 254
 β -carotene 260

アパタイト形成能 224
アフラトキシン 298
アルキルシクロブタノン類 293
アルゴリズム 304
違法ドラッグ 220
遺伝子組換えコメ 262
遺伝子組換え食品 299, 300
医薬品安全性 301
一般用漢方処方 292
インフォマティクス 304
液体クロマトグラフィー 292
液体クロマトグラフ質量分析計 219
疫学研究 301
エコナ 304
えび・かに定量検査法 262
オクラトキシン A 297
汚染実態 297
オンタリオ州データベース 301
加工工程 298
加工助剤 294
カット果実 249
カット野菜 249
カナダ 302
カビ汚染 299
カビ毒 297
過硫酸化コンドロイチン硫酸 212
基原の確認 295
既存添加物 294, 295
季節変動 248

規制動向 222, 223
牛乳 301
グリア 304
黒グイ 246
経年変化 293
継続調査 298
結合アッセイ 292
健康食品 302
検査法 298, 300
検知法 299, 300
検討実施要領 293
公示試験法 293
向精神薬 301
抗体医薬品 292
香料 294
高感度迅速なレファレンス法 298
国際宇宙ステーション 307
国際汎用添加物 294
骨芽細胞適合性 224
コメ 300
コメ加工食品 262
コンニャク製粉 262
細菌数 249
再生医療 222
細胞・組織加工製品 222, 223
細胞毒性試験法 277
サバ 246
残留農薬 293
ジアシルグリセロール 304
市販魚肉 246
市販食品 298
市販流通食品 297
指定薬物 220
試験室内妥当性評価 232
室内環境 299
シナプス 304
承認基準 292
硝酸態窒素 228
食の安全 302
食肉 298
食品 297
食品中の食品添加物分析法 294
食品添加物公定書 294
食品由来疾病の疫学 296
食物アレルギー 262
食物アレルゲン 300, 301
新技術 298
新型食中毒 298

人工関節	226	未承認	300
スクリーニング	219	無承認無許可医薬品	219
ステアロイル乳酸ナトリウム	294	免疫原性	292
世界の食品安全	298	野菜	301
ソルビン酸カルシウム	294	輸液用ゴム栓	277
ダイオキシン類	293	要因分析	226
多段階質量分析	292	リスク管理	296
体外診断薬	224	リスク評価	296
体内動態	292	リスク分析	302
第三者評価	305	リムルス試験	305
卵	301	流通実態調査	220
チタン合金	224		
中和抗体のアッセイ	292		
腸炎ビブリオ	248		
調査研究ネットワーク	298		
低線量・低線量率宇宙放射線被ばく	307		
糖タンパク質	292		
動物実験代替法	305		
特定原材料	262, 300		
毒素	298		
突然変異	307		
トータルダイエット調査	293		
ナノメディシン	292		
二枚貝	248		
日局	277, 305		
日本の食中毒細菌汚染	298		
粘液胞子虫	246		
農薬分析	232		
バイオ治験薬	292		
パイロジェン試験	305		
バリデーション	305		
破損	226		
ハロ酢酸類	228		
微生物汚染	249		
評価	292, 304		
評価指標	224		
品質安全性確保	292		
ビンチョウマグロ	246		
不確かさ	232, 249		
フモニシン	297		
分析法の開発	295		
米国	301		
ヘパリンナトリウム	212		
母親	302		
放射性照射食品	293		
ボツリヌス	298		
ポリメラーゼ連鎖反応	300		
マイコトキシン	299		

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，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結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結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報告。
 - 単行本**：単独又は共同で執筆し，刊行された（国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌以外）報告。
 - 行政報告**：行政の依頼により実施し，報告書を提出した報告。
 - 学会発表**：学会・シンポジウムで講演やポスター発表した報告。
 - レギュラトリーサイエンス関連会議報告**：レギュラトリー関連会議内容の報告。
3. **用紙及び枚数の制限**：原則としてA4用紙（10.5ポイント，日本語；26字×24行，英語；55字程度×24行，日本語は上下左右5cmの余白をとり，英語は上下3cm以上，左右2cm以上あけて印刷）を用いる。原稿の長さは表，図，写真を含め刷り上がりページ数で下記の規定に従う（日本語及び英語の本文は，刷り上り1ページはA4用紙約4枚に相当する。また，表，図，写真は，約2枚が刷り上り1ページに相当する）。
 - 特論**：原稿を依頼するとき別に定める。
 - 総説**：刷り上がり15ページ以内。
 - 研究論文**：刷り上がり8ページ以内。
 - ノート及び資料**：刷り上がり5ページ以内。
 - ステートメント**：刷り上がり2ページ以内。
 - 業務報告**：各部刷り上がり2ページ以内。
 - 誌上発表**：1題目について，日本語；26字×24行以内，英語；55字程度×24行以内。これを目安とする。
4. **原稿の提出**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。特論，総説，研究論文，ノート，資料，ステートメントでは，表紙（第1頁とする），英文要旨及びキーワード，本文，文献，図の表題と説明，表の表題と説明，図，表，英文要旨の和訳（参考）の順に通しページ番号を付け，左上をひもなどで綴じて提出する。表紙には，論文タイトル，所属，著者名に加えて，右上部に該当する分類（特論，総説，研究論文，ノート，研究に関する資料，ステートメントなど）を，また右上部に総ページ数及び図表のそれぞれの枚数を記入する。
 - 提出部数は，総説，研究論文については3部（オリジナル原稿1部及びコピー2部），また，ノート，資料については2部（オリジナル原稿1部及びコピー1部）とする。特論，業務報告などの報告類については，オリジナル原稿1部とする。
 - また，原稿とは別に，原稿の内容（表紙，英文要旨，本文，文献，図の表題と説明，表の表題と説明など）の入った電子ファイルを添付する。
 - 原稿と電子ファイルには所長宛の報告書を添えて，定められた原稿締め切り期日までに編集委員（図書係）宛に提出する。

5. **原稿の審査**：原稿の採否及び分類は，編集委員会が選んだ審査員（総説，研究論文については2名，ノート，研究に関する資料については1名）の意見に基づき編集委員会が決定する。また，必要ならば字句や表現の訂正，図表の書き直しなどを求める。
6. **著作権**：本誌に掲載された論文等の著作権は，当研究所に帰属するものとする。

執 筆 規 定

1. **文体，用語**：常用漢字を用い，現代仮名づかい，新送り仮名の，口語文とし，簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし，英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。
- 原稿の語句の統一をはかるため，送り仮名，仮名で書くもの，文字の書換え並びに述語などについては，原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）]
- なお，学術用語については文部科学省学術用語集（化学編，植物学編，動物学編，数学編及び物理学編など）に従うことを原則とし，用語集にないものについては学会の慣例に従う。
2. **物質名，化学名**：文中では物質はその名称を漢字，カタカナあるいは英語（アルファベット）で記し，化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き，「HCl」としない。英語で書く場合，文中では原則として小文字で始める。
3. **単位，記号，略号，略記**：単位は原則として国際単位系（SI）を用いる。[参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）]
- 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」，「々」，「々」は，原則として用いない。ただし，慣用語は用いても差し支えない。（例：徐々，各々）
7. **字体指定**：文字をゴシック体，イタリック体等を分かるように記す。
- ゴシック体 例：見出しなど 概要
- イタリック体 例：学名など *Papaver somniferum* L.
8. **特論，総説，研究論文，ノート，資料，ステートメントの記載要領**：
- 8.1. **記載順序**：8.2～8.8の順に書く。
- 8.2. **題名，著者名**：次の例に従い，表紙（用紙1枚全部）をこれに当てる。なお，所外の共著者の所属は著者名の右に*印（複数のときは*¹，*²，…）を記して脚注とする。
- 例：医薬品の確認試験法に関する研究（第2報）
鎮痛剤のクロマトグラフィー
用賀 衛[#]，世田一郎^{*1}，東京子^{*2}
Studies on the Identification of Drugs II
Chromatographic Methods for the Analgesics
Mamoru Yoga[#]，Ichiro Seta^{*1} and Kyoko Azuma^{*2}
- また，著者の中の1人を，連絡者（Contact person）に指定し，著者名の右肩に*印を記して脚注とする。
- 脚注例：[#]To whom correspondence should be addressed：
Mamoru Yoga；Kamiyoga 1-18-1，Setagaya，Tokyo
158-8501，Japan；Tel：+81-3-3700-1141 ext.200；
Fax：+81-3-3700-6950；E-mail：mamoru@nihs.go.jp
- 8.3. **英文要旨**：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる。なお，参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4. キーワード：キーワードは英語（必要に応じ，ラテン名）とし，選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと2行あけて“Keywords”の項目を付ける。固有名詞，略語を除き，小文字で記す。各キーワードはカンマで区切り，続けて記載する。単語，句，略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き，単数形とする。また，冠詞はつけない。

8.5. 本文：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが，内容の重複を避ける。図，又は表がある場合，それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。

8.6. 引用文献：本文の引用箇所の右肩に¹⁾，^{2,3)}，⁴⁻⁶⁾のように記し，本文末尾に文献として引用順に出来る限り英文で記載する。なお，和文雑誌・単行本の場合は，ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には，日本語で記載する）。

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び日本化学総覧の略記法による。雑誌名はイタリック体（日本語記載の場合を除く），巻数はゴシック体で表し，単行本は書名を省略せず，編者名や出版地も記載する。（原則として，アルファベット，数字，記号は，半角にする。日本語記載の場合，記号は，ハイフン以外全角にする）

例：1) Ito, A., Suzuki, B., Tanaka, C. and Kato, D.: *J. Health Sci. Review*, **7**, 1234-1245 (1997)

2) a) Yamada, E. and Takahashi, F.: *Health Sci. Lett.*, **8**, 2345-2356 (1996) ; b) Saito, G., Kimura, H. and Inoue, I.: *Health Science Bull.*, **123**, 3456-67 (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^{a)}，^{b)}，…の様に記して示す。

表は，図と同じように活字の版組をしないで提出原稿をそのまま掲載することも可能である。その場合には，明朝タイプの書体（70%縮小されたときにも読みやすい大きさの文字）を用い，刷り上がり1段の場合には原表幅120mm，2段の場合には原表幅250mmに収まるように作成し，鮮明に書き出したものを提出する。表の中に構造的な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23年4月25日

国立医薬品食品衛生研究所図書委員会

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）

注：送りがなについて_アンダーラインは注意して送るもの，□印は送らないもの。

* 印は特定のものを指すときは漢字でよいもの。

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考
ア	あかるい	明るい	明い	オ	おそらく	恐らく	恐れ，畏れ
	あきらかに	明らかに	明かに		おそれ	おそれ	
	あげる	上げる	上る		おとし	落とし	落し
	あたためる	→加温する			おのおの	各々	おのおの
	あたる	当たる	当る		おのずから	おのずから	自ら
	あたらしい	新しい	新固しい		おびる	帯びる	
	あてる	当てる	当る		おもな	主な	おもな
	あつかう	扱う	扱固う		およそ	およそ	凡そ
	あつめる	集める	集る		および	及び	
	あらかじめ	あらかじめ	予め		おわる	終わる	終る
	あらたに	新たに	新固たに	カ	かえす	返す	返固す
	あらためる	改める			かえって	かえって	却て
	あらわす	表（現）す	表（現）わす 表→表面に出し 示す。著わす 現→かくさずに 示す	かかわらず	かかわらず	拘らず	拘らず
	あらゆる	あらゆる	全る	かける	欠ける	欠る	欠る
	ある	ある	在る，有る	かさねる	重ねる		
	あるいは	あるいは	或は	かつ	かつ	且つ	且つ
	あわ	あわ	泡	かつしよく	褐色	かつ色	かつ色
	あわす	合わす	合す	かならず	必ず	必固ず	必固ず
イ	いう	いう	言う	かねる	兼ねる	兼る	兼る
	いくぶん	いくぶん	幾分	～から	〇〇から作る。 △△から再結晶 よりは使わない		
	いずれ	いずれ	何れ	がらす	ガラス	硝子	硝子
	いちじるしい	著しい	著固しい	かわる	かわる	代わる	代る (代理・代人など)
	いっかねん	一カ年	1箇年，一ケ年	かわる	かわる	変わる	変る（うつりかわる，変化）
	いっそう	一層	いっそう	カ月	カ月	箇月	箇月
	いったん	一端	いったん	10カ所	10カ所	10ケ所，10箇所	
	いって	いって	行って	キ	きしゃく	希釈	決る
	いる	いる	居る		きめる	決める	
	いる	入る	入る	きりあげ	切り上げ	切りあげ	切りあげ
	いれる	入れる	入る	きわめて	極めて	きわめて	きわめて
	いわゆる	いわゆる	所請	ク	くふう	工夫	くふう
ウ	うしなう	失う	薄固い		くらい（助詞）	くらい	位
	うすい（物）	薄い		くらべる	比べる	比る	比る
	うすい（色）	うすい	薄める	くりかえす	繰り返す	繰返固す	繰返固す
	うすめる	→希釈する		くみあわせ	組み合わせ（名詞） 組み合わせ（動詞）		
	うちに	うちに	内に，中に	ケ	けんだく	懸濁	けんだく
	うながす	促す	促固す		コ	こえる	超える
	うる	うる	得る（can or may） →える	こげる	焦げる	焦る	焦る
	うるおす	潤す	潤固す	ここ	ここ	此処	此処
エ	えがく	描く	画く	こころみる	試みる	試る	試る
	えらぶ	選ぶ		こたえ	答え	答（表中）	答（表中）
	える	得る	（get）→うる	こたえる	こたえる	応える	応える
オ	おいて	おいて	於いて	こと	こと	事*	事*
	おおう	覆う	被う	ごと	ごと	毎	毎
	おおきい	大きい	大い	ことなる	異なる	異なる	異なる
	おおむね	おおむね	概ね	ことに	殊に		
	おこなう	行う	行固う	この	この	此の	此の
	おこる	起こる	起る				

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い) こむ これ これら	細かい (洗い) 込む これ これら	細い 之 此等, これ等	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) 差し支えない 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 ついで 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 →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	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 伴函う
ス	すくない ずつ すてる すでに すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 捨てる 既に すなわち すべて 速やかに	少い 宛 捨る すでに 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに	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 なば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌	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
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	ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
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 絶えず たがいに 確める 出す 唯, 只 但し たとえば 為に	ネ	ねんちゅう	粘稠	
チ	ちいさい ちかづく	小さい 近づく	小い 近付く, 近づく	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 ふくざつ ふたたび ふりまぜる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近 振混ぜる 触る
				ホ	ほか ほど	ほか ほど	他, 外 程

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ホ	ほとんど ほぼ	ほとんど ほぼ	殆んど 略々, 略ほ
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, 見倣す
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 結団ぶ
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 もっぱら もどす もとに もとづく もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す (もどす) 下に 基づく もの 漏る	 燃る 若し 用る 勿論 以て もっぱら 許に 基く 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
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 ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蠟 (正名はロウ)

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ワ	わかる わかる わずかに わたって	わかる 分ける わずかに わたって	分る, 判る, 解る 分る 僅かに 互って

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）

1. SI 基本単位の名称と記号

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位記号
長さ	メートル	m	熱力学温度	ケルビン	K
質量	キログラム	g	物質量	モル	mol
時間	秒	s	光度	カンデラ	cd
電流	アンペ	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる。

2. SI 接頭語

SI 単位の10の整数乗倍を表すために，SI 接頭語が使われる。それらの名称と記号は次のとおりである。

倍数	接頭語	記号	倍数	接頭語	記号
10	デカ (deca)	da	10^{-1}	デシ (deci)	d
10^2	ヘクト (hecto)	h	10^{-2}	センチ (centi)	c
10^3	キロ (kilo)	k	10^{-3}	ミリ (milli)	m
10^6	メガ (mega)	M	10^{-6}	マイクロ (micro)	μ
10^9	ギガ (giga)	G	10^{-9}	ナノ (nano)	n
10^{12}	テラ (tera)	T	10^{-12}	ピコ (pico)	p
10^{15}	ペタ (peta)	P	10^{-15}	フェムト (femto)	f
10^{18}	エクサ (exa)	E	10^{-18}	アト (atto)	a

例えば，長さの単位 m の 10^3 倍は km， 10^{-2} 倍は cm， 10^{-3} 倍は mm， 10^{-6} 倍は μm ， 10^{-9} 倍は nm となる。ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する。例えば，mg は μkg と記さない。

3. 特別の名称と記号を持つ SI 組立単位の例

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー， 仕事，熱量	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事率，電力	ワット	W	インダクタンス	ヘンリー	H
電荷	クーロ	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	fp	50%致死量	LD_{50}	赤外吸収	IR
比重	d	50%有効量	ED_{50}	核磁気共鳴	NMR
屈折率	n	経口投与	p. o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	α	静脈投与	i. v.	施光分散	ORD
吸光度	A	腹腔投与	i. p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s. c.	マススペクトル	MS
pK 値	pK	筋肉投与	i. m.		

平成23年度図書委員

川 西 徹	森 川 馨	*能 美 健 彦	柴 田 寛 子
*遊 佐 敬 介	*緒 方 潤	安 田 智	*加 藤 玲 子
河 上 強 志	齊 藤 静 夏	*多 田 敦 子	上 間 匡
大 西 貴 弘	*福 原 潔	*奥 平 桂 一 郎	近 藤 一 成
登 田 美 桜	*佐 井 君 江	高 木 篤 也	*宇 佐 見 誠
*豊 田 武 士	堀 端 克 良	*平 田 睦 子	*瀧 田 秀 生

(*印は編集委員)

編 集 協 力

河 本 洋 子 犀 川 真 由 子

国立医薬品食品衛生研究所報告 第129号

平成23年12月8日 印 刷
平成23年12月15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 株式会社 成光社