

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 24 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.130 2012



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 24 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.130 2012

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130号第一部

特論

ジェネリック医薬品の品質と生物学的同等性試験ガイドラインにおける最近の動き……四方田千佳子 ……	1
医療機器実用化促進とレギュラトリーサイエンス……松岡厚子 ……	13
食品分析値の品質保証……松田りえ子 ……	21

総説

小児用玩具に使用されるフタル酸エステル代替可塑剤の毒性影響 ……平田睦子, 高橋美加, 松本真理子, 川村智子, 小野 敦, 広瀬明彦 ……	31
---	----

ノート

ヒト化モノクローナル抗体製剤の攪拌により誘導された凝集体の相対光散乱強度の動的散乱による測定 ……遠藤素子, 新見伸吾 ……	43
有害試薬不使用のチアベンダゾール定量法の改良 ……古庄紀子, 大月典子, 大槻 崇, 建部(佐々木)千絵, 佐藤恭子, 穠山 浩, 河村葉子 ……	46
非食用遺伝子組換え動物の最近の開発状況についての調査 ……中島 治, 穠山 浩, 手島玲子 ……	50
医薬品添加物に含まれる食物アレルギータンパク質に関する研究 ……酒井信夫, 安達玲子, 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏, 手島玲子 ……	58
医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向 ……須藤千エ, 前川京子, 瀬川勝智, 花谷忠昭, 佐井君江, 斎藤嘉朗 ……	66

研究に関する資料

食品添加物シリコン樹脂の純度試験に関する検討 ……佐藤恭子, 大月典子, 大堀昭男, 珍田 充, 古庄紀子, 大迫 勉, 穠山 浩, 河村葉子 ……	71
国立医薬品食品衛生研究所における基盤ネットワークの更新 ……瀬川勝智, 中野達也, 斎藤嘉朗 ……	75

特別研究報告

分化・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（平成21～23年度） ……	78
--	----

国立医薬品食品衛生研究所報告第130号第二部

業務報告	87
平成23年度所外研究員等の受け入れ名簿	154
誌上発表 (原著論文)	158
誌上発表 (総説・解説)	245
単行本	266
行政報告	268
学会発表	276
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	347
各審議会, 委員会等について	355
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	361
特別講演会	373
平成23年度に行った主な研究課題	374
平成23年度行政試験等の処理状況	388
国立医薬品食品衛生研究所報告第130号人名索引	389
国立医薬品食品衛生研究所報告第130号キーワード索引	397

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.130, Part 1

Special Reports

Trends in the quality evaluation of generic products and bioequivalence guidelines	Chikako Yomota	1
Regulatory science for the rapid marketing of medical devices	Atsuko Matsuoka	13
Quality assurance of the measurements of foods	Rieko Matsuda	21

Review

Toxicity effects of phthalate substitute plasticizers used in toys	Mutsuko Hirata-Koizumi, Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Tomoko Kawamura, Atsushi Ono and Akihiko Hirose	31
--	--	----

Notes

Determination of the relative light scattering intensity of aggregates induced by stirring of humanized monoclonal antibody product using dynamic light scattering	Motoko Endo and Shingo Niimi	43
Improved methodology for quantitative determination of thiabendazole	Noriko Furusho, Noriko Otsuki, Takashi Ohtsuki, Chiye Tatebe-Sasaki, Kyoko Sato, Hiroshi Akiyama and Yoko Kawamura	46
Study on recent status of development of genetically modified animals developed not for food purposes	Osamu Nakajima, Hiroshi Akiyama and Reiko Teshima	50
Studies on the food allergenic proteins contained in pharmaceutical excipients	Shinobu Sakai, Reiko Adachi, Tamaki Miyazaki, Yukio Aso, Haruhiro Okuda and Reiko Teshima	58
Trends in drug-induced liver injury based on reports of adverse reactions to PMDA in Japan	Chie Sudo, Keiko Maekawa, Katsunori Segawa, Tadaaki Hanatani, Kimie Sai and Yoshiro Saito	66

Technical Data

Study of purity tests for silicone resins	Kyoko Sato, Noriko Otsuki, Akio Ohori, Mitsuru Chinda, Noriko Furusho, Tsutomu Osako, Hiroshi Akiyama and Yoko Kawamura	71
Renewal of NIHS computer network system	Katsunori Segawa, Tatsuya Nakano and Yoshiro Saito	75

Report of Collaborative Study

Evaluation of safety and functional effect of factors or molecules which are concerning development, differentiation and signal transduction		78
--	--	----

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.130, Part 2

Annual Reports of Divisions	87
Researchers List in Fiscal Year 2011	154
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	158
Summaries of Papers Published in Other Journals (Review and Articles)	245
Title of Scientific Books	266
Scientific Reports to Governmental Agencies	268
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	276
Meeting Reports Related to Regulatory Science	347
Committee Members List in Fiscal Year 2011	355
Other Relative Activities	361
Special Seminars	373
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2011	374
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2011	388
Author Index	389
Subject Index	397

ジェネリック医薬品の品質と生物学的同等性試験ガイドラインにおける最近の動き

四方田千佳子

Trends in the quality evaluation of generic products and bioequivalence guidelines

Chikako Yomota

Recent activities on the generic products such as the revision of bioequivalence guidelines, the accomplishment of the reevaluation of the oral dosage forms approved before 1995, and the action program for promoting comfortable use of generics issued by MHLW in 2007, were summarized in this review.

The bioequivalence guidelines established in 1997 were revised in 2012 based on the discussion in a dissolution working group (WG). The WG consists of the members from pharmaceutical companies, academia and regulators belonging to MHLW, PMDA and NIHS. In the revision, some flexibility in the dissolution test conditions was achieved considering the many experiences. And also the special Q&A for the combination products was published at the same time.

The reevaluation of the oral products since 1997 was completed in 2010, and 1361 dissolution specifications for 4133 oral products were noticed. Through the reevaluation the sufficient similarity in the dissolution profiles between the standard product and the generic products was achieved in the Japanese pharmaceutical market.

In the action program to promote the share of generics, the special committee was established in the NIHS to assess the scientific papers that reported the quality concern of the commercial generic products and to confirm the target quality of the products by testing. Many generic products were checked their dissolution profile similarities to the reference products in multimedia dissolution tests and the appropriate similarities were shown in most products. In some preparations, the purity tests were performed and the content of the impurity is confirmed to be in the acceptance range.

Keywords: bioequivalence guidelines, generic products, quality reevaluation, dissolution profiles, impurity

我が国の医療保険制度の破綻を防ぐために、医療制度の改革が叫ばれている。その医療費抑制にむけた施策として、ジェネリック医薬品（後発医薬品）の普及、使用促進が大きな柱となっている。また、ジェネリック医薬品の使用の促進により、医療の質を落とすことなく、患者の薬剤費の自己負担を軽減することができるほか、医療現場で求められる新薬の開発を促すことが可能となる

など、限られた医療費資源をより有効に活用することも目指されている。

本稿では、ジェネリック医薬品の品質の根幹をなしている生物学的同等性ガイドラインを巡る最近の動きと、品質再評価事業の終了、ジェネリック医薬品使用推進の活動等についてまとめてみたい。

1. ジェネリック医薬品とは

既承認の医薬品と、有効成分が同じで、含量、剤形、効能・効果、用法・容量がすべて同じで、生物学的に同等であるとして承認された医薬品をジェネリック医薬品（後発医薬品）と呼んでいる。我が国では、従来、後発医薬品の用語が用いられ、現在も法律的にはこちらが使

To whom correspondence should be addressed:

Chikako Yomota; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-8486; Fax: +81-3-3700-8469; E-mail: yomota@nihs.go.jp

用されているが、諸外国では一般名が商品名に用いられることからgeneric drugと呼ばれ、この名称が我が国でもメディアを通して普及、定着してきた。本稿では、ジェネリック医薬品を基本用語とするが、必要に応じて後発医薬品も使用する。

今までに、日常の会話の中で、ジェネリック医薬品が薬局等で販売される一般用医薬品と混同されている場面にしばしば出くわした。再確認のため、医薬品の分類を図1に示した。ジェネリック医薬品はあくまで医療用医薬品として病院で処方箋に基づいて出される医薬品であり、薬局で販売される一般用医薬品とは承認システム、規制も全く異なるものである。一般用医薬品は、14薬効群について、一般用医薬品製造販売承認基準が定められ、原則、承認権限が都道府県知事に委任されているのである。

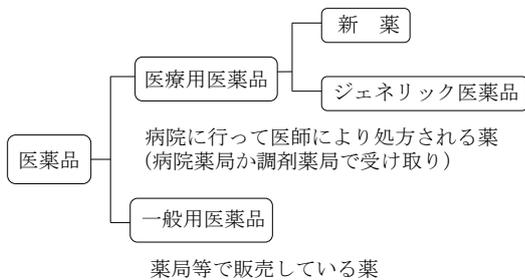


図1 医薬品の分類

新規の生理活性を有する化合物が見いだされ、最終的に医薬品となるためには、化合物の探索に始まり、薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験、毒性試験などの非臨床試験を経て、臨床試験に至るための製剤化研究、臨床試験においてヒトでの製剤の有効性、安全性を明らかとするまで、通常十数年をかけ承認申請にまで至ることになる。費用的にも新薬の開発には数百億円が必要と言われている。新薬には、承認後、有効性と安全性のさらなる確認のために、通常4年から10年の再審査期間が設けられる。この期間はたとえ特許が満了してもジェネリック医薬品の申請ができないこととされている。また、新薬は通常、20年から25年の特許による独占権を有している。従って、ジェネリック医薬品とは、新薬の再審査期間後あるいは特許が切れた後に、他社が、有効成分が同じで、含量、剤形、効能・効果、用法・用量がすべて同じものを、ジェネリック医薬品として製造販売承認を受けて販売するものである。

ジェネリック医薬品では、有効成分以外の添加物は同じであることは求められていない。そのため、製剤として先発製剤と同一であることを示す必要があり、安心して広く医療関係者や消費者に受け入れられるためには、

有効性・安全性が同等であるということを保証することが重要である。そのためには、品質規格における化学的な同等性、生物学的同等性による臨床的な効力における同等性が担保されなくてはならない。

2. ジェネリック医薬品の製造販売認申請

ジェネリック医薬品の承認申請には、製剤の品質規格、安定性（加速試験）、生物学的同等性に関する資料が要求され、新薬の申請時に較べて、毒性試験や、臨床試験成績の資料等は必要とされない。これは、有効成分が同じであれば、基本的な薬理作用や、生物に対する影響には差がないということを前提とし、製剤の製造にあたって、医薬品添加剤の種類、量などの処方設計、製造方法などは異なるので、製剤としての効果を比較するために必要なデータを要求すれば充分であるという考えに基づいている。ジェネリック医薬品の承認審査では、製剤中の有効成分量の確保、不純物量の確認などのための規格試験方法の設定、安定性試験（主に加速試験）による安定性の確認、有効性が同様であることを示す生物学的同等性試験が必要とされており、これらを同一性調査と称している。ジェネリック医薬品の規格試験法は、先発製剤とほぼ類似した規格が設定されている場合が多いが、生物学的同等性が担保されていることを前提に異なる溶出性規格が設定されている場合もある。ジェネリック医薬品における不純物の取り扱いは、しばしば問題視されることがあるが、医薬品承認申請実務担当者研修会において、残留溶媒、不純物、類縁物質に関する検討資料を申請時に必ず提出すること、ICHガイドラインすなわち平成14年の原薬の不純物に関するガイドライン、平成15年の製剤の不純物に関するガイドラインに従って説明することが指導されており、事実上新薬と同じ取り扱いとなっている。

3. ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験

ジェネリック医薬品のうち、全身作用を意図する製剤では、血中濃度推移が同じであれば、有効性に差はないという医薬品開発の基本となる考えから、生物学的同等性試験が実施されている。ただし、静脈投与の注射剤であって、完全に溶解した状態にある場合には、全量が等しく循環血中に達すると考えられるため、生物学的同等性試験の実施は必要とされていない。

生物学的同等性試験は、薬物の個体間変動が非常に大きいことを考慮して、成人健常者を被験者として2群に分ける。一方の群には、先発医薬品からジェネリック医薬品、他方の群ではその逆の順に投与するクロスオーバー法により試験を行い、通常、経時的に採血し、その薬物の血中濃度を測定する（図2）。最大血中濃度（Cmax）

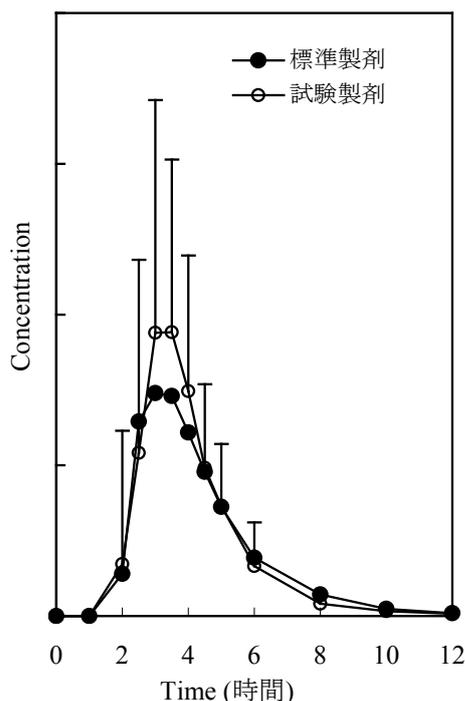


図2 成人男子 20 名に絶食投与した場合の平均血中濃度推移の例

は、血中濃度の推移の指標となり、血中濃度曲線下面積 (AUC) は、血循環血液中に入る薬物量の指標となる。単回投与試験では、AUC_t (最終サンプリング時間tまでのAUC) 及びC_{max}を生物学的同等性判定パラメータとする。対数変換したパラメータにつき、クロスオーバー法の分散分析表を作成し、得られた残差平方和を用いて、90%信頼区間を求める。表1に、各パラメータの平均値と、対数値の平均値の差と、90%信頼区間を示す。90%信頼区間は、90%の確率で、パラメータの対数値の差がこの区間内に含まれることを意味する。生物学的同等性では、信頼区間の数値が0.8-1.25の範囲内に収まる必要がある。表1では、信頼区間は0.89-1.24, 0.95-1.14であり、いずれの数値もこの範囲内に収まっている。

生物学的同等性試験において、血中濃度の推移が同等であれば生物学的効果に差がないとする考え方はWHO, 米国FDA, EMAを始め諸外国でも同様に認められている。

我が国の、ジェネリック医薬品の生物学的同等性確保の歴史は、世界的な動きとほぼ同時期に、昭和55年5月に厚生省薬務局より、「生物学的同等性に関する試験基準」(旧ガイドライン)が出されたことに始まっている。旧ガイドラインが出される前は、動物試験による血中薬物濃度の比較等で、後発医薬品を承認していた。しかし、医薬品のバイオアベイラビリティが、動物とヒトで一致しないことが広く知られるようになり¹⁾、ガイド

表1 薬物動態パラメータ (平均±標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数平均値の差 (90%信頼区間)
C _{max}	560±230	600±240	1.05 (0.89-1.24)
AUC (0-12h)	990±360	104±400	1.04 (0.95-1.14)

ラインで、初めて原則としてヒトでの生物学的同等性試験が必要と明記された。その後、平成9年には、大改正が行われ、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」が出された。

平成9年の大改正では、統計的な判定法にWHOのガイドライン等に呼応して90%信頼区間法がとり入れられたこと、溶出試験を生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付けた点などであった。溶出試験は、先発医薬品の標準製剤とジェネリック医薬品の溶出挙動を、回転数50rpmのパドル法で、消化管内のpHに関連する4種類の液性の試験液 (pH1.2, pH6.8, その他のpHおよび水) で試験を実施し、溶出プロファイルを比較することとされている。ガイドライン中での溶出試験は、(1) 生物学的同等性試験でのサポートデータとして、また(2) 胃酸度等の個体差に対応した生物学的同等性の保証のために使用されている。同等性の判定は、前述のように通常は試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき同等とするが、薬物動態の個体間のバラツキの大きな医薬品では、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定することができる。この判定法は、我が国独自のものであり、溶出試験プロファイルは、非同等のリスクを押さえるためのサポートデータとして活用されている。ただし、徐放性製剤の場合には、溶出挙動の同等性は必要条件であり、試験製剤の溶出が先発製剤と同等でなければ、ヒトによる同等性試験を実施することができない。

胃酸度等の個体差に対応した生物学的同等性の保証に関しては、我が国では高齢者に低胃酸の人が多いということが報告されており²⁾、中性付近の溶出性が低胃酸の人における有効性に大きく影響することから³⁾、pH6.8の中性領域 (塩基性薬物ではpH3.0~6.8) の試験液での標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」が認められる場合には、生物学的同等性試験を低胃酸の被験者により実施することが必要で、低胃酸の患者でも製剤の有効性が保証されている^{4,5)}。

経口固形剤の処方変更のガイドラインに関しては、昭和57年に、不必要にヒト試験を実施しないようにする目的で、承認事項一部変更承認申請に関わる生物学的同等性に関する取り扱いについての通知が出され、処方変更等の一変時には、溶出試験を活用し、溶出試験が実施できない場合には、ビーグル犬等の大動物での試験を認めることとされていた。その後、平成12年には、新ガイドラインに対応した含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性ガイドライン及び処方変更のガイドラインが出された。

平成20年には、生物学的同等性に関わる講演会において⁶⁾、10年以上のガイドライン適用の経験から、製薬企業より種々の改正要望が出てきていることが報告された。そこで、産官学の議論を基にガイドラインの改正を目指すことが望ましいということになり、平成21年には、産官学のメンバーから構成された医薬品品質フォーラムワーキンググループ (WG) を設置し、1年半の間に9回のWGを開催し、製薬協の品質委員会製剤研究部会、ジェネリック製薬協会製剤研究会、医薬品医療機器総合機構、審査管理課、大学などから多くのメンバーの参加の下に、事例データなどを交えて活発な議論が行われた。

最終的に、議論された内容は、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会で審議の上、パブリックコメントを経て、平成24年2月に現行の改訂ガイドラインが発出されるに至った。WGの議論は主に溶出試験に関わる部分であり、経口固形剤の生物学的同等性ガイドラインにおける溶出試験条件の製剤特性等に応じた柔軟性のあり方、溶出試験を生物学的同等性試験や品質管理試験に適用する際に生じている、試験方法や評価方法の問題点の解決が主たる論点であった。

平成24年度に発出されたガイドラインの主な変更点は以下の通りである。溶出試験において、パドル法50回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積するために溶出性が悪いことが示された場合、パドル法75回転、あるいは回転バスケット法100回転で試験を実施することが認められた (ただし、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、ヒト試験を実施する場合のみパドル法75回転での試験を採用できる)。

溶出試験で試験液が水の場合に、水特有の吸着やイオン性相互作用等が生じる問題がある場合、水を除いた3種類の試験液での結果で評価しても良いこととなった (ただし、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、ヒト試験を実施する場合にのみ、水の試験結果を除いて評価できる。ただし、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合には、水に替えて、0.2% 塩化ナトリウム

溶液を用いてよいこととなった。)

溶出試験で、ポリソルベート80が薬物や添加剤と相互作用し、薬物の溶出挙動に影響する場合など、緩衝剤をリン酸二水素カリウムの代わりにリン酸二水素ナトリウムを用いてラウリル硫酸ナトリウムを使用してもよい。ただし、ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は、ポリソルベート80の最大許容添加濃度を添加した場合の溶解度を超えてはならない。すなわち、後発医薬品のガイドラインでは1%、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、0.1%のポリソルベート添加時の溶解度を超えることはできない。

溶出試験の類似性の判定では、ガイドラインの規定に従うと、比較する時点が15分よりも早い時間となる場合があるが、この場合には比較時点を15分まで遅らせて比較することが認められた。

含量違い製剤、処方変更のガイドラインに限る内容で大きなものは、フィルムコーティング層における変更水準の緩和で、フィルムコーティング層が溶出に対して影響しないことを示した場合に限り、内核の質量あたりのフィルム層の質量の値が7.0%以下の変更にあつては、変更水準はB水準となることとされた。これは、コーティング層の変更水準は我が国独自の厳しい管理が行われてきたが、フィルムコートは、薬物の放出制御を目的としない、光遮蔽や苦味マスキングを目指すものもあり、溶出に対して非機能である場合が多々あり、そのようなフィルム層の変更でヒト試験が要求されるのは厳しすぎるとの指摘に基づいている。その他、各ガイドラインのQ&Aに、標準製剤選択条件の緩和等が追記されている。なお、これらの改正にあわせて、医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験についてQ&A、さらに、含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験についてQ&Aが作成されて発出された。これは、経口配合剤の承認申請件数が増加し、医薬品医療機器総合機構からの共通の考え方を示したいという提案に基づいたものである。いずれも基本的には後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、有効成分ごとに生物学的同等性を評価すること、評価時に対象としていない方の有効成分は賦形剤とみなして変更水準を決めることとされた。

平成24年度の改正は、運用上の問題点を認識した産側の意見を原動力として改正を試みた前例の無い画期的なものであり、より柔軟性のあるガイドラインへと進化することができたと思われる。

また、この一連のガイドライン改正にあたり、かねてから対応が遅れがちであった英文版の作成にあたった。産側の強力な助力の下に、全てのQ&Aまで含めた生物学的同等性試験ガイドラインの英文版が完成し、厚生労働

働科学研究報告として公開した⁷⁾。我が国のガイドラインを広く国際的に理解頂くためには大変有用であり、活用が期待される。

4. 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドライン

非経口製剤に対する生物学的同等性は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン中の、その他の製剤の部分で扱われている。従って、経口固形製剤以外の製剤は基本的にこの部分に従うことになる。しかし、特に取り扱いが特殊な局所皮膚適用製剤に関しては、動物の薬理試験等で承認されてきていたため、評価をヒト試験により行うようにガイドラインが作成された。平成15年に局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン⁸⁾及び局所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が出され、その後、平成22年には局所皮膚適用製剤の処方変更のためのガイドラインが発出された。

局所皮膚適用製剤に関しては、従来、動物の薬理試験を基に承認されてきていたが、動物の皮膚は、角層の厚さ、毛穴の数等がヒトと大きく異なるため、何らかのヒトでの同等性試験が望ましい。局所皮膚適用製剤では、適用部位周辺の皮膚の局所で薬効を発揮するもので、血中に入る前に作用部位で薬物が代謝されたり、分解されたりすることもあり、適用部位周辺の薬物濃度は必ずしも薬物の血中濃度と一致せず、特殊な評価方法をとる必要がある。局所皮膚適用製剤のバイオアベイラビリティは、経口製剤の場合と異なり、薬物が作用部位へ到達する速度と量で定義される。また、生物学的同等性試験は健全な皮膚を用いて実施されるため、病態の皮膚における製剤間の差が表れにくいように、製剤側の縛りとして、製剤の物理化学的特性が似ていることが必要である。例えば、軟膏ではW/O型製剤かO/W型製剤であるか等の類似性が求められる。

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価に使用可能な試験方法は、基本的には、皮膚薬物動態学的試験を実施することとし、薬理的試験、残存量試験、薬物動態学的試験は代替試験と考えられている。皮膚薬物動態学的試験は、皮膚の角質層の薬物濃度はほとんど定常状態にあることから、定常状態にある角層の薬物濃度を測定し、標準製剤との同等性が得られれば、薬効が同等であることが示せるという考えで、皮膚の角層を粘着テープで10～20回の一定回数剥離し、薬物濃度を測定して比較するものである。測定のパラツキが大きいため、皮膚の剥離方法において、種々の条件を一定となるように工夫する必要がある。その他、最後の選択肢として臨床試験、作用部位が皮膚表面に限られる消毒剤などではIn

vitro効力試験・動物試験も適用される。

局所皮膚適用製剤の放出試験は、製剤の特性に依存し、バイオアベイラビリティとの相関は極めて疑わしく、経口固形製剤のような非同等を防ぐためのサポートデータとしての活用は望めない。ガイドラインではin vitro放出試験は、標準製剤を選択するための物理化学的試験法として利用されており、それぞれの製剤の特性維持のための規格試験法としては有効であると考えられる。局所皮膚適用製剤の放出試験は、米国薬局方や欧州薬局方に収載されているバドルオーバーディスク法、シリンドー法または拡散セル法等を使用できる。

局所皮膚適用製剤では生物学的同等性試験の他に、副作用の強い医薬品においては、暴露量試験の実施が必要になる。皮膚のバリエー能が低下している場合に全身血流に多量の医薬品が移行することのないように、角層を完全に剥離したヒト又は動物を対象として、薬物動態学的試験及び残存量試験で評価する。

局所皮膚適用製剤の処方変更のガイドラインでは、製剤組成の変更率を規定した上で、変更率が低い場合には、放出試験あるいは動物皮膚を用いた透過試験において同等性の判定基準に合致すれば製剤間の生物学的同等性を担保できるとしている。処方変更水準は、使用される添加剤の種類、添加量などを考慮して、実際に起こりうる変更率を想定している。A水準では特に資料を要しないが、B水準では放出試験、C水準では動物皮膚による透過試験及び放出試験での同等性が示せれば、皮膚薬物動態学的試験などを実施することなく、処方変更が可能である。D水準では、皮膚薬物動態学的試験などの実施が避けられない変更と見なされる。局所皮膚適用製剤の処方変更のガイドラインで規定された放出試験法の試験条件と同等性の判定基準を表2に、動物皮膚を用いた透過試験の試験条件と同等性の判定基準を表3に示した。局所皮膚適用製剤に関しては、皮膚薬物動態学的試験、処方の変更幅や、放出試験法、透過試験法の詳細など、経験の少ない状態での模索の賜であると言え、今後、実際の承認データにおける多くの経験を基に、適切な修正を加えながら、より適切なガイドラインとしていくことが望ましい。

5. 後発医薬品の品質再評価について

ジェネリック医薬品の化学的品質評価に関しては、平成5年の「21世紀の医薬品のあり方に対する懇談会」の報告書を基に、医薬品の製造管理・品質管理の徹底のために、溶出試験の導入、GMPバリデーションの義務づけ、及び査察の実施が打ち出された。この流れの中で、平成9年より、平成7年3月以前に承認申請された溶出試験規格のない先発医薬品への溶出規格の設定、ジェネリ

表2 局所皮膚適用製剤の処方変更のための同等性試験ガイドラインにおける放出試験

試験条件	
装置	パドルオーバーディスク法, 拡散セル法
製剤の大きさ	放出および透過する薬物量のばらつきを考慮して決める
試験液の温度	32±0.5°C
試験液	通常, pH 5 ~ 7 の緩衝液 (イオン強度0.05程度) 標準製剤の試験を行うとき, 24時間後の平均放出率が20%に達しない場合 イオン強度の変更, 界面活性剤の添加, pHの変更 製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合, 膜の構造に影響を与えなければ 水-アルコール混液, 有機溶媒を用いることができる.
試験液量	パドルオーバーディスク法: 原則として200mL, 500mL又は900mL, 拡散セル法等: 装置に応じた試験液量
回転数	パドルオーバーディスク法: 50rpm, 拡散セル法等: 装置に応じて適切な回転数
試験液の採取時間	試験時間の最終時点から遡って4点, 最終時点を含め計5点以上とし, 放出プロファイルが分かるようなサンプリング時点
試験液の補充	サンプリング毎にサンプリングした試験液と同量の試験液を補充. ただし, 薬物放出量に影響を及ぼさないと考えられる場合には, 試験液を補充しなくてもよい.
平均放出率による同等性の判定	
規定された試験時間又は透過率がプラトーに達した後の1時点及び同時点の透過率の半分程度透過した時点の1点	
0.8 ≤ 試験製剤の平均透過率 / 標準製剤の平均透過率 ≤ 1.2	
ただし, 試験製剤の透過率のばらつきは, 標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さいものとする.	

表3 局所皮膚適用製剤の処方変更のための同等性試験ガイドラインにおける動物の皮膚を用いた透過試験

試験条件	
動物の種類	ラット, マウス又はブタ等
動物の部位	腹部又は背部等
装置	拡散セル法
試験液の温度	32±0.5°C
試験液	皮膚のバリア機能に影響を及ぼさない試験液 原則, 水又は緩衝液 試験が困難な場合には, ポリエチレングリコール400を40%まで, または, ポリソルベート80を1%まで添加することが認められる. 有機溶媒は使用しない.
試験液量	装置に応じた試験液量
回転数	適切な回転数
試験液の採取時間	試験時間の最終時間までに4点, 合計5点とし, 透過プロファイルが分かるような時点とする
試験液の補充	サンプリング毎にサンプリングした試験液と同量の試験液を補充
平均透過率による同等性の判定	
規定された試験時間又は透過率がプラトーに達した後の1時点及び同時点の透過率の半分程度透過した時点の1点	
0.7 ≤ 試験製剤の平均透過率 / 標準製剤の平均透過率 ≤ 1.3	
ただし, 試験製剤の透過率のばらつきは, 標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さいものとする.	

ック医薬品と標準製剤の溶出プロファイルの比較による同等性の確保を目指す医療用医薬品質再評価が開始された。本来, 生物学的同等性確保のためには, 同等性ガイドラインに従ったヒト試験での再評価が望ましいが, 経費的にも, 時間的にも無理があり, 我が国の溶出試験に対する「先発品と後発品の溶出速度が類似していれば, そのバイオアベイラビリティに著しい差が生じる可能性は少ない。」という考え方が最大限に活用され

た¹⁰⁾。

品質再評価の流れは, まず対象成分が選定され, 対象となる標準製剤製造業者 (通常は先発企業) が, 予試験を実施して溶出試験条件を提出する。提出された案は, 10ヶ所の地方衛生研究所¹¹⁾と国立医薬品食品衛生研究所からなる溶出試験検討班で精査し, 再評価指定を行う。その後, 先発メーカーは標準製剤を選定して溶出試験規格案を提出する。溶出試験検討班は, 実際に溶出試

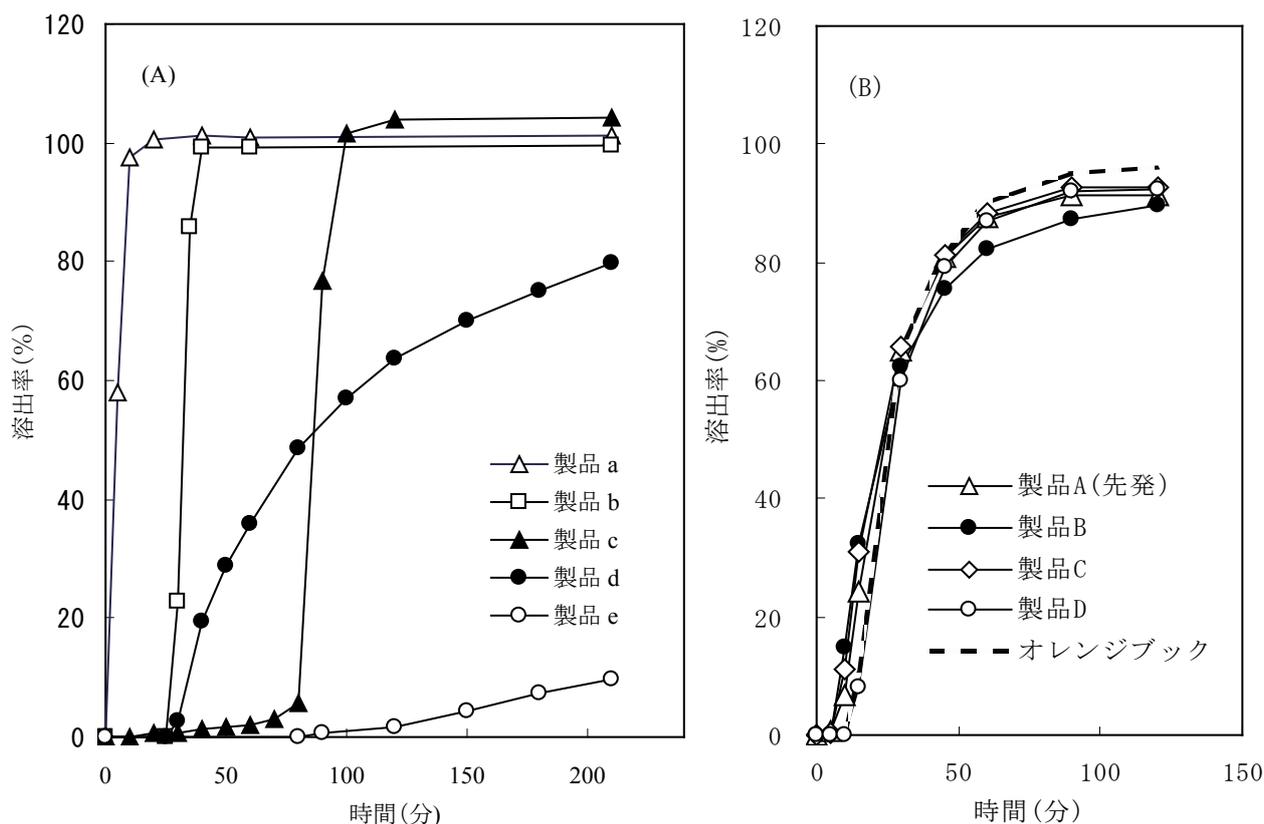


図3 イブプロフェン錠の溶出パターンの変遷

(A) 1991年 当時の USP 規格試験法：リン酸緩衝液 pH7.2, 回転バスケット法, 100回転

(B) 2008年 公的溶出試験規格：酢酸緩衝液 (pH5.5), パドル法, 75回転

験を実施しながら溶出試験条件の妥当性を検証し、公的溶出試験（案）の設定と標準製剤の溶出プロファイルを報告する。その後、ジェネリック医薬品メーカーが、溶出試験を行って再評価を実施、その結果を通知するというものである。溶出挙動の類似性の担保のためには、必要に応じて5%以内の範囲で処方変更が行われた。ここで、溶出の類似性が担保されない場合にはヒト試験による生物学的同等性結果を必要とされるため、承認整理された製剤もある。

最終的には、17回の再評価指定により857成分が指定され、36回の再評価結果通知により、705成分、1361規格、4133品目についての再評価を終了した。再評価指定されたものの、難溶性で溶出試験規格の設定が困難であったもの、適切な分析方法が無いものなどを除くと、ほぼ全ての再評価を終了している。品質再評価により設定された溶出試験規格は、平成11年から平成23年までの間に発刊された32冊の医療用医薬品情報集（局外規第三部、通称オレンジブック）に収載された。これらの規格はホームページ上にも公開されている¹²⁾。オレンジブックには、再評価が終了した標準製剤（先発製剤）及びジェネリック医薬品リストの他、公的溶出試験の規格試験方法

と、標準製剤のpH1.2～pH6.8における溶出パターン、各医薬品の溶出試験液への溶解度、pKa等の物理化学的性質が記載されている。医療用医薬品情報集（オレンジブック）は、先発医薬品とジェネリック医薬品の溶出特性の類似性の担保を示すばかりでなく、それぞれの製剤の品質特性を知る上でも極めて有用な品質情報集である。

この品質再評価前後における溶出挙動の変遷を示す試験結果の例を図3に示した。1991年に国立衛研大阪支所で行ったイブプロフェン錠に対する溶出試験結果を(A)に示した¹⁴⁾。当時、日局には溶出試験規格がなかったため、USPの規格試験法で検討したもので、回転バスケット法100回転での試験である。多くの製品の中から、溶出挙動の異なる例をいくつか示しているが、溶出の速い製品aから溶出の悪い製品eまでの多様性が見られる。イブプロフェン錠の品質再評価は平成19年に結果が通知されており、その後の市販製剤の溶出挙動を確認した結果を図3(B)に示した。イブプロフェン錠の製剤数は医薬品の世代交代のために大きく減っているが3製剤の溶出挙動は先発製剤と類似していた。このように、品質再評価によって、古いジェネリック医薬品に関しても溶

出の類似性が担保され、我が国の経口固形製剤は全体として品質の確保が行き届いている状態となっている。

我が国の品質再評価事業は、世界に例を見ないものであったが、最近、同様の取り組みを韓国が始めており、中国も新たにジェネリック医薬品の品質確保を大きな目標として掲げ、再評価の開始を表明している。

なお、日本薬局方医薬品は品質再評価の対象外であったため、品質再評価終了後、溶出試験規格の設定されていなかったものについては、別に、局方製剤委員会製剤WGにおいて規格設定を進めた。他方、オレンジブック収載品は順次局方への収載が進められており、中には収載にあたって若干規格が変更された場合もあるので注意を要する。この場合、局方が有効な規格となり、局外規第三部は自動的に効力を失うことになる。

6. ジェネリック医薬品の使用推進の動き

ジェネリック医薬品のシェアを平成24年度までに数量ベースで30%まで引き上げることが、「経済財政改革の基本方針2007」で閣議決定され、平成18年10月には医政局経済課から「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」¹⁵⁾が出され、安定供給や品質の確保への具体的な取り組みなどの課題が示された。品質確保についての国の実施目標は、(1) ジェネリック医薬品の品質確保のための収去試験の実施とその結果を公表すること。

(2) ジェネリック医薬品の品質に関する研究論文等を収集整理するとともに、ジェネリック医薬品相談窓口寄せられた品質に関する意見等も精査し、品質の確認のために必要と考えられた場合には、試験検査を実施してその結果を広く公表していくこと、の二点である。国衛研では(1)の品質確保のための一斉収去試験も長年にわたって実施してきており、最近では経口固形製剤の溶出試験の他、貼付剤やテープ剤の放出試験、注射剤の純度試験など幅広く試験を行った。また、(2)の受け皿として、平成20年度より、国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質情報検討会が設置された。国立医薬品食品衛生研究所の所長を座長とし、日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、日本ジェネリック医薬品学会、NPOジェネリック医薬品協議会、大学薬学部、大学病院医師、大学病院薬剤部、地方病院薬剤部、地方衛生研究所、医薬品医療機器総合機構から各一名ずつの12名から成る検討会を設け、事務局として、厚生労働省の審査管理課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課、医薬品医療機器総合機構一般薬審査部、医薬品医療機器総合機構安全部、国立医薬品食品衛生研究所薬品部が臨席する形となっている。平成20年7月に第1回検討会を開催して以来、年2回の開催を4年間継続し、平成24年2月には第8回検討会を開催した。検討会では、学会発表や論文、さ

らに医薬品医療機器総合機構のくすり相談窓口の相談内容から、ジェネリック医薬品の品質に対する懸念を示したものを精査し、科学的な検証が懸念を払拭するために必要であると判断される課題を選定し、必要に応じて国立医薬品衛生研究所と10地方衛生研究所からなる製剤WGにより製剤評価試験を実施し、得られた試験検討結果を厚生労働省に報告後、医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所のホームページ(HP)上¹⁶⁾に掲載して広く公表してきている。製剤WGの構成機関は、品質再評価における経験を重視して、同一参加機関としている¹¹⁾。各検討会の議論の詳細はホームページを参照頂くこととして、以下に概要を記す。

各検討会では、日本ジェネリック製薬協会がJAPIC医薬品情報データベースにより一年を4月から9月と、10月から翌年3月とに分けて、検索した文献情報を調査したものを、検討会に報告頂き、検討会で論文内容を精査し、ジェネリック医薬品の品質の確認のために試験を実施する製剤を選択する。製剤試験は、多くが溶出試験であるが、他に含量や製剤均一性試験の規格からの逸脱が指摘された場合にはこれらの試験を実施してきた。また、注射剤の純度試験に関しては、検討会発足前の平成19年度事業で多くを検討後、いくつかを追加検討した。過去の8回の検討会で、課題として取り上げられ、すでに試験結果の報告がホームページに掲載されている製剤の全リストを表4に示した。溶出試験を実施した製剤は32製剤、定量試験が2製剤、製剤均一性試験が2製剤、注射剤の純度試験を実施したのは14製剤であった。これらの製剤は、ジェネリック医薬品に置き換えることが多く、しばしば論文等で取り上げられることの多い製剤であるが、ほとんどの製剤で問題が無く、わずかに溶出の類似性からの逸脱が見られたものに関しては、製造中止となったものもあるが、その他の物は既に改善されている。表4の試験法の記載場所をしめしてある部分から分かるように、溶出試験では、4製剤以外はすべてオレンジブック収載品で、事実上品質再評価のその後の状態を確認する作業ともなっている。すべての製剤の溶出挙動等の詳細な試験結果は、製剤名、ロット番号までを明記してホームページ上に公開している¹⁶⁾。

溶出挙動の類似性の試験にあたっては、品質再評価の対象となったものはオレンジブックの標準製剤のプロファイルの試験方法、その他のものは製造承認申請書の生物学的同等性試験の溶出試験結果を精査して試験を実施する。製剤によっては、生物学的同等性試験において、溶出の類似性を示さないことを明示してヒト試験を実施しており、この場合には溶出の類似性の判定は行わない。溶出挙動の類似性の検討例としてプロモクリプチンメシル酸塩錠の結果を図4に示した。検討会における溶

表4 ジェネリック医薬品品質情報検討会で試験を実施し、品質を確認した製剤のリスト

溶出試験32製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	選定検討会
アスピリン腸溶錠	100mg	7	承認申請書	第6回
アセトアミノフェン錠	200mg,300mg	9,2	オレンジブック	第7回
アマンタジン塩酸塩錠	50mg	8	オレンジブック	第1回
ウルソデオキシコール酸錠	50mg,100mg	6	オレンジブック	第2回
エチゾラム錠	0.5mg	16	オレンジブック	第3回
カルバマゼピン錠	100mg, 200mg	3, 4	オレンジブック	第6回
クラリスロマイシン錠	200mg	18	オレンジブック	第1回
グリクラジド錠	20mg, 40mg	3, 7	オレンジブック	第4回
グリベンクラミド錠	2.5mg (a, b)	9, 1	オレンジブック	第6回
ジソピラミドカプセル	100mg	8	オレンジブック	第6回
ジソピラミドリン酸塩徐放錠	150mg	7	オレンジブック	第6回
シメチジン錠	200mg	21	オレンジブック	第3回
チクロピジン塩酸塩錠	100mg	15	オレンジブック	第3回
テオフィリン徐放錠	100mg (a, b, c)	2, 4, 3	オレンジブック	第5回
テオフィリン徐放錠	100mg (a, b, c)	2, 4, 3	オレンジブック	第6回
テオフィリン徐放ドライシロップ	20%	9	オレンジブック	第3回
トリアゾラム錠	0.25mg	10	オレンジブック	第1回
ニカルジピン塩酸塩錠	20mg	11	オレンジブック	第3回
ニトレンジピン錠	10mg	15	オレンジブック	第5回
ニフェジピンCR錠	20mg	6	承認申請書	第3回
ニフェジピンL錠	20mg	16	オレンジブック	第3回
ノルフロキサシン錠	200mg	14	オレンジブック	第1回
バルプロ酸ナトリウム錠	100mg, 200mg	3, 6	オレンジブック	第6回
バルプロ酸ナトリウム徐放錠	200mg	3	オレンジブック	第6回
ピペリデン塩酸塩錠	1mg	3	オレンジブック	第3回
ブラゾシン錠	0.5mg, 1mg	2, 2	オレンジブック	第6回
ブラバスタチンナトリウム錠	10mg	26	オレンジブック	第1回
ブレドニゾロン錠	5mg	10	日本薬局方	第5回
プロチゾラム錠	0.25mg	17	オレンジブック	第1回
プロモクリプチンメシル酸塩錠	2.5mg	11	オレンジブック	第5回
ランソプラゾールカプセル	15mg	10	承認申請書	第3回
ロキソプロフェンナトリウム錠	60mg	24	オレンジブック	第1回

定量試験 2製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	
トリアゾラム錠	0.25mg	10	承認申請書	第1回
プロチゾラム錠	0.25mg	17	承認申請書	第1回

含量均一性試験 2製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	
ブラバスタチンナトリウム錠	5mg, 10mg	25, 25	承認申請書	第3回
リマプロストアルファデクス錠	5µg, 10µg	7, 1	承認申請書	第3回

純度試験14製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	選定検討会
イオバミドール注射剤	61.24%	4	日局原薬	第1回
エルカトニン注射液	10エルカトニン単位	13	日局原薬	平成19年度
オザグレルナトリウム注射液	20mg1管、80mg1管	5	承認申請書	平成19年度
シスプラチン注射剤	10mg	6	日局原薬, EP原薬, 承認申請書	第4回
注射用オザグレルナトリウム	20mg 1瓶	11	第一追補	平成19年度
注射用セファゾリンナトリウム	1g1瓶	5	第一追補	平成19年度
注射用ナファモスタットメシル酸塩	10mg 1瓶	15	承認申請書	平成19年度
注射用バンコマイシン塩酸塩	0.5g 1瓶	8	日局	平成19年度
注射用ピペラシリンナトリウム	1g1瓶	7	日局	平成19年度
注射用ファモチジン	20mg 1管	6	日局	平成19年度
注射用ミノサイクリン塩酸塩	100mg 1瓶	6	第一追補	平成19年度
ニカルジピン塩酸塩注射液	10mg1管	7	日局	平成19年度
ファモチジン注射液	20mg 1管	1	承認申請書	平成19年度
リトドリン塩酸塩注射液	50mg1管	10	日局原薬	平成19年度

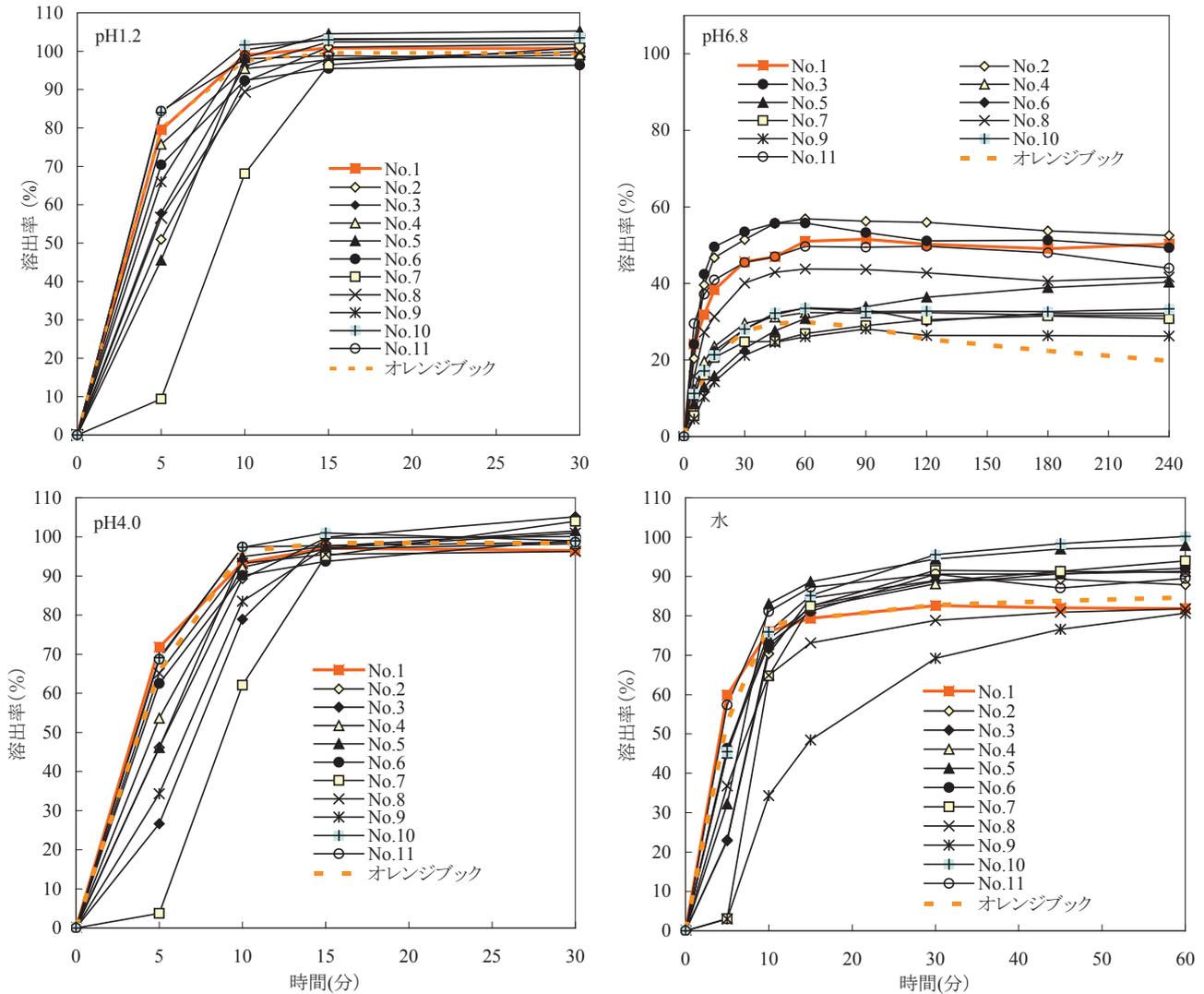


図4 プロモクリプチンメシル酸塩錠の溶出プロファイル

出性の判定は、標準製剤としている先発製剤等のロット間の差、試験機器による若干の結果の差等も考慮して、ガイドラインの判定よりも若干許容範囲を広げている。標準製剤は多くの場合先発製剤であり、試験時の市販ロットをNo.1として示し、品質再評価時の標準製剤の挙動をオレンジブックの曲線で表している。図4に示すように、通常製剤では4種類の液性で試験を実施する。プロモクリプチンメシル酸塩錠では、pH1.2およびpH4.0ではいずれの製剤も15分で85%以上溶出するため全て類似と判定される。pH6.8において、溶出率は全体として低くなり、試験器具やフィルターへの吸着が著しいために溶出率が試験のたびに大きく変動する傾向が認められた。オレンジブックのプロモクリプチンメシル酸塩に対する物理化学的特性を参照すると、pH6.8の試験では溶解度が0.0003mg/mLとpH1.2における0.37mg/mL、水の0.005mg/mLと比較しても格段に小さく、医薬品の特性

によるものと考えられたため、pH6.8では類似性の判定は行わないこととした。また、水を試験液とした場合には、No.8の製剤で大きく溶出率が下がっているが、5分の溶出率が5%以下であるため、溶出のラグタイム補正を行うと類似と判定された。図4では、先発製剤の挙動とオレンジブックの溶出挙動はpH6.8以外の試験液ではほぼ一致しているが、検討会で課題となった医薬品の中には、先発製剤の溶出挙動が品質再評価時から大きく変わっている場合もしばしば認められ、ロット間での溶出挙動の維持管理は、先発においても課題であることも示された。このような多液性における溶出挙動の維持管理は、現在は、ジェネリック医薬品メーカーの自主管理によって達成されており、我が国における経口固形製剤の品質管理は世界に類を見ない領域に達していると言える。

定量試験や、製剤均一性試験は、規格に適合しないと

表5 今後試験結果を公表する製剤

溶出試験 血圧降下剤 10製剤				
対象品目	試験製剤	製剤数	試験法	選定検討会
アテノロール錠	50mg	16	オレンジブック	第7回
アムロジピンベシル酸塩錠	5mg	36	オレンジブック	第7回
イミダプリル塩酸塩錠	5mg	15	オレンジブック	第7回
エナラプリルマレイン酸塩錠	5mg	20	オレンジブック	第7回
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル	100mg	4	オレンジブック	第7回
ジルチアゼム塩酸塩徐放錠	30mg	9	オレンジブック	第7回
スピロノラクトン錠	25mg	13	オレンジブック	第7回
ドキサズシンメシル酸塩錠	1mg	15	オレンジブック	第7回
トリクロルメチアジド錠	2mg	11	オレンジブック	第7回
ベニジピン錠塩酸塩錠	4mg	20	オレンジブック	第7回
溶出試験 糖尿病薬7製剤				
対象品目	試験製剤	製剤数	収載先	
アカルボースOD錠	100mg	2	オレンジブック	第8回
アカルボース錠	100mg	8	オレンジブック	第8回
グリメピリドOD錠	1mg	5	オレンジブック	第8回
グリメピリド錠	1mg	31	オレンジブック	第8回
ピオグリタゾンOD塩酸塩錠	15mg	7	承認申請書	第8回
ピオグリタゾン塩酸塩錠	15mg	18	承認申請書	第8回
メトホルミン塩酸塩	250mg	5	オレンジブック	第8回
溶出試験 その他 2製剤				
アミオダロン錠	100mg	5	オレンジブック	第7回
ベザフィブラート徐放錠	200mg	8	オレンジブック	第8回

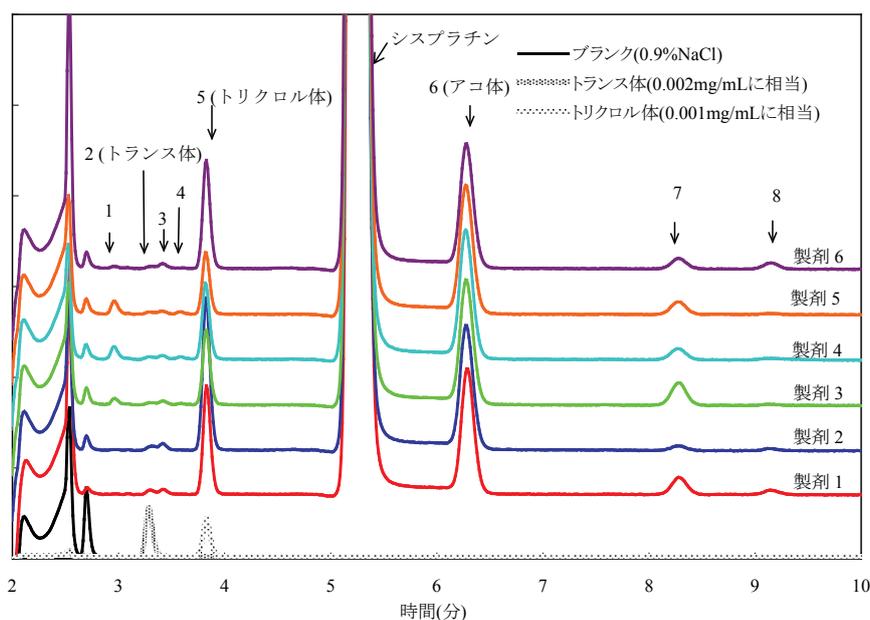


図5 シスプラチン注射剤のEPの類縁物質試験法によるHPLCクロマトグラムカラム：GLSciencelnertsilC8 (4.6x250mm)，流速：1mL/min

いう論文などでの指摘を受けて、確認のために試験を行い、全て規格に適合していることを示した。我が国の医薬品で、定量値や製剤均一性試験で規格に適合しないことは皆無に近く、ジェネリック医薬品においても同様である。

注射剤の純度試験に関しては、いずれの製剤でも、不純物含量は、製剤や原薬の純度規格と比較しても問題は

認められなかった。最近の検討例として、図5にシスプラチン注射剤のEP（ヨーロッパ薬局方）のシスプラチン原薬に対する類縁物質試験法を準用した場合のHPLCクロマトグラム例を示す。シスプラチンは白金化合物の抗癌剤であるが、ジェネリック医薬品で腎毒性が強くなるとの報告があったため、類縁物質の比較が望まれた。ここで、製剤1と製剤3は先発製剤で、ジェネリック医薬

品は残り4製剤であり、いずれも主薬に塩化ナトリウムが80mg程度添加されたもので、製剤間で添加剤の差は見られなかった。図5のクロマトグラムにおいて、特に規格が定められているトランス体、トリクロル体、ブランクの溶出位置を、最下段に示した。クロマトグラムから明らかのように、それぞれのパターンは良く類似し、製剤間の類縁物質に大きな差は認められなかった。ここでアコ体とあるのは、水付加体である。抗癌剤のジェネリック医薬品に関する医療関係者の不安はしばしば表明され、完全に水溶液の注射剤にあっても何らかの同等性を示す試験を要求されることがあると指摘されている。非科学的な試験を、いたずらにメーカー側に要求することは避けるべきである。

表4に示した製剤以外に、検討会で特に取り上げられた課題として、イトラコナゾールカプセルおよび球形吸着炭製剤がある。詳細はホームページ¹⁶⁾に掲載されているが、これらの製剤は、それぞれに製剤特性が特殊であり、通常のガイドライン等による製剤評価ではその有効性の担保が困難な事例であった。今後、種々の製剤が開発される中で、製剤の有効性と製剤特性の関連をどのように的確に捉えるかは、医薬品の開発、品質の維持管理に極めて重要な課題であることが再認識された。

ジェネリック医薬品品質情報検討会では、ジェネリック医薬品の科学的な評価結果を示すことにより、一般国民、医療機関、医師・薬剤師等のジェネリック医薬品の品質に対する懸念を払拭することを目指している。表5に現在製剤WGで試験検討を進めており、検討会で結果を公表予定としている医薬品一覧を示した。従来の指摘論文に基づく課題の選定のほかに、疾患別に、血圧降下剤、糖尿病薬を検討課題として順に取り上げてきている。今後、さらに品質の確認が望まれる製剤に重点を定めた活動を継続していくことが望ましいと思われる。

以上、生物学的同等性ガイドラインに関する最近の動きと、経口固形製剤の品質再評価の終了、ジェネリック医薬品の使用促進に関連したジェネリック医薬品品質情報検討会の活動について概説した。

謝 辞

本稿の一連の仕事は、西島前所長（ジェネリック医薬品品質情報検討会座長）、川西徹副所長（前薬品部長）、青柳伸男元薬品部長、生物学的同等性試験ガイドライン検討会および医薬品品質フォーラム溶出試験WGのメンバーの皆様、薬品部第一室のメンバーのご協力の下に行われたものであり、ここに深謝致します。

引用文献

1) 緒方宏泰, 医薬品研究, **29**, 818 (1998)

- 2) Morihara, M., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Kojima, S., *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 313 (2001)
- 3) Ogata, H., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Koibuchi, M., Shibazaki, T., *Int. J. Pharm. Ther. Tox.*, **20**, 166 (1982)
- 4) 青柳伸男, 医薬品研究, **28**, 355 (1997)
- 5) 青柳伸男, 医薬ジャーナル, **39**, 66 (2003)
- 6) 村主教行, 第36回薬事エキスパート研修会—医薬品の生物学的同等性確保における溶出試験の有用性と限界—要旨集, p35 (2008)
- 7) 平成23年度 厚生労働科学研究報告「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」(研究代表者 四方田千佳子), p67, 分担研究報告書報告「生物学的同等性試験ガイドラインの改正」(2012)
- 8) 鹿庭なほ子, 青柳伸男, 医薬品研究, **34**, 4 (2004)
- 9) Pershinq. L.K., Neilson.J.L., Corlett, J.L., Shirvastava. S.P., Shar. V.P., *Am. Acad. Dermatol.*, **48**, 740-751 (2003)
- 10) 青柳伸男, 医療, **56**, 457 (2002)
- 11) 溶出試験検討班の地方衛生研究所: 埼玉県衛生研究所, 東京都立健康安全研究センター, 神奈川県衛生研究所, 静岡県環境衛生科学研究所, 富山県薬事研究所, 愛知県衛生研究所, 京都府保健環境研究所, 兵庫県立健康環境科学研究所, 福岡県保健環境研究所
- 12) オレンジブック総合版ホームページ: <http://www.jp-orangebook.gr.jp/data/dataindex.shtml>
- 13) 四方田千佳子, PHARMA TECH JAPAN, **22**, 49 (2006)
- 14) 宮崎玉樹, 四方田千佳子, 岡田敏史, 小室徹雄, 衛試報告, **110**, 122-124 (1992)
- 15) 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて (2007年10月, 医政局経済課) (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>)
- 16) 国立医薬品医薬品食品衛生所のホームページ: <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>
または独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ: http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html

医療機器実用化促進とレギュラトリーサイエンス

松岡厚子

Regulatory science for the rapid marketing of medical devices

Atsuko Matsuoka

In the market of medical devices, non-Japanese products hold a large part even in Japan. To overcome this situation, the Japanese government has been announcing policies to encourage the medical devices industry, such as the 5-year strategy for medical innovation (June 6, 2012).

The Division of Medical Devices has been contributing to rapid marketing of medical devices by working out the standards for approval review and accreditation of medical devices, guidances on evaluation of medical devices with emerging technology, and test methods for biological safety evaluation of medical devices, as a part of practice in the field of regulatory science. The recent outcomes are 822 standards of accreditation for Class II medical devices, 14 guidances on safety evaluation of medical devices with emerging technology, and the revised test methods for biological safety evaluation (MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No. 20 “Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices”).

Keywords: regulatory science, standard for approval review, guidance on evaluation of medical devices with emerging technology, test methods for biological safety evaluation of medical devices

はじめに

ここ数年、国をあげて医療機器産業活性化に資する施策があげられている。直近では、平成24年6月6日「医療イノベーション5カ年戦略」が発表された。当該関連の内容としては、医療機器の開発・改良の促進や、次世代医療として期待される再生医療の実用化が含まれている。政府の対応としては、これらに向けて来年の通常国会に薬事法改正案を提出するとのことである。

最近の医療機器薬事承認、すなわち実用化の実績におけるトピックは、日本発の植込み型補助人工心臓が2件（サンメディカル社のEVAHEART及びテルモ社のDuraHeart）同時に、平成22年12月8日製造販売承認を取

得したことから、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社の自家培養軟骨ジャック®（ヒト細胞・組織利用医療機器）が、平成24年7月27日に製造販売承認を取得したことである。いずれも、医療機器産業界にとって喜ばしいことであるが、後者は、製造販売承認申請を平成21年8月24日に行っていた品目である。

医療機器部は現場により近いところで、従来から医療機器を臨床現場に迅速に届けるための支援をしており、これはレギュラトリーサイエンス（RS）の一環と考えている。もともと、国立医薬品食品衛生研究所での業務そのものがまさにRSの実践と考えられるが、医療機器部では、医療機器審査のための承認・認証基準の作成、次世代医療機器の審査の道しるべとしての次世代医療機器評価指標の作成、及び医療機器製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価のためのガイダンスの作成等を通じて医療機器実用化促進を支援している。これらRS業務について、ここ数年の経過を振り返ってみる。

To whom correspondence should be addressed:

Atsuko Matsuoka; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel +81-3-3700-9268; Fax +81-3-3707-6950; E-mail: matsuoka@nihs.go.jp

1. 承認・認証基準

医療機器審査には多くの審査員が関与するが、審査員間での審査の質にばらつきがないように、また、なによりも公正・中立な立場での審査を行うために、審査の基本となる承認基準及び認証基準が作成され公開されている。

医療機器は薬事法による規制を受けているが、医療機器関連規制に大きな影響を及ぼした改正の直近のものは、平成17年度の薬事法改正である。その時の主な改正点は、名称「医療用具」が「医療機器」へ変更され、リスクに応じた医療機器のクラス分類が導入され、低リスクの医療機器に係る第三者認証制度が導入されたことである。

医療機器は、不具合が生じた場合の人体へのリスクの程度に応じて、I（リスクが極めて低い）からIV（生命の危険に直結するおそれがある）までの4段階に分類されている。製造販売規制も、クラスに応じて届け出（クラスI）、認証（クラスII）、承認（クラスIII及びIV）と、異なる。クラスIIに分類された医療機器のほとんどは改正前までは、クラスIII及びIVと同様、厚生労働大臣による承認制度の対象であった。しかし、その中でもリスクが低いクラスIIの医療機器については、第三者認証機関による認証制度に移行させ、よりリスクの高い医療機器の承認審査の迅速化を目指したものである。ただし、ここで新しく設立された認証制度がすぐに始められたわけではなく、認証の基本となる認証基準の作成が開始され、認証基準が作成された医療機器から順次、第三者認

証機関による認証へと移行していった。この認証基準の作成に当部は関与し、平成23年度末までに認証基準822基準（一般的名称数：1355）の作成が終了し、クラスII医療機器の第三者認証制度への実質的移行が完了したことになる。冒頭に記載した、承認基準は（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）がクラスIII及びIVの医療機器審査のために、認証基準は第三者認証機関がクラスIIの医療機器審査のために、それぞれ用いる基準である。

2. 次世代医療機器評価指標作成事業

平成17年度から厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を設置し、新規技術を活用した次世代型の医療機器について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資する評価指標等について、両検討会を合同開催し、検討を進めている。当該事業は、経済産業省と厚生労働省が連携して行うことにより、開発から審査までを見通した医療機器上市の迅速化を目指している。その概要を図1に示す。合同検討会は、例年年度末の3月に開催され、当該年度に作成された医療機器開発ガイドライン（以下、開発ガイドライン）及び次世代医療機器評価指標（以下、評価指標）の承認をし、次年度に検討する対象医療機器の選定について有識者からのご意見をいただいている。実際に開発ガイドラインや評価指標を作成するのは、それぞれ（独）産業技術総合研究所及び国立医薬品食品衛生研究所医療機器部が事務局を務める開発作業部会（WG）及び審査WGである。各WGでは10名前後

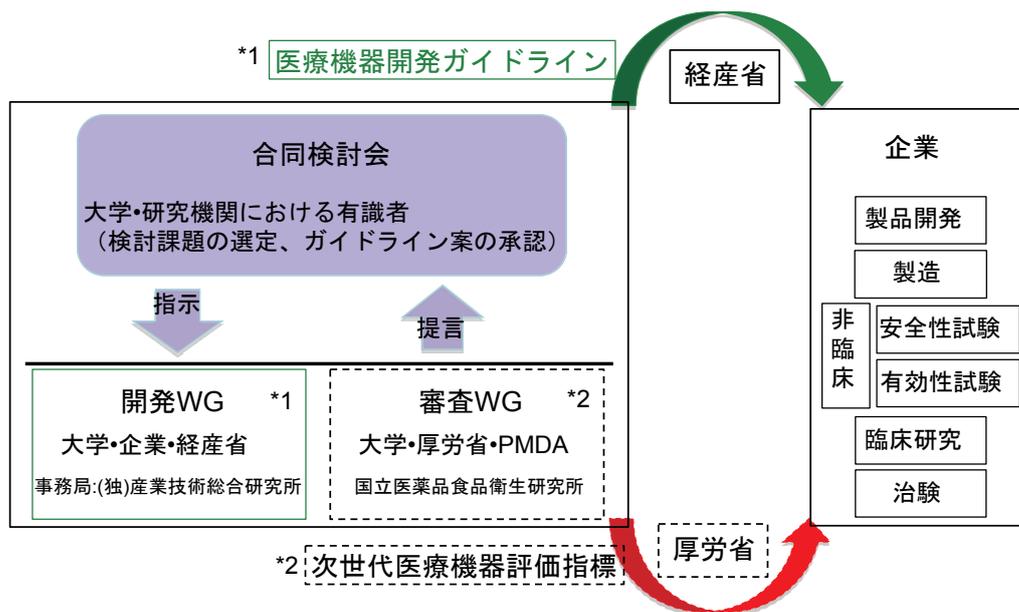


図1 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）合同検討会の概要

の専門家にお集まりいただき、開発ガイドライン又は評価指標作成に向けて討議をいただいている。同じ分野の医療機器の討議を行う開発及び審査WGには、それぞれ事務局はオブザーバとして参加し、意見交換、情報収集を行っている。作成された開発ガイドライン及び評価指標は、合同検討会での承認後、前者は、経済産業省のHP¹⁾に掲載され、後者は行政手続きを経て厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知として発出され、企業での医療機器の開発及び薬事審査対応、またPMDAでの審査で利用されている。

図2上に医療機器の製造・販売に至るまでの薬事の流れを示す。評価指標は、主に、審査時に参照してもらうことを目的に作成されている。図2下にあるように、既存の医療機器については、既に、審査の基準等が医療機器のクラス毎に必要なに応じて整備されている。しかし、新医療機器については、承認前例もなく、審査経験も乏しい中、画期的な新医療機器の発展を妨げず審査の迅速化に資するために、評価指標は作成されている。ただし、評価指標は、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として作成時点で考えられる評価項目を示したものであり、法的な位置付けはない。

当該事業を通じてこれまでに厚生労働省から発出された通知は14件である(表1)。医療機器の対象分野も大きくわけて6分野にまたがっている。このうち、次世代型人工心臓及び関節軟骨再生に関する評価指標が、冒頭に記載したトピックスの製品の審査の一助になったものと考えられる。

医療機器部が事務局を務める審査WG²⁾では、平成23年度は、「カスタムメイド分野」、「活動機能回復装置」

及び「DNAチップ等を用いる遺伝子発現解析装置」の3件のWGを立ち上げ、討議を行った。

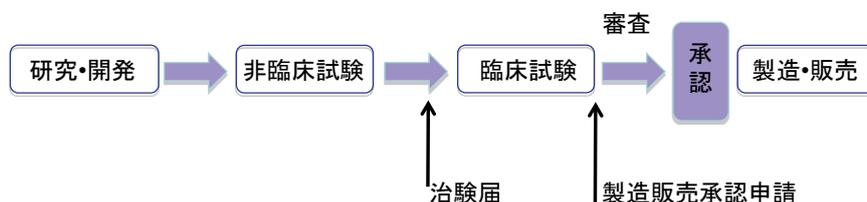
「カスタムメイド分野」

平成21年度には骨接合材、平成22年度には人工股関節について同様の評価指標を作成した。平成23年度は、勝呂徹東邦大学医学部教授を座長に8名の委員にご参加いただき、人工膝関節について討議いただいた。第1回のWGで、「膝関節は屈曲中心が変化するなど股関節に比べ運動機構が複雑であり、摺動面の形状はそのインプラントの機能の本質である。従って、カスタム化を行う際は摺動面形状の変更は行うべきではない。」との意見が

表1 厚生労働省からこれまでに発出された次世代医療機器評価指標通知

再生医療	重症心不全細胞治療用細胞シート*2 角膜上皮細胞シート*2 角膜内皮細胞シート*3 関節軟骨再生*4 歯周組織治療用細胞シート*5
整形外科	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント*4 整形外科用カスタムメイド人工股関節*5
神経外科	神経機能修復装置*4
胸部外科	次世代型人工心臓*1
ナビゲーション医療	骨折修復支援装置*2 関節手術支援装置*2 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置*3 コンピュータ診断支援装置*5
体外診断装置	DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬*1

*1 平成20年4月4日付け 薬食機発第0404002号
*2 平成22年1月18日付け 薬食機発0118第1号
*3 平成22年5月28日付け 薬食機発0528第1号
*4 平成22年12月15日付け 薬食機発1215第1号
*5 平成23年12月7日付け 薬食機発1207第1号



医療機器の審査

医療機器	審査基準等	
一般医療機器	クラスI	なし(承認・認証不要)
管理医療機器	クラスII	認証基準(JIS規格)
高度管理医療機器	クラスIII, IV	承認基準(JIS規格)
新医療機器(次世代)		次世代医療機器評価指標

図2 医療機器薬事申請の流れと次世代医療機器評価指標の位置付け

あり、本WGでは、骨とインプラントの間の適合性の向上を目的としたカスタム化を議論の中心とすることとした。その結果、「整形外科用カスタムメイド人工膝関節」に関する評価指標案が作成された。

カスタムメイド分野では、整形外科で使用される医療機器について評価指標を作成してきた。カスタムメイドというのは、患者固有の形状に合った製品を製造し、使用し、治療効果を格段にあげることを目指している。例えば、人工股関節は、これまで既製品としては、サイズが異なる複数の製品がセットで医師に提供され、医師は患者の関節のサイズに最も近い製品を使って治療にあっている。しかし、患者の骨形状、サイズは患者毎に様々で、最もサイズの近い製品を使っても、微妙に患者に合わない部分があり、その部分を如何に小さくするかが、整形外科医の技量頼みであった。医療機器として承認された製品は、サイズの異なる製品セットのみであり、新たに患者の骨形状にあわせて、既製品の形状、サイズを変える場合は、改めて医療機器の申請をしなければならず、現実的ではなかった。当該カスタムメイドの評価指標の作成により、あらかじめカスタムメイド製品にも対応することを申請に含めていれば、審査時に製品の強度等に問題がない範囲での患者固有の形状への変更(カスタムメイド)についても審査されるため、承認後はカスタムメイド製品の製造が医師の要請に応じて可能となる。

カスタムメイド製品製造を後押しする、新規製造法「電子ビーム積層造形法 (EBM法)」も開発されてきている。原料金属粉の薄い層に電子ビームをあて、必要な部分のみを熔融し、その上に金属粉の次の層を重ねて同様に熔融し、を繰り返すことによって、最後には、熔融された部分だけが残る、三次元構造の製品ができるというものである。患者の骨形状のCT画像情報をEBM装置に送るだけで、理論的には、患者固有の骨形状に合った人工関節部品を製造することができる。

「活動機能回復装置」

サイバーダイン社の歩行補助ロボット「HAL」が最も薬事申請に近い製品と考えられるが、日本経済新聞平成24年6月19日の記事によれば、「装着型のロボットを使って足の運動障害を治療する臨床試験(治験)を日米欧で始める。7月のスウェーデンを皮切りにドイツやベルギーで今秋にも着手。国内や米国で年内にも始める計画だ。装着型ロボットの医療応用は世界初といい、福祉や介護用に続く新市場の開拓を狙う。」と記載されている。

平成23年度の当該審査WGは、赤居正美国立障害者リハビリテーションセンター病院長を座長に8名の委員にご参加いただき、「国内外におけるリハビリロボットの

開発・使用状況調査」及び「IEC 60601 及びISO TC 184/IEC SC 62A JWG 9の動向調査」の2件も含めて、評価指標作成のための準備を行っていただいた。これらを踏まえて、平成24年度は、評価指標案を作成する予定である。

「DNAチップ等を用いる遺伝子発現解析装置」

関連の装置として、平成18年度に審議された「DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬」に関する評価指標通知が平成20年に発出されている。平成18年度WGで、遺伝子発現解析装置についての評価指標の必要性についても討議されていたが、時期尚早と判断された。

平成23年度は、神田忠仁理化学研究所新興・再興感染症研究ネットワーク推進センターチームリーダーを座長に、6名の委員にご参加いただき、MammaPrint®、Oncotype DX®などを参考例に、また、FDAの510(k)も参照しながら討議いただき、「RNAプロファイリングにもとづく診断装置」の評価指標案を作成いただいた。

3. 医療機器の生物学的安全性評価

医療機器の製造販売承認申請には、承認申請書及び添付資料を提出しなければならない。その中の非臨床安全性評価には、電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性及び機械的安全性が含まれる。ここでは、医療機器部で試験法の開発から、国内規制作成まで関与している、生物学的安全性評価について紹介する。「生物学的安全性評価」の目的は、申請する医療機器(医用材料)の生物学的安全性に関する申請者の見解を述べることであり、その際参考とする資料、あるいは根拠は、文献情報でもよい。既存の情報がない場合に初めてその評価のための試験(生物学的安全性試験)を実施すればよいことを認識しておく必要がある。

3-1. ISO文書との整合化

表2に、国内の生物学的安全性評価に関する通知等規制発出の歴史と、それに対応するISO 10993-1(医療機器の生物学的評価に関する総論を記載した文書)の発行の歴史を示す。国内の医療機器生物学的安全性試験法検討グループ(現在はISO/TC 194国内委員会)はその設立時から常に国際整合化を視野にいれ、積極的にISO/TC 194国際活動に参加してきた。

ISO/TC 194は国際標準化機構に設立された、医療機器の生物学的評価に関する技術委員会で、業務を分担する17の作業部会(WG)が作成している文書がISO 10993を冠したものである。ISO/TC 194の構成を表3に、国内の生物学的安全性試験法と対応するISOのWG及び作成しているISO 10993文書を表4に示す。

表2 医療機器の国内生物学的安全性試験の歴史と ISO/TC 194 活動

年月日	国内規制等	ISO/TC 194
1988	厚生科研「医療用具及び医用材料の毒性試験体系の確立に関する研究」	
1989		ISO/TC 194 設立 ISO 10993-1:1992 (Guidance on selection of tests)
1995.6.27	医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて[薬機第99号]	ISO 10993-1:1997 (Evaluation and testing)
2003. 2.13	医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について	
2003. 3.19	生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について [事務連絡 No.36]	ISO 10993-1:2003 (Evaluation and testing)
2003.10.1	医療用具GLP施行	
2005. 3. 23	医療機器GLP省令	
2005. 3. 25	JIS T 0993-1:2005	
2005. 4. 1	改正薬事法施行	ISO 10993-1:2009 (Evaluation and testing within a risk management process)
2010	事務連絡No. 36見直し開始	
2011	JIS T 0993-1 (改正) 及び JIS T 0993-7 (制定) 案作成完了	
2012. 3. 1	医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について[薬食機発0301第20号]	

表2に示すように、国内の医療機器についての生物学的安全性試験体系の必要性が議論され、それが厚生科学研究で開始されたのが、1988年（昭和63年）である。ISO/TC 194が設立されたのは翌年の1989年であり、番号順にWGが設立されていった（表3）。日本は、すでに生物学的安全性評価に関する準備ができていたこともあり、TC 194の設立当初から積極的に討議に加わった。国内の生物学的安全性試験法ガイダンスの初版は1995年に発出された薬機第99号³⁾であり、その後第二版に相当するのが2003年の事務連絡No.36^{4,5)}、そして今年2012年に発出された薬食機発0301第20号⁶⁾は第三版となる。いずれの版も生物学的安全性評価に関する基本的考え方と試験法ガイダンスとから構成されている。それぞれの改正前に発行されたISO 10993-1との整合性はできるだけとるようにして、国内の試験法ガイダンスの改正を行ってきている。ISO 10993-1は2009年に第四版が発行されているが、その時の大きな改正点は表題からもわかるように、医療機器の安全性評価におけるリスクマネジメントの必要性を明確に示したことである。ただ、国内では既に初版の頃からこの考えは認識されていた。

医療機器の生物学的安全性試験の実施についてもGLP調査による適合性確認が求められることになり、2005年にPMDAが調査を開始している。

表3に示したWGの中で最近設立されたのがナノ材料に関するWG 17である。ナノ材料も含めたナノテクノロ

表3 ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価技術委員会）の構成

WG 1	生物学的評価と用語についての体系的アプローチ
WG 2	生物学的試験に関連した材料の分解性
WG 3	動物保護
WG 4	治験
WG 5	細胞毒性
WG 6	遺伝毒性、発癌性、生殖毒性
WG 7	全身毒性
WG 8	刺激性、感作性
WG 9	血液適合性
WG 10	埋植試験
WG 11	溶出物の残留許容値
WG 12	試料調製および標準材料
WG 13	トキシコキネティクス
WG 14	材料特性
WG 15	医療機器の生物学的評価に対する戦略的アプローチ
WG 16	発熱性
WG 17	ナノ材料 New

ジーに関するTC は既に2005年にISO/TC 229として設立され、活発に活動している。従って、ISO/TC 194/WG 17では、あくまでも医療機器に応用されるナノ材料に関するWGであり、最初の会議が平成24年4月に開催され、「Guidance on nanomaterials」と題するTS文書の作成を開始したところである。TC 194には、表3の17のWG以外に、4つのWGを有するSC 1（動物組織由来製品の

表4 ISO 10993文書最新版(平成24年6月1日現在)と国内生物学的安全性試験との対応表

生物学的安全性試験	ISO/TC 194	ISO 10993 文書
生物学的安全性評価の基本的考え方	WG 1	-1: 2009 Evaluation and testing within a risk Cor 1:2010 management process
第1部 細胞毒性試験	WG 5	-5: 2009 Tests for <i>in vitro</i> cytotoxicity
第2部 感作性試験	WG 8	-10: 2010 Tests for irritation and skin sensitization
第3部 遺伝毒性試験	WG 6	-3: 2003 Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
第4部 埋植試験	WG 10	-6: 2007 Tests for local effects after implantation
第5部 刺激性試験	WG 8	-10: 2010 Tests for irritation and skin sensitization
第6部 全身毒性試験	WG 7	-11: 2006 Tests for systemic toxicity
第7部 発熱性物質試験	WG 16	TR: Principle and method for pyrogen test of medical devices 作成中
第8部 血液適合性試験	WG 9	-4: 2002 Selection of tests for interactions with blood Amd 1:2006
付 録	WG 12	-12: 2012 Sample preparation and reference materials

安全性)が存在するが、ここでは省略する。

表5に今年の改正(薬食機発0301第20号)で基本的考え方に掲載されている「医療機器のカテゴリに応じた考慮すべき評価項目」を示す。医療機器は多種多様であり、機器毎にリスク評価の必要性の程度は異なる。そこで、医療機器の人体への接触部位、接触期間毎に、必要とされる生物学的安全性評価項目を示している。点線の○は、前版にはなかった評価項目であるが、これはISO 10993-1:2009発行時の当該表と整合をとったものである。また、表5右四分の一の項目は、国内前版にはあったが、今回の改正で表からは削除し、表の前文に特定の医療機器についてはこれらの評価が必要となる場合があることを記載している。これもISO 10993-1:2009と整合させたものである。

3-2. 国内生物学的安全性評価の基本的考え方及び試験法ガイダンスの改正(第三版の発行)

前版は平成15年に発出され既に8年を経過しており、また、ISO 10993の関連文書の改訂がなされそれらとの整合性も検討する必要性が生じてきたため、平成22年度から「医療機器の生物学的安全性試験法検討会」を立ち上げ、ISO/TC 194国内委員会(審議団体医療器材工業会)の試験法専門家を中心に改正作業を行った。

通知薬食機発0301第20号には、別紙として「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」が、別添として「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」が添付され、後者に8種の生物学的安全性試験法の記載が含まれている。

今回の改正版と前版(第二版)とでは、基本的考え方に変更はないが、全体に記載を追加して説明を加えることにより運用をより明確にできるようところがけた。また、8年の間にその信頼性等が検証されOECD毒性試験法ガイドラインに掲載された新しい試験法があり、適切と思われるものを追加した。さらに、パブコメで指摘された動物愛護に関する記載について、不十分であると考えられたことから、動物実験実施にあたって必要と考えられる参考となる法律等を追加した。

上記改正版は、平成24年3月1日に発出されたが、この時他の医療機器関連規制等が4件公表されている。JIS T 0993-1:2012 改正「リスクマネジメントにおける評価及び試験」、JIS T 0993-7:2012 制定「エチレンオキサイド滅菌残留物」、JIS T 14971:2012 改正「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」、及びJIS T 6001:2012 改正「歯科用医療機器の生体適合性の評価」である。

書面として公表されるこれら通知等は、同じ文書を読んでも人によって解釈が異なる場合があり、それが、業界、行政、アカデミアでの見解の行き違いにつながっていたことが考えられた。そこで、今回の改正版については、説明会及び講習会を積極的に開催することに務めた。既に、3月⁷⁾及び5月⁸⁾に開催し、9月⁹⁾にも開催予定である。

また、約100ページに及ぶ改正版の英訳を開始した。国際整合化の気運が高まっているこの時期、また、国際的販売を促進するためにも、各種国内規制の英訳は必要とされてきている。外国からの申請を助け、国内規制を

表5 医療機器の 카테고리に応じた考慮すべき評価項目

医療機器の分類	接触期間	生物学的安全性評価項目												
接触部位	A:一時的接触 (24時間以内) B:短・中期的接触 (24時間を超え 30日以内) C:長期的接触 (30日を超える)	細胞 毒性	感 作性	刺 激性 ／ 皮内反 応	急 性全 身毒 性	亜 急性 全 身毒 性	遺 伝 毒 性	発 熱 性	埋 植	血 液 適 合 性	慢 性 毒 性	発 がん 性	生 殖 ／ 発 生 毒 性	生 体 内 分 解 性
非接触機器														
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○									
		B	○	○	○									
		C	○	○	○									
	粘膜	A	○	○	○									
		B	○	○	○									
		C	○	○	○			○	○					
	損傷表面	A	○	○	○									
		B	○	○	○									
		C	○	○	○			○	○					
体内と体外とを 連結する機器	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○				○	
		B	○	○	○	○			○				○	
		C	○	○	○	○		○	○				○	
	組織/骨/ 歯質	A	○	○	○	○	○						○	
		B	○	○	○	○	○						○	
		C	○	○	○	○	○						○	
	循環血 液	A	○	○	○	○	○			○			○	
		B	○	○	○	○	○			○			○	
		C	○	○	○	○	○			○			○	
体内植込み機器	組織/骨	A	○	○	○	○						○		
		B	○	○	○	○						○		
		C	○	○	○	○						○		
	血液	A	○	○	○	○	○			○			○	
		B	○	○	○	○	○			○			○	
		C	○	○	○	○	○			○			○	

正しく理解してもらうことはPMDAの承認審査の迅速化にもつながると考えられる。

おわりに

上記に記載しただけでも、医療機器が如何に多種多様であるかが理解できる。人工関節、治療目的で使用されるロボット、さらには、ヒト細胞を利用した培養軟骨¹⁰までもが含まれる。そこで医療機器部では、機会があればできるだけ医療機器の見学に行き、それらに対する理解を深めるよう努めている。このことは、各種規制文書を作成する時に有益であると考えている。

また現在、厚生労働科学研究を中心に材料／細胞・組織界面特性に着目した新規医用材料生体適合性評価法の開発を行っており、動物を用いない新規評価法の開発及び迅速な評価法の開発は、医用材料開発の迅速化や申請の迅速化に寄与し、全体として医療機器の実用化促進に貢献できるものと考えている。

医療機器企業（製造）、アカデミア（開発）及び行政（審査）が協力して患者に優れた医療機器を迅速に届けることが最終目標である。医療機器部も行政の一部としてRSを通じて最終目標達成に貢献したい。

引用情報

- 1) http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryuu_fukushi/index.html
- 2) <http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>
- 3) 平成7年6月27日付け 薬機第99号 厚生省薬務局医療機器開発課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」
- 4) 平成15年2月13日付け 医薬審発第0213001号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
- 5) 平成15年3月19日付け 事務連絡 医療機器審査No.36 厚生労働省医薬局審査管理課「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料」
- 6) 平成24年3月1日付け 薬食機発0301第20号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」
- 7) 平成24年3月9日ニッショーホール「生物学的安全性評価に関する説明会」

- 8) 平成24年5月9日全国町村議員会館「医療機器の生物学的安全性評価に関連する規格等の最近の改正について」説明会
- 9) 平成24年9月4日予定（国立医薬品食品衛生研究所）「医療機器の生物学的安全性試験法講習会」
- 10) 岩田博夫，松岡厚子，岸田晶夫監修：“再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み”，（株）シーエムシー出版，東京（2012）

食品分析値の品質保証

松田りえ子

Quality assurance of the measurements of foods

Rieko Matsuda

This document outlined the quality assurance of measurements in the chemical analysis practiced in the food testing in Japan. The quality required for a measurement is the confidence, but necessary degree of confidence is dependent on the intended use of the measurement. The recognition of the purpose of measurement is important in quality assurance of measurements. Once the required quality is decided, the quality of the measurement is assured by various quality assurance means. The international documents about quality assurance of measurement are introduced in this document, as well as the domestic notifications enforced in Japan. Means such as the validation of analytical method and the internal quality control are explained. The concept of the measurement uncertainty is also introduced.

Keywords: food analysis, quality assurance, method validation, internal quality control, measurement uncertainty

分析の目的と分析値の品質

分析値の品質保証の最初の段階は、その分析は何のために行われるか、つまり分析値の使用目的を明確にすることである。分析対象である化合物（あるいは特性値）と、それを含むマトリクス（食品、生体試料、環境試料）を示しただけでは、分析の目的が明示されたとはいえない。分析値がどのように使われるかを明らかにしなければ、その分析値にどの程度の品質が必要か決めることはできない。

分析値が使用される場面は多く存在する。研究の中で行われる分析の結果は、その研究の結論を左右する。医薬品開発における分析値は有効性・安全性を示す手段であり、その結果によってその薬物が承認され世の中に出ていくかどうかを決定する。食品あるいはその他の商品の品質を決める分析では、その対象の価格が決まる。食

品衛生法における検査であれば、分析値次第ではその食品が回収され、輸出国に戻されるといった結果に結びつく。分析の目的は、得られた分析値に基づいて判断を下すことであることが多い。

この判断が及ぼす結果のインパクトによって、分析値が有すべき品質が規定される。分析値の品質は即ち信頼性である。高品質の分析値は真実の値からかけ離れることがなく、それに基づいた判断は誤る確率が低い。低品質の分析値に基づいて下される判断は、誤っている確率が高いことになる。しかしながら、多くの場合には分析値のみが示され、その品質が論じられることはない。分析がされれば、その結果はどれも正しい、つまりどんな分析値も品質は同じと考えられているように思われる。逆に分析値を提供する立場の分析者も、常にその品質を明示している訳ではない。

分析の目的を明確に示す責任は、分析の依頼者にある。研究のための分析では研究者本人が依頼者でもあるので、分析の目的は自明である。分析機関では依頼者に対して、分析値の使用目的を質問し、それを満足できる品質を持つ分析値を提供しなくてはならない。そのような分析値を得られる分析法を選択し、その際に時間やコ

To whom correspondence should be addressed:

Rieko Matsuda; Division of Foods, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-2158; Fax: +81-3-3700-9348; E-mail:matsuda@nihs.go.jp

ストも依頼者と合意する必要がある。使用目的に適切な品質の分析値を得るための時間あるいはコストが非常に大きい場合は、依頼者に説明し、それでもその分析を行うか、使用目的と品質を現実的なレベルに変更するかを合意しなくてはならない。この段階なしに分析が行われ、分析値の品質の説明が適切になされなければ、分析値の不適切な使用につながる。

食品中の有害化学物質分析において最も影響が大きい目的は、食品衛生法等で決められた規格基準への適合判定を目的とする「検査」であろう。食品の規格基準は、特定の化学物質によるヒトの健康危害を防止することを目的としている。そのため、食品衛生法では規格に適合しない食品の流通を禁止しているため、そのロットの流通は禁止されるのは当然であるが、輸入時の検査では、検査の結果により検査頻度の増加あるいは包括的輸入禁止にもつながっていく。昨年の3月の原子力発電所事故後は、食品中の放射性物質検査結果によって、1つの県あるいは市町村のような行政単位で、出荷が制限されるような事態も起こった。根拠となる分析値の品質つまり信頼性がよく分からない状態では、このような処分に対して生産者は納得することはできない。健康危害の防止という目的と、分析値の影響が及ぶ範囲を考慮すれば、分析値に大きな信頼性が求められることは当然である。

食品中の有害化学物質の規格設定の必要性を判断する、あるいは規格設定等の施策の効果を判断する目的で、食品中の濃度実態調査あるいは摂取量の推定のための分析が行われる。このような分析の目的は施策の決定であり、前述の規格適合判定の検査よりも及ぶ範囲は大きいと言えるが、施策は多くの種類あるいは産地の食品分析値から総合的に判断されるため、信頼性と共に簡便でコストが低いことも重要になる。また、摂取量推定では検査の場合よりも低い濃度まで分析することも重要である。信頼性、分析法の適用範囲（対象となる食品の種類あるいは濃度）内で得られていること、操作の簡便さ、コストを総合して、使用目的によく適合した分析値が高い品質を有していることになる。このように、分析値に必要とされる品質は、その使用目的に適合していることが必須である。このような考え方に基づいた分析値の品質を表す概念がfitness for purpose（目的への適合）である。使用目的に適合した分析値は品質が高く、適合していない分析値は品質が低いことになる。

本特論では分析値の品質（信頼性）を評価する方法を概説するとともに、個々の分析値の品質を示す指標となる不確かさについても簡単に述べる。また、食品に関わる分析値として、食品中の有害物質に関する分析を題材とする。

分析値の品質保証手段

分析値の使用目的が明らかにされたとき、その目的に適合する品質を客観的に表す方法が必要になる。分析値の品質として、真の値からの乖離が小さく、誤った判断に繋がらないことが最も重要である。分析値のこのような品質を表すために、分析法の真度、精度、選択性、検出限界等が考えられる。これらは分析法に伴うパラメータであり、これらのパラメータから判断して、目的に適合した分析値が得られる分析法を採用するときの基準となる。

実際には、分析の目的に適合していることと、分析法のパラメータの数値を直接結び付ける規則はなく、分析者が判断することになる。分析法の選択は、公定法・文献等を参考にすることが一般的であるが、そのような方法が見つからない場合には自ら作成する。

選択した分析法により、目的に適合した分析値が得られることの検証あるいは確認のために行われる作業が、**分析法バリデーション（妥当性確認）**である。すでに妥当性が確認されたことが報告されている分析法を採用する場合には、自らの試験室で同じように性能が得られることを確認する。この作業はヴェリフィケーションと呼ばれることもある。分析法バリデーションで分析法の妥当性が確認されたら、その分析法に基づいた標準作業手順書（SOP）を作成し、実際の分析を開始する。

分析値の使用目的が、ある特定の対象中のある物質濃度を知ることであれば、その対象の分析が終われば、それ以上の分析値の品質保証は必要ない。しかし、検査機関における検査のように、その分析を継続的に実施する場合には、バリデートした分析法の性能パラメータが一定に保たれていることを定期的に確認する必要がある。この目的で行われるのが、**内部品質管理**である。

分析法バリデーションも内部品質管理も、試験室内で実施されるため、客観性に欠けることがある。多くの試験室が共通の試料を分析しその結果を比較する、**技能試験**に参加することにより、その試験室の分析値の品質に客観的な保証を得ることができる。複数の機関が同一の試料を分析して、分析法の性能パラメータを求めるための試験室間試験は、実施形態は技能試験に似ているが目的は全く異なっている。

分析法バリデーション、内部品質管理、技能試験は、分析値の品質保証における、重要な3つの手段である。これは、分析値ではない通常の製品の製造と同じである。ある食品を製造することを考えてみると、

1. 必要な品質（味、香り、重量等）を定め、それを満足する製造方法を設定し、試作品を作ってその品質を確認する。
2. 製造を開始したら定期的に製造物を抜き取り、定め

た品質に適合していることを確認する。

3. 製造部外のモニターに依頼して品質を客観的に確認する。

という作業が、それぞれ分析法バリデーション、内部品質管理、技能試験に当たる。

分析値の品質保証で最も重要な段階は、必要な品質を定めることである。食品の味や重量と違って、分析値に必要な「使用目的への適合」という品質は抽象的であり、数値として表しにくい。このため、数値で表すことができる分析法の性能である真度と精度が用いられる。分析法の性能を表すパラメータは他にも多くあるが、分析値の品質の基礎である正しさを示すためには、この2つが最も重要である。

分析法の真度とは、その分析法で同一の試料をくりかえし分析した時に、得られる分析値の平均値が真の値と一致している程度を表す。一方、精度は個々の分析値のバラツキの程度を表す。真度の英語はtruenessであり、精度の英語はprecisionである。この定義は、化学計測分野のJIS 8402:1999あるいはISO 5725:1994で与えられているが、精度という用語をこの定義とは異なる概念で使用することが見受けられる。最も多いのは、「精度管理」という用法で、上記の定義に当てはめれば、分析値のバラツキを管理することになる。極端に言えば真度は考えない、つまり平均値が真値に近いかどうかは管理しないという意味になってしまう。分析値が真値からかけ離れないように管理することが、精度管理という用語で表されているならば、この意味で使用されている品質管理 (quality control)、品質保証 (quality assurance) あるいは信頼性保証のような用語に変更し、さらなる誤解を生まないようにする必要がある。

前述のように、真度と精度は、分析値の分布の平均と標準偏差を表している。分析値だけではなく、一般の製造物でも、その品質が一定の分布内に入るように管理され、この分布の広がりとその製品の仕様となる。例えば、仕様が重量ならば、9.5-10.5 gのように保証される。この幅が小さければより精密に製造されていると考えられる。このように性質を一定の範囲に保つためには、製品の性質が変動する範囲を一定に保つ製造法が必要となる。製造法が一定に保たれていれば、製品の性質の分布も一定になり、この状態が統計的管理状態と言われている。一般に、統計的管理状態にある製品の性質は、正規分布に従っていると仮定されており、この前提に基づいて抜き取り検査等の品質管理が行われている。つまり、品質管理の目的は品質を一定に保つのではなく、品質の分布を一定に保つことである。一定の分布に従う品質の製品が製造されている状態が、製造系が統計的管理下にあると表現される。分析値の品質保証も同様に、同一試

料を分析して得られる分析値は、一定の正規分布に従うことが前提とされている。この一定の正規分布の期待値と、試料中の分析対象の量との違いの程度が真度であり、分布の標準偏差が精度となる。分析値が統計的管理下にある分布に従う前提から、分析法バリデーション、内部品質管理、技能試験では、結果を統計的に取り扱う。このため、分析値の品質保証を理解するためには、最低限の統計的知識が必要となる。

内部品質管理の実施は、継続的に分析を行うことを前提としている。このような場合には、同一試料を同時に分析して得られる分析値の変動を表す併行精度だけでなく、試験室内で日、人が変わって得られる分析値の変動を表す室内精度が必要となる。一方、試験室間試験で得られる、異なる試験室が同一試料を分析して得られる分析値の変動を表す室間精度は、個々の試験室における分析値の品質保証には必ずしも必要ではない。

分析値の品質保証に関する国際文書

分析値の品質保証に関する文書はいくつかあるが、ISO/IEC 17025:2005 “General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories”¹⁾ (JIS Q 17025 「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」) が最も重要である。ISO/IEC 17025:1999 は、ISO/IEC Guide 25 “General Criteria for the Operation of Testing Laboratories” に置き換わるものとして発行された規格である。この規格は、試験所及び校正機関を対象としており、「マネジメントシステムを運営し、技術的に適格であり、かつ、技術的に妥当な結果を出す能力があることを実証しようと望む場合、試験所及び校正機関が満たさなければならない全ての要求事項」を示している。規格は2つの部分、管理上の要求事項と技術的要求事項に分けられる。後者の技術的要求事項において、分析機関が分析値の品質を示すための事項が示されており、人間の要因、施設及び環境条件、試験・校正の方法及び方法の妥当性確認、設備、測定トレーサビリティ、サンプリング、試験・校正品目の取り扱いが含まれている。一般に分析値の品質保証と同義のように受け取られている分析法バリデーションは、試験の方法と妥当性確認に相当するが、7つある項目の1つに過ぎず、分析法以外の多くの要因の管理が分析値の品質保証に必要なことが分かる。さらに、試験・校正の方法及び方法の妥当性確認の項目に、試験・校正を行うべき品目のサンプリング、取り扱い、輸送、保管及び準備、測定の不確かさの推定、試験・校正データのための統計的手法も含まれており、分析値の品質を保証することが非常に広範囲の考察と作業を含むことが示されている。

ISO/IEC 17025:2005は分析値全般の品質保証に係る規

格である。本特論のテーマである食品分析値の品質保証に係る文書としては、CAC/GL 27-1997「Guidelines for the Assessment of the Competence of Testing Laboratories Involved in the Import and Export Control of Foods；食品の輸出入管理に携わる試験所の能力評価のためのガイドライン」²⁾ (以下CAC/GL27) がある。これはコーデックス委員会が加盟国政府に向けて作成したガイドラインである。コーデックス委員会は、WHO (国際保健機構) とFAO (国際連合食糧農業機関) によって組織され、消費者の健康保護と流通に係る公平な取引を推進することを目的として、食品に関わる規格、分析法、製造規範、試験所の信頼性保証等の諸文書を作成している。WTO (世界貿易機関) においては、コーデックス規格への適合が尊重されることから、国際的な食品流通にあたりコーデックス規格あるいはガイドラインの影響力は大きい。

CAC/GL27の目的は、スコープに記載されているように、食品の輸出入に携わる試験所の能力を確実なものにするための、品質保証手段の実行方法を示すことである。スコープに続いて、この目的を果たすための4つの要求事項が示されている。

第1の要求事項は、ISO/IEC 17025:1999「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」にあげられた、試験所に関する一般基準を遵守することであり、上述の試験所の基本的品質保証枠組みに示された内容を実施することが求められている。ISO/IEC 17025に示された一般的要求事項は、食品分析にもそのまま適用されるという宣言である。

第2の要求事項は、The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories³⁾ に挙げられた要求事項を満たしている、食品分析のための適切な技能試験スキームに参加していることである。3番目は、コーデックス総会により示されている原則に従い、妥当性確認された分析法を使用すること、4番目は Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories⁴⁾ に示される、内部品質管理手順を実施していることが挙げられており、前項で示した基本的な分析値の品質保証のための手順が全て要求されている。

妥当性確認 (バリデーション) された分析法を使用することは、CAC/GL27にも求められている。コーデックスが分析法妥当性確認に係るガイドラインとして採用した文書には、CAC/GL 64-1995 “Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Methods Performance Studies”⁵⁾ と CAC/GL49-2003 “Harmonized IUPAC Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis”⁶⁾ の2つがある。いずれもIUPACが作成した文書であり、前者は複数の試験室による分析法の性能評価方法、後者は単

一試験室における分析法の妥当性確認方法を示している。内部品質管理に関する文書としては、CAC/GL27中にも挙げられている Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories³⁾ がある。

我が国における食品分析値の品質保証の枠組み

我が国における食品分析値の品質保証は、1995年 (平成7年) の食品衛生法の一部改正により、厚生大臣による検査機関指定要件として、「製品検査の業務の管理に関する事項が厚生省令で定める条件に適合すること」が追加されたことに始まる。この厚生省令で定める条件として、「指定検査機関における製品検査の業務管理について」⁷⁾ が発出された。この通知は、平成16年の指定検査機関が登録検査機関となる制度変更に伴って「登録検査機関における製品検査の業務管理要領」に改訂され、さらに平成19年、平成20年⁸⁾ に改訂されて現在に至っている。以上の通知の内容の大部分は同一であるので、今後はまとめて業務管理要領とする。業務管理要領を含めた、食品分析値の品質に係るガイドライン等の作成には食品部が深く関わってきた。

1995年の最初の業務管理要領は、当時の分析値品質に係る標準的国際文書であった、ISO/IEC Guide25「校正機関及び試験所の能力に関する一般要求事項」を基礎として作成された。前述の通り、このガイドはISO/IEC 17025¹⁾ の前身となった文書である。ISO/IEC Guide25あるいはISO/IEC 17025と業務管理要領とが最も異なる点は、前者は試験所がその製造物である分析値の品質 (信頼性) を証明するために自発的に取り組む際に従う指針であり、強制されることはないのに対して、後者は指定要件となっている点である。つまり、業務管理要領に記載された事項は、必ず実施する義務が課せられている。

業務管理要領ではISO/IEC Guide25の内容に倣って、分析法あるいは分析に係る事項の他だけではなく、分析値を提供する試験所の組織中に「信頼性確保部門」を設置することを要求している。さらに、信頼性確保部門責任者は試験実施部門の長である製品検査部門責任者と同格とされ、試験を行う部門と信頼性確保に係る部門が独立すると共に、必要に応じて信頼性に関わる提案を行うことが可能とされている。

分析に関する個々の管理事項として、検査室等・機器器具等・試薬等・動物・有毒な又は有害な物質及び危険物・試験品・検査の操作等が挙げられ、それぞれの管理において、標準作業書及び記録の作成と、標準作業書の遵守の確認、記録が義務とされた。分析値の品質に係る内容は、精度管理と外部精度管理調査が挙げられている。精度管理は内部品質管理、外部精度管理調査は技能

試験を指している。また、平成16年の改正時には、「不確かさの評価の検討に努めること」が加えられた。

CAC/GL27²⁾にあるように、分析値の品質保証においては、ISO/IEC 17025¹⁾に示される一般的な管理事項の遵守、内部品質管理の実施、技能試験への参加に加えて、妥当性確認された試験法の使用が重要であるが、業務管理要領にはこれが含まれていない。これに対応する内容は、9製品検査の操作等の管理中に、「(1) 製品検査の方法は、当該検査項目に関する省令、告示、関係通知等で定められた方法とすること。」と記されており、告示等の法律で定められた方法を妥当性確認することなく使用するとされていた。分析法の妥当性確認が業務管理要領に盛り込まれたのは、後述する「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」⁹⁾が通知されてからになる。平成20年の業務管理要領の改正により、9製品検査の操作等の管理に「(2) 関係通知で定められた方法以外の試験法によって検査を行う場合には、当該試験法の妥当性を評価し、内容について詳細に記録し、検査実施標準作業書とともに保存すること。」が追加され、少なくとも通知法以外の方法を使う場合は妥当性評価が必要であることが明記された。

一方、内部品質管理の実施は業務管理要領内で要件とされたため、1997年に「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について」¹⁰⁾(衛食第117号)が通知され、その別添として「精度管理の一般ガイドライン」が示された。「精度管理の一般ガイドライン」は、国際ガイドラインである *Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories*⁴⁾を参考にして、我が国の食品衛生法で規定された規格に関わる分析法に適用できるように作成された。また、国際ガイドラインでは明示されていない判定方法も、具体的に示されている。

前述のように、業務管理要領では分析法の妥当性を確認することは求められていなかったが、2007年に「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」⁹⁾が通知され、続いて2008年に「食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」¹¹⁾が通知された。さらに、2010年に「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」が改訂された¹²⁾。これらのガイドラインは、分析対象物によりやや内容が異なっているが、目的と考え方は同一である。

2010年の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」(妥当性評価ガイドラインと省略)を中心に、作成の基本となった考え方を示す。妥当性評価ガイドラインは、食品分析値の品質管理に関する他の通知と異なり、基になった国際文書は存在しない。同様の目的の国際文書として、コーデックスの手續

きマニュアルに示された、分析法選択の際に考慮すべき性能がある。性能として選択性、精確さ、精度、検出限界、感度、適用性が挙げられている。一方、我が国の妥当性評価ガイドラインで要求している項目は、選択性、真度、精度、検出限界のみであり、検出限界が必要とされるのは「検出されてはならない(不検出)」が規格となっている場合のみである。また、妥当性評価ガイドラインで示した妥当性確認方法は、一試験室内で実施される。国際的には、試験室間試験で評価された分析法がバリデートされた分析法であるという考え方もあり、これには従っていない。総じて、妥当性ガイドラインに示された妥当性確認方法は、国際的な文書に比較して少なく、分析法の妥当性に最低限の保証を与えるだけである。

妥当性評価ガイドラインの対象は、食品の規格への適合判定に使用される分析法である。従って、分析値が使用される目的は規格への適合判定のみである。本論の最初に述べたように、分析値の品質保証に当たっては、その使用目的に適合する品質を決める必要がある。規格への適合を判定する場合には、規格値として示された濃度において正しい分析値が得られ、判定を誤らないことが最も重要である。例えば、検出下限が規格値の1000分の1である分析法は、分析法一般として性能は高いが、目的である規格判定のための性能とはならない。正しい結果を与える性能である真度と精度、さらに他の物質からの信号と区別する性能である選択性が最も重要である。適合判定は長期にわたって実施されると想定されるため、併行精度ではなく室内精度を推定することが規定されている。

2010年の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」改訂の大きな変更点は、評価の対象となる試験法の拡大である。旧ガイドラインの対象は通知に定める試験法以外の方法であったが、2010年の改訂では食品衛生法に定められた規格への適合判定に使用される全ての分析法が対象となった。つまり、通知された試験法であっても、個々の機関がその試験法を用いて得られる分析値の品質を評価することが必要となった。いわば公定法として通知されている方法にも妥当性確認を求めることには、多くの異論があったが、あえてこのようにしたのは以下のような理由である。

1. 試験法として通知されている方法は、妥当性評価ガイドラインで示された方法に従った妥当性評価が行われていない。

通知されている試験法には古いものもあり、作成当時のデータもなくその性能を確認できない方法もある。最近の分析法のデータはあるが、妥当性評価ガイドラインで求めている室内精度を求めた方法はない。

2. 農薬分析の対象となる食品はその範囲が広い。一方、通知法作成時に対象とした食品は限られており、全ての食品において通知法が正しい結果を与える保証はない。
3. 最近の分析法は機器分析が多く、使用する機器の性能が分析法の性能に大きく影響する。また分析者の技能の影響も大きい。従って、たとえ妥当性評価が行われた方法であっても、特定の試験室において十分な性能を発揮できるとは限らない。

これらから明らかなように、妥当性評価ガイドラインは分析法の妥当性のみを確認するのではなく、試験室環境（機器、分析者の技術）と分析法の組み合わせである分析系が、妥当な品質の分析値を作成する能力があることを確認する手段となっている。

我が国における食品分析値の品質保証の実態

前項で述べた、食品分析値の品質保証の枠組みに従って実践する手順を述べる。新たな農薬の分析を開始する場合を例とする。

1. 試験方法の設定

通知法、文献等から、実行可能性の高い方法を選択する。予備実験により、設定可能と考えられた場合に、妥当性確認を実施する。「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」に従って、選択性、真度、精度を確認する。添加を行う食品の種類及び添加濃度に示された原則に従い、玄米、大豆、落花生、ハウレンソウ、キャベツ、バレイショ、オレンジ、リンゴ、茶、ホップを試料食品とする。玄米とバレイショに基準値があり、他は一律基準であるとする。

選択性の確認 試料とする食品に分析対象である農薬が含まれていないことを確認した後、妥当性確認しようとする試験法に従って操作し、ブランク試料溶液を作成する。ブランク試料溶液を測定し、定量を妨害するピーク（妨害ピーク）がないことを確認する。妨害ピークを認める場合は、妨害ピークの面積（又は高さ）を基準値あるいは定量限界に対応する濃度の標準液から得られるピーク的面積（又は高さ）と比較し、既定された条件を満足していることを確認する。

真度及び精度の確認 それぞれの試料食品を用いて添加試料を作成する。試料とする食品に分析対象である農薬が含まれていないことを確認した後、添加する。添加濃度は、基準値のある玄米とバレイショは基準値相当の濃度、他の試料食品は一律基準である0.01 ppmとする。添加試料の1日2併行分析を、5日間実施する。分析する日は連続している必要はなく、5日以上実施しても構わない。得られた2×5個のデータを一元配置分散分析で解析し、総平均値と添加濃度の比を求めて真度とする。グ

ループ内標準偏差及びグループ間標準偏差から、併行精度と室内精度を計算する。得られた真度、併行精度、室内精度を、妥当性評価ガイドラインに示された目標値（表1参照）と比較し、妥当性を確認する。

選択性、真度、精度が表1に示す目標値を満足した場合に、妥当性が確認され、その試験室がその分析法を用いて検査を実施できる根拠となる。

表1 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインに示された真度および精度の目標値

濃度 (ppm)	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	室内精度 (RSD%)
≦ 0.001	70 ~ 120	30>	35>
0.001< ~ ≦ 0.01	70 ~ 120	25>	30>
0.01< ~ ≦ 0.1	70 ~ 120	15>	20>
0.1<	70 ~ 120	10>	15>

食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドライン¹¹⁾が設定された時期に対象とされた、ホウ素、鉛、カドミウム等の金属の基準値は農薬よりも高いレベルにあるために、これらの目標値は表1とはやや異なっている（表2参照）。しかし、ミネラルウォーターを含む清涼飲料規格が改正されると対象となる化学物質が、金属以外にも多数加わることで、それらの基準値が広い範囲にわたっていることから、本ガイドラインの対象を拡大することを含めて、改正する必要がある。

表2 食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドラインに示された真度および精度の目標値

濃度 (ppm)	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	室内精度 (RSD%)
0.01< ~ ≦ 0.1	80 ~ 120	15>	20>
0.1< ~ ≦ 1	80 ~ 110	10>	15>
1< ~ ≦ 10	80 ~ 110	10>	15>
10< ~ ≦ 100	90 ~ 110	10>	15>
100<	90 ~ 110	10>	15>

2. SOPの作成

妥当性を確認した試験法の手順を正確に記載したSOPを作成する。通知法を採用した場合も、通知文をそのまま書くのではなく、試験室で行う実際の手順を正確に記載する。

3. 内部品質管理の実施

妥当性が確認された試験法の性能が、一定の統計的管理下にあることを確認するために内部品質管理を行う。実施方法は「精度管理の一般ガイドライン」に従う。

「精度管理の一般ガイドライン」では、目標値の設定に先立って、分析法の回収率の確認が求められており、70-120%の回収率であることが必要である。しかし、

「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」の真度の目標値も70-120%であるので、妥当性が確認された方法であればさらに回収率を確認する必要はない。続いて、平均値と標準偏差の目標値の設定が必要であるが、これも妥当性確認の際の真度および室内精度を使用することができる。従って、妥当性確認を行った試験法であれば、直ちに内部品質管理を開始できる。

内部品質管理を行う頻度は「精度管理の一般ガイドライン」に示されており、試験の実施頻度に依存して、試料数20個毎に、または1週間に1回行われる。また、5試料以上の分析による併行精度の確認は、検査4回毎にあるいは月1回行なわれる。

添加試料の分析では、zスコアを用いた評価を行なう。zスコアは、目標値として設定した平均値と標準偏差sから次式によって計算される。

$$z = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$$

分析値が一定の正規分布に従っているならば、zスコアは平均0、標準偏差1の標準正規分布に従う。分析系が統計的管理状態にあつて、 \bar{x} とsが適切に定められていれば、標準正規分布の性質からzスコアが2以上又は-2以下になる確率は5%、3以上又は-3以下になる確率は0.3%である。従って、このようなzスコアが得られた場合には、分析系のどこかに異常がある可能性を考えて、原因究明を行なう必要がある。精度管理の一般ガイドラインでは、zスコアの絶対値が2を超えたら、検査を中止して原因解明するとしている。このようなことが起きる確率は5%であり、20回に1回は絶対値が2以上のzスコアが得られるので、この規定はやや厳しい。設定当時には、分析値の品質保証手段が十分ではなく、内部品質管理が唯一の品質保証手段であったためである。

以上の手順を実施することにより、その機関が行う検査結果の品質が保証される。

分析値の不確かさ

分析値の不確かさは、分析値の品質保証の分野において比較的最近に導入された用語である。分析値の不確かさはmeasurement uncertaintyの訳である。uncertaintyは科学用語ではない普通の名詞であり、確信が持てない状態を表す。従って、正確には英語ではmeasurement uncertainty、日本語ならば「分析（測定）値の不確かさ」を用いるべきであるが、単にuncertaintyあるいは不確かさと言われることも多い。

2個の分析値があつて、それらの品質（信頼性）を比較したい場合、共通した表記を用いなければ、どちらが

より信頼できるのかの比較が困難である。分析値の信頼性を表記する共通尺度として、不確かさの概念が作られた。1977年、国際度量衡委員会（CIPM）が、計測における信頼性の共通の尺度についての国際的な合意の勧告を作るよう、国際度量衡局（BIPM）に要請したのが、不確かさの歴史の始まりである。BIPMは国際標準化機構（ISO）及び多くの国際機関と共同して検討作業を行い、1993年にBIPM、国際電気標準会議（IEC）、国際臨床化学連合（IFCC）、ISO、国際純正及び応用化学連合（IUPAC）、国際純粋応用物理学連合（IUPAP）、及び国際法定計量機関（OIML）の共同編集による国際文書である、計測における不確かさの表現のガイド（Guide to the expression of Uncertainty in Measurement, GUMと略称される）¹³⁾が発行された。

1999年にISOの規格であるISO/IEC 17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」が発行され、技術的要求事項中の5.4.6項に測定値の不確かさの推定が加えられた。ここでは、試験所が測定の不確かさを推定する手順を持ち、適用することが求められている。

GUMでは、不確かさを「測定の結果に付随した、合理的に測定量に結び付けられる得る値のばらつきを特徴付けるパラメータ」と定義している。また、2007年の「国際計量用語」（International Vocabulary of Metrology, VIM）¹⁴⁾では、「使用された情報に基づいて、測定量に帰属される定量的結果のばらつきを特徴付ける非負のパラメータ」としている。一方、1984年のVIM第一版では、「ある測定量の真の値が存在する範囲を示す推定値」と定義されていた。以前の定義と現在の定義の大きな違いは、「真の値」の削除である。「真の値」は概念としては分かりやすいが、知ることのできない量である。現在の定義は、「真の値」を除くことによって、正確ではあるが、かなり分かりにくいものとなっている。

不確かさの定義中に、「ばらつき」を示す言葉があることから、不確かさと精度は同じものである、と考えられる場合がある。精度は分析法の性能の一つを示すパラメータであるが、不確かさは、定義に明記されているように、ある分析値に伴うパラメータである。しかし、分析値がどのような性能の分析法が用いられたかによって、分析値の信頼性が異なるのは当然で、精度と不確かさは全く無関係ではない。

また、分析をくり返して得られる複数の分析値の標準偏差が、不確かさと混同されることがある。この標準偏差はある一定条件下での分析値の変動範囲を示している。複数の試料を集めて分析した結果の分布が平均値±標準偏差で表されている場合の標準偏差は、不確かさとは関係ない値である。

分析値には必ず誤差が伴っており、その結果、分析値

は真値の周囲に分布する。使用した分析法の精度が分析値の分布に影響するのはもちろんであるが、その他の要因（標準品の純度の変動、天秤による秤量の変動、試験室環境の変動、分析者の技量等）も分析値の分布に影響する。これらの要因を全て含めて、分析値の分布の範囲、ひいては真値の存在する範囲として、分析値の信頼性を示すパラメータが不確かさである。「ある測定量の真の値が存在する範囲を示す推定値」という定義から、真値が分布する範囲が不確かさであるという誤解が生じることがある。真値は分布しない唯一の値であるが、その値を知ることはできない。分析値は分布を持つ値であり、真値の推定値である。分析値の分布が分かれば、真値がどの範囲に存在するかが分かる。不確かさが小さければ、狭い範囲に真値が存在することになるので、それに基づく判断が正しい確率が向上する。

不確かさは全ての分析値において共通の尺度として使用されるため、その表現法が明確に規定されている。分析値に伴う不確かさは、標準不確かさ u 、あるいは u に包含係数 k をかけた拡張不確かさ U で表される。標準不確かさは、先に述べた真値の存在確率を示す正規分布の標準偏差であり、一般的には分析値の分布の標準偏差と同じとみなせる。分析値 a は拡張不確かさを伴って、 $a \pm U$ と表現される。拡張不確かさ $U=k \cdot u$ を計算するための包含係数 k は、 $a \pm U$ の範囲に真値が含まれる確率が高くなるように選ばれる。一般に包含係数として $k=2$ が使用され、この時の $a \pm U$ が真値を含んでいる確率は95%となる。測定結果に不確かさをつけて $a \pm U$ と表記するときは、包含係数を明らかにしておくことが必要である。

不確かさの推定方法としては、分析値を得るプロセスを細分し、それぞれの段階からの不確かさを足し合わせる方法（Bottom up法）と、可能性のある変動が全て含まれるような計画に従って、分析の全プロセスを繰り返した結果から、全不確かさを推定する方法（Top down法）がある。

GUMにはBottom up法が示されている。測定プロセスが二つのステップAとBに分かれており、それぞれの不確かさ u_A 、 u_B が独立であるときの結合不確かさの二乗は

$$u_{AB}^2 = \left(\frac{\partial f}{\partial a}\right)^2 u_A^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial b}\right)^2 u_B^2$$

で求められる。この式を用いるためには、個々のステップの不確かさ u_A 及び u_B を推定する必要がある。GUMでは個々の不確かさ推定法として二つの方法が示されている。Aタイプの不確かさ評価方法は、観測をくり返しその結果の標準偏差をそのステップの標準不確かさ u とす

る。一方Bタイプの評価では、評価の対象となっているステップについて与えられる情報に基づいて、科学的判断により評価を行う。GUMでは、Bタイプの評価で使用される情報として、以下に示すようなものを挙げている。

- ・以前の測定データ
- ・一般的知識あるいは経験
- ・製造者の仕様
- ・校正その他の成績書に記載されたデータ
- ・ハンドブックから引用した参考データに割り当てられた不確かさ

GUMではAタイプとBタイプの評価方法は同等として扱われており、2つのタイプの評価で推定した u を混在させることも可能である。特にAタイプの評価が少数の観測値に基づく場合、Bタイプの評価で得られる値は、Aタイプと同じように信頼できるとされている。それぞれのステップで、どのような不確かさ成分を採用するかには、規則があるわけではなく、評価者の科学的判断に任されている。

各ステップの不確かさを求めたら、偏微分係数を求める。あるステップの不確かさが大きいとしても、この偏微分係数が小さければ全体に及ぼす影響は小さくなる。反応のための試薬量は、最適条件に設定されていることが多く、その付近で数%の変動があっても結果にはほとんど影響しない。つまり偏微分係数は0である。このようなステップの不確かさを算出し、偏微分係数を考慮せずに不確かさ算定に含めると、過大評価になってしまう。

食品分析には多くのステップを含む場合もあり、Bottom up法による不確かさの推定は簡単ではない。それぞれのステップの不確かさ、独立性、偏微分係数が分からないため、推定ができないこともある。このような場合に適しているのが、Top down方式による推定方法である。Top down法では、可能性のある変動が全て含まれるような実験計画に従って、全分析過程を繰り返して得た結果の変動から、不確かさを推定する。室内妥当性評価結果は、この条件を満たした繰り返し分析のデータを提供する。室内精度はその試験室がその分析を行って得られる結果の変動範囲を示しており、つまり標準不確かさの推定値になりうる。内部品質管理を行っていれば、長期間にわたって同一とみなせる試料を分析した結果が蓄積される。このような分析値の集合には、可能性のある変動が全て含まれると考えられるので、不確かさ推定の良い根拠となる。

不確かさは、試験室が根拠に基づいて分析値の信頼性を表す指標である。不確かさを示すことにより、分析値の信頼性を客観的に示すことが、不確かさの一義的な使

用方法である。分析値に不確かさを付与するために必要な前提の一つは、分析値が不確かさ推定と同じ条件で得られていることである。ある分析方法で得られた分析値の不確かさが、他の試験室で推定され、文献に掲載されていたとしても、それらの値を無条件に採用することはできない。もう一つの前提は、分析系の適切な管理が行われていることである。内部点検、内部品質管理の記録により、不確かさを推定した時と現在の試験室の条件が変化していないことが客観的に示される。

コーデックス委員会は、2004年に「測定値の不確かさに関するガイドライン」¹⁵⁾を作成した。この中の提言には、全ての分析値に伴う不確かさを推定すべきである、と述べられている。このように、国際的に、特にヨーロッパを中心として、分析値の信頼性あるいは品質が不確かさで示されるようになり、規格への適合判定にも不確かさが取り入れられている。我が国では、業務管理要領の19項「その他」に「測定の不確かさの評価に努めること。」という記載があるのみであり、不確かさの推定方法および使用については定められていない。今後、不確かさの推定と使用についての検討を深めていく必要がある。

分析値の品質保証の今後の課題

我が国の食品分析における品質保証は、1996年の「指定検査機関における製品検査の業務管理について」⁷⁾の通知に始まり、2010年の「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」¹²⁾に至っている。未整備の部分もあるが、制度的には、食品分析における品質保証が確立された状態となっている。しかしながら、分析値の品質保証の本質が理解されているかには疑問がある。

本来、分析値の品質保証は、分析者が自身の正当性を自ら示すことである。農薬分析の例に従えば、「我々は食品中の農薬Xの試験を受託する業務を開始するに当たり、分析方法を通知法から選択し、試験室内で妥当性を評価した結果、10種の食品において、真度は85-92%、併行精度は3.2-7.6%、室内精度は3.5-8.6%であることを確認し、基準値判定が可能と考えました。業務として試験の受託を開始した後は内部品質管理を実施し、zスコアが2を超えた場合にはただちに原因究明等の措置を行っています。」と、分析者が表明するものである。しかしながら、現状は「我々は食品中の農薬Xの試験を受託する業務を開始するに当たり、通知法を選択しました。妥当性確認が必要なので実施しました。結果はガイドラインに示されている目標値を満足していました。試験受託を開始してからは内部品質管理が必要なので実施しています。」のような、決められたことだから実施してい

る状態と感じられる。分析値の品質保証のフレームは作られたが、分析者はフレームに当てはめることを品質保証とする傾向が強い。分析者自身が分析値の品質の重要性を自覚することが今後の課題である。

分析依頼者（顧客）の分析の品質への理解の低さは、もう一つの問題点である。顧客が分析値のみを見て、その品質を考えなければ、品質向上は望めない。食品検査の分野では、分析値の依頼者に国、自治体の占める割合も高い。これらの依頼者が、分析値の品質に対する理解が低く、コストのみを重視したり、妥当性を考えることなく公定法による検査を依頼することは、検査結果の信頼性を大きく損なう基となる。

国際的な動向からは、不確かさへの対応が考慮すべき課題となる。すでにヨーロッパでは、分析値の品質あるいは分析法の性能を不確かさで評価し、不確かさを考慮した規格への適合判定も始まっている。今後、コーデックスにおいて不確かさの扱いが決まれば、我が国も対応を迫られる。食品分析値の不確かさの推定方法、判定における取扱いの議論を開始し、統一した考え方を確立することは、今後の大きな課題である。

ここまでは、分析値の品質保証ということで、分析に係る内容を論じてきたが、食品あるいはその他の分野において、「検査」を考えたときには、分析値を得るための材料を抜き取るサンプリングが重要である。分析値と同じくサンプリングで得られたサンプルにも品質が存在する。サンプリングに関する品質保証は、定性的な検査において二項分布を基本にした統計に基づいた手法があるが、正規分布する分析値あるいはロット内の分布を考慮した規格あるいは正規分布しないロット内分布を前提としたサンプリング計画は、国際的な規格も存在せず、国内的にも整備が進んでいない。今後はサンプリングの品質についても議論する必要がある。

引用文献

- 1) ISO/IEC 17025:2005 “General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories”
- 2) CAC/GL 27-1997 “Guidelines for the Assessment of the Competence of Testing Laboratories Involved in the Import and Export Control of Foods”
- 3) The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories, *Pure and Appl. Chem.*, **65**, 2132-2144 (1993)
- 4) Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories, *Pure and Appl. Chem.*, **67**, 649-666 (1995)
- 5) CAC/GL 64-1995 “Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Methods Performance Studies”, *Pure &*

Appl. Chem., **67** 331-343 (1995)

- 6) CAC/GL 49-2003 “Harmonized IUPAC Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis”, M. Thompson, S.L.R. Ellison and R. Wood. “Harmonized Guidelines For Single-Laboratory Validation Of Methods Of Analysis”, *Pure Appl. Chem.*, **74** (5), 835 – 855 (2002)
- 7) 平成8年5月23日衛食第138号厚生省生活衛生局食品保健課長通知：指定検査機関における製品検査の業務管理について
- 8) 平成20年7月9日食安監発第0709001号：登録検査機関における製品検査の業務管理について別紙
- 9) 平成19年11月15日食安発第1115001号：食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン
- 10) 平成9年4月1日付け衛食第117号別添：精度管理の一般ガイドライン
- 11) 平成20年9月26日食安発第0926001号：食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドライン
- 12) 平成22年12月24日食安発1224第1号：食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について別添，食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン
- 13) ISO国際文書Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (1977)
- 14) ISO/IEC Guide 99:2007 International Vocabulary of Metrology
- 15) CAC/GL 54-2004 “Guidelines on Measurement Uncertainty”

小児用玩具に使用されるフタル酸エステル代替可塑剤の毒性影響

平田睦子[#], 高橋美加, 松本真理子, 川村智子, 小野 敦, 広瀬明彦

Toxicity effects of phthalate substitute plasticizers used in toys

Mutsuko Hirata-Koizumi[#], Mika Takahashi, Mariko Matsumoto, Tomoko Kawamura, Atsushi Ono and Akihiko Hirose

Phthalate esters are widely used as plasticizers in polyvinyl chloride products. Because of human health concerns, regulatory authorities in Japan, US, Europe and other countries control the use of di(2-ethylhexyl) phthalate, diisononyl phthalate, di-*n*-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diisodecyl phthalate and di-*n*-octyl phthalate for the toys that can be put directly in infants' mouths. While these regulatory actions will likely reduce the usage of phthalate esters, there is concern that other plasticizers that have not been sufficiently evaluated for safety will be used more frequently. We therefore collected and evaluated the toxicological information on di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT), 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH), diisononyl adipate (DINA), 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB), tri-*n*-butyl citrate (TBC) and acetyl tri-*n*-butyl citrate (ATBC) which were detected at a relatively high frequency in toys. The collected data have shown that chronic exposure to DEHT affects the eye and nasal turbinate, and DINCH exerts effects on the thyroid and kidney in rats. DINA and TXIB have been reported to have hepatic and renal effects in dogs or rats, and ATBC slightly affected the liver in rats. The NOAELs for repeated dose toxicity are relatively low for DINCH (40 mg/kg bw/day) and TXIB (30 mg/kg bw/day) compared with DEHT, DINA and ATBC. DEHT, TXIB and ATBC have been reported to have reproductive/developmental effects at relatively high doses in rats. For DINA and TBC, available data are insufficient for assessing the hazards, and therefore, adequate toxicity studies should be conducted. In the present review, the toxicity information on 6 alternatives to phthalate plasticizers is summarized, focusing on the effects after oral exposure, which is the route of most concern.

Keywords: Phthalate substitute, Plasticizer, Toxicological information

はじめに

フタル酸エステル類は、ポリ塩化ビニル製品の可塑剤として広く使用されている。しかし、フタル酸エステル類のうち、di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) や diisononyl phthalate (DINP) などは、実験動物を用いた毒性試験において、肝毒性や生殖・発生毒性を示すことが明らかになっている¹⁻³⁾。これらの影響は実際の暴露レベルでも

引き起こされる可能性が指摘されており、特にポリ塩化ビニル製のおしゃぶりやガラガラなどの玩具を直接口に入れる乳幼児の健康への影響が懸念されてきた^{4,5)}。そのため、欧州や米国をはじめとする各国で、フタル酸エステル類の小児用玩具への使用が規制されている⁶⁻⁸⁾。わが国では、平成14年以降、食品衛生法により、厚生労働大臣が指定する玩具（指定玩具）について、DEHP及びDINPの使用が制限されてきたが⁹⁾、さらに、平成22年9月の告示改正により、規制対象のフタル酸エステルがこれまでの2物質に、di-*n*-butyl phthalate (DBP), butylbenzyl phthalate (BBP), diisodecyl phthalate (DIDP) 及び di-*n*-octyl phthalate (DNOP) を加えた6物質とされた¹⁰⁾。

これらの規制に伴い、小児用玩具へのフタル酸エステ

[#] To whom correspondence should be addressed:

Mutsuko Hirata-Koizumi; Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext.570; Fax: +81-3-3700-1408; E-mail: mkoizumi@nihs.go.jp

ル類の使用量が世界的に減少していると予測されるが、一方で、安全性が十分に評価されていない他の代替可塑剤の使用が促進される可能性も懸念される。実際に、最近わが国で市販されているポリ塩化ビニル製の指定玩具に使用されている可塑剤は、主に2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB), acetyl tri-*n*-butyl citrate (ATBC), diisononyl adipate (DINA), di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT), 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH), tri-*n*-butyl citrate (TBC) 等であり、フタル酸エステル類は使用されていないことが報告されている¹¹⁾。そこで、我々は、市販のポリ塩化ビニル製指定玩具から検出された可塑剤のうち、検出頻度が比較的高かった6物質 (DEHT, DINCH, DINA, TXIB, TBC, ATBC) について、最も懸念される暴露経路である経口暴露による毒性影響に関する情報を収集・整理し、各々の物質ごとに毒性評価を行った。

1. Di(2-ethylhexyl) terephthalate

Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT, CAS No. 6422-86-2) は、ベンゼン環のpara位に2個のカルボキシル基が結合したterephthalic acidと2-ethylhexanolとのジエステル体であり (Fig.1), 二つの2-ethylhexanolがオルト位のカルボキシル基にエステル結合したDEHPの構造異性体である。DEHTの毒性については、体内動態, 急性毒性, 反復投与毒性, 遺伝毒性, 発がん性及び生殖・発生毒性に関する情報が以下の通り報告されている。

100 mg/kg bwのDEHTをSDラットに強制経口投与した結果、糞中及び尿中への速やかな排泄が認められ、糞中からは主としてDEHTの未変化体 (投与量の約40%) が、尿中からはterephthalic acid (投与量の約50%) の他、DEHT, 2-ethylhexanol及びmono(2-ethylhexyl) terephthalateの酸化代謝物、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体などが検出された^{12,13)}。DEHTをSDラットから調製した腸ホモジネートとインキュベートさせた結果、DEHTは2-ethylhexanol及びterephthalic acidへ加水分解し、半減期は53.3分と算出された¹²⁾。

ラット及びマウスに単回経口投与した急性毒性試験では、それぞれ5000 mg/kg bw及び3200 mg/kg bwの用量まで死亡は観察されなかった¹⁴⁾。ラットを用いた90日間混餌投与試験においても1.0% (561 mg/kg bw/day) の用量まで明確な毒性影響は認められなかった¹⁵⁾。一方、F344ラットに0.15, 0.6もしくは1.2%のDEHTを104週間混餌投与した試験では、0.6%以上の投与群で網膜外顆粒層の消失の発現頻度もしくは重篤度が増加し、1.2%投与群では強膜血管壁の鈣質沈着の発現頻度も増加した¹⁶⁾。さらに、1.2%投与群では肝臓門脈域のリンパ球集簇 (portal lymphoid foci) 及び鼻甲介の好酸性封入体の発現頻度が増加した。

*Salmonella typhimurium*を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT試験) 及び染色体異常試験の結果は、代謝活性化の有無にかかわらずいずれも陰性であった¹⁷⁾。

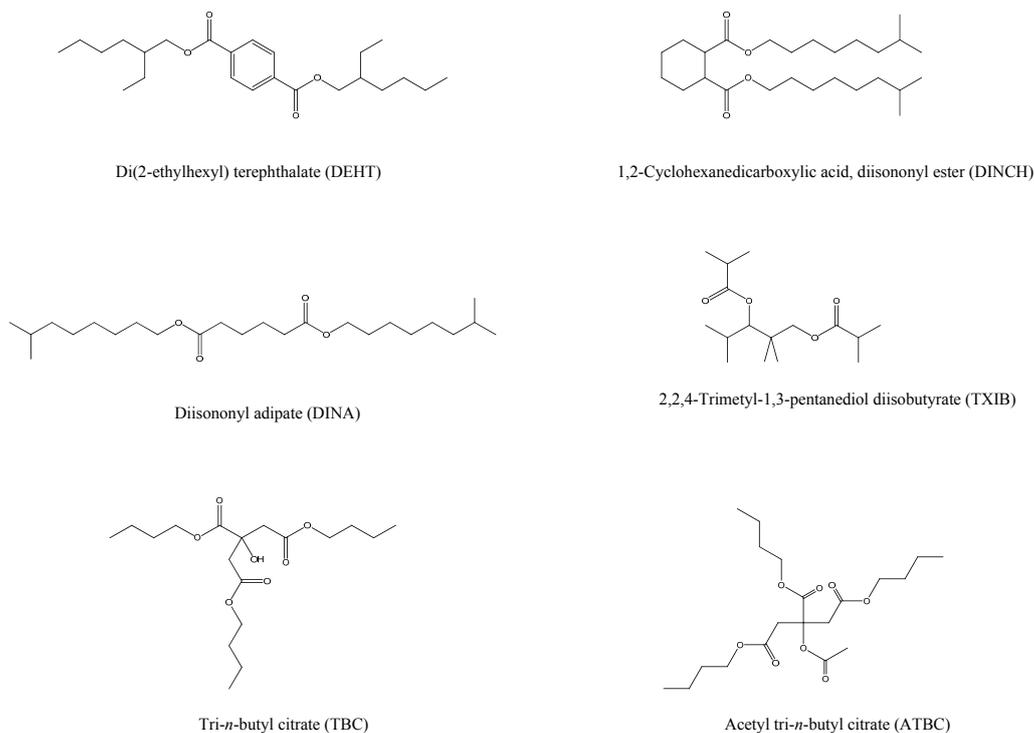


Fig.1 Chemical structures of phthalate substitute plasticizers

2000 mg/kg bw/dayのDEHTを15日間強制経口投与したラットから採取した尿について*Salmonella typhimurium*を用いた復帰突然変異試験を実施した結果、S9 mixや β -glucuronidase及びaryl sulfatase添加の有無に関わらず、突然変異頻度の増加はみられなかった¹⁸⁾。上述のラットを用いた104週間混餌投与試験では、いずれの臓器にも腫瘍性病変は観察されなかった¹⁶⁾。

CD(SD)IGS BRラットに0.3, 0.6もしくは1.0%のDEHTを含む餌を与えた2世代繁殖毒性試験では、1.0%投与群のF0雌動物3/30匹及びF1雌動物7/30匹が児の離乳後2~8日に死亡もしくは瀕死状態となった¹⁹⁾。さらに、0.6%以上の投与群においてF0もしくはF1親動物の体重への影響が認められたが、性周期、精子検査結果、交配率、受胎率、生殖器の重量及び病理所見への影響はみられなかった。出生児数や児の生存率にも変化はみられなかったが、0.6%以上の投与群では児の体重が低値を示し、生後21日の剖検時には脾臓及び胸腺の相対重量の低下が認められた。CD(SD)IGS BRラットの妊娠0日から20日に0.3, 0.6もしくは1.0%のDEHTを混餌投与した試験では、最高用量群において母動物の体重増加抑制が認められ、痕跡状過剰肋骨（第14肋骨）を有する胎児の割合が軽度増加した²⁰⁾。黄体数、着床数、生存胎児数、胎児重量、着床前胚損失率、早期吸収及び後期吸収の発生率、児の性比及び奇形発現率に影響はみられなかった。CD1(ICR) マウスを用いた発生毒性試験（妊娠0から18日に0.1~0.7%の濃度で混餌投与）では、発生パラメータへの影響は認められなかった²⁰⁾。また、SDラットの妊娠14日から哺育3日まで750 mg/kg bw/dayのDEHTを強制経口投与した試験では、雄児の生殖器発達への影響はみられなかった²¹⁾。

以上の報告から、DEHTの急性経口毒性は弱い【経口LD₅₀: > 5000 mg/kg bw (ラット), >3200 mg/kg bw (マウス)】と考えられた。DEHTの反復投与毒性に関しては、ラットを用いた慢性毒性試験において、肝臓、眼及び鼻甲介への影響が観察されており、これらの影響を基に無毒性量は0.15% (102 mg/kg bw/day) と判断された。DEHTは各種の*in vitro*遺伝毒性試験において陰性結果を示したことが報告されているが、*in vivo*遺伝毒性試験の報告はなかった。上述の慢性毒性試験の結果から、DEHTは少なくともラットでは発がん性を示さないと結論された。生殖毒性に関しては、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において、生殖系への影響が認められなかったことから、最高用量である1.0% (447 mg/kg bw/day) が無毒性量として適切と考えられた。発生毒性に関しては、ラットの妊娠期に投与した試験において、痕跡状過剰肋骨の発現率が増加したが、軽度の変化であり、一過

性の変化と考えられることから、有害影響ではないと判断した。DEHTの発生毒性に関する無毒性量は、上述の2世代繁殖毒性試験で観察された児の体重や器官重量への影響を基に、0.3% (182 mg/kg bw/day) が適切と判断された。DEHTの生殖・発生毒性試験では、フタル酸エステル類について報告されているような精巣毒性、催奇形性や雄児の生殖器発達への影響²⁾は認められなかった。上述の通り、DEHTはDEHPの構造異性体であるが、DEHPが消化管内で活性代謝物と考えられているモノエステル体に加水分解される²²⁾のに対し、DEHTはモノ体をほとんど生成せずに2-ethylhexanolとterephthalic acidに加水分解されるため、DEHPとは異なる毒性プロファイルを示したものと考えられた。

2. 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester

1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH, CAS No. 166412-78-8, 474914-59-0) は、DINPの水素付加体である (Fig.1)。DEHPやDINPに代わるポリ塩化ビニル用可塑剤として、BASFにより開発された⁴⁾。DINCHの毒性に関しては、BASFが多くの試験を行っており、体内動態、急性毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性及び生殖・発生毒性について、以下の情報が報告されている。

Wistarラットに¹⁴Cで標識したDINCH (¹⁴C-DINCH) 20 mg/kg bwを強制経口投与した結果、48時間後までに57~58%が糞中に排泄され、28~30%が尿中に排泄された²³⁾。一方、1000 mg/kg bwを投与した群では、84~93%が糞中に排泄され、尿中排泄率はおよそ5%であった。¹⁴C-DINCH (20もしくは1000 mg/kg bw) を強制経口投与したWistarラットの糞中からは主にDINCHの未変化体が検出され、尿中からは主に1,2-cyclohexanedicarboxylic acidが検出された²³⁾。

Wistarラットに5000 mg/kg bwのDINCHを単回強制経口投与した結果、死亡や一般状態の変化は観察されなかった²⁴⁾。反復投与毒性に関しては、WistarラットにDINCHを混餌投与した、28日間、90日間及び2年間反復投与毒性試験と2世代繁殖毒性試験が行われている^{23, 24)}。28日間試験（投与量: 0.06, 0.3, 1.5%）では、1.5%投与群の雄に尿中変性上皮細胞数の増加がみられ、同投与群の雌では血清中の γ -グルタミルトランスフェラーゼ (glutamyl transferase: GTP) 活性の増加と総ビリルビン濃度の低下が認められた。90日間試験（投与量: 0.15, 0.45, 1.5%）では、0.45及び1.5%投与群の雄に尿中血液及び変性移行上皮細胞数の増加がみられ、1.5%投与群の雌では血中 γ -GTP及び甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) レベルの増加が認め

られた。1.5%投与群では甲状腺の相対重量が増加し、0.15%以上の投与群の雄及び1.5%投与群の雌では濾胞上皮肥大/過形成の発現頻度が増加した。0.15%以上の投与群の雄及び1.5%投与群の雌では相対腎重量の増加が認められ、0.45及び1.5%投与群の雄では $\alpha_2\mu$ グロブリン蓄積（腎皮質の近位尿細管上皮及び尿細管内腔）の重篤度が増加した。その他に、0.45及び1.5%投与群において相対肝重量の増加が認められたが、肝臓の病理組織学所見に変化はみられなかった。2年間混餌投与試験（投与量：40, 200, 1000 mg/kg bw/day）では、1000 mg/kg bw投与群において、血中総ビリルビンの低下とアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase: ALP）及び γ -GTP活性の増加がみられ、200 mg/kg bw以上の投与群の雄に尿沈渣中の変性移行上皮細胞、顆粒円柱及び上皮細胞性円柱の増加が認められた。200及び1000 mg/kg bw投与群では肝臓及び甲状腺の相対重量が増加し、甲状腺濾胞上皮腺種の発現率が増加した。1000 mg/kg bw投与群ではさらに甲状腺濾胞細胞の過形成の発現率も増加した。2世代繁殖毒性試験（投与量：100, 300, 1000 mg/kg bw/day）では、300及び1000 mg/kg bw投与群において血中 γ -GTPの増加、総ビリルビンの低下及び相対肝重量の増加が認められた。100 mg/kg bw以上の投与群の雌雄に相対腎重量の増加がみられ、300及び1000 mg/kg bw投与群の雄に尿細管上皮空胞化が観察された。さらに、1000 mg/kg bw投与群の雌では甲状腺の相対重量が増加し、用量依存的な濾胞上皮の肥大/過形成の増加が認められた。

*Salmonella typhimurium*及び*Escherichia coli*を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HPRT試験）及びチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた染色体異常試験の結果は、代謝活性化の有無にかかわらずいずれも陰性であった²⁴⁾。NMRIマウスに500～2000 mg/kg bwのDINCHを腹腔内投与した*in vivo*骨髄小核試験では、小核の誘発はみられなかった²⁴⁾。

上述の2世代繁殖毒性試験では、性周期、精子パラメータ、交配及び受胎率、出産児数、児の生存率、体重及び性成熟への影響はみられなかった²⁴⁾。Wistarラットの妊娠6日から19日に200～1200 mg/kg bw/dayのDINCHを強制経口投与した発生毒性試験及びHimalayanウサギの妊娠6日から29日に102～1029 mg/kg bw/dayのDINCHを混餌投与した試験では、黄体数、着床数、着床前/着床後損失、吸収数及び生存胎児数、胎児重量や外表、内臓及び骨格奇形/変異の発症率に影響はみられなかった²⁴⁾。さらに、Wistarラットの妊娠3日から出産後20日まで750もしくは1000 mg/kg bw/dayを強制経口投与した試験でも、出産児数、児の生存率、体重及び性成熟の他、成熟後の精巢の病理所見や精子の運動性にも影響はみら

れなかった²⁴⁾。

以上の報告から、DINCHの急性経口毒性は弱い【経口LD₅₀: > 5000 mg/kg bw (ラット)】と考えられた。反復投与毒性に関しては、ラットを用いた混餌投与試験において、肝臓、甲状腺及び腎臓への影響が観察された。肝臓では、病理組織学的変化を伴わない器官重量の増加が認められ、関連する変化として血中 γ -GTP活性の増加と血中総ビリルビン濃度の低下が認められた。DINCHはグルクロン酸転移酵素をはじめとする各種の肝薬物代謝酵素活性の誘導を引き起こすことが報告されている²⁴⁾ことから、これらの変化は薬物代謝酵素活性の誘導に伴って引き起こされたものと考えられた。甲状腺では濾胞上皮肥大/過形成が引き起こされ、90日試験では血中TSHレベルの増加も認められた。DINCHを投与したWistarラットでは、過塩素酸カリウム投与による甲状腺から血中へのヨウ素の放出は認められなかったことが報告されている²⁴⁾。従って、DINCHはフェノバルビタールと同様に甲状腺ホルモンの分解を亢進させることにより血中TSHレベルを増加させ、甲状腺肥大/過形成を引き起こした可能性が考えられた。腎臓への影響としては、雄ラットにおいて、尿中の変性上皮細胞、上皮細胞性円柱、顆粒円柱の増加や尿細管上皮の空胞化が観察された。90日間試験では、尿細管に雄ラットに特異的な $\alpha_2\mu$ グロブリンの蓄積が用量依存的に認められたことから、DINCHによる腎臓への影響は、ヒトに外挿できないメカニズムで引き起こされた可能性がある。しかし、90日間試験や2世代繁殖毒性試験では、雌動物でも腎重量の増加が認められたことから、DINCHがヒトの腎臓に影響を与える可能性を否定することはできないと考えられた。DINCHの反復投与毒性に関する無毒性量は、2年間混餌投与試験の結果から40 mg/kg bw/dayと判断された。DINCHは、各種の*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験において陰性結果を示した。発がん性に関しては、ラットにおいて甲状腺濾胞上皮腺腫が引き起こされたことが報告されているが、上述の通り、DINCHは、肝薬物代謝酵素活性を誘導して甲状腺ホルモンの分解を亢進させることにより、甲状腺に影響を及ぼす可能性が考えられた。ヒトは甲状腺ホルモンレベルの変動に対して比較的強い抵抗性を示し、甲状腺ホルモンレベルの減少に起因するTSHの誘導はヒトでは起きにくいことが知られている²⁵⁾。そのため、この発がん性試験で認められた甲状腺腺腫のヒトへの外挿性には疑問がある。ラットを用いた2世代繁殖毒性試験、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、生殖・発生毒性はみられなかったことから、生殖・発生毒性に関する無毒性量は1000 mg/kg bw/dayが適切と考えられた。

3. Diisononyl adipate

Diisononyl adipate (DINA, CAS No. 33703-08-1) は、isononyl alcohol と adipic acid のジエステル体である (Fig.1)。DINAの毒性については、急性毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性に関する情報が下記の通り報告されている。

ラットに強制経口投与した急性毒性試験では、1450 mg/kg bw以上の投与群で不活発や呼吸困難が観察され、5000 mg/kg bw以上の投与群の体重が低下したが、10000 mg/kg bw投与群でも死亡は認められなかった²⁶⁾。ラットを用いた13週間混餌投与試験では、最高用量である500 mg/kg bw投与群において、相対腎重量の増加が認められたが、腎臓の病理所見に変化はみられなかった²⁶⁾。一方、ビーグル犬を用いた13週間混餌投与試験では、3.0~6.0%投与群において、体重の低下、肝臓重量の増加、酵素レベルの増加に加え、肝臓及び腎臓の病理組織学的変化が観察された²⁶⁾。

*Salmonella typhimurium*を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマTK試験では、代謝活性化の有無にかかわらず変異頻度の増加は認められなかった²⁷⁾。シリアンハムスター胚細胞及びマウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験の結果も、陰性であった²⁷⁾。

以上の報告から、DINAの急性経口毒性は弱い【経口LD₅₀: > 10000 mg/kg bw (ラット)】と考えられた。反復投与毒性に関しては、イヌにおいて肝臓及び腎臓の病理組織学的変化が引き起こされたことから、無毒性量は1.0% (およそ274 mg/kg bw/day) と判断された。遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験や形質転換試験において陰性結果が得られているが、染色体異常試験や小核試験は行われていない。また、発がん性や生殖・発生毒性に関する情報もなかったことから、今後さらなる試験の実施が望まれる。

4. 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate

2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB, CAS No. 6846-50-0) は、分岐アルコールである2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediolと二つのisobutanoic acidとのエステル体である (Fig.1)。TXIBは、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) における既存化学物質安全性点検プログラムの対象物質であり、厚生労働省により反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施されている²⁸⁾。これらの情報を含め、TXIBの

体内動態、急性毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖・発生毒性に関する情報を以下に示す。

3位の炭素を¹⁴Cで標識した3-¹⁴C-TXIB (236~283 mg/kg bw) をHoltzmanアルビノラットに強制経口投与したところ、2日以内におよそ30~40%が尿中に排泄され、15~35%が糞中に排泄された²⁹⁾。糞中からは主にTXIBの未変化体やモノエステル体が検出され、尿中からは2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol, 2,2,4-trimethyl-3-hydroxyvaleric acidやそれらのグルクロン酸もしくは硫酸抱合体が検出された。

ラットに2000 mg/kg bwのTXIBを投与した急性経口毒性試験では、肛門性器部位の湿潤が観察されたが、その他に一般状態の変化はみられず、体重推移にも異常はみられなかった³⁰⁾。ラットに800~3200 mg/kg bw, マウスに400~6400 mg/kg bwのTXIBを投与した急性経口毒性試験においても死亡は認められなかった³⁰⁾。

SDラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験では、30, 150もしくは750 mg/kg bw/dayの用量で40~53日間強制経口投与した結果、750 mg/kg bw投与群において体重増加抑制がみられ、150 mg/kg bw以上の投与群では種々の血液生化学検査値の変化 (総タンパク, アルブミン, クレアチニン, 総ビリルビンの増加など) が認められた²⁹⁾。750 mg/kg bw投与群の雄では、相対腎重量が増加し、病理組織学的検査の結果、尿細管上皮の好塩基性化及び硝子滴変性の重篤度の増加、近位尿細管上皮の壊死、遠位尿細管の腔拡張及び線維化が観察された。さらに、150 mg/kg bw以上の投与群の雄及び750 mg/kg bw投与群の雌の相対肝重量が増加し、750 mg/kg bw投与群の雄では肝細胞の腫脹が観察された。CD(SD)ラットに30, 150または750 mg/kg bw/dayのTXIBを含む餌を90日間与えた試験では、750 mg/kg bw投与群の雌雄で血中コレステロール及び肝重量の増加、同投与群の雄で血中総ビリルビン、血中クレアチニン及び腎重量の増加が認められた³⁰⁾。病理組織学検査の結果、すべての投与群の雄全例の腎臓に $\alpha_2\mu$ グロブリンの蓄積にともなう硝子滴が観察された。さらに、750 mg/kg bw投与群の雄では、慢性進行性腎症の発現頻度が増加した。ビーグル犬に0.1, 0.35または1.0%のTXIBを含む餌を90日間 (6日/週) 与えた結果、一般状態、体重、尿検査結果、血液学及び血液生化学検査値、器官重量及び病理組織学所見に異常は認められなかった²⁹⁾。

*Salmonella typhimurium*及び*Escherichia coli*を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いたHPRT前進突然変異試験の結果、代謝活性化の有無にかかわらず変異頻度の増加は認められなかった^{28, 30)}。チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU) 及

び卵巣細胞を用いた染色体異常試験の結果も、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった^{28, 30)}。

上述のSDラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験では、交配率、受胎率、黄体数、着床数、出産児数、出生生児数、児の性比及び生後4日の生存児数に変化はみられず、児の外表検査及び生後4日の剖検でも、TXIB投与によると考えられる異常は観察されなかった²⁸⁾。親動物の生殖器官重量及び病理組織学所見にも影響はみられなかった。CD(SD)IGS BRラットを用いた生殖発生毒性スクリーニング試験(0.15, 0.45または1.5%のTXIBを混餌投与)では、主に1.5%投与群の親動物に便量の減少や軟便が認められ、1.5%投与群の雌動物では妊娠20日の体重が低値を示した^{30, 31)}。妊娠率、交配期間及び妊娠期間に変化はみられなかったが、1.5%投与群では黄体数及び生後0日の生存児数が低下傾向を示し、着床数及び生後4日の生存児数は有意な低値を示した。児の性比及び体重には変化はみられなかった。親動物の精巣及び精巣上体重量、卵巣、精巣及び精巣上体の病理所見に影響はみられず、精子検査結果にも、TXIB投与によると考えられる有害影響は認められなかった。

以上の情報等から、TXIBの急性経口毒性は弱い【経口LD₅₀: > 3200 mg/kg bw (ラット), > 6400 mg/kg bw (マウス)】と判断された。反復投与毒性に関しては、ラットにおいて、腎臓及び肝臓の病理組織学的変化が観察された。90日間混餌投与試験で観察された $\alpha 2\mu$ グロブリンの蓄積に伴う硝子滴は、雄ラットに特異的な変化でありヒトに外挿できないと考えられた。従って、TXIBの反復投与毒性に関する無毒性量は、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で観察された肝重量の増加と血液生化学パラメータの変化に基づき30 mg/kg bw/dayと判断された。TXIBは各種の*in vitro*遺伝毒性試験において陰性結果を示したが、*in vivo*遺伝毒性や発がん性試験の報告はなかった。生殖・発生毒性に関しては、ラットにおいて、黄体数、着床数や生存児数への影響が認められたことから、無毒性量は0.45% (276 mg/kg bw/day) と判断された。

5. Tri-*n*-butyl citrate

Tri-*n*-butyl citrate (TBC, CAS No. 77-94-1) は、citric acid と butanol のトリエステル体である (Fig.1)。TBCの毒性に関しては、体内動態、急性毒性及び反復投与毒性について、下記のような情報が報告されている。

TBC (100 μ g/mL) をヒトの血清中に添加し、インキュベートした結果、TBC濃度は指数関数的に減少し、半

減期は4時間と算出された³²⁾。同濃度のTBCをラットの肝臓ホモジネートとインキュベートした試験では、TBCは15分以内に消失し、半減期を算出することはできなかった³²⁾。

急性毒性に関しては、多量のTBC【10~50 mL/kg bw (10~52 g/kg bw)】をラット及びネコに強制経口投与した試験が行われており、投与後に不活発、下痢、軽度の吐気の兆候がみられたが、全身毒性を示唆する症状は観察されなかったことが報告されている³³⁾。Swiss albinoマウスに腹腔内投与した試験では、LD₅₀は2900 \pm 210 mg/kg bwと算出された³⁴⁾。

反復投与毒性に関しては、テストガイドラインに従って行われた試験は報告されていない。下記の通りラット及びネコを用いた反復経口投与毒性試験が実施されているが、使用動物数が少なく、試験結果について雌雄別の解析が行われていない。21日齢の幼若ラットに5%もしくは10%のTBCを含む餌を6~8週間与えた結果、10%投与群において、下痢が観察され、体重増加量が低下したが、血球数及び病理組織学所見に影響はみられなかった³³⁾。ネコに5 mL/kg bw/day (5210 mg/kg bw/day) のTBCを2か月間強制経口投与した結果、下痢及び体重低下が認められたが、尿及び血液生化学検査値や血球数に影響はみられなかった³³⁾。その他に、マウスに580 mg/kg bw/dayのTBCを14日間腹腔内投与した試験が行われている³⁴⁾。その結果、体重増加抑制が認められたが、赤血球及び白血球数、凝固時間やヘモグロビンレベルに変化はみられず、また、肝臓、腎臓及び肺に病理組織学変化は観察されなかった。

以上の通り、TBCの毒性に関しては、信頼性の高い情報がほとんど入手できなかった。急性経口毒性は弱い【経口LD₅₀: >10000 mg/kg bw (ラット)】と考えられたが、信頼性の高い反復投与毒性試験の結果は報告されていない。さらに、TBCの体内動態に関する*in vivo*試験は行われておらず、遺伝毒性、発がん性及び生殖・発生毒性に関する情報も報告されていない。そのため、さらなる試験の実施が望まれる。

6. Acetyl tri-*n*-butyl citrate

Acetyl tri-*n*-butyl citrate (ATBC, CAS No. 77-90-7) は、TBCとacetic acidとのエステル体である (Fig.1)。ATBCの毒性に関しては、体内動態、急性毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖・発生毒性について下記のような報告があった。

SDラットに70 mg/kg bwのATBC (¹⁴Cで標識したATBCを含む) を単回強制経口投与した結果、ATBCは速やか

に吸収され、血中排出半減期は3.4時間と短かった^{32, 35)}。投与した放射能の60~70%が尿中に排泄され、糞中(25~35%)や呼気中(2%)への排泄も認められた。主要な尿中代謝物は、monobutyl citrateであったが、尿中からはその他にacetyl citrate, acetyl monobutyl citrate, dibutyl citrateやacetyl dibutyl citrateなども検出された。糞中からはATBCの未変化体の他、少なくとも3種の代謝物が認められた。

急性毒性に関しては、ラット及びネコに多量のATBC【10~50 mL/kg bw (10~52 g/kg bw)】を強制経口投与した試験の報告がある³³⁾。この試験では、投与後に不活発、下痢、軽度の吐気の兆候がみられたが、全身毒性を示唆する症状は観察されなかった。また、ラット及びマウスに25000 mg/kg bwのATBCを強制経口投与した試験でも、死亡は認められなかった⁴⁾。

CD BRラットを用いた90日間混餌投与試験(投与量: 100, 300, 1000 mg/kg bw/day)では、1000 mg/kg bw投与群の雄に尿pHの低下及び血中ALP活性の増加がみられ、300 mg/kg bw投与群の雄及び1000 mg/kg bw投与群の雌雄では相対肝重量の増加がみられた³²⁾。さらに、1000 mg/kg bw投与群の雄では相対腎重量の増加が認められたが、病理組織学所見に投与に関連した変化はみられなかった。交配前4週間から妊娠及び哺育期間を通してATBC(100, 300もしくは1000 mg/kg bw/day)を混餌投与したHan Wistarラットの児動物に同用量のATBCを13週間混餌投与した試験では、1000 mg/kg bw投与群において、軽度な体重増加抑制、肝重量の増加、肝肥大が観察され、300 mg/kg bw以上の投与群で軽度のペルオキシソーム増殖が認められた³²⁾。

*Salmonella typhimurium*を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いたHPRT試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性結果が得られた^{32, 36)}。マウスリンフォーマTK試験に関しては、二つの試験結果が報告されている。このうち一つの試験では、代謝活性化の存在下において弱い陽性結果が得られたが、ATBCの添加濃度や変異頻度の変化の程度などの詳細が不明である³⁷⁾。別の試験では、代謝活性化の存在下及び非存在下において変異頻度の増加はみられなかった³²⁾。ラットのリンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性結果が得られた³²⁾。ATBCを単回強制経口投与したラットから調製した初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験においても、陰性結果が報告されている³²⁾。

上述のHan Wistarラットを用いた混餌投与試験では、親動物の性周期、交配、受胎、妊娠期間及び分娩への影響は認められず、同腹児数、児動物の生存率、体重及び剖検所見にも変化はみられなかった³²⁾。さらに、児の肛

門生殖突起間距離、性成熟、雄児の乳輪保持率、精子検査結果にも影響はみられなかった。100, 300もしくは1000 mg/kg bw/dayのATBCをSDラットに混餌投与した2世代繁殖毒性試験では、1000 mg/kg bw投与群においてF0雌動物の妊娠21~22日の体重が低値を示し、300及び1000 mg/kg bw投与群のF1雄動物(成獣)の体重も持続的に低値を示した³²⁾。交配、受胎及び妊娠への影響は認められなかったが、300 mg/kg bw以上の投与群において児の死亡率が軽度に増加し、児の体重も軽度に低下した。

以上の報告から、ATBCの急性経口毒性は弱い【経口LD₅₀: >25000 mg/kg bw(ラット及びマウス)】と考えられた。ラットを用いた90日間混餌投与試験では、1000 mg/kg bw投与群において体重及び肝臓への影響が認められたことから、ATBCの反復投与毒性に関する無毒性量は300 mg/kg bw/dayと判断された。最近、より低い50 mg/kg bw/dayのATBCをWistarラットに2日間経口投与した試験において、回腸のCYP3A1発現レベルが増加したことが報告されている³⁸⁾。ATBCはステロイドX受容体(Steroid and xenobiotic receptor: SXR)を介してCYP3A4やCYP3A1を誘導することが示されている³⁸⁾。SXRアゴニストを長期投与したヒトで血中ビタミンDレベルの低下や代謝性骨疾患の発症が報告されているが³⁹⁻⁴¹⁾、ATBCを経口投与したWistarラットでは小腸や肝臓のCYP3A1発現レベルへの影響は認められていない³⁸⁾ため、少なくともATBCの経口暴露に関しては、小腸から吸収されるビタミンDの代謝への影響は少ない可能性が考えられた。ATBCの遺伝毒性に関しては、各種の*in vitro*試験が行われているが、明確な遺伝毒性は認められていない。不定期DNA合成試験以外には*in vivo*遺伝毒性試験の報告はなく、発がん性についても信頼性の高い試験の報告はなかった。ラットを用いた2世代繁殖毒性試験では、児の死亡率や体重への軽度な影響が認められたことから、生殖・発生毒性に関する無毒性量は100 mg/kg bw/dayと判断された。

まとめ

フタル酸エステル類の代替可塑剤として使用量の増加が予測される6種の可塑剤について、経口暴露による影響に焦点を当てて、毒性情報を収集した結果、いずれの物質も急性毒性は弱いことが明らかとなった。反復投与毒性に関して、無毒性量もしくは最小毒性量を設定することができた信頼性の高い試験の結果をTable 1にまとめた。DEHTの慢性毒性試験では、眼、鼻甲介や肝臓の病理組織学変化が観察された。DINCHの反復投与毒性試験では甲状腺や腎臓への影響、DINA及びTXIBに関して

は肝臓や腎臓への影響、ATBCに関しては肝臓への軽度な影響が報告されており、DINCH及びTXIBの無毒性量（それぞれ40 mg/kg bw/day及び30 mg/kg bw/day）は、DEHT、DINAやATBCと比較して低い値であった。TBCに関しては、信頼性の高い反復投与毒性試験が行われていないため、適切な試験の実施が望まれる。

DEHT、DINCH、ATBC及びTXIBに関しては、明確な遺伝毒性を示す報告はなかった（Table 2）。DINAについては染色体異常試験や小核試験が行われておらず、TBCの遺伝毒性に関しては全く情報を得ることができなかった。発がん性に関しては、DEHT及びDINCHをラットに2年間混餌投与した信頼性の高い試験の結果が報告されている。DINCHの投与により甲状腺腫が引き起こされたことが報告されているが、この変化は甲状腺ホルモンの代謝亢進に伴う二次的な変化である可能性が高く、ヒトへの外挿性には疑問がある。

生殖・発生毒性に関しては、比較的高用量のDEHT、TXIB及びATBCをラットに投与した試験において、黄体数、着床数、生存児数、児の生存率や体重への影響がみられたが（Table 3）、フタル酸エステル類について報告されているような精巢毒性、催奇形性や雄児の生殖器発達への影響²⁾は報告されていなかった。DINA及びTBCについては、関連する報告が認められなかったため、生殖・発生影響を指標とした試験を実施する必要があるだろう。

最後に、本稿に掲載した毒性情報の多くは専門誌で公表されていない企業データである。これらのうち一部については有害物質取締法（Toxic Substances Control Act: TSCA）に基づき米国環境保護庁（Environmental Protection Agency: EPA）に提出された試験報告書を米国技術情報サービス（National Technical Information Service: NTIS）を通して入手することができたが、それ以外の情報は経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD）や米国消費者製品安全委員会（Consumer Product Safety Commission: CPSC）が作成した評価書等からの二次引用である。特にDINCHについては、すべての毒性情報が未公表データであり、今後、行政判断に利用するための精密なリスク評価を行う際には、これらの企業データを直接入手し詳細な有害性評価を行っていく必要があるだろう。

謝辞

本稿の基となった調査研究は、厚生労働省食品等安全確保対策費（食品等試験検査費『フタル酸エステル代替物質毒性調査』）で実施したものである。

引用文献

- 1) 小泉睦子, 江馬 眞, 広瀬明彦, 長谷川隆一: 日本食品化学学会誌, **7**, 65-73 (2000)
- 2) 小泉睦子, 江馬 眞, 広瀬明彦, 黒川雄二, 長谷川隆一: 日本食品化学学会誌, **8**, 1-10 (2001)
- 3) 小泉睦子, 大野泰雄, 広瀬雅雄, 江馬 眞, 井上達, 長谷川隆一: 日本食品化学学会誌, **9**, 39-45 (2002)
- 4) US CPSC: "Review of Exposure and Toxicity Data for Phthalate Substitutes", U.S. Consumer Product Safety Commission, prepared by Versar, Inc. and Syracuse Research Corporation (SRC), January 15, 2010. Available at: <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/docs/DMEP.pdf>
- 5) Kamrin, M.A.: *J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev.*, **12**, 157-174 (2009)
- 6) European Commission: *Official Journal of the European Journal*, **344**, 40-43 (2005)
- 7) US Congress: "Consumer product safety improvement act of 2008", Public law 110-314-Aug. 14, 2008
- 8) Canadian Department of Health: "Phthalates Regulations", *Canada Gazette*, **143** (25) (2009) Available at: <http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-06-20/html/reg3-eng.html>
- 9) 厚生労働省: "食品、添加物等の規格基準の一部改正について", 厚生労働省医薬品食品保健部基準課長通知(食基発0802001号, 平成14年8月2日)
- 10) 厚生労働省: "食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について", 医薬食品局食品安全部長通知(食安発0906第1号, 平成22年9月6日)
- 11) 阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 平原嘉親, 河村葉子: 食品衛生学雑誌, **53**, 19-27 (2012)
- 12) Barber, E.D., Fox, J.A. and Giordano, C.J.: *Xenobiotica*, **24**, 441-450 (1994)
- 13) Eastman Kodak Company: "Absorption and metabolism of [hexyl 2-¹⁴C]di(2-ethylhexyl)terephthalate in the rat", submitted to the U.S. EPA under the Toxic Substances Control Act (TSCA) (Doc I.D. 40-8474034, Microfiche No. OTS 0507299) (1984)
- 14) OECD: "Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT)", SIDS Dossier and Initial Assessment Report for SIAM 17 (2003). Available at: http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS_Details.aspx?id=C1534369-697F-46E5-83A6-626F8BC31554
- 15) Barber, E.D. and Topping, D.C.: *Food Chem. Toxicol.*, **33**, 971-978 (1995)
- 16) Deyo, J.A.: *Food Chem. Toxicol.*, **46**, 990-1005 (2008)

- 17) Barber, E.D.: *Environ. Mol. Mutagen.*, **23**, 228-233 (1994)
- 18) DiVincenzo, G.D., Hamilton, M.L., Mueller, K.R., Donish, W.H. and Barber, E.D.: *Toxicology*, **34**, 247-259 (1985)
- 19) Faber, W.D., Deyo, J.A., Stump, D.G. and Ruble, K.: *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **80**, 69-81 (2007)
- 20) Faber, W.D., Deyo, J.A., Stump, D.G., Navarro, L., Ruble, K. and Knapp, J.: *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **80**, 396-405 (2007)
- 21) Gray, L.E., Jr., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D.N. and Parks, L.: *Toxicol. Sci.*, **58**, 350-365 (2000)
- 22) IARC: "Some industrial chemicals", IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 77, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, pp. 41-148 (2000)
- 23) NICNAS: "Full Public Report: 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester ('Hexamoll DINCH')", File No: STD/1259, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) (2008). Available at: <http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/new/EX/exFULLR/ex0000FR/ex165FR.pdf>
- 24) US CPSC: "Robust Summary for DINCH", US Consumer Product Safety Improvement Act (CPSC) (2010). Available at: <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/chapmain.html>
- 25) Capen, C.C.: "Casarett & Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons", 7th ed., ed. by Klaassen, C.D., McGraw-Hill Companies, Inc., New York, pp. 807-879 (2008)
- 26) The American Chemical Council Aliphatic Esters Panel: "Robust Summaries and Test Plans for the diesters category of the aliphatic esters chemicals", submitted to the United States Environmental Protection Agency (EPA) under the High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program, November 14, 2003
- 27) McKee, R.H., Lington, A.W. and Traul, K.A.: *Environ. Mutagen.*, **8**, 817-827 (1986)
- 28) 厚生省, 化学物質毒性試験報告 Vol.2, 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進委員会発行, pp.229-252 (1995)
- 29) Astill, B.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **22**, 387-399 (1972)
- 30) Eastman Chemical Company: "Toxicity summary for EASTMAN® TXIB formulation additive (2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, CAS No. 6846-50-0)", submitted to the U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC) on March 16, 2010. Available at: <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/chapmain.html>
- 31) Eastman Chemical Company: "Support: Reproduction/developmental toxicity screening test in the rat with 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate -Final report w/cover letter dated 082401", submitted to the U.S. EPA under the Toxic Substances Control Act (TSCA) (Doc I.D. 8EHQ-0801-14946, Microfiche No. 89010000299) (2001)
- 32) Morflex Inc.: "Assessment of data availability and test plan for acetyl tributyl citrate (ATBC) (CAS RN 77-90-7)", prepared by Toxicology/Regulatory Services, Inc. and submitted to the US EPA in the High Production Volume Challenge Program (2003)
- 33) Finkelstein, M. and Gold, H.: *Toxicology*, **1**, 283-298 (1959)
- 34) Meyers, D.B., Autian, J. and Guess, W.L.: *J. Pharm. Sci.*, **53**, 774-777 (1964)
- 35) Hiser, M.F., Markley, B.J., Reitz, R.H. and Nieusma, J.L.: *Toxicologist*, **12**, 161 (1992)
- 36) Heath, J.L. and Reilly, M.: *Poult. Sci.*, **61**, 2517-2519 (1982)
- 37) DoH: "1997 Annual Report of the Committees on Toxicity, Mutagenicity and Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment", Department of Health (DoH), UK (1998)
- 38) Takeshita, A., Igarashi-Migitaka, J., Nishiyama, K., Takahashi, H., Takeuchi, Y. and Koibuchi, N.: *Toxicol. Sci.*, **123**, 460-470 (2011)
- 39) Brodie, M.J., Boobis, A.R., Dollery, C.T., Hillyard, C.J., Brown, D.J., MacIntyre, I. and Park, B.K.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 810-814 (1980)
- 40) Kulak, C.A., Borba, V.Z., Bilezikian, J.P., Silvado, C.E., Paola, L. and Boguszewski, C.L.: *Arq. Neuropsiquiatr.*, **62**, 940-948 (2004)
- 41) Konno, Y., Kodama, S., Moore, R., Kamiya, N. and Negishi, M.: *Mol. Pharmacol.*, **75**, 265-271 (2009)
- 42) US EPA: "Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment", EPA/600/6-87/008 (1988)

Table 1 Repeated oral dose toxicity of 6 alternatives to phthalate plasticizers

Animal	Exposure ^a	NOAEL ^b	Major toxic effect
Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT)			
SD rat ¹⁵⁾	90 days, diet	561 mg/kg bw/day	-
F344 rat ¹⁶⁾	2 years, diet	102 mg/kg bw/day	Eyes – loss of outer nuclear layer of retina vascular mural mineralization (sclera) Nasal turbinates – prominent eosinophilic inclusions Liver – portal lymphoid foci
1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH)			
Wistar rat ²⁴⁾	28 days, diet	318 mg/kg bw/day	Urine – increased numbers of degenerated epithelial cells
Wistar rat ²³⁾	90 days, diet	107 mg/kg bw/day ^c	Urine – increased number of abnormal transitional epithelial cells and blood Thyroids – hypertrophy/hyperplasia of the follicular epithelia
Wistar rat ²³⁾	2 years, diet	40 mg/kg bw/day	Thyroids – adenoma and hyperplasia of the follicular cells
Wistar rat ²⁴⁾	2 generations, diet	100 mg/kg bw/day	Thyroids – hypertrophy/hyperplasia of the follicular epithelia Kidneys – vacuolization of the tubular epithelia
Diisononyl adipate (DINA)			
Rat ^{d, 26)}	90 days, diet	500 mg/kg bw/day	-
Beagle dog ²⁶⁾	90 days, diet	274 mg/kg bw/day	Decreased body weight Liver and kidneys – histopathological changes
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB)			
SD rat ²⁸⁾	40~53 days ^e , gavage	30 mg/kg bw/day	Liver – swelling of liver cells Kidneys – necrosis, tubular dilation and fibrosis Blood – increased levels of albumin, creatinine and total bilirubin
CD(SD) rat ³⁰⁾	90 days, diet	150 mg/kg bw/day	Kidneys – chronic progressive nephropathy Blood – increased levels of cholesterol, total bilirubin and creatinine
Beagle dog ^{29,42)}	90 days, diet	296 mg/kg bw/day	-
Tri-<i>n</i>-butyl citrate (TBC)			
No reliable data			
Acetyl tri-<i>n</i>-butyl citrate (ATBC)			
CD BR rat ³²⁾	90 days, diet	300 mg/kg bw/day	Liver – increased weight Blood – increased level of ALP
Han Wistar rat ³²⁾	90 days ^f , diet	300 mg/kg bw/day	Reduction in body weight gain Liver – hypertrophy

-: no toxic effects

a: duration, route

b: no observed adverse effect level

c: lowest observed adverse effect level (LOAEL)

d: the strain is unknown

e: combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

f: Animals were given ATBC in the diet for 90 days from approximately four weeks of age, but they could be exposed to ATBC *in utero* and from birth until the start of this study because their parent animals were given ATBC in the diet, beginning 4 weeks before mating and throughout the mating, gestation and lactation period.

Table 2 Genotoxicity of 6 alternatives to phthalate plasticizers

Test system	End point	Result ^a
Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT)		
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA100 ¹⁷⁾	Reverse mutation (histidine biosynthesis)	- / -
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA100 ¹⁸⁾	Reverse mutation ^b (histidine biosynthesis)	- / -
Chinese hamster ovary cells (CHO-K ₁ -BH ₄) ¹⁷⁾	Forward mutation (6-thioguanine resistance)	- / -
Chinese hamster ovary cells (CHO-WBI) ¹⁷⁾	Chromosome aberration	- / -
1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH)		
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, and <i>Escherichia coli</i> WP2 uvr A ²⁴⁾	Reverse mutation (histidine or tryptophan biosynthesis)	- / -
Chinese hamster ovary cells ²⁴⁾	Forward mutation (6-thioguanine resistance)	- / -
Chinese hamster lung fibroblasts (V79) ²⁴⁾	Chromosome aberration	- / -
NMRI mouse (intraperitoneal administration) ²⁴⁾	Micronuclei (bone marrow)	-
Diisononyl adipate (DINA)		
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538 ²⁷⁾	Reverse mutation (histidine biosynthesis)	- / -
Mouse lymphoma cells (L5178Y) ²⁷⁾	Forward mutation (trifluorothymidine resistance)	- / -
Syrian hamster embryo cells ²⁷⁾	Morphologic transformation	- / n.d.
Mouse embryonic fibroblasts (BALB/3T3) ²⁷⁾	Morphologic transformation	- / n.d.
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB)		
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, and <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA ²⁸⁾	Reverse mutation (histidine or tryptophan biosynthesis)	- / -
<i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> ^{c, 30)}	Reverse mutation (histidine or tryptophan biosynthesis)	- / -
Chinese hamster ovary cells ³⁰⁾	Forward mutation (6-thioguanine resistance)	- / -
Chinese hamster lung cells (CHL/IU) ²⁸⁾	Chromosome aberration	- / -
Chinese hamster ovary cells ³⁰⁾	Chromosome aberration	- / -
Tri-<i>n</i>-butyl citrate (TBC)		
No data		
Acetyl tri-<i>n</i>-butyl citrate (ATBC)		
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 and TA1537 ³²⁾	Reverse mutation (histidine biosynthesis)	- / -
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538 ³²⁾	Reverse mutation (histidine biosynthesis)	- / -
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538 ³⁶⁾	Reverse mutation (histidine biosynthesis)	- / n.d.
Chinese hamster ovary cells ³²⁾	Forward mutation (6-thioguanine resistance)	- / -
Mouse lymphoma cells (L5178Y) ³⁷⁾	Forward mutation (trifluorothymidine resistance)	- / w+
Mouse lymphoma cell (L5178Y) ³²⁾	Forward mutation (trifluorothymidine resistance)	- / -
Rat lymphocytes ³²⁾	Chromosome aberration	- / -
Han Wistar rat (oral administration) ³²⁾	Unscheduled DNA synthesis (Hepatocyte primary cell culture)	-

-: negative, w+: weekly positive, n.d.: no data

a: result without metabolic activation / with metabolic activation

b: bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with DEHT

c: the strain is unknown

Table 3 Reproductive and developmental toxicity of 6 alternatives to phthalate plasticizers

Animal	Exposure ^a	NOAEL ^b	Major toxic effect
Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT)			
CD(SD)IGS BR rat ¹⁹⁾	2 generations, diet	182 mg/kg bw/day	Reduction in pup body weight
CD(SD)IGS BR rat ²⁰⁾	GD 0-20, diet	747 mg/kg bw/day	-
CD1(ICR) mouse ²⁰⁾	GD 0-18, diet	1382 mg/kg bw/day	-
SD rat ²¹⁾	GD 14 - LD 3, gavage	750 mg/kg bw/day	-
1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH)			
Wistar rat ²⁴⁾	2 generations, diet	1000 mg/kg bw/day	-
Wistar rat ²⁴⁾	GD 6-19, gavage	1200 mg/kg bw/day	-
Himalayan rabbit ²⁴⁾	GD 6-29, diet	1029 mg/kg bw/day	-
Wistar rat ²⁴⁾	GD 3 - LD 20, gavage	1000 mg/kg bw/day	-
Diisononyl adipate (DINA)			
No data			
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB)			
SD rat ²⁸⁾	PD 14 - LD 3, gavage	750 mg/kg bw/day	-
CD(SD)IGS BR rat ^{30, 31)}	PD 14 - LD 4-5, diet	276 mg/kg bw/day	Reductions in the number of corpora lutea, implantation sites and live pups
Tri-<i>n</i>-butyl citrate (TBC)			
No data			
Acetyl tri-<i>n</i>-butyl citrate (ATBC)			
Han Wistar rat ³²⁾	PD 28 - LD 21 ^c , diet	1000 mg/kg bw/day	-
SD rat ³²⁾	2 generations, diet	100 mg/kg bw/day	Increased mortality and reduced body weight of pups

GD: gestation day, LD: lactation day, PD: pre-mating day

-: no toxic effects on reproduction and development

a: duration, route

b: no observed adverse effect level

c: The F1 male and female offspring were then provided the respective treated diets for 13 weeks (from approximately 4 weeks of age).

ヒト化モノクローナル抗体製剤の攪拌により誘導された凝集体の 相対光散乱強度の動的光散乱による測定

遠藤素子, 新見伸吾[#]

Determination of the relative light scattering intensity of aggregates induced by stirring of humanized monoclonal antibody product using dynamic light scattering

Motoko Endo and Shingo Niimi[#]

To evaluate the usefulness of dynamic light scattering for estimation of the relative level of aggregates in the manufacturing process of monoclonal antibody substance and its final product, the particle sizes and relative light scattering intensities of monomer and aggregates induced by stirring of humanized monoclonal antibody product were determined by dynamic light scattering. The particle sizes of monomer and aggregates were approximately 5 and 500 nm, respectively. When aggregates and monomer were mixed at the ratio of 1 to 6, the relative light scattering intensity of aggregates was approximately 50%. These findings indicate the relative light scattering intensity of aggregates is approximately 7 times higher than that of monomer. Furthermore, these findings suggest that dynamic light scattering may be useful for the estimation of relative content of aggregates in the case that the relationship between the particle sizes of monomer and aggregates, and their relative light scattering intensities has been already examined.

Keywords: aggregates, monoclonal antibody product, 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)}。例えば、IFN- β 製剤では凝集体が通常のマウス及びトランスジェニックマウスにおいて抗体産生を誘導することが知られている³⁻⁵⁾。また、臨床における抗体の産生頻度と凝集体の割合が相関することも示唆されている^{6, 7)}。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。

しかしながら、高濃度で抗体医薬品を産生すると、小胞体に存在しフォールディングに関与する分子シャペロンに対する抗体医薬品の割合が過剰になり、フォールディングされない抗体医薬品が生じる。その結果、フォールディングされない抗体医薬品より凝集体が誘導され、その割合は最大30%に達する場合がある^{8, 9)}。抗体医薬

品の精製工程には、プロテインAクロマトグラフィーで酸性溶液 (pH約3) による溶出工程が含まれる。このような極端なpHに抗体医薬品が曝露されると、抗体医薬品の表面及び内部の荷電性極性基 (グルタミン酸, アスパラギン酸, リシン, アルギニン, ヒスチジン) の荷電状態が変化する。これによりクーロン相互作用 (荷電粒子間に働く力) によるストレスがかかり、抗体医薬品が変性する。変性した抗体医薬品は凝集体が誘導されやすい¹⁰⁾。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、保存状況下で凝集体がさらに増加する可能性がある¹¹⁾。

凝集体の測定には、サイズ排除クロマトグラフィー、超遠心分析法、場流動分画、動的光散乱法、SDS-PAGE、マイクロ・フロー・イメージング等が用いられている^{12, 13)}。その中で、動的光散乱は不溶性の凝集体も含め最大約5 μ mの粒子径を有する凝集体を、吸光度の測定と同様な簡単な操作で測定可能であり、用いるサンプルの容量も約30 μ Lと微量で測定時間も約数分と短い。ダイナミックレンジは他の測定法に比べて広く、希釈せずに測定できるので、凝集体の解離を回避することができる。また、相対光散乱強度は粒子径の6乗に比例して増大するため¹⁴⁾、高感度の測定が可能である。しかし、

[#] 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: +81-3-3700-9347 Fax: +81-3-3700-9084; E-mail: niimi@nihs.go.jp

定量的な関係が成り立つのは球状の場合でのみあり、形状が異なれば相対光散乱強度は異なるため定量的な測定はできない。

我々は抗体医薬品製剤をガラスバイアル中で攪拌することにより、大きな粒子径の凝集体を効果的に誘導できることを見出している¹⁵⁾。そこで同じ濃度の抗体医薬品製剤の単量体とこの方法で作製した凝集体の溶液を任意の比率で混合して動的光散乱で測定し、凝集体の含量と相対光散乱強度との関係について解析を行なった。

2. 方法

(1) サンプルの調製

ヒト化モノクローナル抗体製剤溶液を4度で保存した。実験開始時に25mMクエン酸ナトリウム (pH 6.0)、125mM塩化ナトリウムで0.1mg/mLに希釈した。

(2) 凝集体の誘導

直径1.4cmのガラスバイアルにサンプル1.2mLを入れ攪拌子を用いて250rpm、室温で2.5時間攪拌した。コントロールとして攪拌しないサンプルを同様に調製した。

(3) 単量体、凝集体、単量体と凝集体の混合物の測定

単量体、凝集体、単量体と凝集体の様々な比の混合物の粒子径 (nm) 及び相対光散乱強度 (%) はMalvern社のZetasizer Nano-ZSにより測定した。

(4) 統計解析

データはStudent's t-testを用いて解析した。P値が0.05以下の場合は統計的に有意と考えた。

3. 結果と考察

Fig. 1に単量体、凝集体及び凝集体と単量体の1対4の混合物の粒子径及び相対光散乱強度を示す。単量体は粒子径約5nmの位置に単一のピークを示した。一方、凝集体は粒子径約500nmの位置に単一のピークを示した。凝集体と単量体の1対4の混合物における凝集体及び単量体の相対光散乱強度はそれぞれ61%及び39%であった。

Fig. 2に様々な比率の凝集体と単量体混合液における単量体の相対光散乱強度を示す。凝集体に対する単量体の比率を増加させると、凝集体の相対光散乱強度は低下し、1対6の比率で約50%に低下した。

凝集体が球状と仮定して算出された粒子径に基づく、凝集体の相対光散乱強度は単量体に比べて約100⁶高い値が計算される¹⁴⁾。しかし、結果は約7倍であったことから、凝集体は球状ではないことが示唆された。攪拌により誘導されるモノクローナル抗体の凝集体の形状のマイクロ・フロー・イメージングによる解析では、細長い形状が観察されている¹⁶⁾。本実験で同様な攪拌により誘導された凝集体も細長い形状をしているため、相対光散乱強度が弱いのかもしれない。

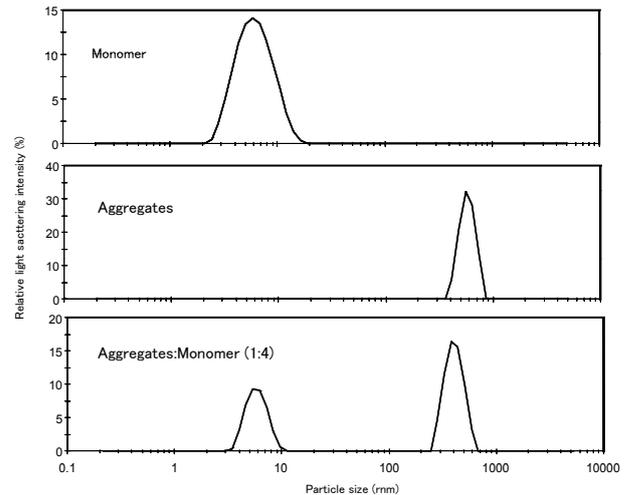


Fig. 1 Particle sizes and relative light scattering intensities of monomer, aggregates and mixture of aggregates and monomer (1:4) of humanized monoclonal antibody product

Humanized monoclonal product solution was transferred to glass vial and stirred at 250 rpm and ordinary temperature for 2.5 h. The solution containing aggregates was mixed with the solution containing monomer at the ratio of 1:4. The particle sizes and relative light scattering intensities of monomer, aggregates and mixture of aggregates and monomer were measured by dynamic light scattering. The data are representatives of 6 experiments.

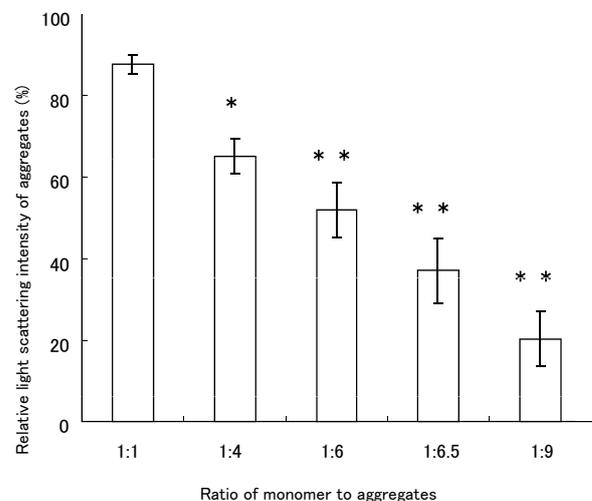


Fig. 2 Relative light scattering intensities of aggregates in the mixture of aggregates and monomer

The solution containing aggregates was mixed with the solution containing monomer at the different ratios. The relative light scattering intensities of aggregates were measured by dynamic light scattering. The data are expressed as the mean \pm S.D. of 6 experiments. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, compared with the immediate left value.

したがって、球状である場合を除き、濃度が未知の単量体と凝集体のタンパク質混合溶液において、動的光散乱により求めた粒子径と相対光散乱強度から凝集体の含量を推定することはできないことが再確認された。

本研究で検討を行なった濃度範囲で単量体と凝集体の比率を変えて調製した混合溶液における凝集体の相対光散乱強度の検量線は、1種類の粒子径の凝集体しか存在しない場合、凝集体含量の推定への活用が考えられる。今後、抗体医薬品の工程内管理試験及び最終製品における凝集体含量の推定において、このような観点からの動的散乱の活用が期待される。

謝 辞

本研究は平成23年度厚生労働科学研究費補助金、研究課題名「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」、研究代表者川西徹の研究助成金によって実施された。

引用文献

- 1) Rosenberg, A.S.: *AAPS J*, **8** (3), E501-507 (2006)
- 2) Schellekens, H.: *Nephrol Dial Transplant*, **20**, Suppl 6, vi3-9 (2005)
- 3) van Beers, M.M., Sauerborn, M., Gilli, F., Brinks, V., Schellekens, H., Jiskoot, W.: *Pharm Res*, **27** (9) 1812-1824 (2010)
- 4) Rifkin, R.A. Maggio, E.T. Dike, S. Kerr, D.A. Levy, M.: *J Neuroimmune Pharmacol*, **6** (1), 158-162 (2011)
- 5) Seefeldt, M.B. Rosendahl, M.S. Cleland, J.L. Hesterberg, L.K.: *Curr Pharm Biotechnol*, **10** (4), 447-455 (2009)
- 6) van Beers, M.M., Sauerborn, M., Gilli, F., Hermeling, S., Brinks, V., Schellekens, H., Jiskoot, W.: *J Immunol Methods*, **352** (1-2), 32-37 (2010)
- 7) Bertolotto, A., Deisenhammer, F., Gallo, P., Solberg Sorensen, P.: *J Neurol*, **251** Suppl 2, II15-II24 (2004)
- 8) Kramarczyk, J.F., Kelley, B.D., Coffman, J.L.: *Biotechnol Bioeng*, **100** (4), 707-720 (2008)
- 9) Mahler, H.C., Friess, W., Grauschopf, U., Kiese, S.: *J Pharm Sci*, **98** (10), 2909-2934 (2009)
- 10) Shukla, A.A. Hubbard, B. Tressel, T. Guhan, S. Low, D.: *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **848** (1), 28-39 (2007)
- 11) Treuheit, M.J., Kosky, A.A., Brems, D.N.: *Pharm Res*, **19** (4), 511-516 (2002)
- 12) den Engelsman, J., Garidel, P., Smulders, R., Koll, H., Smith, B., Bassarab, S., Seidl, A., Hainzl, O., Jiskoot, W.: *Pharm Res*, **28** (4), 920-933
- 13) Narhi, L.O., Jiang, Y., Cao, S., Benedek, K., Shnek, D.: *Curr Pharm Biotechnol*, **10** (4), 373-381 (2009)
- 14) Dynamic Light Scattering: An Introduction in 30 Minutes <http://www.malvern.com/common/downloads/campaign/MRK656-01.pdf>
- 15) Niimi, S.: *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, **129**, 55-60 (2011)
- 16) Joubert, M.K., Luo, Q., Nashed-Samuel, Y., Wypych, J., Narhi, L.O.: *J Biol Chem*, **286** (28), 25118-25133 (2011)

有害試薬不使用のチアベンダゾール定量法の改良

古庄紀子, 大月典子, 大槻 崇, 建部 (佐々木) 千絵, 佐藤恭子#, 穠山 浩, 河村葉子

Improved methodology for quantitative determination of thiabendazole

Noriko Furusho, Noriko Otsuki, Takashi Ohtsuki, Chiye Tatebe-Sasaki, Kyoko Sato[#], Hiroshi Akiyama and Yoko Kawamura

The method prescribed in the 8th edition of Japan's Specifications and Standards for Food Additives (JSSFA) for the quantitative analysis of thiabendazole was improved by eliminating the use of toxic reagents such as mercuric acetate and chromium trioxide.

For exclusion of mercuric acetate, a nonaqueous titration was performed using four types of solvent systems, including acetic acid:acetic anhydride (1:5), acetic acid:acetic anhydride (3:7), acetic acid alone, and formic acid:acetic acid (1:10), that did not contain mercuric compounds. Because precipitates were formed in titrations using acetic acid alone and formic acid:acetic acid (1:10), we considered that it was difficult to determine the purity using these solvent systems. However, it was confirmed that the purity of thiabendazole dissolved in the two acetic acid:acetic anhydride solvent systems can be determined using either a visual indicator or potentiometry. Specifically, the purity of thiabendazole was determined to be 99.9% (relative standard deviation (RSD) = 0.07%) for acetic acid:acetic anhydride (1:5) and 99.7% (RSD = 0.13%) for acetic acid:acetic anhydride (3:7)

With respect to chromium trioxide, it was determined that chromium trioxide can be excluded using acetic acid, which conforms to the JIS K8001 standard for nonaqueous titrations.

Therefore, in this study, an improved method for the quantitative determination of thiabendazole was developed without the use of toxic reagents.

Keywords: thiabendazole, titration, quantification, food additives

1. 緒言

チアベンダゾールは、主に建材の塗料や衣料品の抗菌加工剤として用いられている薬剤であり、農薬、食品添加物としても使用されている。日本では1972年に農薬として登録され、1978年に食品添加物として指定された¹⁾。その幅広い抗菌スペクトルから、農薬として利用されており、現在、172品目の食品に対して残留農薬としての最大残存量が設けられている²⁾。一方、食品添加物としての使用は国内では柑橘類とバナナに限定され、ポストハーベスト処理を施す目的で使用されている。使用方法は柑橘類にはワックスと混合後に収穫後の果実を

浸漬する方法、バナナには浸漬、あるいは直接噴霧する方法が用いられている。食品添加物の使用基準において、最大残存量は柑橘類10 ppm, バナナ3 ppm (果肉のみでは0.4 ppm) と設定されている³⁾。

日本で指定されるにあたり、成分規格は米国薬局方 (United States Pharmacopeia: USP) および欧州薬局方 (European Pharmacopoeia: EP) の規格を参考に設定された。その後の改正はなく、第8版食品添加物公定書 (公定書) に定められているチアベンダゾールの定量法では、非水滴定用酢酸の調製に三酸化クロム、また、滴定を行う試験液の調製に酢酸第二水銀といった2種類の有害試薬が使用されている。

本研究では、食品添加物の規格試験における有害試薬排除への取り組みとして、これら2種類の有害試薬を排除した、安全かつ精度のよい定量法を策定するため、非水滴定用の溶媒の選択および、選択した溶媒に適した終点指示法について検討したので報告する。

[#] To whom correspondence should be addressed:

Kyoko Sato; Division of Food 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

2. 実験方法

2.1 試薬および試液

チアベンダゾールは、和光純薬工業（株）の食品添加物試験用チアベンダゾール標準品を使用した（Fig. 1）。

酢酸は関東化学（株）製（非水滴定用）を使用し、ギ酸、無水酢酸および塩化リチウムは和光純薬工業（株）（いずれも試薬特級）、また、0.1 mol/l過塩素酸液は和光純薬工業（株）製の非水滴定用0.1 mol/l過塩素酸（酢酸溶媒）を用いた。さらにクリスタルバイオレットは関東化学（株）製（一級試薬）を使用した。

クリスタルバイオレット・酢酸試液は、クリスタルバイオレット0.005gを秤量し、酢酸100 mlに溶解し調製した。

2.2 機器

電位差計は、（株）三菱化学アナリテック製自動滴定装置GT-100を使用した。

2.3 定量法

チアベンダゾールを24時間減圧乾燥させた後、0.2 gを試料とし、4種の試験液（Table 1）を調製した。終点の確認には指示薬法あるいは電位差滴定法を用いた。

指示薬法では各試験液に指示薬としてクリスタルバイオレット・酢酸試液1 mlを加え、0.1 mol/l過塩素酸液を用い、目視により試験液が紫色から青色を経て緑色に変化するポイントを終点として定めた。

電位差滴定法では電位差計の参照電極の内部液について、一般的な滴定に用いられる塩化カリウム溶液（4 mol/l）および非水滴定用の塩化リチウム・酢酸溶液（3 mol/l）の2種類について検討を行った。全ての試験液に対して、チアベンダゾールを含まない溶媒のみを用いて空試験を行い、純度を算出した。

3. 結果および考察

3.1 三酸化クロムの排除に関する検討

現行の公定書には非水滴定に使用できる酢酸の試薬規格として、三酸化クロムを加えて調製したのち蒸留し、特定の沸点で得られた留分を用いることが規定されている⁴⁾。一方、JIS規格K8001の附属書JA.2には、酢酸（非

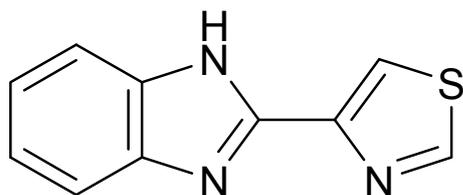


Fig. 1 Structural formula of thiabendazole

Table 1 Test solutions for nonaqueous titration

Test solution	Solvent composition	Method of preparation
A	1:5 mixture of Acetic acid/ Acetic anhydride	Weigh accurately about 0.2 g of thiabendazole, previously dried, add 10 ml of acetic acid for non-aqueous titration, dissolve by warming, and cool. Add 50 ml of acetic anhydride and mix.
B	3:7 mixture of Acetic acid/ Acetic anhydride	Weigh accurately about 0.2 g of thiabendazole, previously dried, add 15 ml of acetic acid for non-aqueous titration, dissolve by warming, and cool. Add 50 ml of acetic anhydride and mix.
C	Acetic acid	Weigh accurately about 0.2 g of thiabendazole, previously dried, dissolve it in 50 ml of acetic acid for non-aqueous titration.
D	1:10 mixture of Formic acid/ Acetic acid	Weigh accurately about 0.2 g of thiabendazole, previously dried, dissolve it in 5 ml of formic acid, add 50 ml of acetic acid for non-aqueous titration and mix.

水滴定用) について、無水酢酸の限度試験が示されており⁵⁾、蒸留法については規定されていない。試薬メーカーではこの規定に適合したものを販売しているのことから、公定書における非水滴定用酢酸の試薬規格はJIS K8001附属書JA.2と同様のものを採用することが適当と判断した。このように改定すれば、三酸化クロム不使用の酢酸が使用可能となる。そこで本研究では以下の検討にJIS K8001に適合した市販の酢酸（非水滴定用）を用いることとした。

3.2 酢酸第二水銀の排除に関する検討

3.2.1 試験液の検討

チアベンダゾールの定量法としては、非水滴定用酢酸第二水銀試液⁴⁾を加えた試験液を調製して非水滴定により定量する方法が規定されている⁶⁾。

非水滴定において、ハロゲン化水素酸塩を構造に含む試料の場合、非水滴定用溶媒の酢酸に溶解することによりハロゲン化水素酸を生じる。生じた酸が、臭化水素あるいは塩化水素などのように、酢酸中で硝酸よりも強酸であると、酸・塩基反応を妨害し、目視による終点の決定が困難になるが、そこに酢酸第二水銀を加えると、ハロゲン化水銀として安定化し、指示薬を用いた場合の終点の決定が容易になることが知られている⁷⁾。

しかし、チアベンダゾールはハロゲン基を含まず、電離して強酸を呈することもないことから、酢酸第二水銀を用いない条件で滴定を行うことができると考えられ

た。そこで酢酸第二水銀を加えずに試験液を調製するとともに、組成を変えた4種類の溶媒を用いて検討した。

Table 1に示した、現行法の試験液A (酢酸:無水酢酸=1:5)、朝日らの報告⁸⁾ および日本薬局方技術情報2011 (The Japanese Pharmacopoeia Technical Information: JPTI)⁹⁾ を参考に調製した試験液B (酢酸:無水酢酸=3:7)、公定書中の他の非水滴定による定量に用いられることの多い試験液C (酢酸)、ならびに試験液Cに難溶なアミノ酸等の試料に対して用いられる試験液D (ギ酸:酢酸=1:10) の4種を調製し、指示薬法により滴定を行った。

その結果、試験溶液AおよびBでは、酢酸第二水銀を添加しなくても滴定終点の判定は十分に行えることが判明した。

しかし、試験液CおよびDでは、過塩素酸液で滴定する過程で析出物が認められた。これらの析出物の形成により、試験液CおよびDでは濁りを生じたため、滴定終点が明確でなく目視による判定に困難を生じた。

また、試験結果において、試験液Aは純度99.9% (相対標準偏差:RSD, 0.07%)、試験液Bは99.7% (0.13%)、試験液Cは99.4% (0.18%)、試験液Dは99.0% (0.47%) となり、析出が認められなかったAおよびBはCおよびDよりやや高い傾向がみられた (Table 2)。

以上のことから試験液Aおよび試験液Bによる定量法を選択することとした。

3.2.2 指示薬法と電位差法の比較

次に電位差法で定量し、指示薬法の結果と比較した。JPTIでは、滴定終点検出法に関する情報として非水滴定の電位差滴定法を行う際の参照電極の内部液について言及している⁹⁾。すなわち、塩基性物質を滴定する場合、塩化カリウム溶液による滴定系への妨害を防ぐために、酢酸、または試験液の試料を含まないように調製した溶液に過塩素酸リチウムや塩化リチウムを酢酸に飽和させた溶液で適切な塩橋を存在させることが望ましい、と記載されている。

そこで、一般に参照電極内部液として使用されている4 mol/l塩化カリウム溶液と、JPTIで推奨している3 mol/l

塩化リチウム・酢酸溶液の2種類の液をそれぞれ参照電極に用い、電位差計でチアベンダゾールの純度を比較した。その結果、電極内部液の違いに関わらず、99.9%から100.2%の範囲で純度が算出された (Table 3)。しかし、この結果は指示薬法で得られた結果とほぼ同等であり、電位差法の優位性は認められなかった。

そこで、チアベンダゾールの定量には、酢酸:無水酢酸を1:5あるいは3:7の比率で混合した溶媒で調製した試験液を用いた非水滴定を行うことが適切な定量法であり、指示薬法でも電位差計を用いた方法でも良好な定量結果が得られることが確認された。また、その際に調製する参照電極の内部液は3 mol/l塩化リチウム・酢酸溶液だけでなく、汎用されている4 mol/l塩化カリウム溶液も適用可能で信頼性の高い定量値を得られることが確認された。

4. おわりに

我々はチアベンダゾールの定量法について、三酸化クロムと酢酸第二水銀の排除を目的として検討を行った。その結果、二つの有害物質を排除した、より安全性が高く、また分析精度もよい改良法が示された。

引用文献

- 1) 環食化第36号, 食品衛生法施行規則及び食品, 添加物等の規格基準の一部改正について (昭和53年8月30日), 厚生省 (1978)
- 2) 農薬等の基準値, チアベンダゾール, 公益財団法人日本食品化学研究振興財団ホームページ, http://m5.ws001.squarestart.ne.jp/zaidan/agrdtl.php?a_inq=39500
- 3) 告示497・498・499号, 食品中の残存する農薬等の基準に係るポジティブリスト制度について (平成17年11月28日) (2005) 2012.5.7改訂
- 4) 第8版食品添加物公定書, 厚生労働省, p99 (2007)
- 5) 財団法人日本規格協会, JISハンドブック2011,

Table 3 Purity of thiabendazole calculated in acetic acid: acetic anhydride solvent systems by using potentiometry

Test solution	Purity of thiabendazole ^{a)}	
	reference electrode	
	4mol/l ^{b)} potassium chloride	3mol/l ^{b)} lithium chloride /acetic acid
A	100.2/0.10	100.1/0.09
B	100.1/0.70	99.9/0.31

a) mean (%) / RSD* (%) , n=3

RSD: Relative standard deviation

b) The electrolyte solution inside a reference electrode

Table 2 Purity of thiabendazole calculated in four different solvent systems by using a visual indicator

Test solution	Purity of thiabendazole ^{a)}
A	99.9/0.07
B	99.7/0.13
C	99.4/0.18
D	99.0/0.47

a) mean (%) / RSD* (%) , n=3

RSD: Relative standard deviation

- 48, 試薬, 日本規格協会, 東京, p47 (2011)
- 6) 第8版食品添加物公定書 2007, 厚生労働省, p475
- 7) 河合 聡, 木下俊夫, 辻 章夫, 渡辺光夫, 定量分析化学, 改訂2版, 丸善 (株), 東京, pp.166-177 (1988)
- 8) 朝日 豊, 田中正巳, 無水酢酸-氷酢酸溶液中における塩基及びその塩の過塩素酸滴定, 分析化学, **37**, 339-343 (1988)
- 9) 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編, 日本薬局方技術情報2011, (株) じほう, 東京, pp.126-128 (2011)

非食用遺伝子組換え動物の最近の開発状況についての調査

中島 治[#], 穰山 浩, 手島玲子

Study on recent status of development of genetically modified animals developed not for food purposes

Osamu Nakajima[#], Hiroshi Akiyama and Reiko Teshima

Genetically modified (GM) animals can be classified into two groups, those developed for food purposes and those developed not for food purposes. We investigated the recent status of development of GM animals developed not for food purposes. Among the GM animals developed not for food purposes, GM fish, chickens, and pigs were selected because many articles have been published on these organisms. Relevant articles published between 2008 and 2011 were surveyed using PubMed and transgenic fish, chicken, or pig as keywords. Then, studies on organisms that could potentially contaminate the food chain with products from these GM animals were selected and analyzed.

Fifteen articles on GM fish were found. These articles were classified into four categories: bioreactor (n=4), resistance to microorganisms (n=6), resistance to environmental stresses (n=1), and detection of chemicals (n=4). Zebrafish were used in 8 of the articles. Six, three, and three articles were reported from Taiwan, Canada and China.

Seven articles on GM chickens were found. These articles were classified into two categories: bioreactor (n=5), and resistance to pathogens (n=2). Two articles were reported from Japan and Korea, each.

As for GM pigs, 43 articles were found. These articles were classified into three categories: xenotransplantation (n=36), bioreactor (n=6), and environmental cleanup (n=1). Nineteen, seven, six, and five articles were reported from USA, Germany, Korea and Taiwan, respectively.

Understanding the recent development of GM animals produced not for food purpose is important for assuring the safety of food.

Keywords: GM fish and animal, food chain, bioreactor, xenotransplantation, resistance to microorganisms

1. はじめに

近年、遺伝子組換え (GM) 技術の進歩によってGM動物が多数作られるようになった。これらのGM動物の分類の一つの方法として、開発の目的に基づいて食用と非食用に分類することができる。本研究では非食用GM動物について最近の開発状況を調査した。

我が国においてGM動物に由来する肉、卵、ミルク等は食用として未承認であり、食料の一次生産から最終消費までの流れ (フードチェーン) に混入し、流通するこ

とはできない。特に、非食用GM動物は食用にすることを前提とした配慮がなされておらず、フードチェーンに混入してしまったときに何らかの大きな健康危害を引き起こす可能性が考えられる。したがって、非食用GM動物の開発状況を把握し、食品への混入防止について検討することは食品の安全確保のために重要である。

本調査では非食用GM動物の中から報告の多い魚、ニワトリ、ブタを取り上げて文献調査を行った。非食用GM魚、ニワトリ、ブタを扱った論文の中でフードチェーンへの混入につながる可能性が考えられるものについて情報収集を行ない、最近の開発状況を解析した。

2. 方法

2008年から2011年の期間に学術雑誌に掲載された論文を検索した。論文検索にはPubMedを利用してキーワードにはtransgenic fish, chicken, pigを主として用いた。

[#] To whom correspondence should be addressed:

Osamu Nakajima; 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: +81-3-3700-6950; E-mail: onakajim@nihs.go.jp

該当する論文からは年、開発国、区分、発現させた組換えタンパク、非食用GM動物の機能や性質、GM動物を利用して行った研究などについて情報収集を行った。

非食用GM魚の区分は、それらの用途や性質に基づいて、バイオリクター、抗微生物耐性付与、環境ストレス耐性付与、化学物質の検出の4つとした。化学物質の検出の区分について説明すると、環境中での化学物質の検出を目的として、野外でのGM魚の飼育が考えられる場合である。

非食用GMニワトリの区分はそれらの用途や性質に基づいて、バイオリクター、病原菌耐性付与の2つとした。

非食用GMブタの区分はそれらの用途に基づいて、臓器移植、バイオリクター、環境浄化の3つとした。

3. 結果と考察

3-1. 非食用GM魚について

非食用と考えられるGM魚に関する論文は15報が該当した。これらの論文の情報をTable 1に示した。2008年から2011年の合計で各区分に分類される論文は抗微生物耐性付与について6報、バイオリクターについて4報、化学物質の検出について4報、環境ストレス耐性付与について1報があった。

なお、GM微細藻類を魚に食べさせて魚に抗微生物活

性を付与した論文があった¹⁰。この報告は直接魚に遺伝子を導入していないが、組換え遺伝子が利用されているので本研究の対象とした。

また、構造遺伝子の機能やプロモーターの性質の解析、病態モデルの作成、化学物質のスクリーニングを目的に開発された非食用GM魚は閉鎖系実験室の中で飼育されるにとどまり、フードチェーンに混入する可能性は極めて低いと考えて、本研究では対象から外した。

また、開発国は6ヶ国のみであり、ある程度限定されていた。4つの区分の合計で報告数が多い国は台湾（6報）、カナダ（3報）、中国（3報）であった。台湾からの6報の中では5報が抗微生物耐性付与の区分に属した。また、カナダからの3報はいずれもバイオリクターの区分に属しており、開発国ごとに力を注いでいる分野に特徴が見られた。

魚の種類としてはゼブラフィッシュが非食用GM魚の論文全体の15報中の8報で使われており群を抜いて多かった。ゼブラフィッシュはモデル生物として広く使われており、短時間で遺伝子操作の結果が観察できるなどの特長がある。ゼブラフィッシュに遺伝子導入を行った報告が多数あり、その方法が確立しているために、本研究で該当した論文においても多用されたと推定される。ゼブラフィッシュが使われた8報の中で4報は抗微生物耐性付与の区分に属した。ゼブラフィッシュに続いて、ティ

Table 1 Summary of GM fish developed not for food purposes

Categories	Kinds of fish	Expressed recombinant proteins (Function)	Nations	Years	References
Bioreactors	tilapia	humanized insulin	Canada	2008	1
	tilapia	humanized insulin	Canada	2010	2
	tilapia	humanized tilapia insulin	Canada	2011	3
	zebrafish	tilapia insulin-like growth factors-1, 2	Taiwan	2011	4
Resistance to microorganisms	zebrafish	tilapia hepcidin2-3	Taiwan	2010	5
	zebrafish	epinecidin-1	Taiwan	2010	6
	zebrafish	bovine lactoferricin	Taiwan	2010	7
	zebrafish	tilapia hepcidin1-5, shrimp chelonianin	Taiwan	2011	8
	rare minnow	rare minnow Mx-like protein	China	2009	9
	microalgae	bovine lactoferricin-DsRed fusion protein	Taiwan	2009	10
Resistance to environmental stresses	zebrafish	Vitreoscilla hemoglobin (resistance to low concentration of oxygen)	China	2011	11
Detection of chemicals	medaka	GFP (detection of estrogen)	Japan	2008	12
	medaka	choriogenin-GFP fusion protein (detection of estrogen)	Bangladesh	2008	13
	zebrafish	luciferase-GFP fusion protein (detection of mercury)	USA	2008	14
	zebrafish	GFP (detection of estrogen)	China	2010	15

Abbreviation: Discosoma sp. red fluorescent protein (DsRed), green fluorescent protein (GFP)

ラピアが3報で使われており、3報ともバイオリクターの区分に属した。ティラピアは我が国でも食用に利用されるので、これらの論文はフードチェーンへの混入の観点から注目に値する。また、メダカは2報で使われており、いずれも化学物質の検出の区分に分類された。rare minnowという魚を使った論文が1報あった。この魚は日本ではあまり馴染みがないが、中国に生息する淡水性硬骨魚である。

バイオリクターの区分に属する4報の内訳はヒト化したインシュリンが3報、インシュリン様成長因子-1, 2が1報であり、導入される遺伝子に一定の傾向が見られた。

微生物への耐性付与のカテゴリーに属する論文では以下の遺伝子が導入されていた。ティラピア hepcidin2-3, epinecidin-1, ウシ lactoferricin, ティラピア hepcidin1-5, エビ chelonianin, rare minnow Mx様タンパク遺伝子, ウシ lactoferricin-Discosoma sp. 赤色蛍光タンパク (DsRed) 融合遺伝子。

環境ストレスへの耐性付与のカテゴリーでは *Vitreoscilla* という細菌のヘモグロビン遺伝子が導入されていた。

化学物質の検出の区分では4報の中の3報がエストロジェンの検出を目的としていた。これらの論文では環境中のエストロジェンを内分泌かく乱物質の観点から取り上げていると推定される。これらの論文4報とも green fluorescent protein (GFP) 遺伝子あるいは GFP と choriogenin あるいはルシフェラーゼとの融合遺伝子をメダカあるいはゼブラフィッシュに導入しており、レポーター遺伝子として GFP が頻繁に使われていた。

非食用GM魚について研究用と産業用に分類すると以下ようになる。研究用の非食用GMとしてはバイオリクター¹⁴⁾のカテゴリーに属する論文が該当する。バイオリクターについては産業での利用が意識されていると思われるが、組換えタンパクの発現量が少ないなど

の問題があり、現在は研究途上にあると考えられる。産業用の非食用GM魚としては微生物への耐性付与⁵⁻¹⁰⁾、環境ストレス耐性付与¹¹⁾、化学物質の検出¹²⁻¹⁵⁾のカテゴリーに属する論文が該当する。これらはそれぞれ一定の効果が認められているようであり、産業的な利用の可能性が考えられる。

3-2. 非食用GMニワトリについて

非食用と考えられるGMニワトリの論文は7報が該当した。収集した情報をTable 2にまとめた。バイオリクターに分類される報告が5報あった。この中で3報をヒトエリスロポエチンまたはエリスロポエチンとFcの融合タンパクを発現させた論文が占めた。エリスロポエチンは赤血球の産生を促進する糖タンパクであり、医療での利用を念頭に置いていると思われる。また、ニワトリへの遺伝子導入のためのベクターにはレトロウイルスが多用されていたが、導入する遺伝子の長さ制限がある。エリスロポエチンは165個のアミノ酸から成り、そのcDNAが短いことも論文報告が多いことに関係があると思われる。バイオリクターの区分では導入遺伝子としてエリスロポエチンの他にヒト顆粒球コロニー刺激因子遺伝子、卵胞刺激ホルモン遺伝子が使われていた。

病原菌耐性付与の区分では2報の論文が報告されていた。導入遺伝子ではニューカッスル病ウイルス hemagglutinin-neuraminidase タンパク遺伝子、鳥インフルエンザウイルスポリメラーゼを阻害する小ヘアピンRNA遺伝子が使われていた。

開発国に注目すると、日本と韓国から2報ずつ論文が報告されていた。

非食用GMニワトリについて研究用と産業用に分類すると以下ようになる。研究用の非食用GMニワトリとしてはバイオリクター¹⁶⁻²⁰⁾のカテゴリーに属する論文が該当する。バイオリクターについては産業での利用が意識されていると思われるが、組換えタンパクの発現

Table 2 Summary of GM chickens developed not for food purposes

Categories	Products / Characteristics	Nations	Years	References
Bioreactor	h granulocyte-colony stimulating factor	Korea	2008	16
	h erythropoietin	Japan	2008	17
	h follicle-stimulating hormone	Israel	2009	18
	h erythropoietin / Fc	Japan	2010	19
	h erythropoietin	Korea	2010	20
Resistance to pathogens	Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase protein (resistance against the virus)	USA	2008	21
	shRNA inhibiting avian influenza virus polymerase (suppression of influenza transmission)	UK	2011	22

Abbreviation: human (h), small hairpin RNA (shRNA)

量が少ないなどの問題があり、現在は研究途上にあると考えられる。産業用の非食用GMニワトリとしては病原体への耐性付与^{21, 22)}のカテゴリーに属する論文が該当する。これらはそれぞれ一定の効果が認められているようであり、産業的な利用の可能性が考えられる。

3-3. 非食用GMブタについて

非食用と考えられるGMブタの論文は43報が該当した。なお、ブタの培養細胞を使って実験を行い、ブタの個体にまで至っていない研究については、ただちにフードチェーンへの混入につながらないと考えて本研究の対象外とした。

該当する論文の情報をTable 3, 4に示した。まず、3つの区分の合計では、最近の4年間で毎年10–12報の論文が発表されており、ほぼ一定して報告されていた。開発国に注目すると、3つの区分の合計では米国（19報）が圧倒的に報告数が多く、ドイツ（7報）、韓国（6報）、台湾（5報）が続いた。米国とドイツの論文は臓器移植に分類されるものが大多数あるいはすべてであった。一方、韓国の論文は臓器移植とバイオリクターに分類される論文が3報ずつ報告されていた。開発国によって力の注ぐ分野が異なる傾向が示唆された。

区分ごとに分類した論文数を調べると、4年間の合計で臓器移植36報、バイオリクター6報、環境浄化1報であった。臓器移植に分類される論文が大多数を占めて、最近の4年間で毎年ほぼ一定の数の論文が発表されていた。

臓器移植の区分に属するGMブタについての情報をTable 3に示した。GT-KOブタ、ヒトCD46、ヒトDAFトランスジェニックブタが登場する論文はそれぞれ15報、13報、6報と多かった（重複あり）。いずれもブタの臓器を移植するときの拒絶反応を抑制する試みの研究であった。これらについて説明すると、GT-KOブタはヒトの自然抗体によって認識される主要な異種抗原を発現しないようにしたブタである。ヒトCD46、ヒトDAFトランスジェニックブタはヒトの補体の活性化を調節するタンパクを発現させたGMブタである。臓器移植の区分に属する論文で使われている導入遺伝子はこれら以外に以下のものがあつた。H-トランスフェラーゼ、ヒト白血球抗原-DR15+、ブタ内在性レトロウイルス特異的小ヘアピンRNA、ヒトA20、ヒトCD59、ヒトトロポモジュリン、ブタリンパ球関連抗原4-Ig、ブタ内在性レトロウイルスgagとpol遺伝子に対するsiRNA、ヒト白血球抗原-E/ヒトβ-2マイクログロブリン、ヒトCD55、ヒトヘムオキシゲナーゼ1、ヒトCD39、ヒトCD73、ヒト組織因子経路阻害剤、水溶性ヒト腫瘍壊死因子-α受容体1-Fc、ヒトCD47、ヒト組織因子経路阻害剤-ヒトCD4融合タンパ

ク。

次に、臓器移植に分類される論文をさらに5つの細区分に分類した。5つの細区分とは、(i) 新規にGMブタを作成、(ii) ヒヒまたはサルにGMブタの臓器を移植、(iii) マウスにGMブタの臓器を移植、(iv) ヒトまたはヒヒの血清にGMブタの細胞や臓器をさらす、(v) ブタ内在性レトロウイルスの分析である。細区分 (i) に属する、新規にGMブタを作成した論文は10報であり、臓器移植の区分に属する論文の全体の23%にすぎず、少なかった。残りの4つの細区分には2007年以前に作成したGMブタを利用して臓器移植に関連する実験を行ったと推定される33報の論文が属し、臓器移植の区分全体の77%に達した。具体的には、細区分 (ii), (iii), (iv), (v) に属する論文はそれぞれ10報, 3報, 11報, 3報であった（重複は1報あり）。

なお、文献37, 57については論文の要旨中に導入遺伝子の名称が記載されておらず、文献37についてはGMブタの種類を要旨中の記載通りにmulti-transgenicとした。

バイオリクター、環境浄化の区分に属する非食用GMブタについての情報をTable 4に示した。バイオリクターの区分については、ヒト凝固第9因子を発現させた論文が2報あつた。他の導入遺伝子にはヒト顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子、ヒトフォン・ヴィレブラント因子、ヒトエリスロポエチン、ヒトリゾチームがあつた。環境浄化の区分についてはフィターゼを発現させた1報のみだつた。この報告はえさ中のフィチン酸塩を分解して糞尿中のリンの含有を低下させた非食用GMブタを開発することを目的としていた。

非食用GMブタについて研究用と産業用に分類すると以下のようなになる。研究用の非食用GMブタとしては臓器移植²³⁻⁵⁸⁾、バイオリクター⁵⁹⁻⁶⁴⁾、環境浄化⁶⁵⁾のカテゴリーに属する論文が該当する。臓器移植については現在のところ移植片の拒絶反応の問題がまだ十分に克服できておらず、研究途上である。しかし、近年では臓器移植についての活発な研究が行われており、将来にこのような問題が解決すれば産業用に臓器移植のための非食用GMブタが飼育される可能性がある。環境浄化のための非食用GMブタについては論文数が少なく、まだ研究途上にあると考えられる。

4. まとめ

本研究では非食用GM動物の中から非食用GM魚、ニワトリ、ブタの開発状況について文献調査を行った。フードチェーンへの混入の可能性が考えられる非食用GM魚、ニワトリ、ブタの研究にとりして15報、7報、43報の論文が該当した。合計すると65報になった。近年では非食用GMブタについての研究が盛んであることが明らか

Table 3 Summary of GM pigs developed not for food purposes (Xenotransplantation)

Kinds of GM pigs (Experiments)	Nations	Years	References
GT-KO, hCD46 (transpl. of hearts to primates)	USA	2008	23
GT-KO, hDAF (transpl. of organs to baboons)	USA	2008	24
GT-KO, GT-KO/HT, hCD46, GT-KO/hCD46 (exposure of PBMCs & PAECs to human or baboon sera)	USA	2008	25
HLA-DR15+ (transpl. of skin to mice)	Taiwan	2008	26
HLA-DR15+ (transpl. of skin to mice)	Taiwan	2008	27
HT (characterization of cartilage)	USA	2008	28
hDAF (exposure of PAECs to human sera)	Taiwan	2008	29
PERV-specific shRNA (knockdown of PERV expression)	Germany	2008	30
hA20 (examination of PAECs & hearts)	Germany	2009	31
hCD59/hDAF/h thrombomodulin	Germany	2009	32
porcine CTLA4-Ig, GT-KO/porcine CTLA4-Ig	USA	2009	33
GT-KO, GT-KO/hCD46 (transpl. of islets to monkeys)	USA	2009	34
si RNA against gag and pol PERV genes	USA	2009	35
hDAF, GT-KO (transpl. of kidneys and hearts)	USA	2009	36
multi-transgenic (examination of PERV expression)	Germany	2009	37
HLA-E/human beta 2-microglobulin (examination of lymphoblasts and endothelial cells)	Germany	2009	38
hCD55, hCD59, hCD46 (exposure of skins to baboon sera)	Spain	2010	39
GT-KO, hCD46 (examination of PBMCs)	USA	2010	40
hCD59	Korea	2010	41
hHO1/hCD39/hCD73	Italy	2010	42
hDAF (+) , hDAF (+) /hHO-1 (+) , hDAF (+) /hHO-1 (-) (exposure of PAECs to monkey sera)	Taiwan	2010	43
GT-KO, GT-KO/hCD46 (transpl. of kidneys to baboons)	USA	2010	44
GT-KO/hCD46 (transpl. of hearts to baboons)	Germany	2010	45
GT-KO, GT-KO/hCD46 (transpl. of livers to baboons)	USA	2010	46
GT-KO (exposure of liver cells to human or baboon sera)	USA	2010	47
GT-KO, hCD46, hTFPI (exposure of PAECs to baboon sera)	USA	2010	48
GT-KO, GT-KO/hCD46 (transpl. of livers to baboons)	USA	2010	49
GT-KO/hCD46 (transpl. of livers to baboons)	USA	2011	50
GT-KO, hCD55, hCD59, hCD39, hHT (transpl. of kidneys to baboons)	France	2011	51
hCD46 (transpl. of hearts to baboons)	Germany	2011	52
GT-KO, GT-KO/hCD46 (examination of mesenchymal stromal cells)	USA	2011	53
Soluble h tumor necrosis factor- α receptor 1-Fc	Korea	2011	54
hCD47 (transpl. of B-lymphoma cells to mice)	Unknown	2011	55
GT-KO (perfusion of lungs with human blood)	USA	2011	56
Unknown (exposure of fibroblasts to sera or plasma from humans or baboons)	Spain	2011	57
hDAF, hTFPI-hCD4 fusion protein	Korea	2011	58

Abbreviations: α 1, 3-galactosyltransferase knock out (GT-KO), human (h), complement regulatory (CD), decay acceleration factor (DAF), H-transferase (HT), human leukocyte antigen (HLA), porcine endogenous retrovirus (PERV), cytotoxic T lymphocyte-associated antigen (CTLA), heme-oxygenase (HO), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), porcine aortic endothelial cell (PAEC), peripheral blood mononuclear cell (PBMC), transplantation (transpl.)

になった。これらの論文を開発国ごとに分類した情報を Table 5に示した。非食用GM魚、ニワトリ、ブタの論文を合計すると、論文報告の多い国は米国 (21報)、台湾 (11報)、韓国 (8報)、ドイツ (7報)であった。米国か

らの論文が圧倒的に多く、米国からの21報の中で19報が非食用GMブタについてであり、本調査に該当する論文の中で大きな割合を占めた。台湾からは非食用GM魚とブタについて6報、5報の論文発表があり、非食用GM魚の

Table 4 Summary of GM pigs developed not for food purposes (Bioreactor, Environmental cleanup)

Categories	Products (Experiments)	Nations	Years	References
Bioreactor	h factor IX (pharmacokinetics in rats)	Taiwan	2008	59
	h granulocyte-macrophage colony stimulating factor	Korea	2008	60
	h factor IX (analysis of N-glycan)	USA	2008	61
	h von Willebrand factor	Korea	2009	62
	h erythropoietin	Korea	2009	63
	h lysozyme	China	2011	64
Environmental cleanup	Phytase (analysis of manure)	USA	2008	65

Abbreviation: human (h)

Table 5 Summary of GM fish, chickens and pigs developed not for food purposes

Nations	GM animals developed not for food purposes			
	fish	chicken	pig	Total
USA	1	1	19	21
France			1	1
Germany			7	7
Spain			2	2
Taiwan	6		5	11
Korea		2	6	8
Italy			1	1
China	3		1	4
Canada	3			3
Bangladesh	1			1
Japan	1	2		3
Israel		1		1
UK		1		1
Unknown			1	1
Total	15	7	43	65

論文の割合が高いことが特徴的だった。韓国からは非食用GMニワトリ、ブタについての論文が2報、6報あった。ドイツからは7報の論文発表があり、すべてが非食用GMブタについてであった。

非食用GM動物は将来有効に利用される可能性が考えられる。しかし、これらがフードチェーンに混入しないように防止するための管理方法や、フードチェーンへの混入を監視するための検知の分析方法を確立することが望まれる。たとえば、ヒトエリスロポエチンなどの生理活性物質を生産させた非食用GM動物に由来する肉などは外見では通常の肉などと区別ができない。しかし、これらの肉などを摂取してしまうと何らかの健康への影響を起す可能性が考えられる。したがって、非食用GM動物に由来する肉などをフードチェーンに混入させないために、それらを正確に検知することは重要と考えられる。

今後も同様な研究を継続して、非食用GM魚や動物の

開発状況を把握して食品の安全確保につなげたい。

5. 謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金「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 (H22-食品-一般-001)」の一環として実施した。

引用文献

- 1) Wright, J. R. Jr., Snowdon, J., Hrytsenko, O., Morrison, C. M. and Pohajdak, B.: *Transgenic Res.*, **17**, 991-2 (2008)
- 2) Hrytsenko, O., Pohajdak, B. and Wright, J. R. Jr.: *Transgenic Res.*, **19**, 305-6 (2010)
- 3) Hrytsenko, O., Rayat, G. R., Xu, B. Y., Krause, R., Pohajdak, B., Rajotte, R. V. and Wright, J. R. Jr.: *Transgenic Res.*, **20**, 1397-8 (2011)
- 4) Hu, S. Y., Liao, C. H., Lin, Y. P., Li, Y. H., Gong, H. Y., Lin, G. H., Kawakami, K., Yang, T. H. and Wu, J. L.: *Transgenic Res.*, **20**, 73-83 (2011)
- 5) Hsieh, J. C., Pan, C. Y. and Chen, J. Y.: *Fish Shellfish Immunol.*, **29**, 430-9 (2010)
- 6) Peng, K. C., Pan, C. Y., Chou, H. N. and Chen, J. Y.: *Fish Shellfish Immunol.*, **28**, 905-17 (2010)
- 7) Lin, C. Y., Yang, P. H., Kao, C. L., Huang, H. I., Tsai, H. J.: *Fish Shellfish Immunol.*, **28**, 419-27 (2010)
- 8) Pan, C. Y., Peng, K. C., Lin, C. H. and Chen, J. Y.: *Fish Shellfish Immunol.*, **31**, 275-85 (2011)
- 9) Su, J., Yang, C., Zhu, Z., Wang, Y., Jang, S. and Liao, L.: *Fish Shellfish Immunol.*, **26**, 828-35 (2009)
- 10) Li, S. S. and Tsai, H. J.: *Fish Shellfish Immunol.*, **26**, 316-25 (2009)
- 11) Guan, B., Ma, H., Wang, Y., Hu, Y., Lin, Z., Zhu, Z. and Hu, W.: *Mar. Biotechnol. (NY)*, **13**, 336-44 (2011)
- 12) Kurauchi, K., Hirata, T. and Kinoshita, M.: *Mar. Pollut. Bull.*, **57**, 441-4 (2008)

- 13) Salam, M. A., Sawada, T., Ohya, T., Ninomiya, K. and Hayashi, S.: *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.*, **43**, 272-7 (2008)
- 14) Kusik, B. W., Carvan, M. J. 3rd and Udvadia, A. J.: *Mar. Biotechnol (NY)*, **10**, 750-7 (2008)
- 15) Chen, H., Hu, J., Yang, J., Wang, Y., Xu, H., Jiang, Q., Gong, Y., Gu, Y. and Song, H.: *Aquat. Toxicol.*, **96**, 53-61 (2010)
- 16) Kwon, M. S., Koo, B. C., Choi, B. R., Park, Y. Y., Lee, Y. M., Suh, H. S., Park, Y. S., Lee, H. T., Kim, J. H., Roh, J. Y., Kim, N. H. and Kim, T.: *Mol. Reprod. Dev.*, **75**, 1120-6 (2008)
- 17) Kodama, D., Nishimiya, D., Iwata, K., Yamaguchi, K., Yoshida, K., Kawabe, Y., Motono, M., Watanabe, H., Yamashita, T., Nishijima, K., Kamihira, M. and Iijima, S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **367**, 834-9 (2008)
- 18) Harel-Markowitz, E., Gurevich, M., Shore, L. S., Katz, A., Stram, Y. and Shemesh, M.: *Biol. Reprod.*, **80**, 1046-52 (2009)
- 19) Penno, C. A., Kawabe, Y., Ito, A. and Kamihira, M.: *Transgenic Res.*, **19**, 187-95 (2010)
- 20) Koo, B. C., Kwon, M. S., Lee, H., Kim, M., Kim, D., Roh, J. Y., Park, Y. Y., Cui, X. S., Kim, N. H., Byun, S. J. and Kim, T.: *Transgenic Res.*, **19**, 437-47 (2010)
- 21) Perozo, F., Villegas, P., Estevez, C., Alvarado, I. R., Purvis, L. B. and Saume, E.: *Avian Dis.*, **52**, 253-9 (2008)
- 22) Lyall, J., Irvine, R. M., Sherman, A., McKinley, T. J., Núñez, A., Purdie, A., Outtrim, L., Brown, I. H., Rolleston-Smith, G., Sang, H. and Tiley, L.: *Science*, **331**, 223-6 (2011)
- 23) Byrne, G. W., Stalboerger, P. G., Davila, E., Heppelmann, C. J., Gazi, M. H., McGregor, H. C., LaBreche, P. T., Davies, W. R., Rao, V. P., Oi, K., Tazelaar, H. D., Logan, J. S. and McGregor, C.G.: *Xenotransplantation*, **15**, 268-76 (2008)
- 24) Issa, N. C., Wilkinson, R. A., Griesemer, A., Cooper, D. K., Yamada, K., Sachs, D. H. and Fishman, J. A.: *J. Virol.*, **82**, 12441-8 (2008)
- 25) Hara, H., Long, C., Lin, Y. J., Tai, H. C., Ezzelarab, M., Ayares, D. and Cooper, D. K.: *Transpl. Int.*, **21**, 1163-74 (2008)
- 26) Tu, C. F., Tai, H. C., Chen, C. M., Huang, T. T., Lee, J. M., Yang, T. S., Chen, C. H., Tseng, Y. L., Chou, N. K. and Lee, P. H.: *Transplant. Proc.*, **40**, 578-80 (2008)
- 27) Tai, H. C., Tu, C. F., Lee, J. M., Ho, L. L., Tseng, Y. L., Chou, N. K., Yang, T. S., Weng, C. N., Lee, P. H., Chang, K. J. and Tang, Y. B.: *Transplant. Proc.*, **40**, 570-3 (2008)
- 28) Costa, C., Brokaw, J. L. and Fodor, W. L.: *Transplant. Proc.*, **40**, 554-6 (2008)
- 29) Lee, J. M., Tu, C. F., Tai, H. C., Chou, N. K., Weng, C. N., Lee, Y. C. and Lee, P. H.: *Transplant. Proc.*, **40**, 551-3 (2008)
- 30) Dieckhoff, B., Petersen, B., Kues, W. A., Kurth, R., Niemann, H. and Denner, J.: *Xenotransplantation*, **15**, 36-45 (2008)
- 31) Oropeza, M., Petersen, B., Carnwath, J. W., Lucas-Hahn, A., Lemme, E., Hassel, P., Herrmann, D., Barg-Kues, B., Holler, S., Queisser, A. L., Schwinzer, R., Hinkel, R., Kupatt, C. and Niemann, H.: *Xenotransplantation*, **16**, 522-34 (2009)
- 32) Petersen, B., Ramackers, W., Tiede, A., Lucas-Hahn, A., Herrmann, D., Barg-Kues, B., Schuettler, W., Friedrich, L., Schwinzer, R., Winkler, M. and Niemann, H.: *Xenotransplantation*, **16**, 486-95 (2009)
- 33) Phelps, C. J., Ball, S. F., Vaught, T. D., Vance, A. M., Mendicino, M., Monahan, J. A., Walters, A. H., Wells, K. D., Dandro, A. S., Ramsoondar, J. J., Cooper, D. K. and Ayares, D. L.: *Xenotransplantation*, **16**, 477-85 (2009)
- 34) van der Windt, D. J., Bottino, R., Casu, A., Campanile, N., Smetanka, C., He, J., Murase, N., Hara, H., Ball, S., Loveland, B. E., Ayares, D., Lakkis, F. G., Cooper, D. K. and Trucco, M.: *Am. J. Transplant.*, **9**, 2716-26 (2009)
- 35) Ramsoondar, J., Vaught, T., Ball, S., Mendicino, M., Monahan, J., Jobst, P., Vance, A., Duncan, J., Wells, K. and Ayares, D.: *Xenotransplantation*, **16**, 164-80 (2009)
- 36) Knosalla, C., Yazawa, K., Behdad, A., Bodyak, N., Shang, H., Bühler, L., Houser, S., Gollackner, B., Griesemer, A., Schmitt-Knosalla, I., Schuurman, H. J., Awwad, M., Sachs, D. H., Cooper, D. K., Yamada, K., Usheva, A. and Robson, S. C.: *Am. J. Transplant.*, **9**, 1006-16 (2009)
- 37) Dieckhoff, B., Kessler, B., Jobst, D., Kues, W., Petersen, B., Pfeifer, A., Kurth, R., Niemann, H., Wolf, E. and Denner, J.: *Xenotransplantation*, **16**, 64-73 (2009)
- 38) Weiss, E. H., Lilienfeld, B. G., Müller, S., Müller, E., Herbach, N., Kessler, B., Wanke, R., Schwinzer, R., Seebach, J. D., Wolf, E. and Brem, G.: *Transplantation*, **87**, 35-43 (2009)
- 39) Quereda, J. J., Martínez-Alarcón, L., Mendoça, L., Majado, M. J., Herrero-Medrano, J. M., Pallarés, F. J., Ríos, A., Ramírez, P., Muñoz, A. and Ramis, G.: *Transplant. Proc.*, **42**, 3239-43 (2010)

- 40) Hara, H., Campanile, N., Tai, H. C., Long, C., Ekser, B., Yeh, P., Welchons, D., Ezzelarab, M., Ayares, D. and Cooper, D. K.: *Xenotransplantation*, **17**, 370-8 (2010)
- 41) Ahn, K. S., Won, J. Y., Park, J. K., Sorrell, A. M., Heo, S. Y., Kang, J. H., Woo, J. S., Choi, B. H., Chang, W. K. and Shim, H.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **400**, 667-72 (2010)
- 42) Vargiolu, A., Manzini, S., de Cecco, M., Bacci, M. L., Forni, M., Galeati, G., Cerrito, M. G., Busnelli, M., Lavitrano, M. and Giovannoni, R.: *Transplant. Proc.*, **42**, 2142-5 (2010)
- 43) Tu, C. F., Tai, H. C., Wu, C. P., Ho, L. L., Lin, Y. J., Hwang, C. S., Yang, T. S., Lee, J. M., Tseng, Y. L., Huang, C. C., Weng, C. N. and Lee, P. H.: *Transplant. Proc.*, **42**, 2138-41 (2010)
- 44) Lin, C. C., Ezzelarab, M., Shapiro, R., Ekser, B., Long, C., Hara, H., Echeverri, G., Torres, C., Watanabe, H., Ayares, D., Dorling, A. and Cooper, D. K.: *Am. J. Transplant.*, **10**, 1556-68 (2010)
- 45) Bauer, A., Postrach, J., Thormann, M., Blanck, S., Faber, C., Wintersperger, B., Michel, S., Abicht, J. M., Christ, F., Schmitz, C., Schmoeckel, M., Reichart, B. and Brenner P.: *Xenotransplantation*, **17**, 243-9 (2010)
- 46) Ekser, B., Echeverri, G. J., Hassett, A. C., Yazer, M. H., Long, C., Meyer, M., Ezzelarab, M., Lin, C. C., Hara, H., van der Windt, D. J., Dons, E. M., Phelps, C., Ayares, D., Cooper, D. K. and Gridelli, B.: *Transplantation*, **90**, 483-93 (2010)
- 47) van Poll, D., Nahmias, Y., Soto-Gutierrez, A., Ghasemi, M., Yagi, H., Kobayashi, N., Yarmush, M. L. and Hertl, M.: *Cell Transplant.*, **19**, 783-9 (2010)
- 48) Lin, C. C., Ezzelarab, M., Hara, H., Long, C., Lin, C. W., Dorling, A. and Cooper, D. K.: *J. Thromb. Haemost.*, **8**, 2001-10 (2010)
- 49) Ekser, B., Long, C., Echeverri, G. J., Hara, H., Ezzelarab, M., Lin, C. C., de Vera, M. E., Wagner, R., Klein, E., Wolf, R. F., Ayares, D., Cooper, D. K. and Gridelli, B.: *Am. J. Transplant.*, **10**, 273-85 (2010)
- 50) Ezzelarab, M., Ekser, B., Gridelli, B., Iwase, H., Ayares, D. and Cooper, D. K.: *Xenotransplantation*, **18**, 320-7 (2011)
- 51) Le, Bas-Bernardet, S., Tillou, X., Poirier, N., Dilek, N., Chatelais, M., Devallière, J., Charreau, B., Minault, D., Hervouet, J., Renaudin, K., Crossan, C., Scobie, L., Cowan, P. J., d'Apice, A. J., Galli, C., Cozzi, E., Soullillou, J. P., Vanhove, B. and Blancho, G.: *Transplant. Proc.*, **43**, 3426-30 (2011)
- 52) Bauer, A., Renz, V., Baschnegger, H., Abicht, J. M., Beiras-Fernandez, A., Brenner, P., Thein, E., Schmoeckel, M., Reichart, B. and Christ, F.: *Xenotransplantation*, **18**, 232-8 (2011)
- 53) Ezzelarab, M., Ezzelarab, C., Willhite, T., Kumar, G., Hara, H., Ayares, D. and Cooper, D. K.: *Xenotransplantation*, **18**, 183-95 (2011)
- 54) Cho, B., Koo, O. J., Hwang, J. I., Kim, H., Lee, E. M., Hurh, S., Park, S. J., Ro, H., Yang, J., Surh, C. D., D'Apice, A. J., Lee, B. C. and Ahn, C.: *Transplantation*, **92**, 139-47 (2011)
- 55) Wang, C., Wang, H., Ide, K., Wang, Y., Van, Rooijen, N., Ohdan, H. and Yang, Y.G.: *Cell Transplant.*, (2011) in press
- 56) Nguyen, B. N., Azimzadeh, A. M., Schroeder, C., Buddensick, T., Zhang, T., Laaris, A., Cochrane, M., Schuurman, H. J., Sachs, D. H., Allan, J. S. and Pierson, R. N. 3rd.: *Xenotransplantation*, **18**, 94-107 (2011)
- 57) Ramis, G., Martínez-Alarcón, L., Majado, M. J., Quereda, J. J., Mendonça, L., Herrero-Medrano, J. M., Abellaneda, J. M., Gomes-Coelho, K., López-Navas, A., Ríos, A., Ramírez, P. and Muñoz, A.: *Transplant. Proc.*, **43**, 249-53 (2011)
- 58) Lee, H. J., Lee, B. C., Kim, Y. H., Paik, N. W. and Rho, H. M.: *Reprod. Domest. Anim.*, **46**, 325-32 (2011)
- 59) Chang, C. H., Chou, T. K., Yang, C. Y., Chang, T. J., Wu, Y. H. and Lee, T. W.: *In Vivo*, **22**, 693-7 (2008)
- 60) Park, K. W., Choi, K. M., Hong, S. P., Han, G. S., Yoo, J. Y., Jin, D. I., Seol, J. G. and Park, C. S.: *Theriogenology*, **70**, 1431-8 (2008)
- 61) Gil, G. C., Velander, W. H. and Van, Cott, K. E.: *Glycobiology*, **18**, 526-39 (2008)
- 62) Lee, H. G., Lee, H. C., Kim, S. W., Lee, P., Chung, H. J., Lee, Y. K., Han, J. H., Hwang, I. S., Yoo, J. I., Kim, Y. K., Kim, H. T., Lee, H. T., Chang, W. K. and Park, J. K.: *J. Reprod. Dev.*, **55**, 484-90 (2009)
- 63) Cho, S. K., Hwang, K. C., Choi, Y. J., Bui, H. T., Nguyen, V. T., Park, C., Kim, J. H. and Kim, J. H.: *J. Reprod. Dev.*, **55**, 128-36 (2009)
- 64) Tong, J., Wei, H., Liu, X., Hu, W., Bi, M., Wang, Y., Li, Q. and Li, N.: *Transgenic Res.*, **20**, 417-9 (2011)
- 65) Mao, J., Ajakaiye, A., Lan, Y., Olk, D. C., Ceballos, M., Zhang, T., Fan, M.Z. and Forsberg, C. W.: *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 2131-8 (2008)

医薬品添加物に含まれる食物アレルギータンパク質に関する研究

酒井信夫, 安達玲子[#], 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏, 手島玲子

Studies on the food allergenic proteins contained in pharmaceutical excipients

Shinobu Sakai, Reiko Adachi[#], Tamaki Miyazaki, Yukio Aso, Haruhiro Okuda and Reiko Teshima

Most drugs contain pharmaceutical excipients. These are pharmacologically inactive substances used as vehicles for the active ingredients of a medication. Some of these pharmaceutical excipients are produced from allergenic foods (e.g., milk, egg, peanut, soybean, and sesame) and removing proteins completely from such excipients is difficult. Therefore, if individuals with food allergy consume drugs containing allergenic food-derived excipients, eliminating the risk of developing specific allergic symptoms induced by them may not be possible.

We determined the levels of proteins in pharmaceutical excipients and ethical drugs (inhalants and injections) by spectrophotometric analyses. The level of protein in the pharmaceutical excipient lactose in each sample was approximately 1 mg/g. In the case of oils from soybeans, peanuts, and sesame in pharmaceutical excipients, proteins were detected in the range 7-9 $\mu\text{g/g}$ sample. We also determined levels of allergenic proteins in pharmaceutical excipients and ethical drugs using commercial enzyme-linked immunosorbent assay systems. The milk proteins in lactose were detected in the range 1.39-13.07 $\mu\text{g/g}$.

The results of this study suggest that physicians, patients with food allergies, pharmacists, and healthcare providers must pay attention to presence of potential impurities those may cause allergic symptoms in pharmaceutical products.

Keywords: Food allergy, Pharmaceutical excipient, Lactose

緒言

医薬品, 化粧品, 医薬部外品には, 様々な添加物が含まれているが, それらの中には食物アレルギーの原因となる牛乳や鶏卵, 落花生, 大豆, ゴマなど食品に由来するものも存在する. 非タンパク質性の添加物の場合でも, その製造工程においてタンパク質を完全に除去することは難しい. そのため, このような添加物を含有する医薬品を当該食品に対するアレルギー患者が使用した際に, アナフィラキシーなどの重篤な症状も含め, 様々なアレルギー反応が惹起された症例が報告されている¹⁻⁴⁾.

他方, 食物アレルギーを起こすことが知られている食

品を原料とする医薬品添加物に含まれるアレルギータンパク質に関しては, その実態を定量的・定性的に調査した報告はない. また, 近年我が国では, 後発医薬品の普及が進められ, その使用量が増大しているが, 医薬品の主成分ではない添加物については, 種類や含有量に関して先発医薬品と後発医薬品との間に違いが生じる場合も考えられる. 食物アレルギー原因食品に由来する添加物に関してこのような違いが生じる場合, 特に添加物の含有量が多い場合には, 食物アレルギー患者にとっては特に注意が必要となる.

本研究では, 医療用医薬品のうち, 含有成分が比較的ダイレクトに体内に吸収されやすい「吸入剤」及び「注射剤」を対象として, これらの医薬品に使用されている添加物, 及び実際の医薬品を対象としてアレルギー原因食品に由来するタンパク質含有量に関する検討を行った.

[#] To whom correspondence should be addressed:

Reiko Adachi: 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. 242, Fax: +81-3-3700-7438; E-mail: akasaka@nihs.go.jp

実験方法

1. 試料

医薬品添加物7種（無水乳糖1種，乳糖水和物2種，ダイズ油1種，ラッカセイ油1種，精製卵黄レシチン1種，ゴマ油1種），及び参考試料として食品の添加物・原材料3種（大豆レシチン2種，乳糖水和物1種）を入手した。また，実際の医療用医薬品として，吸入剤4種（長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤1種，吸入ステロイド喘息治療薬2種，抗インフルエンザウイルス剤1種），注射剤10種（プロスタグランジンE1製剤2種，静注用脂肪乳剤2種，抗悪性腫瘍剤2種，止血機構賦活ビタミン1種，持続性黄体ホルモン製剤2種，重金属解毒剤1種）を入手した。これらの試料リストをTable 1及び2に示す。Table 2のD5とD6，D7とD8，D9とD10，D12とD13はそれぞれ同種の製剤の先発薬と後発薬のペアとなっている。

Table 1 The list of pharmaceutical excipient sample

Pharmaceutical excipients		
M1	Lactose, anhydrous	(powder)
M2	Lactose hydrate	(powder)
M3	Lactose hydrate	(powder)
M4	Soybean oil	(oil)
M5	Peanut oil	(oil)
M6	Egg yolk lecithin	(lyophilized lipid)
M7	Sesame oil	(oil)
Food additives		
F1	Soybean lecithin	(oil)
F2	Soybean lecithin	(powder)
F3	Lactose hydrate	(powder)

Table 2 The list of ethical drug sample

	Pharmaceutical excipients	Contents	Dosage and administration
Inhalants			
D1	Lactose hydrate		100 mg (powder)/2 containers/time
D2	Lactose hydrate		100 mg (powder)/4 blisters/day
D3	Lactose hydrate		100 mg (powder)/4 blisters/day
D4	Lactose hydrate		100 mg (powder)/4 blisters/day
Injections			
D5*	Soybean oil	200 mg/2 mL (ampule)	1-2 mL/once/day
	Egg yolk lecithin	36 mg/2 mL (ampule)	(intravenous injection with infusion fluid)
D6#	Soybean oil	200 mg/2 mL (ampule)	1-2 mL/once/ day
	Egg yolk lecithin	36 mg/2 mL (ampule)	(intravenous injection with infusion fluid)
D7*	Egg yolk lecithin	6 g/500 mL	200-500 mL/once/day (intravenous injection)
D8#	Egg yolk lecithin	3 g/250 mL	250 mL/once/day (intravenous injection)
D9*	Lactose hydrate	500 mg (vial)	100 mg/once/ day (intravenous injection)
D10#	Lactose hydrate	500 mg (vial)	100 mg/once/ day (intravenous injection)
D11	Sesame oil	4 mg/2 mL (ampule)	2-4 mL/once/day (intravenous injection)
	Soybean lecithin	16 mg/2 mL (ampule)	
D12*	Sesame oil	proper dose	1 mL/once/week (intramuscular injection)
D13#	Sesame oil	proper dose	1 mL/once/ week (intramuscular injection)
D14	Peanut oil	proper dose	1-2 mL/four times/first day (intramuscular injection)

* Brand-name drugs, # Generic drugs.
D7 and D8 contain soybean oil as an active ingredient.

2. 装置

紫外可視分光光度計はThermo Scientific社製 Multiskan FC及びGEヘルスケア社製 Ultrospec 6300 proを用いた。

高速液体クロマトグラフは，島津製作所製LC-10_{vp}システムを用い，以下の条件によって分析を行った。

HPLC条件

カラム：Shodex KW402.5-4F（昭和電工（株），4.6 mm i.d. x 200 mm，粒径 3 μm）

カラム温度：30℃

移動相：0.3M 塩化ナトリウムを含む50 mM リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.0）

流速：0.3 mL/min

検出器：紫外可視吸光度検出器 280 nm

3. 試験操作

試料中のタンパク質の定量は，吸光度法による総タンパク質の定量，及び食物アレルギー原因食品由来のタンパク質を定量するELISA法の2種類の方法を用いて行った。また，無水乳糖及び乳糖水和物に関しては，日本薬局方に設定されるタンパク質性の不純物量を規制する試験法「たん白質及び光吸収物質」⁵⁾に準じ，それらの純度を確認した。

3.1 医薬品添加物及び医療用医薬品中の総タンパク質の定量（吸光度法）

吸光度法においては，試料からのタンパク質の抽出方

法は、「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」⁶⁾の別添4「標準品規格」に示される「卵検知用標準液」及び「牛乳検知用標準液」に共通する標準品原液調製方法に従った。乳糖及び乳糖含有医薬品試料中の総タンパク質の定量には、抽出液として0.5% SDS及び2% 2-メルカプトエタノールを含有するPBS (pH 7.4) を用い、2-D Quant Kit (GE ヘルスケア社) を用いて定量した。油脂 (精油及びレシチン) 及び油脂含有医薬品試料中の総タンパク質の定量には、抽出液としてPBS (pH 7.4) を用い、Coomassie Protein Assay Kit (Bradford法) (Thermo Scientific社) を用いて定量した。

3.2 医薬品添加物及び医療用医薬品中のアレルギー原因食品由来タンパク質の定量 (ELISA法)

ELISA法による牛乳、卵、及び大豆のタンパク質の定量には、市販ELISAキットである、FASTKITエライザ Ver. II卵/牛乳/大豆 (日本ハム (株)), 及びアレルギーアイELISA牛乳 (プリマハム (株)) を用いた。

3.3 医薬品添加物及び医療用医薬品中の牛乳アレルギータンパク質の定性的検出

定性的検出には、牛乳中の主要アレルギータンパク質を標的とするウェスタンブロットキットである、FASPEK牛乳ウェスタンブロットキット β -ラクトグロブリン/カゼイン ((株) 森永生科学研究所) を用いた。一次抗体 (ウサギ抗 β -ラクトグロブリン抗体及びウサギ抗カゼイン抗体) は、キットの調製方法に従いブロッキング溶液で100倍希釈とした。二次抗体にはHRP標識抗ウサギIgG抗体 (GEヘルスケア社) を10,000倍希釈で用

い、ECL Plus Western Blotting Detection Reagents (GE ヘルスケア社) を基質として化学発光により検出を行った。

結果

1. 医薬品添加物及び医療用医薬品中の総タンパク質の定量 (吸光度法)

医薬品添加物及び医療用医薬品に含まれる総タンパク質量を吸光度法により定量した結果をTable 3及びTable 4に示す。Table 4に示すD5とD6, D7とD8, D9とD10, D12とD13はそれぞれ同種の製剤の先発薬と後発薬のペアとなっている。

医薬品添加物の乳糖 (M1 ~ M3) については、総タンパク質含有量は1 mg/g程度であった。無水乳糖 (M1) では、乳糖水和物 (M2及びM3) と比較してタンパク質含有量が低い傾向が見られた。参考試料である食品用の乳糖 (F3) では、医薬品添加物である乳糖水和物と同程度のタンパク質が検出された。

ダイズ油 (M4), ラッカセイ油 (M5), 及びゴマ油 (M7) のタンパク質量はそれぞれ, 8.7 μ g/g, 8.8 μ g/g, 7.1 μ g/gであった。精製卵黄レシチン (M6), 及び参考試料である食品添加物の大豆レシチン (F1及びF2) については、試料の着色あるいは抽出液の白濁等のため、吸光度法による定量は不可能であった。

医療用医薬品のうち、添加物として乳糖水和物が含まれる吸入剤 (D1 ~ D4) では、タンパク質含有量は1 mg/g程度であり、添加物である乳糖そのものと同程度であった。注射剤D9及びD10については、製剤中に含まれる化合物が吸光度法試薬中の銅イオンとキレートを形成したためと思われるが、吸光度測定が妨害された

Table 3 Determination of proteins in pharmaceutical excipient samples

	Spectrophotometric methods		ELISA methods			
	2-D Quant kit (μ g/g)	Bradford kit (μ g/g)	Milk kit ¹⁾ (μ g/g)	Milk kit ²⁾ (μ g/g)	Egg kit ¹⁾ (μ g/g)	Soybean kit ¹⁾ (μ g/g)
Pharmaceutical excipients						
M1 Lactose, anhydrous	835 \pm 386		1.39	1.80		
M2 Lactose hydrate	1207 \pm 122		3.12	7.54		
M3 Lactose hydrate	1122 \pm 103		7.16	13.07		
M4 Soybean oil		8.7 \pm 7.0				<0.31
M5 Peanut oil		8.8 \pm 2.3				
M6 Egg yolk lecithin		ND [†]			<0.31	
M7 Sesame oil		7.1 \pm 1.4				
Food additives						
F1 Soybean lecithin		ND [†]				0.92
F2 Soybean lecithin		ND [†]				8.45
F3 Lactose hydrate	1213 \pm 100		0.53	0.56		

Extraction buffers; 2-D Quant kit: PBS (pH 7.4) containing 0.5% (w/v) SDS and 2% (v/v) β -mercaptoethanol, Bradford kit: PBS (pH 7.4), each ELISA kits: 120 mM Tris HCl (pH 7.4) containing 0.1% (w/v) BSA, 0.05% (v/v) Tween 20, 0.5% (w/v) SDS, and 2% (v/v) β -mercaptoethanol. Limit of quantification; 2-D Quant kit: 125 μ g/g sample, Bradford kit: 3.13 μ g/g sample, each ELISA kit: 0.31 μ g/g sample. ¹⁾ FASTKIT ELISA ver II (Nippon Meat Packers Inc.), ²⁾ Allergen Eye (Prima Meat Packers Ltd.). [†] ND: Not determined because of matrix interferences.

Table 4 Results of the determination of protein in ethical drug sample

Pharmaceutical excipients	Spectrophotometric methods		ELISA methods			
	2-D Quant kit (μg/g)	Bradford kit (μg/g)	Milk kit ¹⁾ (μg/g)	Milk kit ²⁾ (μg/g)	Egg kit ¹⁾ (μg/g)	Soybean kit ¹⁾ (μg/g)
Inhalants						
D1 Lactose hydrate	924		2.07	7.13		
D2 Lactose hydrate	1436		4.12	10.90		
D3 Lactose hydrate	1031		0.64	1.03		
D4 Lactose hydrate	1547		2.29	5.20		
Injections						
D5* Soybean oil		ND [†]			<0.31	<0.31
Egg yolk lecithin						
D6# Soybean oil		ND [†]			<0.31	<0.31
Egg yolk lecithin						
D7* Egg yolk lecithin		ND [†]			<0.31	<0.31
D8# Egg yolk lecithin		ND [†]			<0.31	<0.31
D9* Lactose hydrate	ND [†]		<0.31	<0.31		
D10# Lactose hydrate	ND [†]		1.85	7.40		
D11 Sesame oil		ND [†]				<0.31
Soybean lecithin						
D12* Sesame oil		1.89				
D13# Sesame oil		0.55				
D14 Peanut oil		ND [†]				

Extraction buffers; 2-D Quant kit: PBS (pH 7.4) containing 0.5% (w/v) SDS and 2% (v/v) β-mercaptoethanol, Bradford kit: PBS (pH 7.4), each ELISA kit: 120 mM Tris HCl (pH 7.4) containing 0.1% (w/v) BSA, 0.05% (v/v) Tween 20, 0.5% (w/v) SDS, and 2% (v/v) β-mercaptoethanol. Limit of quantification; 2-D Quant kit: 125 μg/g sample, Bradford kit: 3.13 μg/g sample, each ELISA kit: 0.31 μg/g sample. ¹⁾FASTKIT ELISA ver II (Nippon Meat Packers Inc.), ²⁾Allergen Eye (Prima Meat Packers Ltd.). [†] ND; Not determined because of matrix interferences. * Brand-name drugs, # Generic drugs. D7 and D8 contain soybean oil as an active ingredient.

め、含有タンパク質を検出することができなかった。同様に、添加物として精製卵黄レシチン、精製ダイズレシチン、ダイズ油、ラッカセイ油が含まれる注射剤 (D5 ~ D8, D11, D14の6種) は製剤が白濁しており、吸光度測定が妨害されたため含有タンパク質を検出することができなかった。ゴマ油が含まれる注射剤 (D12及びD13) についてはタンパク質が検出され、その値はそれぞれ1.89 μg/g, 0.55 μg/gであった。

2. 医薬品添加物及び医療用医薬品中のアレルギー原因食品由来タンパク質の定量 (ELISA法)

医薬品添加物及び医療用医薬品に含まれるアレルギー原因食品由来のタンパク質の定量結果をTable 3及びTable 4に示す。

医薬品添加物の無水乳糖及び乳糖水和物 (M1 ~ M3) に含まれる牛乳タンパク質量については、牛乳中のタンパク質全体を抗原として調製した抗体を使用したキット (FASTKITエライザVer. II) を用いた場合には1.39 ~ 7.16 μg/g、牛乳中の主たるアレルギーであるβ-ラクトグロブリンに対する特異的抗体を使用したキット (アレルギーアイELISA) を用いた場合には1.80 ~ 13.07 μg/gという結果であった。他方、ダイズ油 (M4) 及び精製卵黄レシチン (M6) については、それぞれ大豆タンパク質、卵タンパク質は検出されなかった。

医療用医薬品の吸入剤 (D1 ~ D4) に含まれる牛乳タ

ンパク質量は、FASTKITエライザVer. IIを用いた場合には0.64 ~ 4.12 μg/g、アレルギーアイELISAを用いた場合には1.03 ~ 10.90 μg/gという結果であった。また、注射剤 (D10) においても、牛乳タンパク質が検出された (FASTKITエライザVer. IIを用いた場合には1.85 μg/g、アレルギーアイELISAを用いた場合には7.40 μg/g)。他方、精製卵黄レシチン、精製ダイズレシチン、ダイズ油が添加物として使用されている医療用医薬品 (D5 ~ D8, D11の5種。D7, D8は有効成分がダイズ油である) については、それぞれ卵タンパク質、大豆タンパク質は検出されなかった。

3. 乳糖水和物及び無水乳糖中のタンパク質性の不純物

日本薬局方において無水乳糖、乳糖水和物中のタンパク質性の不純物量を規制する試験法として、以下に示す「タンパク質及び光吸収物質」⁵⁾ が設定されている。

「タンパク質及び光吸収物質」

本品1.0gをとり、水を加えて溶かし100 mLとし試料溶液とする。試料溶液につき水を対照とし、紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行うとき、波長210 ~ 220nmにおける吸光度は0.25以下、270 ~ 300nmにおける吸光度は0.07以下である。

本試験法に従い、医薬品の製造に使用される無水乳糖

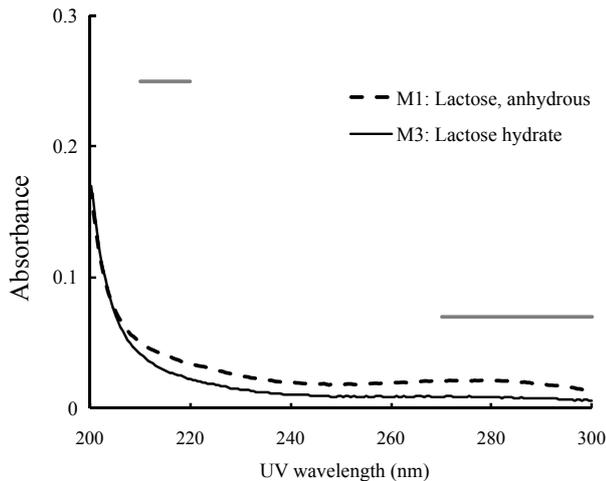


Fig. 1 Ultraviolet absorption spectra of lactose
Dashed line, M1: lactose, anhydrous; solid line, M3: lactose hydrate. Gray bars indicate the value of specification.

Table 5 Spectrophotometric data of lactose as a pharmaceutical excipient

	Maximum absorption (λ_{max})	
	210–220 nm (Specification*: ≤ 0.25)	270–300 nm (Specification*: ≤ 0.07)
M1 Lactose, anhydrous	0.05	0.02
M2 Lactose hydrate	0.05	0.02
M3 Lactose hydrate	0.04	0.01

*Specifications are designated by the Japanese Pharmacopoeia⁵⁾.

Table 6 Estimation of the molecular weight of proteins in the lactose hydrate

Peak number	Retention time (min)	Molecular weight (kDa)
1	10.3	37.8
2	13.1	5.0
3	13.7	3.2
4	14.3	2.1

(M1), 乳糖水和物 (M2及びM3) について試験を行った。Fig. 1に200～300 nmの吸収スペクトルの実測値を示す。スペクトルはなめらかであり、タンパク質等の夾雑物に由来すると考えられる吸収は見られなかった。

Table 5に波長210～220nmおよび270～300 nmにおける無水乳糖 (M1), 乳糖水和物 (M2及びM3) の吸光度の測定結果を示す。何れの試料においても規格値 (210～220nm; 0.25以下, 及び270～300 nm; 0.07以下) と比較して十分小さい値であった。

次に、サイズ排除クロマトグラフィーにより、紫外領域に吸収を示す物質の実体について検討を行った。Fig. 2には無水乳糖及び乳糖水和物のクロマトグラムを示す。

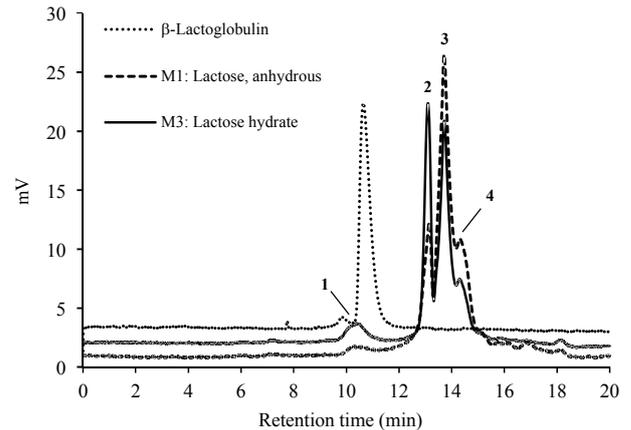


Fig. 2 HPLC chromatograms of lactose and β -lactoglobulin
Dashed line, M1: lactose, anhydrous; solid line, M3: lactose hydrate; dotted line, β -lactoglobulin.

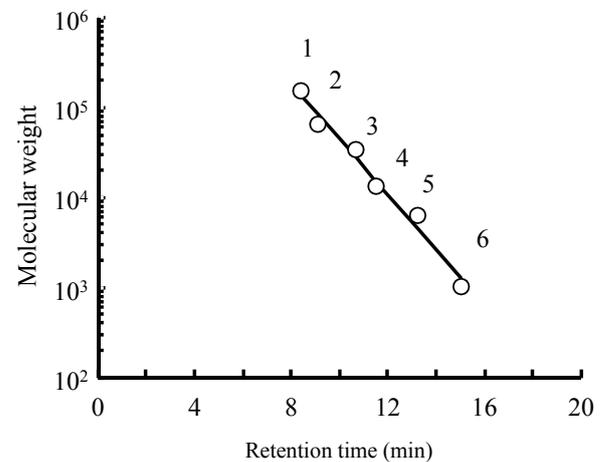


Fig. 3 Relationship between molecular weight and the retention time of standard proteins on size-exclusion chromatography
1, γ -Globulin (molecular weight: 158,000); 2, bovine serum albumin (67,000); 3, β -lactoglobulin (35,000); 4, ribonuclease A (13,700); 5, aprotinin (6,500); and 6, angiotensin II (1046).

す。保持時間10.3分, 13.1分, 13.7分, 及び14.3分にピークが見られた。

サイズ排除クロマトグラフィーは分子サイズが大きい試料から溶出され、分子量の対数と保持時間の間にはFig. 3にみられるように直線関係が成り立つ。

上述のキャリブレーションカーブに基づいて推定された乳糖水和物中の不純物の分子量をTable 6に示す。

無水乳糖及び乳糖水和物の主ピークであるピーク2及びピーク3 (保持時間13.1分及び13.7分) の推定分子量はそれぞれ5,000, 3,200であった。従って、紫外領域に吸収を示す物質は牛乳中のタンパク質の分解によって生じたペプチドがメインであると考えられた。分子量37,800 (ピーク1; 保持時間10.3分) の不純物は、乳清タンパク

質に含まれるβ-ラクトグロブリン（非還元条件下（二量体）の分子量35,000；保持時間10.7分）とは溶出時間が一致しないことから、牛乳アレルギーの主要なアレルギータンパク質の一つとして考えられるβ-ラクトグロブリンが含まれる可能性は低いものと考えられた。

4. 医薬品添加物及び医療用医薬品中の牛乳アレルギータンパク質の定性的検出

前述のとおり、医薬品添加物である乳糖、及び添加物として乳糖を含有する医療用医薬品について牛乳由来のタンパク質の定量を行った結果、数μg/g程度の牛乳タンパク質が検出された。そこで、これらの試料に関してはウェスタンブロッティングを行い、それらに含まれるタンパク質の同定を試みた。結果をFig. 4に示す。

SDS-PAGE後にCoomassie Brilliant Blue染色を試みたところ、タンパク質量が少ないためと考えられるが、全く染色されなかった。次に、泳動タンパク質をPVDF膜に転写した後、牛乳の主要なタンパク質であり、かつアレルギータンパク質でもあるβ-ラクトグロブリン及びカゼインを特異的に認識する抗体を用いてウェスタンブロッティングを行ったところ、いずれの試料についても、β-ラクトグロブリン（還元条件下（単量体）の分子量：18,400）及びカゼイン（還元条件下の見かけの分子量：33,000-35,000）と検出位置が一致する明瞭なバンドは検出されなかった。しかし、広範囲の分子量領域にわたって複数のタンパク質のバンドが確認された。さらに、これらバンドの化学発光による検出強度とELISA法による定量結果との間には、ある程度の相関性が認められた。

考 察

1. 医薬品添加物及び医療用医薬品中の総タンパク質の定量（吸光度法）

吸光度法を用いた場合、乳糖については、医薬品添加物及び医療用医薬品の両方ともに、1 mg/g程度のタンパク質が検出された。日本薬局方⁵⁾では、無水乳糖及び乳糖水和物について、純度試験（4）たん白質及び光吸収物質の項に、1%水溶液を調製し吸光度を測定した際に、「波長210～220 nmにおける吸光度は0.25以下、270～300 nmにおける吸光度は0.07以下である」と規定されている。一般的にタンパク質溶液について280 nmにおける吸光度よりタンパク質濃度を算出する場合、1 mg/mL溶液の吸光度を1.0として概算することから、上記の吸光度0.07はタンパク質濃度としては0.07 mg/mLに相当する。これが1%水溶液中の濃度であることを考慮すると、医薬品添加物としての乳糖中のタンパク質含有量の規格値としては7 mg/g以下と換算される。本研究において医薬品添加物の紫外吸収を確認したところ、無水乳糖（M1）の270～300 nmにおける実際の吸光度は0.02、乳糖水和物（M2及びM3）の吸光度は0.02及び0.01であった。これらの吸光度が全てタンパク質に由来すると仮定した場合、タンパク質含有量としてはそれぞれ2 mg/g、1 mg/gに相当する。これは本研究における総タンパク質定量結果と同程度の値であり、合理的な結果であると考えられる。また、アレルギー物質を含む食品の表示制度に関する「アレルギー物質を含む食品に関する表示Q&A（消費者庁食品表示課）」⁷⁾のH-8では、乳糖について、「一般に市場に流通している精製が高度な乳糖についても、蛋白質が0.3%程度残存することが判明しました。」と記載されている。本研究において定量した医薬品添加物中の乳糖含有量は0.1%（w/w）程度であった。上記の食品用乳糖の「0.3%」という値と比較した場合、医薬

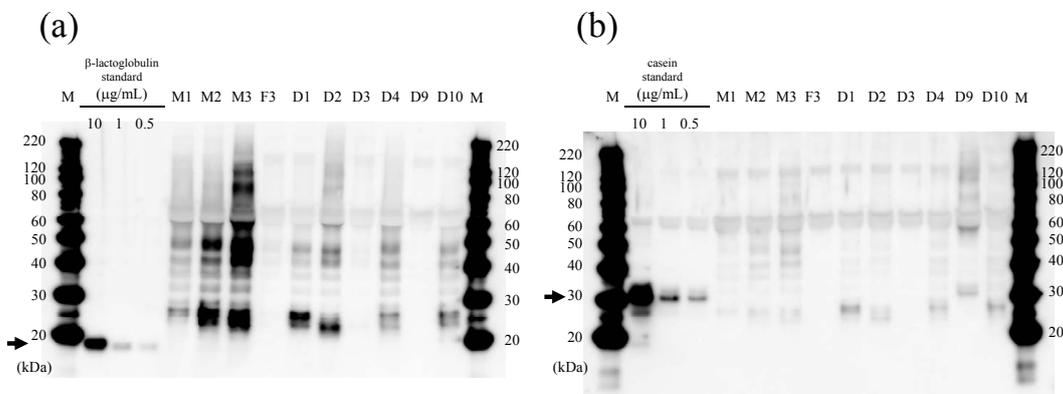


Fig. 4 Western blot analyses of residual proteins in lactose as pharmaceutical excipients and ethical drugs containing lactose hydrate
(a) β-lactoglobulin, and (b) casein. The arrows indicate the specific band of β-lactoglobulin and casein, respectively.

品添加物としての乳糖の精製度は、より高いことが示唆された。

2. 医薬品添加物及び医療用医薬品中のアレルギー原因食品由来タンパク質の定量 (ELISA法)

加工食品中のアレルギー原因食品由来タンパク質の定量法として市販されているELISAキットを用いて、医薬品添加物及び医療用医薬品中のアレルギー原因食品由来タンパク質の定量を行った。その結果、乳糖と乳糖を含有する医薬品については、吸光度法による総タンパク質定量結果が1 mg/g程度であったのに対し、ELISA法の定量結果は数 $\mu\text{g/g}$ 程度であり、両定量結果の間に大きな乖離が認められた。この原因としては、吸光度法において得られた吸光度にタンパク質以外の化合物に由来する吸光度が含まれている可能性、乳糖の製造工程においてタンパク質の分解が起こり、その分解物がELISAキットの抗体と反応しない可能性等が考えられた（医薬品の場合は、他の添加物にタンパク質がコンタミネーションしている可能性も挙げられるが、試料D1-D4の吸入剤では、乳糖以外の添加物は添加されていないため、混入しているタンパク質は全て乳糖由来と考えられる）。今後、本研究で用いた生化学的分析に加えて、日本薬局方記載の窒素定量法等の物理化学的分析を行うことが望ましいであろう。

また、添加物である乳糖 (M1-M3)、及び乳糖を添加物として含有する医薬品 (D1-D4) について、タンパク質の定量結果はほぼ同程度であった。これは、前述のとおり、D1-D4の医薬品には乳糖以外の添加物は添加されておらず、吸入剤粉末のほとんどを賦形剤である乳糖が占めるためと考えられる。

医薬品試料D9とD10は、同種の製剤の先発薬と後発薬のペアであるが、ELISA法の定量結果に関して、D9では検出限界 (0.31 $\mu\text{g/g}$) 以下であったのに対し、D10では1.85 $\mu\text{g/g}$ 及び7.40 $\mu\text{g/g}$ であり、両者の定量結果に大きな差異が見られた。両医薬品の添付文書によれば、乳糖水和物の添加量は全く同じであることから、この定量値の差は、使用している乳糖水和物の製造元あるいは製造法の違いによるのではないかと考えられた。添付文書によれば、両製剤の用法・用量は全く同じであり、このような製剤が牛乳アレルギー患者に投与された場合、先発薬と後発薬でアレルギー症状誘発性に差が生じる可能性が予想される。

3. 乳糖水和物及び無水乳糖中のタンパク質性の不純物

医薬品の製造用として国内で流通する無水乳糖、乳糖水和物の試料中のタンパク質性不純物は日本薬局方の規格に適合することが示された。また、規格値に比べ十分

小さな値であるが、紫外領域に吸収が示された。サイズ排除クロマトグラフィーの結果より、メインのピークの分子量が3,000-5,000程度であったことから、紫外領域の吸収はタンパク質が分解したペプチドによるものと考えられた。また、低分子量の不純物の他に、量的には非常に少ないが、分子量37,800の不純物が確認された。このピークは、溶出時間が異なるために乳清タンパク質に含まれる β -ラクトグロブリンではないことが示唆されたが、今後、本不純物について、本法のサイズ排除クロマトグラフィーとは分離モードが異なるカラムを用いて検討を行い、確認を行う必要があると考えられた。

4. 医薬品添加物及び医療用医薬品中の牛乳アレルギータンパク質の定性的検出

乳糖及び乳糖が添加されている医療用医薬品について、含有されるタンパク質を同定するため、ウェスタンブロットングを行ったところ、対象とした β -ラクトグロブリン及びカゼインのバンドは検出されなかった。しかし、広範囲の分子量領域にわたって、それぞれの抗体に対して反応性を示す複数のバンドが検出された。この結果から、本研究で試料として用いた乳糖及び乳糖添加医薬品には、牛乳由来の何らかのタンパク質が混入していると考えられた。また、それぞれの試料のタンパク質検出強度とELISA法によるタンパク質定量結果との間にある程度の相関性が認められたことから、ウェスタンブロットングにより検出されたタンパク質がELISAキットの抗体と反応していたことが示唆された。

牛乳の主要タンパク質かつ主要アレルギーであるカゼイン及び β -ラクトグロブリンが明瞭に検出されることはなかったが、それ以外のタンパク質が医薬品添加物の乳糖に混入している可能性が示されたことから、牛乳アレルギー患者への投与はやはり慎重に行われるべきであると考えられた。

まとめ

医薬品添加物及び医療用医薬品を対象として、吸光度法及びELISA法による混入タンパク質の定量を行った。吸光度法では、医薬品添加物としての乳糖においては、1 mg/g程度の定量結果が得られた。ダイズ油、ラッカセイ油、及びゴマ油においては7-9 $\mu\text{g/g}$ 程度の定量結果が得られた。乳糖が添加された医療用医薬品については、吸入剤において1 mg/g程度の定量結果が得られた。他方、ELISA法では、乳糖及び乳糖添加医薬品において、数 $\mu\text{g/g}$ 程度の牛乳タンパク質が検出された。また、ウェスタンブロットングの結果より、牛乳の主要アレルギーであるカゼイン及び β -ラクトグロブリン以外の牛乳タンパク質が混入している可能性が示唆された。

以上の研究結果より、食物アレルギー原因食品に由来する添加物を含む医薬品の使用においては、食物アレルギーによる健康危害が生じないように十分に配慮する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Murphy, A., Campbell, D. E., Baines, D. and Mehr, S.: *Anesth. Analg.*, **113**, 140-144 (2011)
- 2) Artesani, M. C., Donnanno, S., Cavagni, G., Calzone, L. and D'Urbano, L.: *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **101**, 105 (2008)
- 3) Eda, A., Sugai, K., Shioya, H., Fujitsuka, A., Ito, S., Iwata, T. and Funabiki, T.: *Allergol. Int.*, **58**, 137-139 (2009)
- 4) Nowak-Wegrzyn, A., Shapiro, G. G., Beyer, K., Bardina, L. and Sampson, H. A.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **113**, 558-560 (2004)
- 5) 第十六改正日本薬局方：乳糖水和物，純度試験（4）たん白質及び光吸収物質，pp.1014
- 6) アレルギー物質を含む食品の検査方法について（消費者庁次長通知 消食表第286号：平成22年9月10日）
- 7) アレルギー物質を含む食品に関する表示Q&A（消費者庁食品表示課，<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin12.pdf>）

医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向

須藤千エ, 前川京子, 瀬川勝智, 花谷忠昭, 佐井君江, 斎藤嘉朗[#]

Trends in drug-induced liver injury based on reports of adverse reactions to PMDA in Japan

Chie Sudo, Keiko Maekawa, Katsunori Segawa, Tadaaki Hanatani, Kimie Sai and Yoshiro Saito[#]

Reports on drug-related adverse reactions from manufacturing/distributing pharmaceutical companies or medical institutions/pharmacies are regulated under the Pharmaceutical Affairs Law of Japan, and this system is important for post-marketing safety measures. Although association between the medicine and the adverse event has not been clearly evaluated, and an incidence may be redundantly reported, this information would be useful to roughly grasp the current status of drug-related adverse reactions. In the present study, we analyzed the incidence of drug-induced liver injury by screening the open-source data publicized by the homepage of Pharmaceutical and Medical Devices Agency from 2005 to 2011 fiscal years. Major drug-classes suspected to cause general drug-induced liver injury were antineoplastics, anti-inflammatory agents/common cold drugs, chemotherapeutics including antituberculous drugs, antidiabetics, antiulcers and antiepileptics. In addition, reported cases for fulminant hepatitis were also summarized. We found that antituberculous isoniazid and antineoplastic tegafur-uracil were the top two suspected drugs. These results might deepen understanding of current situations for the drug-induced liver injury in Japan.

Keywords: drug-induced liver injury, reports of adverse reactions, drug classes, fulminant hepatitis

1. 緒言

臨床試験段階では、投与される患者数が限定されているため、発生率が低い副作用は検出されない場合が多く、市販後に明らかになるケースは比較的多い。製造販売業者は、臨床試験段階において特定された、またはその潜在性や情報不足が把握された安全性検討事項に関して、平成24年4月11日に発出された医薬品リスク管理計画指針に基づき、平成25年4月1日より、ICH E2Eに規定されている医薬品安全性監視計画に加えて、リスク最小化計画に反映させ、販売開始予定時期の1ヶ月前までに医薬品リスク管理計画書として提出することとなる。これらは副作用等の安全性検討事項が市販後に明らかになった場合には、見直しを行う必要がある。市販後の安全性監視方法としては、製造販売後安全管理の基準に関する

省令 (GVP) に基づく市販直後調査¹⁾、製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (GPSP) に基づき行われる使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験¹⁾、等がある。

このような市販後安全性監視の一環として行われるのが、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等報告である¹⁾。これは製造販売業者に、当該医薬品との関連が明らかに否定できる以外の有害事象症例 (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、等と対象を規定) の報告を義務づけたものである。有害事象発生の情報を入手した日から、その重篤度や新規性に応じて、15日以内または30日以内に、医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) に報告する義務が課されている。また全ての医療機関および薬局においても、薬事法第77条の4の2第2項の規定により、保健衛生上の危害の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、製造販売業者・医療機関からの報

[#] 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

告症例をラインリスト（平成24年4月27日からはダウンロードも可能）、および医薬品毎の集計値としてWeb上で公開している。これらは1) 副作用の疑い症例であり因果関係の評価したリストではないこと、2) 薬物併用療法の場合は、医薬品名が重複してカウントされている可能性があること、3) 一つの症例が複数の副作用を発現している場合があり、この場合は複数の副作用がカウントされること、4) 報告数であり、投薬患者数等が不明であることから、副作用の発生頻度は不明であること、5) 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の確認はされていないこと、などの性質を有する情報であるが、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。

昨年度の衛研報告にて、間質性肺炎患、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）、スティーブンス・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）に関し、7年間の発生数動向の報告を行った。本年度は医薬品副作用等報告の数として最も多いとされ、また開発中止や市販後における販売中止に至る原因となることが多い、薬物性肝障害に関し、最近の動向を調査・解析した。

2. 方法

重篤副作用としては、薬物性肝障害を対象とし、PMDAのホームページ (http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp) 上で公開されている「副作用が疑われる症例報告ラインリスト」に関

して、調査を行った。薬物性肝障害に関しては、「ICH国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）」において、関連する基本語が多数あり、検索は容易ではない。本調査では、まず重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」（<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>）において調査に用いられている検索語である「肝障害」および「肝機能異常」に関し、2011年度にいずれかにおいて5件以上報告されている医薬品50品目を抽出した。これらの医薬品に関し、さらに基本語である「肝炎」、「急性肝炎」、「劇症肝炎」、「黄疸」、「胆汁うっ滞」、「胆汁うっ滞性黄疸」、「胆汁うっ滞性肝炎」、「肝不全」、「急性肝不全」、「自己免疫性肝炎」、および関連語である「薬物性肝障害」、「肝細胞損傷」、「混合型肝損傷」、「高ビリルビン血症」の合計数を集計した。なお、調査対象期間は2005年度から2011年度としたが、2011年度については2011年4月1日から同年12月31日までの9ヶ月間の集計値である（2012年1月から3月までのデータは投稿時に未公表のため）。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いた。

一方、劇症肝炎に関しては、別途、同じPMDAのラインリストより、2005年度から2011年度において1件以上報告があった238品目を抽出し、7年間の合計報告数を算出した。

3. 結果と考察

まず検索語として、「肝障害」または「肝機能異常」を用いた場合の結果をTable 1に示す。方法として2011年4月からの9ヶ月間に、いずれかの検索語で5症例以上の条件を用いたため、症例数の下限条件を付けなかった

Table 1 Reported numbers of major hepatotoxicities for recent 7 years in Japan (最近7年間の本邦における主要薬物性肝障害の報告数)

医薬品名	薬効分類(代表例)	2011年度*		2010年度		2009年度		2008年度		2007年度		2006年度		2005年度		
		肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計
ソラフェニブシドニル 内用薬	その他の腫瘍剤	12	46	58	20	89	109	41	177	218	13	98	111	-	-	-
メルファラン 注射薬	アルキル化剤(腫瘍剤)	14	24	38	17	11	28	1	0	1	2	1	3	0	4	4
ラムリギン 内用薬	抗てんかん薬	12	22	34	3	4	7	4	11	15	0	0	0	-	-	-
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 注射薬	その他の生物学的製剤(免疫抑制剤)	12	13	25	16	6	22	6	3	9	1	0	1	-	-	-
カルバマゼピン 内用薬	抗てんかん薬	11	11	22	11	15	26	18	19	37	13	12	25	24	15	39
シクロスポリン 内用薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品(免疫抑制剤)	9	12	21	1	6	7	2	3	5	3	11	14	8	8	16
シタグリプチン 酸塩水和物 内用薬	糖尿病剤	5	13	19	8	15	23	1	3	4	-	-	-	-	-	-
レナリドミド水和物 内用薬	その他の腫瘍剤	4	15	19	2	19	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	6	12	18	5	2	7	3	7	10	2	7	9	13	3	16
テルビナフィン塩酸塩 内用薬	その他の化学療法剤	6	11	17	7	5	12	16	19	35	45	52	97	35	37	72
ビルダグリプチン 内用薬	糖尿病剤	6	10	16	7	5	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総換え沈降2価ヒトヒボロウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来) 注射薬	ワクチン類	5	11	16	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
デフェラシロクス 内用薬	解毒剤	4	11	15	7	14	21	9	9	18	7	3	10	-	-	-
メシル酸ガレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	5	9	15	8	10	18	1	8	9	4	13	17	3	6	-
アセトアミノフェン 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	12	2	14	14	0	14	18	1	19	7	4	11	6	2	8
トラネキサム酸 内用薬	その他のアルゲルギー用剤	5	9	14	6	5	11	4	6	10	4	6	10	4	11	15
ラバテトニル酸塩水和物 内用薬	その他の腫瘍剤	2	12	14	2	26	28	1	12	13	-	-	-	-	-	-
クラリスロマイシン 内用薬	抗生物質(またはグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの)	7	6	13	9	4	13	6	4	10	4	10	14	7	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	8	5	13	7	2	9	4	5	9	8	12	20	13	13	26
アトルバスタチンカルシウム水和物 内用薬	高脂血症剤	4	8	12	4	10	14	4	9	13	8	7	15	10	15	25
チガフルールウラシル 内用薬	代謝性抗剤(腫瘍剤)	5	7	12	7	9	16	8	19	27	10	12	22	4	16	20
ファモジジン 内用薬	消化性潰瘍剤	8	4	12	9	2	11	2	3	5	13	9	22	10	3	13
レボフロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	3	9	12	8	15	23	4	10	14	4	1	5	3	8	5
イソニアジド 内用薬	抗結核剤(化学療法剤)	9	2	11	5	3	8	5	7	12	3	9	12	3	13	5
漢方製剤(一般薬) 内用薬	漢方製剤	2	9	11	2	10	12	2	9	11	6	15	21	3	9	12
トシズマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の生物学的製剤(抗リウマチ薬)	1	9	10	2	4	6	1	5	6	1	11	12	0	0	0
ラベプラソールナトリウム 内用薬	消化性潰瘍剤	5	5	10	3	4	7	1	9	10	2	4	6	1	4	5
亜ピリン系感胃剤(4) 内用薬	消化性潰瘍剤	7	3	10	10	0	10	7	1	8	5	3	8	10	6	16

*は未発表を示す

*2011年度に関しては、2011年4月1日～2011年12月31日までの9ヶ月間の集計値

場合と結果が相違しない、2011年度における合計数で10症例以上の医薬品上位28品目を示した。過去の4年間で最も報告数の多い医薬品は、腫瘍用薬ソラフェニブである。この他、メルファランが2番目に多く、腫瘍用薬としては計5品目が挙げられている。また、抗てんかん薬ラモトリギンが3番目に多く、同効のカルバマゼピンも5番目と多い。この他、化学療法剤（合成抗菌剤および抗結核剤）が計4品目、解熱鎮痛消炎剤（感冒剤含む）が3品目、糖尿病用剤（選択的DPP-4阻害剤）と消化性潰瘍用剤が各2品目と、比較的多岐に渡っていた。この他、成分は大きく異なるものの、免疫抑制剤2品目（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンおよびシクロスポリン）が上位を占めていた。また、2011年度には10例未満であったが、調査期間内に年平均が10例以上のケースが一回以上あった医薬品には、腫瘍用薬ゲフィチニブ、痛風治療剤ベンズプロマロン、抗生物質セフカペンピボキシル、消化管運動機能改善剤モサブリド、および漢方薬である防風通聖散がある。報告数が近年増加している品目としては、メルファランの他、最近販売されたラモトリギン、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、シタグリプチン、レナリドミド、ビルダグリプチン等がある。

次に、その他の薬物性肝障害関連語14語を検索し、これらを含めて集計した結果について、報告数の上位30品目をTable 2に示した。追加して調査した14語に関しては、概して報告例数が少なく、これらの報告数を「肝障害または肝機能異常」の報告数に追加したTable 2の結果は、Table 1の結果と、順位に若干の変動はあったものの

大差なかった。しかしソラフェニブに関しては2009年度から2011年度にかけて40例以上の増加が認められた。これは肝不全と黄疸に関する報告による増加であり、報告例の9割以上は肝がん患者であった（data not shown）ため、原疾患による影響を含んでいる可能性も考えられた。2002年～2006年に薬物性肝障害を発症した366例に関する滝川らの調査では、起因薬として多いのが解熱・鎮痛薬、抗菌薬、循環器・呼吸器薬であり、今回の調査で報告数の多かった腫瘍用薬に関しては結果が異なっている²⁾。報告数の多かった5品目のうち、3品目については販売開始が2008年以降であるため、異なる結果が得られた可能性が考えられた。

最後に、薬物性肝障害の中で最も重篤とされる薬物性劇症肝炎に関して調査を行った。薬物性劇症肝炎は、濱岡らによる1998年～2003年を対象とした全国調査³⁾で、救命率が37%との報告がある。今回、過去7年間の全例を調査した結果のうち、上位14品目（計6件以上）をTable 3に示す。10件以上の報告があった品目は、抗結核剤イソニアジド、腫瘍用薬テガフル・ウラシル、抗結核剤リファンピシンであった。また「肝障害」または「肝機能異常」に関して、2011年度の9ヶ月間に報告が5件以上であった50品目に含まれなかった医薬品としては、リファンピシン、糖尿病用剤ボグリボース、抗結核剤エタンブトール、抗ウイルス剤オセルタミビル、抗血小板剤チクロピジン、不整脈用剤アミオダロンであった。各症例の精査により、リファンピシン投与10例のうち8例がイソニアジドとの併用、6例がエタンブトールとの併

Table 2 Reported numbers of total hepatotoxicities for recent 7 years in Japan (最近7年間の本邦における薬物性肝障害の合計報告数)

医薬品名	薬効分類(代表例)	2011年度 ^{a)}			2010年度			2009年度			2008年度			2007年度			2006年度			2005年度		
		肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計	肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計	肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計	肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計	肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計	肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計	肝障害・肝機能異常	その他 ^{b)}	合計
ソラフェニブ錠 内用薬	その他の腫瘍用剤	58	37	95	109	55	164	216	57	275	111	3	114	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メルファラン 注射薬	アルキル化剤(腫瘍用薬)	38	4	42	28	7	35	1	0	1	3	0	3	4	2	6	2	2	4	5	1	6
ラモトリギン 内用薬	抗てんかん薬	34	3	37	7	4	11	15	3	18	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
カルバマゼピン 内用薬	抗てんかん薬	22	6	28	26	8	34	37	6	43	25	4	29	39	6	45	25	3	28	41	2	43
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 注射薬	その他の生物学的製剤(免疫抑制剤)	25	2	27	22	6	28	9	1	10	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
シクロスポリン 内用薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品(免疫抑制剤)	21	5	26	7	2	9	5	2	7	14	6	20	16	3	19	7	4	11	8	7	15
テルビナフィン塩酸塩 内用薬	その他の化学療法剤	17	6	23	12	8	20	35	19	54	97	24	121	72	11	83	86	17	103	90	17	107
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	18	4	22	7	6	13	10	3	13	9	5	14	16	4	20	13	3	16	22	8	30
イソニアジド 内用薬	抗結核剤(化学療法剤)	11	1	12	8	7	15	12	5	17	12	6	18	13	6	19	8	7	15	5	4	9
シタグリプチン酸塩水和物 内用薬	糖尿病用剤	19	2	21	23	4	27	4	0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
結核えん降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来) 注射薬	ワクチン類	16	5	21	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ビルダグリプチン 内用薬	糖尿病用剤	16	4	20	12	1	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
トラニラスト 内用薬	その他のアレルギー用剤	14	5	19	11	5	16	10	5	15	10	3	13	15	6	21	19	4	23	24	8	32
ラパチニブリン酸塩水和物 内用薬	その他の腫瘍用剤	14	5	19	28	9	37	13	3	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
レナリドミド水和物 内用薬	その他の腫瘍用剤	19	0	19	21	8	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
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	13	5	18	9	13	22	9	13	22	20	9	29	26	14	40	23	14	37	30	12	42
クラリスロマイシン 内用薬	抗生物質(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	4	17	13	5	18	10	7	17	14	5	19	13	3	16	15	10	25	7	7	14
メシル酸ガレンオキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	15	2	17	18	6	24	9	4	13	17	2	19	6	0	6	-	-	-	-	-	-
レボロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	12	5	17	23	11	34	14	2	16	5	8	13	8	4	12	12	9	21	22	3	25
デフラシロクス 内用薬	解熱剤	15	1	16	21	0	21	18	1	19	10	0	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アセトアミノフェン 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	14	1	15	14	1	15	19	0	19	11	2	13	8	3	11	11	2	13	11	2	13
テガフル・ウラシル 内用薬	代謝拮抗剤(腫瘍用薬)	12	2	14	16	4	20	27	11	38	22	5	27	20	1	21	22	5	27	36	13	49
ファモジジン 内用薬	消化性潰瘍用剤	12	2	14	11	5	16	5	1	6	22	5	27	13	6	19	18	5	23	11	5	16
ラベラゾールナトリウム 内用薬	消化性潰瘍用剤	10	4	14	7	1	8	10	8	18	6	2	8	5	3	8	5	0	5	12	2	14
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	12	1	13	14	4	18	13	4	17	15	4	19	25	8	33	44	11	55	32	7	39
トリズマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の生物学的製剤(抗リウマチ薬)	10	3	13	5	4	10	6	1	7	12	1	13	0	0	0	1	0	1	0	0	0
レボセチリジン塩酸塩 内用薬	その他のアレルギー用剤	6	6	12	3	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ロスバスタチンカルシウム 内用薬	高脂血症用剤	9	2	11	15	2	17	14	5	19	22	4	26	21	8	29	11	0	11	9	0	9
漢方製剤(一棧薬) 内用薬	漢方製剤	11	0	11	12	4	16	11	2	13	21	0	21	12	2	14	6	2	8	1	0	1
非ヒトレンテニブ(4) 内用薬		10	1	11	10	0	10	8	1	9	8	0	8	16	5	21	9	4	13	15	3	18

[]は未発表を示す

^{a)}2011年度に関しては、2011年4月1日～2011年12月31日までの9ヶ月間の集計値

^{b)}その他: 肝炎、急性肝炎、薬物性肝障害、劇症肝炎、黄疸、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、肝細胞損傷、混合型肝損傷、肝不全、急性肝不全、自己免疫性肝炎、高ビリルビン血症の合計数

Table 3 Reported numbers of fulminant hepatitis for recent 7 years in Japan (最近7年間の本邦における劇症肝炎の報告数)

医薬品名	薬効分類(代表例)	年度							合計
		2011 ^{a)}	2010	2009	2008	2007	2006	2005	
イソニアジド 内用薬	抗結核剤	6	4	1	1	0	1	1	14
テガフル・ウラシル 内用薬	代謝拮抗剤(腫瘍用薬)	0	1	3	3	1	2	4	14
リファンピシン 内用薬	抗生物質(主として抗酸菌に作用するもの)	1	3	0	2	0	3	1	10
ボグリボース 内用薬	糖尿病用剤	1	2	2	0	3	0	1	9
エタンプトール塩酸塩 内用薬	抗結核剤	0	1	0	5	0	2	0	8
オセルタミビルリン酸塩 内用薬	抗ウイルス剤	1	2	1	0	0	2	2	8
チクロピジン塩酸塩 内用薬	その他の血液・体液用薬	0	1	2	0	1	1	3	8
ベンズプロマロン 内用薬	痛風治療剤	1	0	0	4	1	2	0	8
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	0	1	1	0	3	2	1	8
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	0	1	0	0	1	2	3	7
アミオダロン塩酸塩 内用薬	不整脈用剤	0	1	2	1	1	1	1	7
クラリスロマイシン 内用薬	抗生物質(主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの)	1	0	0	3	1	1	1	7
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	0	0	1	3	0	1	1	6
メシル酸ガレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	1	3	1	1	0	-	-	6
全薬品の合計数		54	66	55	87	64	81	65	472

[-]は未発売を示す

^{a)}2011年度に関しては、2011年4月1日～2011年12月31日までの9ヶ月間の集計値

用であり、4例が両抗結核剤との併用であった (Data not shown)。リファンピシンとイソニアジドとの併用療法では肝障害の発現率が2.55%と、各単剤 (リファンピシン単剤で1.1%、イソニアジド単剤で1.6%) の場合よりも高いことが報告されている⁴⁾。またリファンピシンはヒトCYP2E1の発現を誘導するが⁵⁾、CYP2E1活性はイソニアジドによる血漿アラニンアミノ基転移酵素 (ALT) 値の上昇 (即ち肝障害の発現) と相関していることが報告されている⁶⁾。従って、リファンピシン投与症例の大部分に関しては、リファンピシンとイソニアジドとの併用が、劇症肝炎の発現に関連している可能性が示唆される。一方、これら以外のボグリボース、オセルタミビル、チクロピジン、アミオダロンに関しては、これら抗結核剤との併用例はほとんど無く、別の要因によるものと考えられたが、発症機構は不明である。濱岡らによる上記の全国調査では、劇症肝炎 (遅発性肝不全を含む) を発症した698例のうち、薬物性と判定された症例は67例であった。原因薬としては、抗炎症薬(感冒薬を含む) が最も多く、次いで精神病薬、抗菌・抗結核・抗真菌薬、腫瘍用薬、循環器病薬が多かった³⁾。調査期間の違いはあるものの、今回の14品目中10品目がこれらに該当し、ほぼ同様の結果が得られたと考えられた。

以上、薬物性肝障害に関し、公開されている副作用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、調査・解析対象とした副作用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、重要な情報が得られたと考えられる。

肝臓は化学合成医薬品の解毒代謝・代謝活性化および胆管への排泄を担うため、比較的副作用が起こりやすい臓器であると考えられる。薬物性肝障害は発症機構上、中毒性と特異体質性に分けられる。「中毒性」は薬物自体またはその代謝物が肝毒性を有するもので、アセトアミノフェンが例として挙げられる。「特異体質性」に関しては、さらに「アレルギー性」と「代謝性」に分類されるが、前者は免疫系の関与が、後者は代謝酵素活性の個人差の関与が、それぞれ示唆されており、共に遺伝子多型が関連しているとされる。例えば、前者の例では、腫瘍用薬ラパチニブによる肝障害発現と *HLA-DQA1*02:01* の関連が⁷⁾、後者の例では発売中止になった経口糖尿病薬トログリタゾンによる肝障害発現と反応性代謝物の除去に関与するグルタチオンS-転移酵素 (*GSTM1* と *GSTT1*) の遺伝子全欠損多型の関連が⁸⁾ それぞれ報告されており、さらにチクロピジンによる肝障害では、*HLA-A*33:03* と代謝活性化に関与する *CYP2B6* の多型という両者の関連が報告されている^{9, 10)}。このような遺伝子多型情報を用いた発症予測研究が進展し、リスク因子を有する患者への当該薬投与回避による薬物性肝障害発症の低減、さらには薬物性肝障害を理由にした医薬品の開発・販売中止の回避が早期に実現することを期待したい。

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) 滝川一, 向坂彰太郎, 相磯光彦, 綾田穰, 久持頭子, 辻恵二, 村田洋介, 安田宏, 出口章広: 肝臓, **48**, 517-521 (2007)
- 3) 濱岡和宏, 中山伸朗, 松井淳, 稻生実枝, 名越澄子, 藤原研司, 持田智: “薬物性肝障害の実態”, 恩地森一監修, 中外医学社, pp.81-86 (2008)
- 4) Steele, M.A., Burk, R.F. and DesPrez, R.M.: *Chest*, **99**, 465-471 (1991)
- 5) Shen, C., Meng, Q., Zhang, G. and Hu, W.: *Br. J. Pharmacol.*, **153**, 784-791 (2008)
- 6) Yue, J., Peng, R.X., Yang, J., Kong, R. and Liu, J.: *Acta Pharmacol. Sin.*, **25**, 699-704 (2004)
- 7) Spraggs, C.F., Budde, L.R., Briley, L.P., Bing, N., Cox, C.J., King, K.S., Whittaker, J.C., Mooser, V.E., Preston, A.J., Stein, S.H. and Cardon, L.R.: *J. Clin. Oncol.*, **29**, 667-673. (2011)
- 8) Watanabe, I., Tomita, A., Shimizu, M., Sugawara, M., Yasumo, H., Koishi, R., Takahashi, T., Miyoshi, K., Nakamura, K., Izumi, T., Matsushita, Y., Furukawa, H., Haruyama, H. and Koga, T.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 435-455 (2003)
- 9) Hirata, K., Takagi, H., Yamamoto, M., Matsumoto, T., Nishiya, T., Mori, K., Shimizu, S., Masumoto, H. and Okutani, Y.: *Pharmacogenomics J*, **8**, 29-33 (2008)
- 10) Ariyoshi, N., Iga, Y., Hirata, K., Sato, Y., Miura, G., Ishii, I. and Nagamori, S. and Kitada, M.: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **25**, 298-306 (2010)

食品添加物シリコン樹脂の純度試験に関する検討

佐藤恭子[#], 大月典子, 大堀昭男^{*}, 珍田 充^{*}, 古庄紀子, 大迫 勉, 穂山 浩, 河村葉子

Study of purity tests for silicone resins

Kyoko Sato[#], Noriko Otsuki, Akio Ohori^{*}, Mitsuru Chinda^{*}, Noriko Furusho, Tsutomu Osako,
Hiroshi Akiyama and Yoko Kawamura

In the 8th edition of Japan's Specifications and Standards for Food Additives, the purity test for silicone resins requires the determination of the refractive index and kinetic viscosity of the extracted silicone oil, and allows for only a limited amount of silicon dioxide. In the purity test, carbon tetrachloride is used to separate the silicone oil and silicon dioxide.

To exclude carbon tetrachloride, methods were developed for separating the silicone oil and silicon dioxide from silicone resin, which use hexane and 10% *n*-dodecylbenzenesulfonic acid in hexane.

For silicone oil, the measured refractive index and kinetic viscosity of the silicone oil obtained from the hexane extract were shown to be equivalent to those of the intact silicone oil.

In regard to silicon dioxide, it was confirmed that, following the separation with 10% *n*-dodecylbenzenesulfonic acid in hexane, the level of silicon dioxide in silicone resin can be accurately determined.

Therefore, in this study, we developed a method for testing the purity of silicone resins without the use of carbon tetrachloride, which is a harmful reagent.

Keywords: silicone resin, food additive, purity test, carbon tetrachloride

1. 緒言

食品添加物のシリコン樹脂はシロキサン結合によりらせん構造をとる、ポリジメチルシロキサン（以下、シリコン油）に微細な二酸化ケイ素を配合した粘稠性の液体、あるいはペースト状の無臭の物質である。20世紀初頭にケイ素を含む有機重合体として開発され、工業用として改良後、日本に導入された。化学工業で多目的に使用するための研究が重ねられてきたが、シリコン樹脂特有の機能性と安定性から食品工業にも応用され、わが国では1956年に食品添加物として指定を受けた¹⁾。シリコン樹脂はシロキサン骨格の無機性に由来する耐熱性と耐久性、炭化水素の有機性に由来する柔軟性、撥水

性と併せもち、温度依存性が低く、酸やアルカリにも安定である²⁾。その利便性から、油性あるいは水性の食品の加工に伴う、醸造、発酵、濃縮、煮沸、攪拌、混合、洗浄、真空乾燥、容器封入などの過程で消泡剤として使用されている²⁾。

第8版食品添加物公定書（以下、公定書）において、シリコン樹脂の純度試験には四塩化炭素を用いたソックスレー抽出法により得られた抽出シリコン油の屈折率および動粘度、ならびに抽出残留物の質量を求めて二酸化ケイ素量とする試験が規定されている。しかし、四塩化炭素は、肝臓障害、腎臓障害、神経障害等の健康障害を人体に引き起こすことが知られており、第1種有機溶剤に該当するため³⁾、実験者および地球環境への配慮として、これを使用しない代替試験法への変更が望まれている。

本研究では食品添加物の規格試験における有害試薬排除への取り組みとして、四塩化炭素を使用せず、シリコン樹脂よりシリコン油を抽出する方法および二酸化ケイ素を分離する方法を検討したので報告する。

[#] To whom correspondence should be addressed:

Kyoko Sato; Division of Food 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

^{*} 信越化学工業(株)

2. 材料および方法

2.1 試薬および試料

シリコーン樹脂は、信越化学工業(株)製のKS-69(食品添加物用)を用いた。トルエン、*n*-ヘキサン(ともに試薬特級)および*n*-ドデシルベンゼンスルホン酸(DBS)(含有量>90%)は関東化学(株)製を用いた。

10%DBSヘキサン溶液は、DBSを1 g秤量し、10 mlのヘキサンに溶解し調製した。

2.2 機器

屈折率計は(株)アタゴ製のRX-7000a型を、粘度計は柴田科学(株)製のキャノン-フェンスケを使用した。全自動開閉式管状炉は(株)ISUZU製作所製のEKRO-11型を用いた。赤外分光光度計はThermo SCIENTIFIC社製のNicolet is10型を使用した。

2.3 方法

2.3.1 抽出シリコーン油

2.3.1.1 抽出シリコーン油の調製

シリコーン樹脂を試料とし、試料20 gを量り、ヘキサン100 mlを加えて毎分約200回の往復振とうで3時間振とう後、超高速遠心分離機(12,000 x g)で30分間遠心分離を行い、上清を回収した。沈殿物にヘキサン50 mlを加えてよくかき混ぜて分散させた後、遠心分離した。二つの上清を合わせ、減圧下、50 ~ 60°Cの水浴中で加熱してヘキサンを留去し、さらに105°Cで1時間乾燥したものを抽出シリコーン油とした。

2.3.1.2 抽出シリコーンの屈折率の測定

屈折率 n_D^{25} はナトリウムスペクトル中のD線を用い、温度25°Cで測定した。測定方法については第8版食品添加物公定書解説書の方法に従った⁴⁾。

2.3.1.3 抽出シリコーン油の動粘度

動粘度はJIS2283に規定された方法に基づき測定した⁵⁾。

2.3.2 二酸化ケイ素の分離

2.3.2.1 有機溶媒によるシリコーン油の除去

試料2 gにヘキサンあるいはトルエン50 mlを加えて200回/分で1時間の往復振とうを行った後、12,000 x g、20分間、遠心分離した。上清を除去し、ヘキサンあるいはトルエン50 mlを加え、再度遠心分離を行い、沈殿物を110°Cで30分間乾燥し、残渣の質量を求めた。

2.3.2.2 熱分解

2.3.2.1有機溶媒抽出で得られた残渣を全自動式開閉式管状炉により窒素気流化で熱分解し(室温~850°C)、残渣の質量を求めた。

2.3.2.3 *n*-ドデシルベンゼンスルホン酸(DBS)分解-ヘキサンによるシリコーン油の除去

試料約2 gを精密に量り、あらかじめ質量を精密に量ったフッ素樹脂製遠心管に入れ、10%DBS・ヘキサン溶液(W/V)10 mlを加えて、毎分約200回の往復振とうで5時間振とう後、12,000 x g、20分間遠心分離し、上清を除去した。残留物にヘキサン50 mlを加えてよくかき混ぜて分散させ、遠心分離し、上清液を除去する操作を3回繰り返した後、沈殿物の入った遠心管を105°Cで1時間乾燥し、残渣の質量を求めた。

3. 結果および考察

3.1 抽出シリコーン油の屈折率および動粘度の検討

シリコーン油は非極性溶媒に溶けやすいことから、四塩化炭素に代わるシリコーン油の抽出溶媒として、トルエンまたはヘキサンが考えられた。しかし、シリコーン油を得るためには溶媒を留去する必要があるため、沸点の低いヘキサンを用いて以下の検討を行った。

シリコーン樹脂にヘキサンを加え、攪拌、振とうした後超高速遠心分離(12,000 x g)を行ったところ、二酸化ケイ素が沈殿物として分離された。上清のヘキサン分画からヘキサンを留去し、完全に乾燥させ、抽出シリコーン油を得た。抽出シリコーン油の屈折率および動粘度を測定し、原料シリコーン油の屈折率および動粘度と比較した(Table 1AおよびB)。屈折率、動粘度ともに抽出シリコーン油は原料シリコーン油とほぼ一致した値を得た。これらの結果により、ヘキサン抽出-乾燥法は抽出シリコーン油の調製方法として適用可能と考えられた。

3.2 有機溶媒によるシリコーン油の除去および熱分解による二酸化ケイ素の分離

ヘキサンによるシリコーン油の抽出が可能であったことから、沈殿した残存物を乾燥させることにより、二酸化ケイ素の分離が可能であることが想定された。そこで、ヘキサンまたはトルエンによるシリコーン油の除去を行い残渣の質量を求めたところ、ヘキサン分離後の乾燥残渣の質量は、シリコーン樹脂の20%、シリコーン油との混合性の高いトルエンでも16.4%を占めていた(Table 2)。

試料として用いたシリコーン樹脂に含まれる二酸化ケイ素はシリコーン樹脂の8%前後であることから、二倍以上の質量が秤量されている。そこで溶媒抽出-乾燥後の残渣物の純度を確認するために、トルエン抽出-乾燥後の残渣物について赤外吸収スペクトルを測定したところ、シリコーン油の残存が示唆されるピークが検出された(Fig. 1A)。

Table 1 Refractive index and kinetic viscosity of intact and extracted silicone oil

A. Refractive index (n_D^{25})

	Lot A	Lot B	Lot C
Intact silicone oil	1.4035	1.4035	1.4035
Extracted silicone oil	1.4035	1.4034	1.4035

B. Kinetic viscosity (mm^2/s)

	Lot A	Lot B	Lot C
Intact silicone oil	992	995	1010
Extracted silicone oil	993	1030	1050

Table 2 Silicon dioxide level in silicone resin calculated from the residual weight after processing (%)

	Silicon dioxide level(%)	
Hexane-extracted residue	20.4 ± 0.2	(n = 4)
Toluene-extracted residue	16.4	(n = 2)
Residue of thermal decomposition	8.4	(n = 2)

シリコン油は粘性に富んでいることから、微細な二酸化ケイ素の表面に高い親和性で付着している状態が想定された。そこで我々は、シリコン油の熱分解を試みた。全自動開閉式管状炉を用いて窒素気流下で熱転位を誘導したところ、498°Cで50%の飛散が確認され、570°C付近ではほぼ完全に飛散した (data not shown)。その後、回収した残渣の質量を測定したところ、二酸化ケイ素の配合量とほぼ一致した (Table 2)。さらに赤外吸収スペクトルを測定したところ、二酸化ケイ素に特異的なピークのみ検出され、シリコン油の除去が確認された (Fig. 1B)。

しかしながら、熱分解に用いた全自動開閉式管状炉は特殊な用途に用いられる機器であり、汎用されていないため、規格試験法として採用するには適切ではないと考えられた。そこで我々はヘキサンで振とうする過程に、シリコン油を分解し、更に有機溶媒にも溶解する界面活性剤としてDBSを加え、二酸化ケイ素の分離を試みた。分離効率を検討するために1, 2, 3, 5および8時間以上の5点を振とう時間に設定し、2ロットについて、洗浄と乾燥の過程を経た後、それぞれの乾燥物の質量を測定した (Table 3)。その結果、5時間以上の振とうでは、全自動開閉式管状炉を用いた熱分解での結果と同様の値が得られた。また、5時間の振とうにより得られた二酸化ケイ素について、赤外吸収スペクトルを測定したところ、シリコン油由来のピークは消失し、熱分解により得た二酸化ケイ素と同様のスペクトルを示した (Fig.

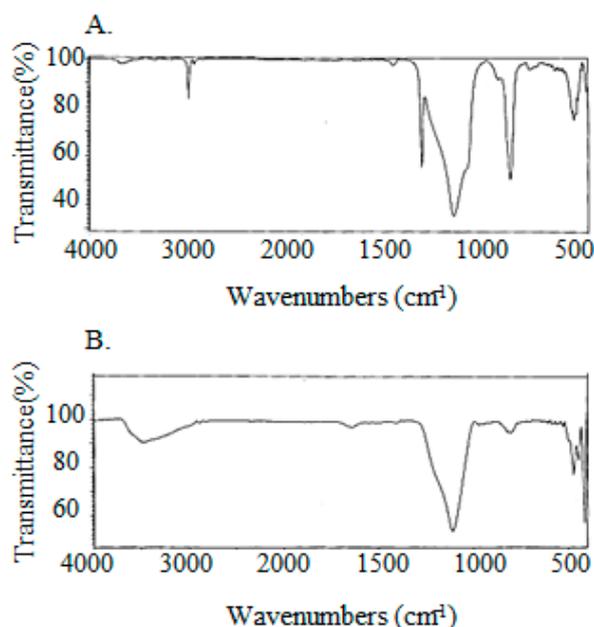


Fig. 1 IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin A: residue of the hexane-extracted silicon resin, B: residue from thermal decomposition by using an electric furnace

Table 3 Time-course analysis of silicon dioxide level in silicone resin calculated from the residual weight after processing

	Product ^{a)}	
	Lot A	Lot B
Shaking time		
1 h	9.0%	9.1%
2 h	8.8%	8.9%
3 h	8.7%	8.6%
5 h	8.3%	8.2%
>8 h	8.1%	8.3%

a) Ratio of silicon dioxide: 8.0%

2). この結果により、界面活性剤をヘキサンに加えることで汎用機器を用いて二酸化ケイ素を分離することが可能であることが確認された。

3.3 終わりに

我々は食品添加物公定書のシリコン樹脂の純度試験に関して、四塩化炭素を使用しない新たな規格法を確立した。本法は安全性が高い試験法であることから規格試験法としても適切であると考えられた。

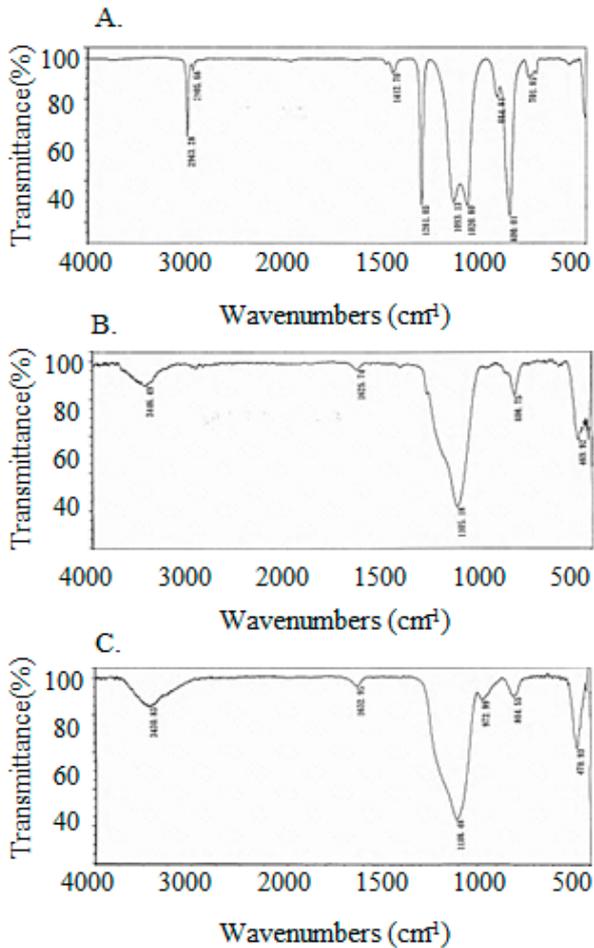


Fig. 2 IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin
 A: silicone resin, B: residue obtained after the separation by using 10% *n*-dodecylbenzenesulfonic acid in hexane, and C: intact silicon dioxide

引用文献

- 1) 発衛第216号, 食品衛生法施行規則等の一部改正について (昭和31年5月30日), 厚生省 (1956)
- 2) 第8版 食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, D964-D969 (2007)
- 3) 有機溶剤中毒予防規則 (昭和47年9月30日労働省令第36号), <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47F04101000036.html>
- 4) 第8版 食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, B59-B62 (2007)
- 5) JIS K 2283: 2000 原油及び石油製品-動粘度試験方法及び粘度指数算出方法

国立医薬品食品衛生研究所における基盤ネットワークの更新

瀬川勝智[#], 中野達也, 斎藤嘉朗

Renewal of NIHS computer network system

Katsunori Segawa[#], Tatsuya Nakano and Yoshiro Saito

Updated version of National Institute of Health Sciences Computer Network System (NIHS-NET) is described. In order to reduce its electric power consumption, the main server system was newly built using the virtual machine technology. The service that each machine provided in the previous network system should be maintained as much as possible. Thus, the individual server was constructed for each service, because a virtual server often show decrement in its performance as compared with a physical server. As a result, though the number of virtual servers was increased and the network communication became complicated among the servers, the conventional service was able to be maintained, and security level was able to be rather improved, along with saving electrical powers. The updated NIHS-NET bears multiple security countermeasures. To maximal use of these measures, awareness for the network security by all users is expected.

Keywords: NIHS-NET, main server system, virtual machine, network system, security countermeasures

はじめに

平成7年に始まった国立医薬品食品衛生研究所（以下国立衛研）における研究情報基盤環境整備は、平成23年に第6期の整備が行なわれた（第1期から第4期の整備については、参考文献¹⁻⁴⁾を参照）。平成19年に行った第5期の整備では、第4期で導入した研究情報ネットワークのサーバ機器とデータベース関連機器を一括して刷新し、利用しているサービス内容は極力変更しなかった。今回の「国立衛研における基盤ネットワークNIHS-NET (NIHS-Computer Network System)」更新では、政府方針として地球環境に配慮したグリーンITに対応することが強く求められたことから、これまでのサーバ構築手法を見直すこととした。このため今回の第6期整備（平成23

年10月）では、平成19年10月に納入した研究情報ネットワークのサーバ機器を、省電力なシステムにした。一方、データベース関連機器は予算上の問題から、一部を除き更新できなかった。また必要と思われるサービス内容は、システム更新後も提供を継続している。

NIHS-NETは所内の情報を共有する場だけでなく、所外から有益な情報を収集したり、所外への情報発信の場でもあるため、その出入口においては安全性を考慮したシステムの構築が重要となる。このような点を踏まえ、第6期整備後のNIHS-NETの状況について記述する。

1. NIHS-NETの基幹システム

今回の構築では、前述のようにグリーンIT推進の関係から省電力かつ高性能なシステムが望まれたため、ここ数年の急速な技術革新により、基幹システムへの導入実績も着実に増えている。「仮想化技術」を有するシステムの導入を行うことにした。仮想化技術は様々なサービスを提供していたサーバを仮想化し、高性能サーバ上で稼働させる技術である。これまで専用機器で行っていたサービスについてもできる限り仮想化して構築すること

[#] To whom correspondence should be addressed:

Katsunori Segawa; 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. 375; Fax: +81-3-3700-9788; E-mail: k-segawa@nihs.go.jp

にした。

まず、システム構築の基盤となる高性能サーバは、提供するサービスの増加や冗長性を考慮して3台とし、さらに当該高性能サーバの管理用としてサーバ1台を加え、計4台で構成した。その上で稼働させる仮想サーバは、これまで提供してきたサービスを精査し決定した。また、仮想サーバとして稼働する場合、従来の物理サーバと比較して性能の低下が予測されたため、各サービスを提供しているサーバの機能をできる限り分割し、1台のサーバにかかる負荷を分散し、性能低下を極力抑えた。稼働している仮想サーバは、外部DNS (Domain Name System) サーバ、内部DNSサーバ、DHCP (Dynamic Host Configuration Protocol) サーバ、Proxyサーバ、外部Webサーバ、内部Webサーバ、認証サーバ、アンチウイルス対策サーバ、図書管理サーバ等である。特に旧システムのメールサーバは、外部および内部メールサーバの2台で構成していたが、旧システムでメールの大量送受信の際に発生したサーバの性能低下によるトラブルや、仮想サーバへの移行によるサーバの性能低下を考慮し、メールサーバの機能をできるかぎり分割し、個々の機能ごとにサーバ (外部メール中継サーバ、内部メール中継サーバ、メールプールサーバ、メール送信サーバ、メーリングリストサーバ、迷惑メール隔離サーバ、Webメールサーバ) を構築した。さらに、旧システムでは専用機器を導入していたウイルスゲートウェイや、SSL-VPN (Secure Sockets Layer - Virtual Private Network) についても仮想専用機器として導入した。結果として、今回構築した仮想サーバは、管理運用に使用しているものも含め、23台となった。

仮想サーバによる構築に努めたが、FW (Fire Wall) / IPS (Intrusion Prevention System) については構築段階において、今回の更新で必要とする機能を有する仮想サーバが販売されていなかったため、専用機器を導入した。ディスクは、共有ストレージで構築している。データのバックアップは定期的に専用の回線経由で行っているため、所内LAN (Local Area Network) には影響を与えない。また、データベース関連機器の中で利用者が多いB0プラスプリンタについては、引き続き導入した。

2. ネットワーク接続環境

2.1 所外ネットワーク接続環境

国立衛研大阪支所は、平成17年に独立行政法人医薬基盤研究所 (以下基盤研) へ移行したため、国立衛研の研究情報ネットワークへ接続されているのは、用賀本所のみになった。国立衛研から外部への接続は、専用回線を用い学術情報ネットワーク (SINET) を経てインターネットに接続されている。接続スピードは100Mbpsのまま

となっている。現在のネットワーク帯域の使用状況は、通常20%以下のため現時点では増速は予定されていない。しかし、取り扱うデータ量が増しネットワーク上を流れる通信量は増加することが予想されるため、今後は、通信回線の増速を検討する必要に迫られる可能性がある。今回のシステム更新では、インターネット接続のルータを更新した。

2.2 所内ネットワーク接続環境

NIHS-NETのサーバ室と、各棟に設置したスイッチは光ケーブルで、また各棟の各階間、および各階のスイッチから各居室間はLANケーブルで接続されている (一部設置されていないところがある)。今回、各棟のスイッチも更新し、所内LANは基幹システム内および各棟各階の各居室まで1Gbpsに対応した。従って、1Gbpsに対応したパーツ・機器を接続することにより、所内間では高速の通信が可能となっている。

2.3 VPN接続環境

所外から所内LANにアクセスするための環境も整っている。所外からパソコンをインターネット経由でSSL-VPN仮想専用機器に接続し、許可されれば接続が可能となる。VPN接続するには、アカウントの登録が必要である。

3. 所内LAN環境

NIHS-NET基幹サーバのIPアドレスを一部変更した。旧システムまではほとんどの基幹サーバにグローバルIPを割り当ててきた。しかし、外部に周知する必要がないサーバは、ローカルIPアドレスに変更した。内部セグメントや内部アドレス体系の変更は行わなかった (管理用に使うセグメント等の新設は行った)。以前導入したMAC (Media Access Control) アドレス認証は現在も有効になっており、MACアドレスが登録されていないネットワーク機器は接続できない。

セキュリティ対策として、アンチウイルス対策サーバを導入している。旧システムではWindows機器のみが対象だったがMacintoshにも対応できるようになり、このサーバから提供されたアンチウイルスソフトをインストールした端末に関しては、セキュリティ対策状況を常に管理している。また、ウイルスゲートウェイを設置し、メールの送信やWeb閲覧の際に使っているプロトコルについてセキュリティ検査を行っている。これらのサーバや専用機器から緊急性のあるトラブル報告があった時は、迅速に対応することになっている。

考 察

サーバを仮想化してシステムを構築したため、物理サーバ数が激減し、かなりの節電効果（旧システムと比較し約40%削減）が得られた。これまでサーバ室では、2台のエアコンをフル稼働していたが、システム更新後は1台でまかなえるようになった。一方で、仮想サーバ数はかなり増加したため、各サーバの管理および機能分割したサーバ内の通信経路が複雑になった。そのため、管理すべき箇所が増えて、トラブルの発生場所の特定も難しくなっている。今回の整備では管理機器の充実も図り、迅速な対応を行える体制を整えている。

NIHS-NETのセキュリティ対策は、以前にもまして重要である。まずは、MACアドレスを登録制にしている、必要でない機器は所内LANに接続させないようにし、不要な通信を排除している。現在も認証サーバに接続できなかった機器のMACアドレスの情報があがることがある。所内LANに接続した端末機器（パソコン等）には、使用しているOSやソフトの最新のセキュリティパッチを適用するよう、注意喚起を行っている。またアンチウイルス対策サーバが提供しているウイルス対策ソフトをインストールした端末機器の場合には、パターンアップを最新にして、定期的にウイルススキャンを行うことになっている。しかし、各パソコンにウイルス対策ソフトのインストールが行われていなければ、アンチウイルス対策サーバでの監視はできない。このため、ウイルス対策ソフトのインストールを所内に徹底し、ウイルス感染状況を集中的に管理できる体制作りを進めている（現行の情報セキュリティポリシー上、アンチウイルス対策サーバが提供しているウイルス対策ソフトを、必ず使用しなければならないというわけではない。他のウイルス対策ソフトを使用しても、同様の対策をとっていれば良いことになっている。しかし、管理対象にならないので、各種トラブル発生時には、利用者自身で対処することになるので、今後の検討課題である。).

所外へのアクセスは、proxyサーバやウイルスゲートウェイを経由している。ウイルスゲートウェイを経由するときにウイルス等のチェックを行い、また外部への不正なサイトへのアクセスを遮断している。そこで利用している不正サイト情報は、刻々と変化するため更新作業を速やかに行い、できる限り最新の状態を保つようにしている。

最近では、外部からの不正アクセスがセキュリティ上の脅威として挙げられることが多くなった。不正アクセス対策については、NIHS-NETのFWで許可された通信やポートのみを所内LANに通し、IPSで不正アクセス元からの通信を遮断している。不正なアクセスやパケット等の発生源を調査（発信元を詐称したり、通信経路を複

雑にした場合には調査は困難だが）することが可能となった。さらに、FW/IPSシステムによる監視をすり抜けたものについては、ウイルスゲートウェイで遮断している。不要な通信をできる限り遮断することで所内LANの帯域が確保され、利用者が効率的に使えるよう対処していくことが重要である。

このように、NIHS-NETのセキュリティ対策は多段階になっている。どれか選択して行うのではなく、それらを組合せて実行することにより、高度なセキュリティ対策がとれるのである。これらの監視はヘルプデスクで行っている。

さらに、毎年NIHS-NETの基幹システムについてネットワーク監査を実施して、セキュリティホールを定期的に見つけ速やかに対処して、セキュリティホールの解消に努めている。

今回の更新したNIHS-NETは、サーバ数が増加しネットワーク通信経路が複雑になったが、従来のサービス内容を維持し、さらにセキュリティが向上し省電力なネットワークシステムとして構築することができた。ただ、ネットワーク技術は刷新が早く、放置すればセキュリティホールを生む。NIHS-NETに最新の様々な技術を投入する必要がある時には、十分に検討しさらなるセキュリティ向上に繋げていきたい。

謝 辞

NIHS-NETの運用、維持および更新には所内の多くの方々にご協力いただいている。またNIHS-NETの保守、維持および障害時の対応にはヘルプデスク（日立電線ネットワークス株式会社）の協力を得ており、ここに深く感謝する。

引用文献

- 1) Nakata, K., Nakano, T. and Kaminuma, T.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **114**, 53-61 (1996)
- 2) Nakata, K., Nakano, T., Takai, T. and Kaminuma, T.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **116**, 92-100 (1998)
- 3) Nakata, K., Nakano, T., Takai, T., Komine, K. and Kaminuma, T.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **118**, 107-116 (2000)
- 4) Segawa, K., Nakano, T., Hayashi, Y. and Nakata, K.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **122**, 34-36 (2004)

分化・増殖・情報伝達に關与する因子並びに分子の安全性・生体影響評価に 關する研究 (平成21～23年度)

Evaluation of safety and functional effect of factors or molecules which are concerning development, differentiation and signal transduction

世話人 栗原正明

I. 事業目的

生命科学の急速な進歩により、分化や増殖といった生命の根幹に關わる問題が解明されつつある。一方で、国民の健康や安全・安心な社会に対する希望は強く、がんに対する画期的新薬、生活習慣病（メタボリックシンドローム）の克服や再生医療に關する医薬品開発が期待されているところである。そのためには最新の科学の進歩の成果を一般市民の生活に還元する必要がある、分化・増殖のプロセスで機能する情報伝達系に作用する新たな分子の開発や、情報伝達系の分子メカニズムの解明が一層求められているところである。一方、現代工業社会は実に多様な化合物を生み出しており、これらの化合物の中には、予期せず分化・増殖のプロセスに作用しヒトに影響を与える危険がある物質も存在しうる。一旦この種の化学物質が環境に放出されると、健康影響を被る対象は極めて多数に及ぶ。化学物質の事前の安全性評価が極めて大切である。本研究においては、分化・増殖やその情報伝達プロセスに關与する因子及び分子に着目し、その機能を検討することにより、発生・増殖のメカニズムを解明するとともに、新規開発される医薬品の評価、あるいは化学物質の安全性の確立に資することを目的とする。

II. 事業概要

分化・増殖のプロセスで作用する分子あるいはそれらのプロセスに關与する情報伝達系に作用する因子及び分子（医薬品・医薬品候補化合物・化学物質）の作用メカニズムを解析する。同時に生体・細胞側の標的の特性を解析することにより、分化・増殖に機能する医薬品・化学物質の評価手法を開発する。事業は所内10部（遺伝子細胞医薬部、生活衛生化学部、代謝生化学部、病理部、薬理部、有機化学部、機能生化学部、変異遺伝部、医療機器部、総合評価研究室）が分担して遂行した。

なお、動物実験は動物実験指針等を遵守し、動物福祉・愛護の精神に基づいて実施した。また、ヒト由来の生体試料を用いる場合は、試料提供者に一切の不利益、危険性が伴わないように配慮し、人権擁護を含めたイン

フォームドコンセントのもとに採取された試料を使用するとともに、研究目的を含め、研究内容の倫理的、科学的妥当性について適切な倫理委員会等による審査・承認を得た上で研究を実施した。

III. 分担研究

(1) 白血球細胞の分化・増殖に係る分子の研究

遺伝子細胞医薬部 押澤 正, 鈴木和博

1-1 研究要旨：カルシウム結合タンパク質S100A8が、前骨髄性白血病細胞株HL-60の増殖抑制に關与することを明らかにした。

1-2 研究目的：HL-60を好中球様細胞へ分化誘導する系を用いて、HL-60細胞の分化・増殖に關与するタンパク質を探索する。

1-3 研究方法：HL-60細胞にDMSOを添加して好中球様細胞へ分化誘導し、添加2日目に抗体標識磁気ビーズを用いてトランスフェリン受容体 (Tfr-R) 陽性 (増殖型)、陰性細胞 (分化型) を分離し、発現タンパク質を二次元電気泳動法で解析した。

1-4 研究成果：11kのタンパク質は、Tfr-R陰性細胞で陽性細胞よりも強く発現していて、分化誘導後2日以降発現量が急激に増えていた。この11kタンパク質は、質量分析等を用いて分析した結果、カルシウム結合タンパク質S100A8であることが明らかになった。HL-60細胞の分化・増殖能に対するS100A8の寄与を調べるため、siRNAによるS100A8の発現抑制を行ったところ、発現抑制されたHL-60細胞では、その細胞増殖が促進され、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) インヒビター p21^{Cip1}の発現が低下していた。Tfr-R陽性、陰性細胞の比較でも、増殖型でS100A8発現量の少ないTfr-R陽性細胞では、Tfr-R陰性細胞と比較してp21^{Cip1}の発現量が少なかった。

また、HL-60とその亜株でHL-60よりも高い増殖性を示すHL-60RGとで発現タンパク質を二次元電気泳動法により分離して比較解析を行ったところ、カルシウム結合タンパク質S100A8は、増殖性の低い株で発現が高くなっていた。

1-5 考察：分化誘導に伴って発現が増えるカルシウム結合タンパク質S100A8は、CDKインヒビター p21^{Cip1}の発現を介してHL-60細胞の増殖抑制に關与していることが

示唆された。

(2) 発痛に関する神経細胞イオンチャネルに対する環境化学物質の影響

生活衛生化学部 神野透人, 香川(田中)聡子,
西村哲治, 大河原 晋

2-1 研究要旨: 神経細胞に発現する侵害受容イオンチャネルTransient Receptor Potential (TRP) チャネルを標的として疼痛や神経原性炎症を惹起する室内環境化学物質を明らかにする目的で, TRPV1及びTRPA1安定発現細胞株を用いてHigh-throughputスクリーニングを実施した。

2-2 研究目的: 室内環境中の化学物質が病因あるいは増悪因子となる疾病として, シックハウス症候群, 化学物質過敏症, 喘息, 慢性閉塞性肺疾患などが知られている。それらの発症機序は十分に解明されているわけではないが, 末梢神経の侵害受容イオンチャネルTRPV1やTRPA1を介する気道刺激が重要な役割を担うことが明らかにされつつある。そこで, 本研究ではTRPチャネルを活性化する室内環境化学物質のスクリーニングを実施し, 化学構造との関連性について考察を行った。

2-3 研究方法: ヒト後根神経節cDNAからクローニングしたTRPV1またはTRPA1を安定的に発現するFlp-in 293細胞株(それぞれHEK293/TRPV1, HEK293/TRPA1)を樹立した。リガンド刺激による細胞内Ca²⁺濃度の増加を指標としてTRPチャネルの活性化を評価した。Ca²⁺濃度の測定にはFLIPR Calcium 4 Assay Kitを用い, 蛍光強度の経時変化をFlexStationで記録した。

2-4 研究成果: 室内環境においてもアロマセラピーなどの目的で利用されることの多い精油に着目し, 31種のケモタイプ精油によるTRPV1チャネルの活性化について検討を行った。その結果, Thyme Geraniol, Tolu Balsam, Palmarosa及びRoseの4種の精油でTRPV1活性化が認められ, EC50値で比較するとRose ($1 \times 10^{-3}\%$) < Palmarosa ($2 \times 10^{-3}\%$) < Thyme Geraniol ($3 \times 10^{-3}\%$) < Tolu Balsam ($5 \times 10^{-3}\%$) の順であった。これらの精油の主要な構成成分では, Citronellol及びGeraniol, 次いで程度は弱いもののBenzyl cinnamateにもTRPV1活性化能が認められた。

次に, 日本産の植物を起原とするいわゆる和精油13種についてTRPA1活性化能を評価した結果, 薄荷精油の活性化能が最も高く (EC50, $6 \times 10^{-4}\%$), ヒバ, ヒノキ, 紫蘇, 杉(木部)及び柚子(压榨法)由来の和精油にも濃度依存的なTRPA1イオンチャネルの活性化がみられた。水道水中の消毒副生成物, 特に揮発性の高い化合物は室内空気中でも頻りに検出されることから, 主要な消毒副生成物についてTRPチャネル活性化能を検討した。

BromoformなどによるTRPV1活性化は高い濃度範囲 (> 100 μ M) のみで観察されたのに対し, 1,3-Dichloro-2-

propanoneなどのハロケトン類は比較的低濃度でもTRPA1を活性化することが明らかとなった (EC50 10-20 μ M)。

2-5 考察: 本研究により室内空気中からも検出されるテルペン類や消毒副生成物など, 多様な化学物質が侵害受容イオンチャネルを活性化することが明らかとなった。TRPA1はCysteine残基が共有結合修飾されることによっても活性化することが報告されており, SH基との高い反応性が予想されるハロケトン類の場合も同様な活性化機構によるものと考えられる。今後, TRPチャネルという作用点を共有する一群の化学物質の複合的な影響を明らかにすることによって, 室内環境に起因する様々な疾病においてTRPチャネルが関与する可能性を明確にできるものと考えられる。

(3) 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

代謝生化学部 安達玲子, 中村 厚, 手島玲子

3-1 研究要旨: 食品素材の1種であるプロポリスの成分が, 骨芽細胞分化促進・破骨細胞分化阻害作用を有することを明らかにし, プロポリスが骨粗鬆症に対する予防・治療効果を有する可能性を示した。

3-2 研究目的: 骨においてはその強度と形態を保つため, 常に骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収が起きており, このバランスが崩れ骨吸収過多になった場合は骨粗鬆症等の疾患につながる。本研究ではプロポリス(ミツバチが植物の新芽等から滲出物を集め自身のロウを加えて固形化したもの)を取り上げ, *in vitro*における骨芽細胞及び破骨細胞に対する効果について検討した。

3-3 研究方法: プロポリス5種の水抽出物, エタノール抽出物, 及び10種類のプロポリス含有成分精製品を検討対象とした。マウス由来骨芽細胞様細胞株であるMC3T3-E1細胞の骨芽細胞への分化誘導系, 及びマウス由来マクロファージ様細胞株であるRAW264.7細胞の破骨細胞への分化誘導系に上記のプロポリス検体を共存させ, 細胞分化に対する影響を検討した。

3-4 研究成果: プロポリスのエタノール抽出物, 及び精製成分2種が骨芽細胞分化促進作用を有することを示した。この時, 骨芽細胞分化に重要なBMPシグナル経路だけでなく, 発生時に重要な役割を果たすことが知られているWntシグナル経路の因子の発現も変化するという興味深い結果が得られた。一方, エタノール抽出物, 水抽出物, 及び4種の精製成分が破骨細胞分化抑制作用を有することを示した。

3-5 考察: 本研究では食品素材の1種であるプロポリスに着目し, プロポリス成分が骨代謝系に対して骨芽細胞

分化促進・破骨細胞分化阻害作用を有することを明らかにした。この結果から、プロポリスが骨粗鬆症に対する予防・治療効果を有する可能性が示唆された。

(4) 臭素化難燃剤decabromodiphenyl etherのラット乳幼児期投与による甲状腺発がん感受性の検討

病理部 小川久美子, 曹 永晩, 高見成昭¹⁾
安全性生物試験研究センター長 西川秋佳¹⁾
21年度まで, 現(財)食品農医薬品安全性
評価センター

4-1 研究要旨: *N*-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN) 誘発ラット甲状腺発がんにおける臭素化難燃剤である decabromodiphenyl ether (DBDE) の乳幼児期暴露の影響を検討した結果, 雌のDBDE 100 ppm以上混餌投与群において甲状腺濾胞腺癌の発生頻度が有意に減少した。本実験条件下における甲状腺発がん感受性低下の機序には, 複数の甲状腺関連ホルモンおよび肝薬物代謝酵素の変動が複雑に関与しており, 生体での制御機構についてさらなる理解が必要と考えられた。

4-2 研究目的: ラットへの30日間反復投与による甲状腺濾胞上皮過形成と, マウス甲状腺での発がん性が報告されているDBDEの乳幼児期暴露によるラットDHPN誘発甲状腺発がんに対する影響を検討した。

4-3 研究方法: 妊娠F344ラットが仔ラットを出産した直後から, DBDEの0, 10, 100, 2500または25000 ppm混餌食を自由摂取させ, 3週での離乳までは経ミルク的に, さらに離乳後2週間は仔の直接の摂餌によって摂取させ, 1週間の休薬後, DHPNの飲料水投与と, 雌にはさらに乳腺を標的臓器とした7,12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) の強制経口投与を行い, 雄は40週目, 雌は46週目にて屠殺剖検し, 甲状腺を中心に検索した。また, 同様に妊娠F344ラットが仔ラットを出産した直後から3週での離乳を経て6週目まで25000 ppmのDBDEを混餌投与し, 6週後とさらに1週間の休薬後に屠殺剖検し, 血清中のホルモン濃度や肝臓の各種薬物代謝酵素のmRNA発現をreal-time RT-PCRで検討した。

4-4 研究成果: 甲状腺の濾胞腺癌の発生率は雄では減少傾向を, 雌では100 ppm以上の群で有意な減少を示した。また, 薬物代謝酵素のmRNAについては, CYP1A1/2, CYP1B1およびUGT2B1は雌雄ともDBDE投与直後のみならず休薬1週後も有意な発現増加を示し, CYP2B1/2およびCYP3A1/2は雌雄ともDBDE投与直後は有意な発現増加がみられたが, 休薬1週間には雄ではほぼコントロールレベルに戻り, 雌ではDBDE非投与対照群に比べ有意な増加が残ったものの, 休薬前からの減少はCYP1A1/2, CYP1B1およびUGT2B1に比べ高度であった。

4-5 考察: 難燃剤の成分であるDBDEは, ラットの甲状腺腫大を誘発することが知られているが, 乳幼児期暴露モデルにおいてDHPNによるラット甲状腺発がんは促進しなかった。その機序として, DBDEにより, 肝臓からのUGT2B誘導によるT3の排泄促進とそれに続くT4からT3への変換促進を一因として血清TSHの増加が起こったものの, 肝臓ではCYP2B/3Aが第I相酵素としてDHPNの活性化を促す一方で, 休薬後も発現が高く残るUGT2BはDHPNの抱合および排泄の促進にも作用した結果, 総合的には甲状腺癌発生が抑制されたと考えられた。

(5) 間葉系幹細胞の脂肪分化を規定する因子の解明

薬理部 諫田泰成

5-1 研究要旨: ラット骨髄由来間葉系幹細胞を用いて活性酸素関連化合物の影響を検討した結果, 抗酸化剤である*N*-アセチルシステイン (NAC) が脂肪分化を抑制することを見出した。NACはヒト間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化も抑制したことから, 脂肪分化の過程に活性酸素が関与していることを明らかにした。

5-2 研究目的: 脂肪分化に細胞内活性酸素を介する伝達経路が関与するという仮説をラット及びヒトの間葉系幹細胞を用いて検証する。

5-3 研究方法: ラット大腿骨から間葉系幹細胞を単離培養し, 脂肪分化に対する活性酸素関連化合物の影響を検討した。脂肪分化はオイルレッド染色により解析した。活性酸素の産生は, 蛍光プローブH₂DCFにより解析した。また, ヒト間葉系幹細胞においてもラットと同様の情報伝達経路が関与するのかが検討した。

5-4 研究成果: ラット骨髄由来間葉系幹細胞の脂肪分化は, 抗酸化剤NACの処理によりほぼ完全に抑制された。脂肪分化に伴ってH₂DCFの蛍光強度の増加が認められNAC処理により抑制されたことから, 分化に伴い細胞内に活性酸素が産生されることを確認した。次に, NACの作用を確認するために, 活性酸素分解酵素であるペルオキシレドキシニンIIの影響を検討した。ラット間葉系幹細胞にペルオキシレドキシニンIIを過剰発現させたところ, 脂肪分化は抑制されたが, 細胞増殖には影響を与えなかった。さらに, NACはヒト間葉系幹細胞の脂肪分化に対しても抑制作用を示した。

5-5 考察: 間葉系幹細胞において, 分化誘導に伴って産生される活性酸素が脂肪分化を制御していることが示唆された。また, 活性酸素は分化に関与するが増殖には関係しなかったことから, 活性酸素は増殖・分化のスイッチの機能を果たしている可能性が考えられる。以上の結果から, 活性酸素は新たな肥満治療薬の標的分子となりうると思われる。

6) 細胞の分化に関わる核内受容体リガンドの創製

有機化学部 栗原正明

6-1 研究要旨：活性型ビタミンD₃は、ビタミンD受容体（VDR）と特異的に結合し標的遺伝子群を転写レベルで制御しており、その生理活性は、細胞の分化誘導作用をはじめカルシウム調節、免疫調節作用など多岐にわたる。よってビタミンD₃誘導体などのセコステロイド型VDRリガンドは、抗ガン剤、骨粗鬆症、免疫調節薬などの医薬品開発のターゲット分子となっている。セコステロイド骨格を持たないノンセコステロイド型の新規なリガンドYR335の開発に成功した。YR335は活性型ビタミンD₃と同程度の強力な転写活性を有していた。また、ratVDRリガンド結合ドメイン（VDR-LBD）との共結晶X線構造解析に成功し、リガンドと受容体の結合様式を明らかにした。

6-2 研究目的：セコステロイド骨格を持たないノンセコステロイド型の新規なリガンドを創製することを目的とした。

6-3 研究方法：VDRの6つのアミノ酸残基と水素結合を形成するように、コンピュータシミュレーションを用いてリガンドの分子設計を行った。デザインした数種のリガンドを合成し、活性型ビタミンD₃依存遺伝子（ヒトオステオカルシン、骨芽細胞）の転写活性を評価した。さらにratVDRリガンド結合ドメイン（VDR-LBD）との共結晶X線構造解析を行った。

6-4 研究成果：新規なノンセコステロイド型リガンドYR335の開発に成功した。YR335は活性型ビタミンD₃と同程度の強力なアゴニスト活性を有していた。また、ratVDRリガンド結合ドメイン（VDR-LBD）との共結晶X線構造解析に成功した。

6-5 考察：以前開発したYR301のVDRとの共結晶X線構造解析から、強い転写活性を有しているにも関わらず、2つのアミノ酸残基（Tyr143, Ser278）と水素結合していなかったが、YR335は活性型ビタミンD₃と同様に、6つのアミノ酸残基と水素結合していることが明らかとなった。コンピュータシミュレーションでデザインしたように、6つのアミノ酸残基と水素結合していたことより、コンピュータシミュレーションの有用性が証明できた。

7) 細胞死ならびに細胞分化の情報伝達に作用する因子に関する研究

機能生化学部 内藤幹彦, 最上（西巻）知子

7-1 研究要旨：細胞死増強作用を示すメチルベスタチン（MeBS）は細胞死阻害タンパク質cIAP1を特異的に減少させ、TNF α 刺激による細胞死誘導においてRIP1のユビキチン化を抑制する事により細胞死情報伝達を制御する事を明らかにした。またAMPキナーゼ（AMPK）活性

化剤が転写制御因子HNF4 α の発現を介して肝特異的遺伝子の発現を低下することを見出した。

7-2 研究目的：①アミノペプチダーゼ阻害活性と免疫増強作用を持つベスタチンは白血病の治療に使用されているが、その誘導体メチルベスタチン（MeBS）は細胞死増強作用を示す。本研究では細胞死の情報伝達におけるベスタチン及びMeBSの作用を明らかにする事を目的とした。②転写制御因子HNF4 α は肝実質細胞の分化に決定的な役割を持つことが知られる。本研究では、HNF4 α 発現への影響を介して肝特異的遺伝子発現を制御する化合物を探索した。

7-3 研究方法：①ヒト白血病細胞U937及びヒト繊維肉腫細胞HT1080をTNF α で処理し、アポトーシスの誘導、Death Inducing Signaling Complex（DISC）形成、カスパーゼ活性化等に及ぼすベスタチン及びMeBSの作用を解析した。②肝がん由来細胞HepG2（ヒト）およびMcARH777（ラット）を各種化合物で処理し、HNF4 α ならびに肝特異的遺伝子の発現への影響を解析した。

7-4 研究成果：①U937細胞はTNF α 処理により細胞死を起こすが、MeBSを同時に処理すると細胞死が著しく増強された。一方ベスタチンの細胞死増強作用はMeBSの作用に比べ非常に弱かった。同様の細胞死増強作用はHT1080細胞においても観察され、MeBSが多数のがん細胞においてTNF α による細胞死情報伝達系に作用している事が示唆された。細胞死情報伝達に関与する各種タンパク質の発現を調べた結果、MeBS処理により細胞死阻害タンパク質のcIAP1が特異的に減少している事がわかった。タンパク質合成阻害剤シクロヘキシミドはMeBSと同様に細胞死を増強したが、FLIP-Lの発現量を低下させMeBSとはその作用機序が異なることが示唆された。

TNF受容体にはcIAP1, RIP1が結合しており、cIAP1はRIP1をユビキチン化することが知られている。そこでTNF α 誘導細胞死の情報伝達におけるRIP1の機能を調べるために、siRNA処理によりRIP1発現量を低下させた細胞をTNF α 及びMeBSで処理すると、MeBSによる細胞死増強は強く抑制された。次にRIP1のDISCとの結合及びユビキチン化を検討した結果、RIP1はTNF α 処理5分後にTNF受容体と結合すること、このRIP1は高度にマルチユビキチン化されていること、TNF α 処理2時間後にはRIP1の結合及びユビキチン化はほぼ元のレベルに戻ることがわかった。MeBS処理によりcIAP1を減少させると、RIP1のTNF受容体への結合及びRIP1ユビキチン化は強く抑制された。一方カスパーゼ8と結合したRIP1はTNF α 処理2時間後に認められるようになったが、このRIP1は全くユビキチン化を受けておらず、MeBSによりcIAP1を減少させた細胞ではカスパーゼ8と結合したRIP1が増加していた。

②肝由来細胞のHNF4 α 発現への各種化合物の影響を調べ、5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR) にHNF4 α タンパクの低下作用を見出した。AICARはAMPKの活性化剤として知られる。McARH7777細胞においてAICARはHNF4 α のSerine 304のリン酸化を亢進し、HNF4 α タンパクの分解を増加していた。またHNF4 α の低下に伴い、肝に特徴的な遺伝子であるアポBならびにアポA-Iのタンパク発現量、microsome triglyceride transfer protein (MTP) のmRNA発現量が低下した。これら3つの遺伝子発現は、siRNA処理によりHNF4 α 発現量を低下させた場合にも抑制された。

7-5 考察：①TNF α がTNF受容体に結合すると、数分後にはRIP1、cIAP1を含む多くのタンパク質がTNF受容体に結合しDISCを形成する。このDISCにおいてRIP1はcIAP1により一過性にユビキチン化され、カスパーゼ活性化を抑制すると考えられる。ユビキチン化を受けないRIP1はその後カスパーゼ8と結合し、その活性化を促進すると推測される。従ってMeBSの細胞死情報伝達における作用は、cIAP1を減少させRIP1を介してカスパーゼ活性化を制御することによると考えられた。

②HNF4 α は若年発症成人型糖尿病1の原因遺伝子であるとともに、肝細胞の分化や肝特異的遺伝子発現の維持に決定的な役割を持つ。本研究ではHNF4 α 発現を低下する化合物としてAICARを同定するとともに、肝細胞において、細胞内エネルギー低下センサーであるAMPKがHNF4 α のリン酸化とタンパク分解を介して標的遺伝子の発現を低下することを示した。このことから、エネルギー代謝とリポタンパク代謝がHNF4 α を介して関連する可能性が示された。

(8) 情報伝達阻害化学物質の遺伝毒性評価

変異遺伝部 本間正充

8-1 研究要旨：Bcr-Ablチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、慢性骨髄性白血病に効果があるイマチニブのDNA損傷性、染色体異常誘発性、突然変異誘発性を、ヒトリンパ芽球細胞を用いて検討した。いずれにおいても有意な陽性反応は観察されなかったことから、イマチニブはin vitroでは遺伝毒性を有しないと結論づけられた。

8-2 研究目的：イマチニブ (imatinib) は、フィラデルフィア染色体の遺伝子産物Bcr-Ablを標的とした分子標的治療薬として開発された抗悪性腫瘍剤である。遺伝毒性に関しては標準的な試験法で安全性評価が実施されているが、情報伝達阻害作用によるヒト細胞への特異的遺伝的不安定化作用の検討はされていない。本研究では、ヒトリンパ芽球細胞を用いて、イマチニブのDNA損傷性、染色体異常誘発性、突然変異誘発性を検討した。

8-3 研究方法：イマチニブ (Imatinib mesylate) を生理食塩水で調整し、ヒトリンパ芽球細胞株TK6に0, 25, 50, 100, 200, 400ug/mLの濃度で、酵素誘導されたラット肝S9の存在下、および非存在下で4時間処理した。その後、定法に従い、アルカリコメット試験、in vitro小核試験、及びTK遺伝子突然変異試験を実施した。

8-4 研究成果：1) コメット試験：S9非存在下では、陰性対照と比較して、最高用量の%Tail intensity値のわずかな増加がみられたが、S9存在下ではほとんど変わらなかった。

2) 小核試験：S9非存在下では、小核を有する単核細胞数は、陰性対照と比較して最高用量で約3倍の上昇が見られたが、S9存在下ではほとんど変わらなかった。

3) TK遺伝子突然変異試験：S9非存在、存在下ともに、最高用量では高い毒性のため計測不能であった。200ug/mL用量においてのみ変異体コロニー数のわずかな増加が観察された。S9非存在下では最大突然変異頻度は 6.3×10^{-6} 、陰性対照 (3.5×10^{-6}) と比較して約2倍の増加であり、S9存在下では最大突然変異頻度は 4.9×10^{-6} 、陰性対照 (2.3×10^{-6}) と比較して約2倍の増加だった。いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

8-5 考察：細胞毒性の指標としてコロニー形成率 (RS)、細胞増殖率 (RSG) を用いた。両者ともS9の存在にかかわらず、最高用量 (400ug/mL) では高い細胞毒性 (> 90%) を示し、ここでの陽性反応は遺伝毒性とは関係のない非特異的な反応と判断された。研究結果より、イマチニブ (imatinib mesylate) のヒトリンパ芽球細胞 (TK6) に対する遺伝毒性は無いものと結論づけられた。一方、イマチニブはチャイニーズハムスター細胞 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系存在下で染色体異常を誘発することが報告されている。ラットを用いた経口投与小核試験では陰性であったことから生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるが、ヒト (細胞) での遺伝毒性プロファイルの検討が必要かもしれない。

(9) 間質細胞の免疫調節 (抑制) 効果に関する研究

医療機器部 加藤玲子

9-1 研究要旨：間葉系幹細胞 (MSC) の免疫調節効果がMSCに特有の性質なのか、もしくはそれ以外の細胞も有する性質なのかを検討した結果、MSC以外の細胞でも免疫調節効果を有する細胞があることが分かった。

9-2 研究目的：MSCは数々の報告から、免疫原性が低く、免疫細胞 (T細胞, B細胞, NK細胞, 樹状細胞) の活性化や成熟を抑制する効果があることが示されている。実際、白血病の治療において骨髄幹細胞の移植時に懸念される副作用である移植片対宿主病 (GVHD) の治

療に、その免疫抑制効果を期待してMSCが用いられている。しかしながら、免疫調節効果がMSCに固有の性質であるかの詳細な報告はない。そこで、本研究では検討対象をさまざまな間質細胞として免疫調節効果の有無を検討した。

9-3 研究方法：混合リンパ球培養反応（MLR）の系に各細胞を共培養し、それぞれの細胞が活性化リンパ球に与える影響を細胞増殖の観点から検討した。マウスリンパ球はBALB/c (H-2^d) の脾臓から採取した。マウス骨髄由来樹状細胞（BMDC）はC3H (H-2^k) から骨髄細胞を回収し、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子含有培地で一週間培養後、リポ多糖を添加して一晚培養後洗浄した細胞を使用した。BMDC及び各細胞は共培養する前にガンマー線処理し細胞増殖を抑制した。リンパ球増殖測定日に培養系に5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) を加え8時間培養した後、リンパ球のDNA合成中のBrdU取り込み量を測定し、細胞増殖を評価した。MLR単独での細胞増殖率を100%とし、各細胞と共培養した時の増殖率を算出した。検討細胞としてはマウス・ヒト・ウサギ軟骨細胞、ヒト皮膚線維芽細胞（成人由来、新生時由来）、ヒト胎児腎細胞由来細胞株（HEK293）およびチャイニーズハムスター肺由来細胞株（CHL）を用いた。

9-4 研究成果：まず、用いたリンパ球と同種であるマウス軟骨細胞で検討したところ、活性化リンパ球の増殖率を2%以下まで低下させていた（表1）。一方、MSCは異種のリンパ球の活性化抑制効果を有するとの報告があり、我々もマウスMLRをヒトMSCが抑制することを確認できている。そこで軟骨細胞でも異種リンパ球の活性化を制御可能であるかを検討した結果、マウスMLRをヒトおよびウサギの軟骨細胞が抑制出来ることが分かった（表1）。さらにヒト皮膚線維芽細胞、HEK293、CHLで検討したところ、ドナー間で差はあったがマウスMLRを抑制していた（表1）。それに対して、HEK293、CHLはマウスMLRを抑制することは出来なかった（表1）。

9-5 考察：今回の結果から免疫調節（抑制）効果はMSC特有の性質ではなく、軟骨細胞や繊維芽細胞も同

様の性質を有していることが分かった。それに対してHEK293、CHLは少なくとも異種の活性化リンパ球の増殖を抑制することは出来ないことが判明した。今後、抑制効果を有する細胞群と抑制効果を示さない細胞群の間で、サイトカインを含む液性因子や細胞表面分子などの発現を比較検討することで、免疫抑制メカニズムを解明する一助になると思われる。

(10) 受容体反応に起因する新生児特異的健康影響のリスク評価法の確立に関する基礎的研究

総合評価研究室 平田睦子, 小野 敦, 広瀬明彦
機能生化学部 最上知子

10-1 研究要旨：新生児期を対象とした化学物質のリスク評価法を確立するための基礎的知見の集積を目的として、若齢期以降のラットでは顕著な性差が認められるが、離乳前時期には性差が認められない、2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) の毒性及び年齢差のメカニズムに関する検討を行った。HDBBを投与したラットの肝臓の遺伝子発現解析を行った結果、PPARαアゴニストを投与したラットの肝臓と類似した遺伝子発現プロファイルが得られた。そこで、新生児期から若齢期の雌雄ラットの肝臓におけるPPARα発現量を調べた結果、雌雄で異なる発達の変化が認められた。これらの結果から、HDBBの毒性に認められる性差や年齢差には、肝臓のPPARαの発現レベルの違いが関与している可能性が示唆された。

10-2 研究目的：新生児は化学物質に対して成人とは異なる感受性を示すことが知られている。本研究では、新生児期を対象とした化学物質のリスク評価法を確立するための基礎的知見の集積を目的として、ラットの若齢期と離乳前時期とで異なる反応性が認められるHDBBの各種核内受容体との反応性の解析を行うと共に、HDBBをラットに投与して遺伝子発現解析を行った。これらの結果からHDBBの毒性発現に関連すると考えられる核内受容体について、新生児期から若齢期の発達の変化を調べた。

10-3 研究方法：毒性発現への関与が予測された各種核内受容体に対するHDBBのリガンド活性を調べるために、核内受容体リガンド結合部位-Gal4融合タンパクを用いたone-hybridアッセイ及び完全長のPPAR/RXRヘテロダイマーとPPAR応答性ベクターを用いたレポーターアッセイを行った。HDBBはDMSOに溶解しないため、BSAに結合させて可溶化した。次に、CrI:CDラット（雄、5週齢）に0.5もしくは2.5mg/kg bwのHDBBを単回強制経口投与し、24時間後に肝臓組織からRNAを抽出して遺伝子発現解析を行った。さらに、7日齢、22日齢、28日齢、35日齢及び50日齢の雌雄ラット[CrI:CD (SD), 未投与]

表1 各細胞がMLRにおける細胞増殖におよぼす影響

細胞	リンパ球増殖値 ^a
マウス軟骨細胞	1.2±0.2*
ヒト軟骨細胞	5.7±0.5*
ウサギ軟骨細胞	2.7±0.3*
ヒト皮膚線維芽細胞 - 成人由来	6.2±2.5*
ヒト皮膚線維芽細胞 - 新生児由来	16.5±6.5*
HEK293	150.3±15.1*
CHL	96.4±1.2*

^aMLRにおけるリンパ球増殖率100%とした時の換算値

から肝臓を採取し、PPAR α の発現量を解析した。35及び50日齢のラットから採取した肝臓については、PPAR α の蛋白質の定量も行った。

10-4 研究成果：One-hybridアッセイでは、HDBBは、最高濃度である5 μ Mでもヒト及びラットのPPAR α 、 β 、 γ へのリガンド活性を示さなかった。PPAR/RXRレポーターアッセイでは、100 μ Mの濃度まで試験を行った結果、HDBBはヒトPPAR α 及びPPAR δ への弱いリガンド活性を示した。HDBBを投与したラットの肝臓では、ペルオキシソーム蛋白及び β 酸化関連遺伝子の発現増加がみられ、PPAR α アゴニストであるclofibrate、WY-14643やgemfibrozilを投与したラットの肝臓と類似した遺伝子発現プロファイルが得られた。そこで、PPAR α について、その発現量の発達の変化を調べた結果、雌では、7日齢時の発現レベルが最も高く、その後、急激な発現量の低下が認められた。28～50日齢時にはPPAR α 発現量に大きな変動は見られなかった。雄では、7、22及び50日齢時の発現量は雌ラットと同等であったが、35日齢時に発現量の急激な増加が見られた。28及び35日齢時の雄ラットの肝臓のPPAR α 発現レベルは、同齢の雌ラットと比較して有意に高かった。PPAR α タンパク量についても同様な結果が得られた。

10-5 考察：HDBBは、5～6週齢のラットを用いた反復投与毒性試験において、主として肝臓に毒性影響を引き起こし、その毒性には顕著な種差(雄>雌)が認められている。我々は、これまでの研究で、HDBBの性差が去勢により減少し、また、離乳前ラットへの投与では性差が全く認められないことを示した。さらに、若齢ラットの肝臓ではHDBBがほとんど代謝されないこと、また、HDBBを経口投与した若齢ラットの血中HDBBレベルには性差が認められないことを明らかにしている。

本研究では、各種核内受容体に対するHDBBのリガンド活性を調べた結果、レセプターへのリガンド結合を検出するone-hybridアッセイではPPARへのリガンド活性を検出することができなかったが、より高濃度のHDBBを細胞に暴露し、レセプターの高次構造を保持したPPAR/RXRレポーターアッセイでは、ヒトPPAR α とPPAR δ の活性化が認められた。ラットの肝臓遺伝子発現解析を行った結果、HDBBの肝毒性にはPPAR α が関与していることが示された。28及び35日齢時の雄ラットの肝臓のPPAR α 発現量は、雌と比較して顕著に高く、離乳前ラットの肝臓のPPAR α 発現量には性差は認められなかったことから、HDBBの毒性性差及び年齢差にはPPAR α 発現量の違いが関与している可能性が考えられる。一方、50日齢のラットでは、性差は見られず、これまでの報告[*Endocrinology*, **144**, 101-109 (2003)]とは異なる結果が得られた。今後は、核内受容体発現量の性差や発達の変化

についてさらなる詳細な検討を行う必要がある。

IV. 研究発表

(1) 論文発表

1. Ohkawara, S., Tanaka-Kagawa, T., Furukawa, Y., Nishimura, T., Jinno, H.: Activation of the human transient receptor potential vanilloid subtype 1 by essential oils
Biol. Pharm. Bull., **33**, 1434-1437 (2010)
2. 安達玲子, 中村 厚: in vitroにおける骨代謝系細胞の分化・機能解析法
ぶんせき, **431**, 591-595 (2010)
3. Kanda, Y., Hinata, T., Kang, S.W., Watanabe, Y.: Reactive oxygen species mediate adipocyte differentiation in mesenchymal stem cells
Life Sciences, **89**, 250-258 (2011)
4. Suzuki, N., Suzuki, T., Ota, Y., Nakano, T., Kurihara, M., Okuda, H., Yamori, T., Tsumoto, H., Nakagawa, H., Miyata, N.: Design, Synthesis, and Biological Activity of Boronic acid-Based Histone Deacetylase Inhibitors
J. Med. Chem., **52**, 2909-2922 (2009)
5. Hakamata, W., Kurihara, M., Okuda, H., Nishio, T., Oku, T.: Design and screening strategies for α -glucosidase inhibitors based on enzymological information
Curr. Top Med. Chem., **9**, 3-12 (2009)
6. Demizu, Y., Takahashi, T., Kaneko, F., Sato, Y., Okuda, H., Ochiai, E., Horie, K., Takagi, K., Kakuda, S., Takimoto-Kamimura, M., Kurihara, M.: Design, synthesis and X-ray crystallographic study of new nonsecosteroidal vitamin D receptor ligands
Bioorg. Med. Chem. Lett., **21**, 6104-6107 (2011)
7. Sugiyama, T., Imamura, Y., Demizu, Y., Kurihara, M., Takano, M., Kittaka, A.: β -PNA: Peptide nucleic acid (PNA) with a chiral center at the β -position of the PNA backbone
Bioorg. Med. Chem. Lett., **21**, 7317-7320 (2011)
8. Demizu, Y., Okuhira, K., Motoi, H., Ohno, A., Shoda, T., Fukuhara, K., Okuda, H., Naito, M., Kurihara, M.: Design and synthesis of estrogen receptor degradation inducer based on a protein knockdown strategy
Bioorg. Med. Chem. Lett., **22**, 1793-1796 (2012)
9. Honma, M., Hayashi, M.: Comparison of in vitro micro-nucleus and gene mutation assay results for p53-competent versus p53-deficient human lymphoblastoid cells
Environ. Mol. Mutagen., **52**, 373-384 (2011)
10. Honma, M.: Cytotoxicity measurement in in vitro chromosome aberration test and micronucleus test

Mutat. Res., **724**, 86-87 (2011)

11. Hirata-Koizumi, M., Matsuno, K., Kawabata, M., Yajima, K., Matsuyama, T., Hirose, A., Kamata, E., Ema, M.: Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats: relationship to the plasma concentration, in vitro hepatic metabolism, and effects on hepatic metabolizing enzyme activity

Drug Chem. Toxicol., **32**, 204-214 (2009)

12. Hirata-Koizumi, M., Matsuyama, T., Imai, T., Hirose, A., Kamata, E., Ema, M.: Disappearance of gender-related difference in the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in juvenile rats

Congenit. Anom. (Kyoto), **49**, 247-252 (2009)

(2) 学会発表

1. 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によるHL-60細胞の増殖抑制

第11回Pharmaco-Hematologyシンポジウム (2010.6)

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)

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)

3. 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 古川容子, 小俣知世, 安藤正典, 神野透人, 西村哲治: 和精油によるヒト冷刺激/侵害刺激受容体TRPA1の活性化

日本薬学会第129年会 (2009.3)

4. 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 大田悠紀子, 大河原晋, 西村哲治, 神野透人: 消毒副生成物によるヒト侵害刺激受容体TRPA1及びTRPV1の活性化

日本薬学会第130年会 (2010.3)

5. 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回トキシコロジー学会学術年会 (2010.6)

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)

7. 香川 (田中) 聡子, 大河原 晋, 西村哲治, 神野透人: 気道刺激性を有する室内環境化学物質の探索-TRPイオンチャネルの活性化を指標としたスクリーニング

平成23年度室内環境学会学術大会 (2011.12)

8. 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回日本生化学会大会合同大会 (2010.12)

9. 中村 厚, 安達玲子, 太田象三, 市原賢二, 手島玲子: プロボリスの骨芽細胞分化促進作用に関する研究

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

10. 安達玲子, 中村 厚, 太田象三, 市原賢二, 手島玲子: プロボリスの破骨細胞分化及び骨密度低下に対する抑制効果

日本薬学会第132年会 (2012.3)

11. Kanda, Y.: Role of Nox4 in adipocyte differentiation from mesenchymal stem cells

Keystone Symposia (B4) (2010.2)

12. Kanda, Y.: Role of NADPH oxidase in adipocyte differentiation and obesity

EMBO Conference on Cellular Signaling & Molecular Medicine 2nd. (2010.5)

13. Kakuda, S., Takagi, K., Chida, T., Okada, K., Eguchi, H., Takenouchi, K., Hakamata, W., Kurihara, M., Takimoto-Kamimura, M., Harada, Y., Azuma, Y.: In vitro and In vivo Characterization of Nonsecosteroidal Vitamin D3 Analogue YR301 and its Crystal Structure Complexed with the Rat VDR

ASBMR 31th Annual Meeting (2009.9)

14. 出水庸介, 金子文也, 岩井すみれ, 高橋健男, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 栗原正明, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり: ノンセコステロイド型VDRリガンドのデノボ設計

第35回反応と合成の進歩シンポジウム (2009.11)

15. 出水庸介, 金子文也, 岩井すみれ, 高橋健男, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明: ノンセコステロイド型VDRリガンドの設計と合成

第28回メディシナルケミストリーシンポジウム (2009.11)

16. 高橋健男, 出水庸介, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明: 水素結合救済型ノンセコVDRリガンドの設計と合成

日本薬学会第130年会 (2010.3)

17. 中津亜紀, 出水庸介, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 栗原正明: ノンセコステロイド型VDRリガンドYR301の簡便合成

日本薬学会第130年会 (2010.3)

18. 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)
19. 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)
20. 栗原正明: ノンセコ型VDRリガンドの創製
第6回VD3研究会 (2010.6)
21. Honzawa, S., Takahashi, N., Yamashi, A., Saito, N., Kishimoto, S., Sugiura, T., Arai, M., Kato, S., Kurihara, M., Kittaka, A.: Synthesis of vitamin D analogs as ligands for mutant human vitamin D receptor (Arg274Leu)
240th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2010.8)
22. 本澤 忍, 高橋尚志, 山本康弘, 荒井 緑, 高野真史, 澤田大介, 山下 純, 杉浦隆之, 橘高敦史, 角田真二, 齋藤 博, 高木健一郎, 上村みどり, 石塚誠一, 竹之内一弥, 榊 利之, 加藤茂明, 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)
23. 山縣奈々子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 長澤和夫, 土井光暢, 田中正一, 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)
24. 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)
25. Kittaka, A., Sawada, D., Takano, M., Honzawa, S., Arai, A.M., Saito, N., Kakuda, S., Saito, H., Takagi, K., Takimoto-Kamimura, M., Takenouchi, K., Kurihara, M., Chen, C.T., Sakaki, T.: 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)
26. 竹内由起, 野島萌子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 井上英史, 奥田晴宏, 栗原正明, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木健一郎, 角田真二, 上村みどり: 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年会 (2011.3)
27. 出水庸介, 佐藤由紀子, 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: ノンセコ型VDRリガンドの創製およびVDRとの相互作用解析
日本ケミカルバイオロジー学会第6回年会 (2011.5)
28. Demizu, Y., Sato, Y., Horie, K., Takagi, K., Kakuda, S., Takimoto-Kamimura, M., Okuda, H., Kurihara, M.: Design of non-secosteroidal VDR ligands and binding mode to VDR-LBD
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (2011.8)
29. Demizu, Y., Motoi, H., Okuhira, K., Fukuhara, K., Okuda, H., Naito, M., Kurihara, M.: Design and Synthesis of ER Degradation Inducer for Protein Knockdown Strategy
AIMECS11 (2011.11)
30. Kurihara, M., Demizu, Y., Kurashima, M., Sato, Y., Horie, K., Takagi, K., Kakuda, S., Kamimura, M., Okuda, H.: Design of Non-secosteroidal VDR Ligands and Hydrogen-Bond Network in VDR-LBD
AIMECS11 (2011.11)
31. 倉島恵愛, 出水庸介, 佐藤由紀子, 野尻久雄, 橘高敦史, 栗原正明: 長鎖アルキル基を持つノンセコステロイド型VDRリガンドの創製
日本薬学会第132年会 (2012.3)
32. 元井宏美, 出水庸介, 佐藤由紀子, 奥平桂一郎, 内藤幹彦, 栗原正明: プロテインノックダウン法を利用したエストロゲン受容体分解誘導剤の開発
日本薬学会第132年会 (2012.3)
33. 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)
34. Ono, A., Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Matsuno, K., Kawabata, M., Yajima, K., Matsuyama, T., Kamata, E., 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)
- (3) その他の発表, 施策への貢献, ガイドライン, マニュアル等の作成
1. 本間正充 第9章 ほ乳類培養細胞を用いた遺伝毒性試験とその実験手技 「最新 動物実験代替法の技法ノウハウ」技術情報協会 (小島 肇監修) (2011)

平成23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

平成23年度においても国立衛研は医薬品・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の部において、試験・研究・調査等の数多くの業務を滞りなく遂行した。なお、以下二点において、平成23年は国立衛研にとって節目となる年となった。

第一は移転先の変更である。平成元年に府中市への移転が決定して以来、施設の移転・建てかえは当所にとって最も大きな課題となっていた。しかし、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、移転作業を中断せざるをえない状況となり、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。このように府中市移転計画が暗礁に乗り上げる一方で、試験研究施設の老朽化は著しく、一刻も早い施設の建てかえが望まれる状況であることから、平成23年度は当初より用賀での建てかえを含め、様々な可能性の検討を開始した。その結果、神奈川県川崎市ですすめている京浜臨海部ライフインノベーション国際戦略総合特区の核となる殿町三丁目地区への当所の移転について、同市より強い要請をいただき、最終的な調整は残されているものの、平成24年3月末に川崎市殿町三丁目地区への移転先の変更がほぼ決定した。この間、川崎市を初めとする関係各方面から多大なご支援、ご協力をいただいた。心から感謝する次第である。今後移転地の変更に伴う計画変更作業が必要だが、国民の健康と安全に密接にかかわる当所の機能を維持、発展する上でも、早期の施設建設を図る所存である。

第二はレギュラトリーサイエンスの我が国の科学技術政策への取込である。即ち、我が国の科学技術振興に関する向こう5年間（平成23-27年）の基本政策をまとめた第四期科学技術基本計画が平成23年8月に閣議決定されたが、この中でレギュラトリーサイエンスが定義（「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」）され、ライフインノベーションを推進する

ためのシステム改革の中で最も重要な研究領域と位置づけられた。レギュラトリーサイエンスは、1987年に当時の内山充副所長（その後所長）によって提唱された概念であり、当所の試験・研究業務のあるべき姿を象徴した用語であるが、その重要性が政府レベルで公認されたことを意味する。当該基本計画では、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価において科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる研究として強調されている。しかし当所は医薬品、医療機器にとどまらず、食品や生活環境中の各種化学物質のレギュラトリーサイエンスを実践する機関でもあり、国民の健康維持・増進および安全の確保のために、今後とも、そのような広い範囲でレギュラトリーサイエンスを実践する中心的な機関として、試験研究機能を維持・発展すべきと考えている。

平成23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) 研究施設の移転建てかえへの取組：府中市への移転が難航する一方、研究棟の老朽化と狭隘化は著しく、一刻も早い建てかえが望まれる状況にあることから、用賀での建てかえを含めて検討を行った。その結果、上に記したように、最終調整は残されているものの、川崎市殿町三丁目地区への移転先の変更が平成24年3月末にほぼ決定した。
- (2) 夏期エネルギー節約への取組：東日本大震災時の原子力発電所の事故による電力不足への対応として、夏期のエネルギー節約に取り組んだ。即ち7、8月におけるピーク時最大消費電力について平成22年度の最大消費電力に対して25%の節約を目標とし、所内一丸となって冷房、照明の節約、試験研究機器の使用の工夫、試験実施計画の変更、夏期一斉休暇等の措置をはかり、上記目標を達成した。
- (3) 研究活動の活発化を目指して：定員削減が厳しく、試験研究業務への影響も深刻化するなか、大学との連携を深めて研究活動を活発化する目的で連携大学院の活用をはかっている。平成23年度は北海道大学大学院生命科学院、名古屋市立大学大学院薬学研究科、横浜市立大学との連携大学院協定を結び、連携を開始した。
- (4) 所員研修：公務員としての必須事項を身につけ、今後の研究等の活動を円滑に実行していくのに必要な情報を伝えることを目的として、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

体等の適正な取扱及び管理を進めるための講習会を開催し、法令遵守の徹底と知識及び技術の向上を図った。

- (5) 研究倫理：ヒト及びヒト由来試料および情報に関する研究倫理の適正化をはかるための研究倫理審査委員会を、平成23年度は二回開催した（6/10, 3/6）。またその間、正副委員長会議を10回（5/27, 6/27, 7/25, 8/29, 9/26, 10/31, 11/29, 1/30, 2/27, 3/26）開催して、正委員会のための事前審査を行うとともに、倫理的に問題が少ない案件を処理した。
- (6) 新たな人事評価制度の運用：平成23年度から新たに人事評価をもとに昇給段階および賞与時の勤勉手当を決定することとなった。研究職では人事評価の能力評価および下半期の業績評価に、従来より使用している研究者評価書の内容を反映させる方法を採用した。
- (7) 研究活動の広報：国立衛研の試験研究活動を広く広報するために、以下の活動を行った；1) 新しい試みとして国立衛研シンポジウムを開始し、第1回国立衛研シンポジウムを「医薬品・医療機器 事件と事故のサイエンス」をテーマとして平成23年11月25日に国立衛研講堂で開催し、百数十名の参加者を得た；2) 例年平日に行っていた一般公開を11月26日の土曜日に行い、200名余りの見学者の訪問を受けた；3) 所ホームページの「お問い合わせ」への対応及び国立衛研研究等月例報告（マンスリーレポート）のホームページへの掲載を行い、国立衛研の試験研究活動および業績の広報に努めた。

平成23年度の全国衛生化学技術協議会は長野市で開催され（11/10-11）、例年通り、当研究所の職員が大きな活躍をした。大野所長は台湾・高雄市で開催された1ST PAN ASIA CONFERENCE ON FOOD & DRUG SAFETY ASSESSMENT（主催：高雄医学大学4/15-16）及び京都で開催された第3回グローバルQA会議（GLOBAL QUALITY ASSURANCE CONFERENCE）に招待され、講演した。また、カナダ・モントリオールにて開催された第8回世界動物実験代替法会議（8/21-25）に出席した。ICHの全体会議は米国・シンシナチ市（6/11～16）およびスペイン・セビリア（11/5-6）で開催され、「医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」のQ&A作成に参画した。川西副所長は、米国・シンシナティで開催された薬局方検討会議（7/12-16）、スイス・ジュネーブで開催されたWHO医薬品品質管理専門家委員会（10/10-14）、フランス・ストラズブルグで開催された薬局方検討会議（11/7-9）、中国・北京で開催された第一回薬局方グローバルサミット会議（10/17-18）、スイス・ジュネーブで開催さ

れたWHO主催世界薬局方会議（2/29-3/2）に参加した。

今年度も本省等との併任や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等の専門委員会委員及び国立保健医療科学院における地方衛生研究所職員教育の講師等として、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。なお、地方衛生研究所全国協議会の要望「衛生理化学分野を対象とした公的研究システムの構築に関する要望書（5/26）」への対応として、国立保健医療科学院と協力し、食品中放射性物質の測定技術に関する研究会を開催した（2/27-28）。

また、学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ、食品衛生管理部の春日室長が日本学術会議副会長に選任された。また、河村葉子前食品添加物部長が「器具・容器包装及び玩具中の残存化学物質に関する研究」が認められ日本食品衛生学会賞を受けた。食品添加物部の建部千絵主任研究官が「増粘安定剤の残留溶媒分析法及びポリソルベート類の分析法に関する研究」で日本食品化学学会奨励賞、代謝生化学部の中村亮介主任研究官が「培養細胞を用いた新規アレルギー試験法の開発」研究により日本アレルギー学会学術大会賞（奨励賞に相当）及び「子どもの免疫に関してアレルギー並びに甲状腺機能影響に着目した試験法に関する研究」で日本免疫毒性学会奨励賞を受けた。生薬部の袴塚高志室長は、イスクラ厚生事業団より「生薬の有効性・安全性及び品質確保に関する研究」で漢方研究イスクラ奨励賞を受けた。また、生活衛生化学部の田原麻衣子研究員（非常勤）らは、「液体クロマトグラフ/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」に関する研究で日本水道協会会長賞を受賞した。

なお、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当所では食品部、代謝生化学部が食品を中心として放射性物質汚染のモニタリング法の標準化を行うとともに、その後もモニタリングを継続的に実施している。また医薬品・医療機器に関連する部門には、革新的医薬品・医療機器の開発環境整備のためのレギュラトリーサイエンス研究体制の強化が国家戦略の一環として要請されている。このような健康危機時の緊急対応、および我が国の未来を左右する新医療技術の評価及び評価技術開発研究等への対応は、国立衛研が創設以来期待され、かつ果たしてきた役割であり、今後も、これらの期待に対して適切に対応するよう取り組んでゆきたい。

総 務 部

部 長 五十嵐 浩
前部長 高見澤 博

1. 組織・定員

平成22年度末定員は、216名であったが、23年度においては、・遺伝子治療薬・核酸医薬の品質、有効性、安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、・ナノメディシンの開発、承認審査の迅速化のための研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、・再生医療（細胞組織医療機器）実用化の推進と国内外におけるガイドライン化・標準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）、・食中毒の原因究明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23年度見直し時期到来分の・いわゆる脱法ドラッグによる健康被害防止のための研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、・インプラント用具の評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）、・埋植医療機器評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、・ウイルス性食中毒の防御に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）、・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、23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181名、計213名となった。

2. 人事異動

- (1) 平成23年5月25日付けで奥田晴宏有機化学部長が薬品部長に配置換となった。
- (2) 平成23年6月30日付けで高見澤博総務部長が退職し、同年7月1日付けで五十嵐浩独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (3) 平成23年8月22日付けで新見裕一企画調整主幹が退職し、同日付けで中垣俊郎独立行政法人医薬品医療機器総合機構組織運営マネジメント役が企画調整主幹に就任した。
- (4) 平成23年10月1日付けで栗原正明有機化学部第二室長が有機化学部長に昇任した。
- (5) 平成24年3月31日付けで鈴木和博遺伝子細胞医薬部長が定年退職し、同年4月1日付けで佐藤陽治遺伝子細胞医薬部第二室長が同部長に昇任した。
- (6) 平成24年3月31日付けで西村哲治生活衛生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで五十嵐良明生活衛生化学部第二室長が同部長に昇任した。

(7) 平成24年3月31日付けで森川馨安全情報部長が定年退職し、同年4月1日付けで春日文子食品衛生管理部第三室長が安全情報部長に昇任した。

(8) 平成24年3月31日付けで能美健彦安全性生物試験研究センター変異遺伝部長が定年退職し、同年4月1日付けで本間正充安全性生物試験研究センター変異遺伝部第一室長が同部長に昇任した。

3. 予 算

平成23年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成23年度の予算は、人事院勧告に基づく人件費の削減や消耗品等の積算の見直しによる削減のほか、平成22年11月8日に実施された第21回厚生労働省省内事業仕分けの結果も踏まえ、裁量的経費は対前年度約4千5百万円の減、非裁量的経費が約1千5百万円の減となった。一方、施設の老朽化等に対応するため、「10号館高圧蒸気滅菌装置更新工事」及び「8号館オートクレーブ更新並びに床面補修工事」が認められたことから施設整備費関係が約8千8百万円の増額となり、全体としては約2千8百万円の増額となっている。

個別の研究費については、「ゲノムバイオ時代の新世代医薬品の品質・安全性確保総合戦略」23,498千円が平成22年度限りで事業終了となり、新たに平成23年度からは、「新世代ポストゲノム創薬による革新的医薬品の品質安全性評価技術の構築」22,707千円が認められた。

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23年度は、厚生労働科学研究費補助金1,150,981千円及び文部科学省所管の補助金77,840千円等、総計1,789,271千円（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23年度海外派遣研究者は、延べ223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54名、その他会議・学会への出席が延べ154名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ11名、二国間共同研究への参加が2名、外国への技術指導等が2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6名、WHOが延べ6名、FAO/WHO合同会議が延べ4名、ICHが1名、その他が延べ37名であった。

6. 移転関係

当所の移転計画については、平成23年12月に府中基地

跡地に一体で整備予定であった国家公務員宿舎建設が正式に中止となり、府中市への移転については都市計画変更等の大幅な見直しが必要になった。

また、横浜市から関東財務局を通じて、同市金沢区旧富岡倉庫地区の国有地を活用して移転を進めてはどうかとの提案が示された。

一方、こうした状況の中、川崎市殿町地区が「京浜臨海部ライフインノベーション国際戦略総合特区」として指定され、平成24年2月に川崎市長が厚生労働大臣へ国衛研の同地区への誘致を要望した。移転用地2.7ヘクタールのうち、川崎市が1.7ヘクタールを購入して国衛研に50年間無償貸与し、残りの1ヘクタールは内閣府の総合特区推進調整費にて国衛研が取得することとし、当所の移転先地を府中市から川崎市へ変更して調整を進めることを了解した。

平成24年3月に土地取得費として内閣府所管総合特区推進調整費のうち、18億円が国衛研に移替えられ、財務省理財局より、庁舎等の取得等調整計画（平成23年度追加）について取得の必要性が認められるとともに、平成24年度特定国有財産整備計画要求書について、財務省理財局の指示により、川崎市への変更要求書類を厚生労働省に提出した。また、3月30日に土地取得費の18億円を次年度に明許繰越し手続きを行い、さらに当所の移転整備に向けて連携・協力することを確認するため、国衛研、川崎市及び独立行政法人都市再生機構の3者で基本合意書を締結した。

今後、川崎市を移転先地として早期に移転計画を進めるため、関係機関と協議、調整等を行う必要がある。

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23年度は24名に対し、計809,429千円配分した。

8. シンポジウム及び一般公開の開催

シンポジウムについては、当所の研究についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年11月25日初めて開催した。

主題として「医薬品・医療機器 事件と事故のサイエンス」を掲げ、担当研究部長が講演を行い、外部機関の研究者等120名が参加した。

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施しており、平成23年度は11月26日（10:00～16:00）に開催した。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「食品の放射性物質汚染について」と「うつ病と脳内アミン～心の病気の治療薬～」の講演を行い、見学者数は204名であった。

平成23年度予算額

事 項		平成22年度 (A)	平成23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	3,180,175	3,208,538	28,363
(項)	厚生労働本省試験研究所共通経費	2,147,465	2,125,791	△ 21,674
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,147,465	2,125,791	△ 21,674
	既定定員に伴う経費	1,924,309	1,930,567	6,258
	定員削減に伴う経費	0	△ 46,015	△ 46,015
	増員要求に伴う経費	0	17,262	17,262
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	57,182	60,735	3,553
	安全性生物試験研究センター運営費	88,243	86,472	△ 1,771
	施設管理事務経費	44,875	44,008	△ 867
	移転調査検討費	828	822	△ 6
	研究情報基盤整備費	32,028	31,940	△ 88
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	8,737	96,642	87,905
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	8,737	96,642	87,905
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	8,737	96,642	87,905
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,010,663	975,061	△ 35,602
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,010,663	975,061	△ 35,602
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,717	57,738	△ 979
	基盤的研究費	195,460	185,313	△ 10,147
	特別研究費	6,072	801	△ 5,271
	安全性生物試験研究センター運営費	48,267	47,446	△ 821
	施設管理事務経費	24,512	24,071	△ 441
	受託研究費	104,500	102,783	△ 1,717
	総合化学物質安全性研究費	79,420	78,104	△ 1,316
	共同利用型高額研究機器整備費	156,593	153,930	△ 2,663
	研究情報基盤整備費	32,429	31,903	△ 526
	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	9,136	△ 158
	競争的研究事務経費	57,494	50,421	△ 7,073
	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	30,824	30,312	△ 512
	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	28,410	27,914	△ 496
	健康安全確保のための研究費	178,671	175,189	△ 3,482
(項)	血清等製造及検定費	13,310	11,044	△ 2,266
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	13,310	11,044	△ 2,266
	一般事務経費	1,968	1,929	△ 39
	事業費	11,342	9,115	△ 2,227
(移替予算)				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	142,049	85,175	△ 56,874
(項)	地球環境保全等試験研究費	51,876	10,301	△ 41,575
(項)	原子力試験研究費	13,935	0	△ 13,935
(項)	環境研究総合推進費	22,750	21,613	△ 1,137
(項)	科学技術戦略推進費	53,488	53,261	△ 227

* 予算額については両年度とも当初予算額

薬品部

部長 奥田晴宏
前部長事務取扱 川西徹

概要

我が国の医薬品品質をめぐる国内外の状況は大きな変化を遂げつつある。ICHはいわゆるQ-トリオガイドラインに加えて原薬の開発と製造に関するQ11ガイドラインを完成した。2003年より精力的に推進された科学とリスクに基礎を置くQbDによる医薬品の研究開発の活動に一応の区切りをつけ、いよいよ国内における対応が求められる状況となった。国内的には革新的医薬品の創出を目的とする医療イノベーション政策が国策として推進され、国衛研も一翼を担うことが期待されている。一方、医薬品のサプライチェーンは一層国際化し、国際的には不良医薬品・偽薬の問題が深刻化しつつある。我が国も国際間の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）加盟申請を行った。国際水準での医薬品の品質管理に向けての準備が喫緊の課題となった。さらに、我が国の医療経済を巡る状況は依然として厳しく、一層の使用促進のため、後発品の品質確保に関する研究が求められているところである。

薬品部は、医薬品の品質にかかわるこれら内外の課題に対応して、研究・試験検査といった科学研究にとどまらず、医薬品品質システムの構築やガイドラインの策定といった政策的な面においても、積極的に関与していく必要がある。

人事面では川西徹部長が平成23年4月1日付けで副所長に就任したため、平成23年5月25日付けで奥田晴宏前有機化学部長が後任部長に就任した。香取典子主任研究官が平成23年4月1日付けで薬品部第3室長に昇任した。川原章主任研究官が平成23年8月22日付けで薬品部に着任され、平成24年1月31日付けで厚生労働省大臣官房付に転出された。短い期間であったが、行政官としての長いキャリアと経験に基づき、薬品部が抱える行政的な課題に関して的確なアドバイスをたびたび頂いたことを感謝したい。

平成23年10月1日付けで運敬太氏が第4室研究員として着任した。高機能製剤の品質に関する研究に従事する予定である。今後の活躍を期待したい。平成23年10月1日付けで山縣美奈子氏が派遣職員として採用された。平成23年12月16日をもって宮辻恵氏が派遣職員の任期を終了した。平成24年2月13日付けで荻上伸子氏が派遣職員として採用され、平成24年3月31日付けで任期を終了した。平成24年3月31日付けで大島裕希氏が非常勤職員の

任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである：加藤くみ子室長は第4回ナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議（CLINAM2011）において講演を行うためにスイスへ出張した（平成23年5月）；奥田晴宏部長は医薬品国際一般名専門家会議のためジュネーブに出張した（平成23年4月、10月）；四万田千佳子室長、阿曾幸男室長はICH専門家会議出席のため米国に出張した（平成23年6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9月～12月）；香取典子室長は「新しい製造パラダイムにおける意思決定のためのサンプルサイズに関するワークショップ（PQRI2011）」に参加のため米国に出張した（平成23年9月）；加藤くみ子室長はバイオテクノロジー及び医薬品業界におけるキャピラリー電気泳動：第13回タンパク質・核酸・低分子化合物への応用に関するシンポジウムにおいて講演を行うために米国へ出張した（平成23年10月）；阿曾幸男室長、小出達夫主任研究官、柴田寛子主任研究官及び吉田寛幸研究員は、2011AAPS（米国薬剤学会年会）で研究発表のため米国に出張した（平成23年10月）；奥田晴宏部長、四方田千佳子室長及び阿曾幸男室長はICH専門家会議出席のためスペインに出張した（平成23年11月）；加藤くみ子室長はEMAでのナノ医薬品ドラフティンググループ会議出席のため英国に出張した（平成24年3月）；香取典子室長、小出達夫主任研究官は第8回薬剤学、生物薬剤学及び製薬技術国際会議（PBP2012）で研究発表のためトルコへ出張した（平成24年3月）。

業務成績

1. 一斉取締試験

ケトプロフェン貼付剤15品目ベニジピン塩酸塩内用剤55品目、リシノプリル水和物内用剤19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治療濃度域の狭い経口固形製剤の溶出試験、シスプラチン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。

なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関20機関についても同様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

香取室長、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23年5月16日～6月17日）。また奥田部長、四方田室長、阿曾室長、香取室長、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22回必須医薬品製造管理研修（平成23年11月）および第27回アジア諸国薬事行政官研修（平成23年12月）に協力して、医薬品GMP査察官及びアジア諸国の薬事行政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）、「ナノ医薬品に関する勉強会」における高分子ミセル製剤開発に関する指針作成作業（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、医薬品品質フォーラム 第12回シンポジウム：「サプライチェーンとGDP」（平成23年11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（赤痢アメーバ症）用の国内未承認医薬品であるパロモマイシン製剤について、HPLC/蒸発光散乱検

出器（ELSD）を用いたパロモマイシンを含む計10種類のアミドグリコシド系抗生物質の一斉分析法の開発を行った（厚生労働科学研究費補助金／創薬基盤推進研究事業）。

分光法及びその顕微的手法等の複合解析手法について検討を行った結果、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）を用いることにより、NIRイメージング技術では解析が難しいステアリン酸マグネシウムの特性分析が可能であることを明らかとした。また、赤外ATRイメージングを用いることにより、NIRイメージング技術では解析が難しい軟膏剤の含有成分の分布特性を解析できることを明らかにした。超高速LC技術による合成工程のリアルタイム分析への適用性に関する研究では、超臨界クロマトグラフィー／キラルカラムを用いて、アセトナフトンを用いた水素添加還元不斉合成工程におけるリアルタイム光学純度解析を行い、反応温度等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。また、HPLC／ハイスループットODSカラムを用いて、汎用性の高いHPLCによるat-line合成評価技術の導入可能性について示すことができた。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、コーティング液のスプレー速度を意図的に変えた条件において経時的に得た錠剤のコーティング層の解析を行った（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

アセトアミノフェン錠を登録検査機関70機関および地衛研20機関に配布して技能試験を実施し、各機関の精度管理における実効性を検証した（医薬品安全対策等推進費）。

USP、EPおよびJPに液体クロマトグラフィーによる類縁物質試験法が採用されているシスプラチン注射剤を取り上げ、試験法、規格設定の比較、検出可能な不純物の比較検討を行い、類縁物質試験の国際整合の方向性を探った（厚生労働省医薬品承認審査等推進費）。

ナノ粒子製剤の分離・分析手法の開発に関する研究を行った。高性能なサイズ分離と粒子径算出をオンライン化した解析手法について開発した。また、ナノ粒子DDS製剤内包薬物（ドキシソルビシンとその代謝物）の血漿中濃度測定法を確立した（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究として以下の研究を実施した（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)。①複雑な高次構造を有する局方医薬品の品質評価手法として、NOESYスペクトルを利用した高次構造の特性解析を実施した。②外用剤の製造メーカー等と意見交換して、パドルオーバーディスク法などの一般試験法を改訂したが、さらにフランチの拡散セル法を追加することとなりさらに検討を継続することとなった。③色の機器測定に関しては、溶液が濁っている場合には、分光光度計の使用は困難であり、色差計の使用が不可欠であることが明らかとなった。ICPの一般試験法を設定し、日本薬局方第一追補に記載した。④理化学試験法関係では、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法の試験法の検討を行い、一般試験法として確立した。⑤国際調和品目であるコムギデンプンの「総たん白質含量 (Total protein)」試験法について、有害な試薬であるセレンの代わりに毒性の低い二酸化チタンを使用する試験法を開発した。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

血清由来のタンパク質13種類について、表面プラズモン共鳴を用いてリポソームとの相互作用解析を行った。特徴的な相互作用を示すタンパク質のリポソームからの薬物放出や酵素によるリン脂質分解に与える影響の評価を試み、ApoEがPEGリポソームからの薬物放出を促進する傾向があること、リン脂質分解に与えるアルブミンの作用はPEG修飾の有無によって異なることを明らかにした (厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

各種機能性製剤の放出挙動に関しては、フロースルーセル法において試験液を連続的に変更する系を、腸溶性製剤及び徐放性製剤について検討した。腸溶性皮膜によっては、フロースルーセル法では攪拌力が無いため、溶出が起こりにくくなる現象が認められた。ニフェジピン徐放製剤の溶出性を一連の消化管模擬試験液で評価し、各製剤の溶出特性を捉えうることを示した (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、難溶性薬物としてプラナルカスト水和物錠を取り上げ、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、EMAが提示したリフレクションペーパー (案) では後発品を開発する際に要求されるデータに関して、どのような考え方が提案されているのか精査した。リポソーム製剤からの、in

vitro薬物放出性に関して、FDAのドキシソルピシン (DXR) 封入PEGリポソームの生物学的同等性試験に関するドラフトガイダンス試験条件のうち、pH、温度、超音波のDXR放出挙動に与える影響を評価すると共に、緩衝液の種類や希釈率などの影響も評価した (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)。

経皮吸収製剤等の放出試験法の確立のため、USPやEPを参考に、貼付剤やテープ剤の放出試験法を改訂確立する一方で、拡散セル法の試験法も取り込むこととし、検討を開始した。また、坐剤の放出試験法に関して、回転セル法とフロースルーセル法により放出試験を試み、放出の速さと、製剤の示差走査熱量計による熱的性質との間に明確な関連があることを示した (厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験部分の大きな変更を伴う改訂案が発出されたことに伴い、国際的な配布を目的として英文版を作成し、改定内容の解説と共に研究報告として公開した (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)。

溶解度が極めて低い吸入ステロイド製剤等の肺内での溶解過程について、肺胞表面を模したin vitroモデルの肺サーファクタント量を変化させた評価系を構築し、肺サーファクタントが吸入剤の溶解へ与える影響を検討した。また、作製したモデルと粒度分布測定装置と組み合わせることで、粒子サイズの違いによる溶解速度の差を検出可能であった。

凍結乾燥製剤の機能確保に向けて、品質変動要因となる製剤組成や工程パラメータの評価法を検討し、凍結乾燥顕微鏡 (FDM) 等を用いた微小系の直接観察や熱転移挙動など動的分子機構の把握が有用なことを明らかにした。また主薬となる高分子と添加剤の混合性変動機構から、頑健性の高い製剤設計への指標を示した。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

血清 α 1-酸性糖蛋白レベルとパクリタキセル投与による副作用および有効性との相関を解析し、パクリタキセルの代謝物生成と血清 α 1-酸性糖蛋白レベルに関連があることを見出した (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

心筋症モデルハムスター心筋およびアルツハイマーモデルマウス脳組織・血漿を用いて疾患の発症及び診断のバイオマーカーとなりうる代謝物を同定した。ヒト腎がん組織、大動脈瘤、脊柱症狭窄症等の臨床試料の測定・

解析も行った（保健医療分野における基礎研究推進事業）。

抗がん剤の体内動態及び応答性と相関する遺伝子多型等のバイオマーカーの同定を行うため、共同研究機関からの検体受入について検討した。

5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

非晶質ニフェジピン固体分散体の動的粘弾性測定により、薬物単独の構造緩和よりも長い緩和時間を有する動きを捉えることが出来た。この緩和時間の長い動きの弾性係数は、高分子濃度と相関することが示された。

タンパク質や核酸など、不安定な高分子量医薬品の安定性を効率的に評価するための手法開発を目標とし、NMRを用いて局所の分子運動性と安定性が関連することを明らかにした。

湿式粉碎法により生成されるナノ微粒子の分散安定性に及ぼす水溶性高分子の影響を検討し、高分子の立体障害が影響していることを明らかにした。

13C-NMRによって、混合物中に5から10%存在する成分の結晶状態を評価できることを明らかにした。

モデル薬物としてスルファチアゾールを選定し、異なる多形が選択的に調製できる条件を確立した。室温におけるI型からII型への転移は、湿度と相関することを明らかにした。

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製剤の表面修飾の評価手法に関して研究を行い、ナノ粒子を分子量の異なるPEGで修飾しその粒子径を動的光散乱法で測定したところ、粒子径がPEG分子量と相関していることを明らかとした。ブロック共重合体ポリマーの排出に関しては、トランスポーターの関与が示唆された。さらにブロック共重合体ポリマーミセルの細胞内動態経路についても詳細に検討した。また、in vivoイメージング装置を用いて、粒子サイズや表面修飾のためのPEG分子量と体内動態の変化について体内分布を測定した（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

リポソームとそのキャリア成分の細胞内取り込み及び細胞内移行を解析するために共焦点顕微鏡等を用いた手法を開発した。高分子ミセル製剤の評価に当たっての留意点及び評価試験法のまとめを開始した。欧州医薬品庁においてナノメディシンの規制に関わる議論を行った（厚生労働科学研究費補助金／特別研究事業）。

標的指向性付与のために抗体を結合したリポソーム（イムノリポソーム）について、リポソームへの抗体結合手法を検討した。また、細胞内への導入効率を解析す

る手法を検討し脂質の蛍光標識と共焦点顕微鏡の利用により可能であることが示唆された（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

医薬品の品質保証に関する研究に関しては以下の研究を実施した。（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）。

溶出試験のメカニカルキャリブレーション案を国内溶出試験機器メーカーの意見を取り込んで、改訂した。さらに、USP標準錠剤の我が国での活用可能性を検証する目的で、標準錠剤を用いる溶出試験器性能試験の共同検定を行った。

ICHQ-トリオの実践に関しては、これまでに行った『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日米欧で開催されたICH教育研修会からのフィードバック、ならびにICHの実践導入部会からの成果を基に国内実践を効果的に行うための、より具体的な指針作成などを行った。『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日本開催ICH教育研修会からのフィードバックを基に、主に国内向けの調査、広報活動を行った（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

赤外領域の電磁波を用いて、製錠工程における主薬成分の分子レベルでの変化を振動分光学的に解析した。モデル製造工程において主薬成分が疑似結晶多形への変換した事例を分光学的に観察することができた。また、NIR分光器のIn-line高速透過含量測定に向けた導入アプローチを検討した。

国内外のGMPガイドラインの内容を比較検討し、国際整合化に必要な修正点を把握した後、具体的なガイドライン案の作成を検討した。

GMP査察手法等の国際整合性確保に関し、以下の研究を実施した。日本の査察システムの国際基準へのレベルアップを達成するためには、調査権者の間に何らかの調整・連携機能が必要となる。このための、常任の連携組織の具体的な機能を、海外の類似団体の聞き取り調査を行った。また、GMP 査察のための試験検査機関の品質マニュアルの構築、共通の手順書について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

ICHの研修会からの議論を参考にしながら、管理戦略の事例に基づくICHのQトリオの概念に基づき、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妥当な試料数と判定基準（LargeN）について検討した。また、近赤外

スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究について実験結果に基づく考察を行い、バリデーションのライフサイクルについて、管理戦略の変遷・管理と関連づけて考察した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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、プレステップ2ガイドラインを作成し、ICH関連者のコメントを求めて改訂作業を進めた（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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の6つのテーマについてpoints to consider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）。

生物薬品部

部長 川崎 ナナ

概要

新有効成分含有医薬品全体に占めるバイオ医薬品の割合は年々増加しており、国際一般名リストに登録されるバイオ医薬品の割合も2000年の23%から2011年には33%に伸びている。その一方で、この数年間に日本から生まれた新規バイオ医薬品は2製品にとどまっており、日本におけるバイオ医薬品開発の活性化が望まれている。生物薬品部は、バイオ医薬品／生物起源由来医薬品の品質・有効性・安全性評価に関する生物化学的研究を行うことにより、バイオ医薬品開発を含むライフイノベーション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23年度は、新規なバイオ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、抗体医薬品等の試験的製造、構造・物理的・化学的性質、生物活性、不純物、感染性因子（プリオン・ウイルス等）及び免疫原性評価技術の開発と標準化を行った。また、国際的に関心が高まっているバイオ後続品の品質評価に関する研究、及び平成20年の有害事象発生から継続しているヘパリン製剤の品質・安全性確保に関する研究を実施した。さらに、革新的医薬品開発支援に資する研究として、トランスジ

ェニック植物・昆虫由来タンパク質医薬品、及び高度改変タンパク質医薬品等の品質・安全性評価、細胞組織加工医薬品等のウイルス安全性評価に関する研究、並びに先端医療開発特区（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を実施した。

これらの研究活動を通して得られた知見をもとに、医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス、バイオアナリシス分析法バリデーションガイドライン、抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス、日局各条へパリン試験法、参考情報ペプチドマッピング、糖鎖（中性オリゴ糖）試験法、及び生物活性（表面プラズモン共鳴）試験法等の策定に係わった。また、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）における日局改正及び審査業務等に協力した。

人事面では、平成23年4月30日付けで短時間勤務非常勤職員の豊田叔江氏が退職した。平成23年7月1日付けで西村和子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。平成23年8月1日付けで遠藤素子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第52回及び第53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23年4月13日、平成23年11月19日）に出席した。新見伸吾室長は、1st Immunogenicity・Determinates and Correlates Conference（米国・プロビデンス：平成23年5月9～11日）及びImmunogenicity Summit 2011（米国・ベセスダ：平成23年11月16～18日）に参加した。石井明子室長と原園景主任研究官は、米国薬局方主催バイオ医薬品の品質に関するワークショップ（米国・シアトル：平成23年10月3～6日）に参加した。橋井則貴室長及び栗林亮佑研究員は、薬剤学・生物薬剤学・製剤工学に関する第8回世界会議（トルコ・イスタンブール：平成24年3月19～24日）に参加した。

業務成績

1. 日局医薬品各条へパリンナトリウム等の規格及び試験法の策定に関する研究

日局医薬品各条へパリンナトリウム及びへパリンカルシウムの抗IIa、抗Xa活性試験法原案、並びにへパリンナトリウム及びへパリンカルシウムの純度試験－タンパク質、及び同核酸、へパリンナトリウムの基原、へパリンナトリウム注射液の基原及び純度試験－タンパク質のパブリックコメント案を策定した。

昨年度に引き続き、純度試験違反品として自主回収されたへパリンナトリウム原薬に混入している不純物の同定を行った。

2. WHO/NIBSC低分子量ヘパリンナトリウム国際標準品共同検定への参加

低分子量ヘパリンナトリウム国際標準品共同検定に参加し、抗IIa活性及び抗Xa活性の測定結果を報告した。

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。

4. 国際協力

石井室長は、国際厚生事業団（JICWELS）の平成23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を対象に、生物薬品部の研究業務の紹介とバイオ医薬品の品質評価に関する研修を行った。また、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、日本薬局方の改正及び標準品更新作業に協力した。

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9回学術集会を「日本が抱えているバイオ医薬品の懸案」をテーマに開催した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 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）

第十六改正各条バソプレシン注射液の純度試験を現行の動物を用いた試験からHPLCを用いた試験に移行させるため、LC/MSを用いて合成バソプレシン製剤の不純物プロファイリングを行い、不純物として、酸化体及び分子間S-S結合形成物を見出した。また、バソプレシン純度試験に求められる要件を明らかにした。

2) バイオ後続品の品質評価等に関する研究

本邦では後発品の扱いとなっている低分子量ヘパリンを含め、バイオ後続品の評価に関する欧米規制当局の考え方を調査した。バイオ後続品の評価においては、同等性／同質性評価における品質比較試験の充実、構造活性相関情報の蓄積、安全性予測法の開発が重要であることを考察した。

3) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出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開発の一環として、

電気泳動ゲルから微量糖タンパク質を高収率で回収する方法について検討を行い、Cy5標識した糖タンパク質を電気泳動後、固定せずに2-プロパノール水溶液で抽出する方法が有用であることを見出した。

4) 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（政策創薬総合研究事業）

① 9機関共同で抗体医薬品の糖鎖試験法としての逆相及び親水性相互作用HPLC、HPLC/PAD、キャピラリー電気泳動並びに質量分析などの特徴、課題並びに留意すべき事項を明らかにし、標準的試験法を策定した。

② 表面プラズモン共鳴法を用いた抗体医薬品の結合性試験について、FcRn結合親和性をモデルとして分析手順を作成し、多機関共同検定により、標準的試験法としての適用可能性を確認した。

③ 動的光散乱法はSEC法では検出できない粒子径約1800nmの抗体医薬品の凝集体を単量体に比べて100倍以上高い感度で測定できることが確認され、高分子量の凝集体検出を目的とした抗体医薬品の工程内管理試験法及び規格試験法として有用であることが示唆された。

5) 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）

① ペプチドを基質としたインビトロキナーゼアッセイで活性未知の新規化合物のキナーゼ阻害効果を解析した結果、新規化合物はその類縁化合物に比べ高い阻害活性を有することを見出した。

② 抗腫瘍効果を有する生薬抽出物について、ヒト肝癌由来HuH-7細胞のmiRNA発現に対する影響を解析した結果、抗腫瘍効果への関与が示唆される6種のmiRNAの発現亢進が見出され、新たな評価法開発への糸口となった。

6) 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 抗体医薬品の生物活性評価系におけるフローサイトメトリーを用いたCell-based binding assay及び、Bridging Assayの有用性を明らかにした。

② 製造方法及び基原が異なる3種類のIFN- β 製剤の力価測定法として、A549細胞を用いた導入レポーター遺伝子の発現促進を指標とした試験法について検討した。その結果、3種類のIFN- β 製剤により表示単位に依存してほぼ同程度遺伝子発現が促進され、本法が力価測定法として有用であることが示唆された。

③ バイオ医薬品のQbDケーススタディを実施するためのモデル系としてトラスツズマブの実験的製造系を構築し、目的とする構造と活性を有することを確

認した。

- ④ 遺伝子治療のFirst-in-Human で求められているウイルスベクターのデータを調査し、遺伝子治療臨床研究指針の改定で盛り込むべき品質要件を明らかにした。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

- 1) バイオ医薬品のバイオアナリシス分析法バリデーションに関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

バイオアナリシス分析法バリデーションガイドランス策定をめざして、欧米のガイドランス等の比較検討と日本のガイドランスの方向性の確認を行った。

- 2) 抗体医薬品によるインフュージョン反応の発現メカニズム解析と予測系の構築 (科学研究費補助金 (文部科学省))

インフュージョン反応の発現への関与が考えられるFcγRIIaの遺伝子多型が受容体機能に及ぼす影響を明らかにした。ヒト末梢血単核球を用いた、抗体医薬品によるサイトカイン放出測定系を構築した。

- 3) 抗体医薬品の構造特性・機能及び免疫原性と新規Fc受容体DC-SIGNの関連に関する研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))

DC-SIGN安定発現細胞株を樹立し、Cell-based binding assay系を構築した。また、免疫グロブリン製剤からシアル酸結合性レクチン吸着画分を精製し、DC-SIGN結合性を評価した。

- 4) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

昨年に引き続き、治験対象医薬品ヒト初回投与試験安全性確保のための品質要件を明らかにした。

- 5) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究

培養肝細胞においてグルココルチコイド依存的な特異的遺伝子のmRNAレベルの増加に対して抑制的に作用するプロテアソームの阻害剤は、グルココルチコイド受容体のグルココルチコイド応答配列に対する結合を阻害しないことを明らかにした。

- 6) タンパク質医薬品の免疫原性に関する研究

タンパク質医薬品の免疫原性が安全性に及ぼす共通な影響はI及びIII型アレルギーであり、通常対処可能であるため低リスクと評価されることを明らかにした。一方、他の内在性タンパク質により機能が補完されない自己免疫疾患を伴う内在性タンパク質の自己欠損症候群は高リスクと評価され、サンプリングの頻度を多くすると共に結合抗体試験だけでなく中和抗体試験で抗体の評価を行なう必要があることを明らかにした。

- 7) 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))

蛍光共鳴エネルギー遷移型の標識体を用いて*in vivo*での動態解析を行い、新生児Fc受容体 (FcRn) 結合親和性が体内動態に与える影響を明らかにした。

3. 高分子生理活性医薬品の品質に関する研究

- 1) ヘパリン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 日局ヘパリンカルシウム各条純度試験ータンパク質のパブリックコメント案を策定した。

② 日局ヘパリンカルシウム各条純度試験ー核酸のパブリックコメント案を策定した。

③ 日局ヘパリンナトリウム各条純度試験ータンパク質のパブリックコメント案を策定した。

④ 日局ヘパリンナトリウム各条純度試験ー核酸のパブリックコメント案を策定した。

⑤ 日局ヘパリンナトリウム各条基原のパブリックコメント案を策定した。

⑥ 日局ヘパリンナトリウム注射液各条基原のパブリックコメント案を策定した。

⑦ 日局ヘパリンナトリウム各条のエンドトキシン試験策定に向けて、比濁法及び比色法の試験条件の最適化を行った。

⑧ 日局ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム各条の抗IIa活性試験法の原案を作成し、ヘパリン製造販売企業との共同研究により、局方試験法としての適用可能を検証した。

⑨ 日局ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム各条の抗Xa活性試験法の原案を作成し、ヘパリン製造販売企業との共同研究により、局方試験法としての適用可能を検証した。

⑩ 日局ヘパリンナトリウム各条試験法として作成した抗IIa活性試験法、及び、抗Xa活性試験法が、ヘパリンナトリウム注射液に含まれる代表的な添加剤の存在下でも適用可能であることを確認した。

⑪ 日局ヘパリンナトリウム各条抗IIa試験、及び、抗Xa活性試験における試験成立の判定にequivalence testが有用であること明らかにした。

⑫ 低分子量ヘパリンナトリウム国際標準品の共同検定に参加し、抗IIa活性及び抗Xa活性の測定結果を報告した。

⑬ 昨年度に引き続き、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、N-アセチル化の程度が低い多硫酸化コンドロイチン硫酸であることを明らかにした。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 新世代ポストゲノム創薬による革新的医薬品の品質・安全性評価技術の構築

タバコBY2細胞を用いた組換えタンパク質発現系を構築し、TNFR-Fc融合タンパク質を発現・精製した。精製タンパク質が動物培養細胞を用いて生産されたタンパク質と同等のTNF α 結合能を有することを明らかにした。

2) 血液製剤への核酸増幅検査(NAT)の実施及びその精度管理に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

血液製剤のNATガイドラインの海外動向について調査研究を行い、NATの技術的進歩により対象ウイルスや感度要件などが変わりつつあることを明らかにした。

3) 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(保健医療分野における基礎研究推進事業)

① HDX/MS及びペプシン消化法を組み合わせた手法による抗体の高次構造解析法の最適化を行った。

② 抗体医薬品のADCC活性を迅速かつ簡便に測定可能なレポーターアッセイ系を構築した。また、抗体リサイクリング能の*in vitro*評価法確立のため、非標識及び標識抗体を用いた方法について、条件の最適化を行った。

4) 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(科学技術戦略推進費)

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。

5) 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

① タンパク質の変性を認識する蛍光色素を用いたthermal shift assayによる熱安定性評価法の有用性を確認した。

② 抗体に薬物をカップリングさせて製造する抗体薬物複合体の場合、抗体に対して過剰なモル比の薬物を用いると不溶物が形成される可能性があることを明らかにした。

6) 再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな指標に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

再生医療製品の安全性を脅かすと考えられたウイルスXMRVは、細胞や試薬の汚染が原因によるものであることがわかった。そこでXMRVをモデルウイルスとして使うための基礎的検討を終えた。

7) 間葉系幹細胞の糖鎖を指標とした同源性/同質性評価法の開発(科学研究費補助金(文部科学省))

LC/MS及び多変量解析により、ヒト間葉系幹細胞の骨、軟骨及び神経様分化誘導初期の細胞に特徴的な糖鎖を見出した。

8) 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(科学研究費補助金(文部科学省))

細胞周期の同調化による解析を行い、大腸癌細胞に特異的に含まれる抗シアリルルイスx抗体に反応性を示す成分の発現レベルは、DNA合成期からG2期にかけて亢進することを見出した。

9) 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 血液製剤の安全性確保のためのNATガイドライン改定に向けたウイルスサブタイプパネルの適用に関する検討を行った。

② 光増感剤及び光照射により血液凝固第Ⅷ因子に生じるメチオニンの酸化をペプチドマップ法により分析した。アミノ酸配列90%以上を確認し、複数の酸化部位を特定することができた。しかし、対照においても酸化が認められることから、分析操作中に生じる酸化を十分に抑制できる手法の必要性が示唆された。

③ 輸血用血液製剤の病原体不活化処理時に生じうるIgGの酸化がFc γ 受容体を介した生物活性の発揮に及ぼす影響について明らかにした。

④ ウイルス不活化能の評価法を開発するため、非エンベロープウイルスであるカリシウイルスの性質を調べた。このウイルスは、サル細胞への感染性が高いが、ヒト細胞には種の壁があり、感染しないことがわかった。

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23年度で最も特筆すべきことは、合成カンナビノイド類やカチノン類を植物乾燥体に塗していわゆる脱法(違法)ハーブとして販売する店舗の社会的な広がりであり、完全な因果関係は明確ではないものの、使用者の死亡例が複数例報告されるようになった。生薬部では、第3室を中心として最大限の努力を持って、このような社会的事象に対応しており、厚生労働科学研究費、移替え経費等で年300件を超える実態調査を実施し、世界で初めて同定したAPINACA (*N*-adamantyl-1-pentylindazole-3-carboxamide)を始め、添加される化合物の同定、確保、分析法の確立を継続的に実施している。さらに、積極的な情報収集と、分析法講習会の実施など、国の監視指導麻薬対策行政に積極的に協力している。また、地方衛生研究所や麻薬取締部等外部機関で構造が未同定であった化合物の構造決定を特別行政試験として受け入れており、昨年度は42製品について分析を実施している。さらに、平成23年9月20日に指定化合物として指定された9物質の指定及び、別の新規9物質(平成24年4月18日に指定薬物部会審議)の指定準備にも当部の多大な貢献がある。

第2室関連では、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承認基準の改正に関しては、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」が発出され新規27処方が追加された。さらに、平成23年度中に最終30余処方の追加について検討が行われ、12月16日に一般用漢方処方検討会が開催され、平成24年4月9日から5月8日までにさらに新規追加31処方についてのパブリックコメントの募集が実施されている。さらに、平成22年度より実施された一般用医薬品生薬製剤のリスク分類の見直しに関する指定研究は、本年度最終年度となり、生薬及び動植物成分並びに漢方製剤に関する検討が終了し、安全対策調査会ワーキンググループ、同調査会、同部会での審議を経て、平成23年9月30日及び平成23年12月26日に「一般用医薬品の区分リストの変更について」通知及び「一般用医薬品の区分リストの変更について」追加通知が発出された。

日本薬局方関連では、第16改正日本薬局方第一追補以降第17局を目指す審議が活発に行われている。また、本年度は、第16局の英語版作成に全面的に協力した。さらに、23年振りとなる日本薬局方外生薬規格の大改訂に向けて、ワーキンググループ会議及び検討会が開催され、第1室を中心として準備が進んでいる。さらに、東日本大震災に関連して漢方生薬製剤に用いる原料生薬の放射性物質検査方法のガイドライン作りにも協力した。

生薬部では、所掌にないが、国立医薬品食品衛生研究所のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく

食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している。平成23年度は、3年振りに医薬食品局長より「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」(薬食発0123第3号、平成24年1月23日)が発出されたが、本発出に対して、監視指導・麻薬対策課に全面的に協力した。また、昨年度報告した、ED治療薬類似物質である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について、有機化学部との協力で構造決定を行い、オランダらのグループの構造を訂正し、mutaprodenafilと命名した。

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11月17、18日ベトナム・ハノイで開催されたStanding Committee Meetingに参加した(合田)。合田は、また、同年12月6~8日に香港で開催された香港生薬標準第6回国際助言委員会に参加するとともに、同年12月10~12日にマレーシア・クアラルンプールで開催されたアジア薬科学会議2011に基調講演を行うために出張した。さらに、JICA必須医薬品製造管理研修GMPコースで講義を行った。袴塚は、平成23年4月1~4日に香港で開催されたICD-11における伝統医薬国際分類について議論するWHO International Classification of Traditional Medicine Annual Network Meeting 2011に参加した。さらに、同年5月2~4日にオランダ・ハーグで開催された国際標準化機構(ISO)で中国伝統医学(仮称)の国際標準化をめざすISO TC249 Plenary Meeting及び同年12月12、13日に中国・北京で開催されたISO TC249 Working Group 1 Meeting、同年5月23~27日にフィンランド・クオピオで開催されたISOでの伝統医学の医療情報の国際標準化を目指すISO TC215 Plenary Meeting及び同年10月18~21日に米国・シカゴで開催されたISO TC215 Plenary Meetingに参加した。また、同年6月23~25日にイタリア・ミラノで開催されたWHO Working Group Meeting on Interaction of Herbal Medicines with Other Medicinesに参加した。花尻は、平成23年5月10~14日にポルトガル・リスボンで開催されたEUの機関であるEMCDDA主催のThe First International Multidisciplinary Forum on New Drugsに参加し、世界的に問題となっている違法ドラッグについて発表及び討論を行った。花尻及び内山は、平成23年9月25日~10月2日に米国・サンフランシスコで開催されたThe 2011 joint SOFT-TIAFT International Conference(国際法中毒学会)に参加し研究発表を行った。また、花尻は、平成24年3月10~15日に、ハンガリー・ブタペストで開催されたThe First International Conference on Novel Psychoactive Substances(NPS)に出席し、日本の違法ドラッグ流通と規制の現状について発

表・討論を行った。

学会関連では、当部が責任機関として平成23年5月19、20日に東京ビッグサイトで日本食品化学学会第17回総会・学術大会を開催した。また、合田は、第4回食品薬学シンポジウム（10月28、29日）の実行委員を務めた。

平成23年度の人事面の移動は以下の通りである。平成24年1月31日で、休職中であった江崎勝司主任研究官が退職した。平成24年2月13日付けで、桑田幸恵博士が任期付研究員として採用された。

なお、平成24年2月に袴塚室長が、イスクラ厚生事業団より、「生薬の有効性・安全性及び品質確保に関する研究」で第36回漢方研究イスクラ奨励賞を受賞した。

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行い、新規収載候補品目の選定と記載内容の検討及び既収載品目の改訂検討を行った。
2. ケイヒを含む漢方処方製剤20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. 47都道府県の協力の下買い上げを行った健康食品及び無承認無許可医薬品における成分分析を実施した。いわゆる「違法ドラッグ」製品では、76製品について、指定薬物68化合物1植物を含む代表的な違法ドラッグ成分及び構造類似麻薬成分を分析対象として成分分析を行った結果、70製品から分析対象化合物を検出した。そのうち、平成23年5月より指定薬物として規制されたJWH-122を2製品、平成23年10月より指定薬物として規制されたJWH-203を6製品、AM-2201を5製品及びAM-694を1製品から検出した（のべ数）。また、さらにそのうち4製品から向精神薬Pyrovaleroneを検出した。強壮効果を標榜する製品（強壮用製品）では、145製品（ロット別163製品、重複18製品）について、20化合物を分析対象として分析を行った結果2製品より対象物が検出された。また、痩身効果を標榜する製品（痩身用製品）では、114製品（2検体入2品目、3検体入2品目、内ロット違い1、4検体入1品目、6検体入1品目）について5化合物を対象に分析を行った結果、何れの製品からも分析対象物は検出されなかった。別に、ネットを通じて厚生労働省が買い上げた同様の製品について分析を実施した結果、強壮用製品では60製品中53製品で対象化合物が検出された。また、痩身用製品では、12製品中5製品で対象化合物が検出された。以上の結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. あへん（国産あへん8件、輸入あへん107件、計115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. 鑑識用標準品として94化合物を管理し、平成23年度はのべ15化合物を全国の鑑識機関に交付した。
6. LC-PDA-MSを用いた新規シルデナフィル類似構造化合物ムタプロデナフィル（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）の迅速分析法を確立した。
7. 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平成23年度新規指定薬物ALEPH-4塩酸塩、5-MeO-EPT塩酸塩、3-フルオロメトカチノン塩酸塩、4-メトキシメトカチノン塩酸塩、4-フルオロメトカチノン塩酸塩、ナフィロン塩酸塩、4-メチルエトカチノン塩酸塩、JWH-251、JWH-015、JWH-122、JWH-081、JWH-200、JWH-019、JWH-203、JWH-210、AM-694、AM-2201、RCS-4の計18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、TOFMS、GC-MS、LC-PDA-MS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68化合物1植物を管理し、平成23年度はのべ91化合物を全国の分析機関に交付した。
8. 平成23年度新規指定薬物ALEPH-4塩酸塩、5-MeO-EPT塩酸塩、3-フルオロメトカチノン塩酸塩、4-メトキシメトカチノン塩酸塩、4-フルオロメトカチノン塩酸塩、ナフィロン塩酸塩、4-メチルエトカチノン塩酸塩、JWH-251、JWH-015、JWH-122、JWH-081、JWH-200、JWH-019、JWH-203、JWH-210、AM-694、AM-2201、RCS-4の計18化合物について、GC-MS及びLC-MSによる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（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知平成23年5月10日薬食監麻発0510第5号及び平成23年10月14日薬食監麻発1014第3号「指定薬物の測定結果等について」）。
9. 指定薬物に指定されている未収載カチノン誘導体7化合物（エトカチノン、4-メチルメトカチノン、4-メチルエトカチノン、4-メトキシメトカチノン、3-フルオロメトカチノン、4-フルオロメトカチノン、ナフィロン）について、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
10. 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23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23年8月及び平成24年4月に開催された薬事・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。

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、平成24年1月27日に45都道府県55名の担当者を対象として、平成23年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
12. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課を通して正式な依頼を受け、地方衛生研究所及び地方厚生局麻薬取締部等の公的分析機関から送付された未同定違法ドラッグ成分を含む違法ドラッグ製品について、平成23年度は14件42製品の含有成分分析を実施し、同課に結果を報告した。
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、シブトラミン、オリスタット、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ホンデナフィル、キサントアントラフィル、チオキナピペリフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、アミノタダラフィル）の配布（のべ250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。
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、保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース研修に対応した。
17. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や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）及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、丸山）。
18. 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. 漢方処方の方局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第16改正日本薬局方追補及び17局収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。
2. 平成22年度に実施した一般用漢方製剤防風通聖散の使用実態調査に関し、データを詳細に解析し、証を勘案した事前問診の徹底により、副作用の発現は極めて低く抑えられることを明らかにした。

3. 生薬製剤のリスク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. 薬局方において生薬等の成分含量測定用に用いられる試薬14化合物について、実際にqNMRを測定し、各生薬について定量の指標とすべきシグナルについて検討した。
5. 新規に局方収載された鉱物生薬カッセキについて、X線粉末回折及び味認識用脂質膜センサを用い識別に関する研究を実施した。
6. 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として、平成20年度に報告した厚労科学研究報告書「新一般用漢方処方の手引き案（改訂版）」を基に、平成23年薬食審査発0415第1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、取りまとめ等を行い、新規27処方の承認基準収載に結び付けた。また、さらなる新規処方の追加収載について準備を行い、31処方について収載原案等をまとめた。
7. 附子理中湯がマウスマクロファージ様細胞における抗炎症性サイトカインIL-10の発現を促進することを見出し、その構成生薬のうち、乾姜の寄与が大きいことを明らかにした。また、大黄甘草湯、黄連解毒湯等の大黄あるいは黄連配合漢方処方に食中毒原因菌であるウェルシュ菌の増殖を抑制する活性を見出した。
8. 第16改正日本薬局方収載の漢方処方22品目及びその構成生薬について、水煎出液の凍結乾燥エキスの収量を測定し、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ることを示した。
9. 小青竜湯について、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。
10. 葛根湯について、プエラリン、ダイゼイン、リクイリチン及びペオニフロ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。
11. 葛根湯について、指標成分量に対する湯剤の調製に使用する生薬の切度の影響について検討を行った。
12. 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その原料生薬についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
13. 生薬の国際調和に関する研究として、ハノイで開催された第9回FHH Standing Committee会議に参加するとともに、Sub-Committee Iの活動を行った。
14. メタボローム解析を利用した芍薬甘草湯の規格化を目指し、その構成生薬であるシャクヤク及びカンゾウの遺伝子型を確認するとともに、¹H-NMR スペクトル

- データを用いたシャクヤクのメタボローム解析により、成分パターン分類を行った。
15. 依頼のあった新規な植物由来物質8品目、化学物質3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。
 16. 地方衛生研究所より問い合わせを受けた強壯を標榜する「いわゆる健康食品」に含まれていた不明成分について、LC-PDA-MS分析を行い、同成分をシルデナフィルと同定した。さらに、各種分析を行い、これらの検体には、他成分が含まれている可能性は低いことを示した。また、別な地方衛生研究所より依頼を受けた物質についてはmagnoflorineと同定した。
 17. 分子式 $C_{27}H_{35}N_9O_5S_2$ 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行い、mutaprodanafilと命名した。
 18. アユルヴェーダ生薬であるシャタバリ (*Asparagus racemosus*) を原料とする健康食品について、遺伝子解析による基原種の確認を行うとともに、LC-MSによるアルカロイド分析を行った。その結果、シャタバリにはアルカロイドasparagamine Aが含まれないことが明らかとなり、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。
 19. *Stemona*属植物を特異的に検出するARMS-PCR法を構築し、本方法がシャタバリ製品中の*Stemona*属植物の有無について簡易的に調査を行う手法として有用であることを確認した。
 20. ロバ由来と規定されている生薬アキョウの基原動物種鑑別法として、cytochrome *b* 領域の塩基配列の違いを利用したロバ、ウマ、ウシ、ブタを特異的に検出するPCR条件を確立し、本方法がアキョウの鑑別法として有用であることを示した。
 21. 麻薬成分*N*-OH-MDMA及び*N*-OH-MDAのアルカリ条件下での分解メカニズムの解明を目的として、低温条件下でESR測定を行い、両化合物の反応中間体ラジカル種を同定した。
 22. 合成カンナビノイドJWH-018(指定薬物)に着目し、薬物投与ラット尿及び毛髪試料中に排泄される未変化体及び代謝物量について検討を行った。
 23. 大麻においてrDNA IGS内の単純反復配列を利用したPCR法による種内変異の分析法の1つを確立した。
 24. 大麻DNA上のtetrahydrocannabinolic acid synthase遺伝子の塩基配列について詳細に調査した。
 25. 植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)15製品について*matK*, *rbcL*領域のDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った。
 26. イネ科クサヨシ (*Phalaris arundinacea*) 全草中のDMT及び5-MeO-DMT含量の季節変動調査をGC-MSを用い行った。
 27. *Coryphantha*属サボテンの*rp116* intron及び*matK*領域のDNA塩基配列調査を行うとともにGC-MSを用いた成分分析を実施した。
 28. 平成23年度に買い上げたカンナビノイド様作用を標榜した違法ドラッグ322製品についてGC-MS, LC-MS及びNMR分析を行った。その結果、製品中から新規合成カンナビノイドとしてAPICA及びAPINACAの2化合物を同定し、新規流通合成カンナビノイドとして、AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122, (4-methylnaphthyl)-AM-2201 (MAM-2201), JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog及びAM2232の13化合物を同定した。
 29. 平成23年度に買い上げた違法ドラッグ製品(カンナビノイド様作用を標榜した製品以外)についてGC-MS, LC-MS及び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以下の13化合物を同定した(α -PVP, α -PBP, NEB, 3,4-dimethylmethcathinone, *N*-methylmethedrone, 4-methyl-*N*-methylbuphedrone, 4-methylbuphedrone (以上興奮性麻薬カチノン誘導体), 2-diphenylmethylpyrrolidine, dimethocaine, methoxetamine, methiopropamine, 1,4-dibenzylpiperazine, 4-OH-DET)。さらに、製品より麻薬methylone及び α -methyltryptamine (AMT), 向精神薬 pyrovalerone, 指定薬物 5-MeO-DALT, PMMA, 局所麻酔薬procaineが他の違法ドラッグ成分と共に検出された。
 30. 新規流通違法ドラッグ成分である合成カンナビノイド5種, cannabipiperidiethanone, RCS-4, APICA, APINACA及びAB-001について、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を明らかにするために、トレーサーとレセプターの結合を50%阻害する濃度(IC50値)を算出した。
 31. 過去3年間に試買した違法ドラッグ製品688製品から検出された化合物について、流通化合物の流行の推移を取りまとめ、指定薬物規制化前後の検出数を比較検討し、指定薬物指定の効果及びさらに麻薬として規制すべき化合物について考察を行った。
 32. 麻薬ketamineをポジティブコントロールとしketamine及びその誘導体methoxetamineをラットの腹腔内に投与、脳波及び自発運動量の変化について検討を行った。その結果、methoxetamineは興奮作用を有することが示された。また、methoxetamineでは、自発運動量に対する作用と脳波に対する作用の発現時間にある程度の相関が認められたが、ketamineでは相関がなかった。

(以上厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業、健康安全確保研究費)

33. 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。
34. 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、市場に流通するトウキ及びサンシシの遺伝子情報を解析した。
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、ケイヒ及びシヤクヤクに含まれる成分について、LC-MS/MS分析を行い、これらの化学情報の集積を行った。
(以上厚生労働科学研究費・創薬基盤推進研究事業)
36. ICD改訂に伴う東アジア伝統医学のICD-11収載に対応し、「WHO伝統医学の国際分類に関する会議」において、薬物治療に関する分類作業に参画し、日中韓三国の伝統薬の比較研究を進めた。
37. ISO TC249 (中国伝統医学 (仮題) 標準化作業部会) 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した。さらに、ISO TC215 (医療情報標準化作業部会) 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。
(以上厚生労働科学研究費・地域医療基盤開発推進研究事業)
38. 日本薬局方収載候補生薬であるシンギについて、その基原植物を確認するため、甘肅省で採集された *Hedysarum polybotrys* 標準植物試料及びシンギ市場品について、核 DNA の LEAFY 遺伝子の 2nd intron 領域の塩基配列解析を行った。
39. 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、我が国で健康食品として、また、欧州で医薬品として流通するブラックコホシュを入手し、LC-MS/MSによる詳細な成分分析を行い、医薬品と異なる成分パターンを示す、あるいはほとんど何も成分を含まない健康食品の流通を見出した。
40. 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。
41. 生薬製剤承認基準案策定のための基盤整備として、局方医薬品承認申請の手引の見直しのため新規収載、

あるいは新規効能効果の追加を支持するエビデンスの収集を行い、データ集を作成した。

(以上厚生労働科学研究費・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。
(以上文部科学省科学研究費)
43. 16局追補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 佐藤陽治
前部長 鈴木和博

概要

平成22年6月に閣議決定された新成長戦略では、「ライフイノベーションによる健康大国戦略」を7つの戦略分野の一つと位置づけ、医療イノベーション (医薬品・医療機器や再生医療をはじめとする最先端の医療技術の実用化等) を促進し、国際競争力の高い関連産業を育成するとともに、その成果を国民の医療・健康水準の向上に反映させることを目指している。このため、平成22年11月に開催された「新成長戦略実現会議」において、官房長官を議長とする「医療イノベーション会議」の設置が決定した。これを受けて、産学官から広く人材を集め、平成23年1月には、オールジャパンで医療イノベーションを推進する体制の核となる「医療イノベーション推進室」が内閣官房に設置された。医療イノベーション推進政策の中核の一つは「再生医療」であり、その実用化が課題とされている。平成23年8月に閣議決定した「第4期科学技術基本計画」の基本方針の一つ「ライフイノベーションの推進」においても、再生医療に関して、iPS細胞 (人工多能性幹細胞)、ES細胞 (胚性幹細胞)、体性幹細胞等の体内及び体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進することが唱えられている。また、同計画中のライフイノベーションの実現に向けたもう一つの重要課題、「先制介入治療 (先制医療) の確立」においては、治療薬以前に診断薬の開発が重要な位置を占め、新しい診断薬の開発が成否を握る。また、同基本計画における推進課題「疾患の層別化、階層化等に基づく創薬」には個別化医療のための診断薬、いわゆる「コンパニオン診断薬」の開発が不可欠となる。

遺伝子細胞医薬部は、遺伝子治療、再生医療・細胞治療に係る医薬品および診断薬に関する研究業務を展開し

ており、上に挙げた新たな行政施策に対応し、これら先端的医薬品や診断薬の品質・有効性・安全性の確保のための技術開発およびガイドライン作成などに寄与してきた。医療イノベーション推進室の創設や第4期科学技術基本計画の策定に先立つ平成21・22年度には、当部は厚生労働省「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」に関与し、先端医療実現化促進のための突破口として期待されている「薬事戦略相談制度」の立ち上げなどに大きく貢献している。平成23年度においても引き続き当部は以下の業務成績に示すような厚生労働行政関連業務に積極的に参画・協力している。特に再生医療・細胞治療に用いられる細胞・組織加工製品や核酸医薬、新規の診断プラットフォームといった、革新的製品の實用化に関する指針作成や国家的研究プロジェクトなどにおいて、これら新しいタイプの製品の品質・安全性に関する考え方や評価方法の科学的妥当性に関する意見を求められるケースが今般急増しており、イノベーションの進展と共に登場するリスクの評価法や、革新的医薬品等に特有の品質・安全性確保のための新たな基盤技術の整備を急いでいる。

人事面では、平成23年10月1日付けで、井上貴雄博士を主任研究官として迎えた。また、国立衛研との連携大学院発足に伴い、佐藤陽治室長が平成23年5月に名古屋市立大学薬学研究科医薬品質保証学分野客員准教授に就任した。

海外出張としては、佐藤室長と安田智主任研究官が平成23年6月14日から20日まで国際幹細胞研究学会(ISSCR)での研究発表・情報収集および専門家との討論のためにカナダのオンタリオ州トロント市に渡航した。さらに、佐藤室長はヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関するわが国の指針案に関する情報発信ならびに意見交換を行うことを目的として、世界幹細胞サミットおよび世界再生医療会議に参加するため、それぞれ平成23年10月1日から7日まで米国カリフォルニア州パサデナ市、平成23年11月1日から7日までドイツのザクセン州ライプツヒ市に渡航した。鈴木孝昌室長は、平成24年1月、インド、オリッサ州ブヴァネーシュヴァルのKIIT大学で行われたインド環境変異原学会(変異原と環境ストレスに対するヒトの健康の分子基盤に関する国際シンポジウム)および、西ベンガル州ミドナプールのVidyasagar大学にて行われた、生物学研究のフロンティアに関する国際会議に参加し、講演を行った。また鈴木室長は、コルカタの国立環境衛生研究所およびインド生物化学研究所を訪問し、研究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への協力、(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)に係る専門協議への協力を行うとともに、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。また、厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」において、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」におけるヒト胚性幹細胞の取り扱いのありかたなどの審議に寄与するとともに、文部科学省・厚生労働省連携の国家基幹研究開発推進事業「再生医療の実現化ハイウェイ」において課題運営委員会の委員として事業推進に協力した。さらに、厚生労働科学研究の医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究」(指定研究)の研究班が作成したヒト幹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5指針の研究班最終案をとりまとめるとともに、担当部局(医薬食品局審査管理課)との意見交換、およびパブリックコメントに対する回答(案)の作成を行った。診断薬関連としては、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)に関する評価指標案の作成を行った。

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)「遺伝子治療薬および核酸医薬の特性と品質評価に関する研究」
 - ① 医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基盤的研究の一環として、遺伝子治療薬の臨床開発において、初めての臨床試験実施までに必要となる非臨床試験要件に関する国際動向をEMAのガイダンス等を基に検討した。(厚生労働科学研究費)
 - ② 安全性の高い新規遺伝子治療薬の開発に関する研究として、X-CGDモデルマウス骨髄幹細胞に持続発現型センダイウイルスベクターを用いてgp91phox遺伝子を導入し、in vitroでの細胞の機能回復と遺伝子発現の持続性を確認した。(一般試験研究費)
 - ③ レーザ誘起インパルス応力波による遺伝子導入法の開発と細胞影響の遺伝的解析に関する研究として、応力波による遺伝子導入の条件を接着細胞と浮遊細胞を用いて検討した。(文部科学省科学研究費)
- (2)「再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな指標に関する研究」として、承認審査に役立つ指標作

成に貢献することを目的に、臨床応用の研究開発が活発に行われているヒト間葉系幹細胞を中心に実験研究を展開した。具体的には、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し、その作用機序の解析を行った。これらの結果より、本研究で試行したアプローチは、細胞機能の予測・評価指標の探索法として有用であることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

- (3) 「再生医療早期実現化促進及び汎用性向上のための周辺基盤技術開発」を目的に、細胞・組織加工医薬品中に混入しないし残留する造腫瘍性細胞の検出系に関し、製造工程管理を目的として利用する際に満たすべき性能・要件を検討し、生物製剤製造用細胞基材の特性解析を目的とした従来の造腫瘍性試験系に要求される性能との違いを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- (4) 「再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究」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(計5指針)の研究班最終案をとりまとめたとともに、担当部局(医薬食品局審査管理課)との意見交換、およびパブリックコメントに対する回答(案)の作成を行った。また、世界幹細胞サミットや世界再生医療会議等の海外の学会において、同指針案の発信を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- (5) 「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)および品目種別の上乗せ要件をまとめた。また、これらの要件を抽出する際には、リスク・ベース・アプローチを採ることが適切であることを示した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (6) 「ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」として、分化細胞中に僅かに残存する造腫瘍性未分化細胞を検出するための試験系として、軟寒天コロニー形成試験、フローサイトメトリーおよび定量性RT-PCRの性能と限界を分析的に検討し、細胞・組織加工製品の造腫瘍性を評価する上での各試験法の位置づけを明らかにした。また、ヒトiPS細胞加工製品の臨床研究ないし治験を開始するにあたっての技術・デー

タの要件について考察し、共同研究者(先端医療振興財団、慶應義塾大学、国立成育医療研究センター)に対してアドバイスをを行った。また、国立衛研のウェブサイト中に開設した「多能性幹細胞安全情報サイト」<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>の内容の充実化を行った。(JST科学技術戦略推進費/厚生労働科学研究費補助金)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

- (1) 抗体医薬品に共通に適応可能なウイルス除去カラムの開発の一環として、昨年度選定した2種類のPEI結合カラムについてpHや塩濃度等の条件検討を行い、ウイルス及び宿主由来DNA、宿主由来タンパク質の除去の最適化条件を探索した。(保健医療分野における基礎研究推進事業)
- (2) 血液製剤への核酸増幅検査(NAT)の実施及びその精度管理に関する研究として、ウイルスゲノムの高感度検出手法としてのNAT関連技術の最新動向とその規制について調査研究を行い、ウイルスゲノム抽出法、PCRにおけるプライマーやプローブの設計技術、ウイルスゲノム検出の頑健性等の要件について明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

- (1) 「マウス胚性幹細胞の分化指向性における脂質シグナリングの役割の解明」として、胚性幹細胞の心筋分化能と相関する遺伝子群を探索し、心筋分化制御に関わる遺伝子の絞り込みを行った(科学研究費補助金(文部科学省))。
- (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が、分化に係る転写因子の発現量に及ぼす影響につき検討した。(特別研究費)

4. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- (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、試験系のさらなる高感度化をはかるとともに、得られたバイオマーカー候補タンパク質の同定を行い、抗体を用いたELISA法による確認を行った。また、質量分析データのオリジナル定量解析ソフトウェアの開発を進めた。(環境省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、得られた糖修飾バイオマーカー候補タンパク質の評価を行うとともに、ヒト臨床検査への応用に関して考察を行った。(一般試験研究費)
- (3) 変形性関節症における滑膜病変誘導因子の同定のため、軟骨に歩行の際に加わるのと同等の荷重を加える

ことで遊離するタンパク質をプロテオーム解析で解析し、変化の見られるバイオマーカーの探索を行った。(文科省科学研究費)

医療機器部

部 長 松 岡 厚 子

概 要

今年度の医療機器に関する新しいトピックは、ロボット技術の応用とソフトウェア対応の2点であろう。国際的には、ISO/TC 184 (ロボット技術) と IEC/TC 62 (医用電機機器) が合同作業部会ISO/IEC JWG 9 (医療用ロボット) を立ち上げ、討議を開始している。全身麻痺あるいは手足を失った方の活動機能を代替する装置についての標準化を目指しているが、「ロボット」の定義が難しく、各国の医療機器と福祉機器の規制状況の違いもあり、討議には時間を要しそうである。一方国内では、「日本のベンチャー企業が欧州で装着型のロボットスーツHALを病気治療に使う臨床試験を始める。」という記事が平成23年8月の新聞に掲載されている。厚労省としては、当該装置が医療機器として申請された時、「ロボット」の要素部分の有効性、安全性の評価をどのように行うべきかの検討が必要となる。そこで、平成23年度の次世代医療機器評価指標作成事業(当部が事務局)で「活動機能回復装置」に関する審査WGをたちあげ、国内外におけるリハビリロボットの開発・使用状況の動向調査を始めたところである。

一方、爆発的なIT技術の進歩、それに伴う各種携帯端末の普及により、病院内でのみ閲覧可能であった各種医療情報(診断画像、患者情報)を、日常の生活空間で個人所有の携帯端末で閲覧可能になってきている。このことは、在宅医療の普及にも多いに役立つことが期待されるが、個人情報保護、倫理的側面、また、医療機器規制などの観点から、何らかの交通整理が求められる課題と考えられる。

ここ2-3年、当部が深く関与して作業を行ってきた、医療機器関連の規制改正の作業が完了し、平成24年3月1日付けで、公表することができた。JIS T 0993-1:2012「リスクマネジメントプロセスに置く評価及び試験」、JIS T 0993-7:2012「エチレンオキサイド滅菌残留物」、JIS T 14971:2012「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」の3件のJIS規格が公示され、薬食機発0301第20号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知が発出され

た。平成23年度はこれら行政支援業務の成果が具体的に実った年であった。

人事面としては、平成23年11月1日付けで、河野健研究員が採用された。第三室で、細胞と足場材料との界面特性解析に関する研究に従事する。

松岡は、ISO/TC 229 (国際標準化機構/ナノテクノロジー技術委員会) 総会及びISO/TC 229/WG3 (環境・安全作業部会) 会議に参加するため、平成23年5月サンクトペテルブルグ (ロシア) に出張した。また先端技術材料に関する国際会議International Conference on Materials for Advanced Technologiesに参加するため平成23年6月シンガポールに出張し、ポスター発表及び意見交換を行った。宮島は平成23年8月パリで開催されたヨーロッパ毒性学会年会に参加し、ポスター発表を行った。松岡は平成23年9月にThe 24th European Conference on Biomaterialsに参加するためダブリン (アイルランド) に出張し、講演及び意見交換を行った。同9月にはフロリアノポリス (ブラジル) でISO/TC 150総会が開催され迫田が出席し、文書策定に参加し、松岡はIEC/TC 62会議に出席するためニュルンベルグ (ドイツ) に出張し、TC 62の担当WGに出席しIEC文書策定に参加した。迫田と石川はアメリカ整形外科学会に出席するため、平成24年2月サンフランシスコ (米国) 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。松岡、宮島、澤田、加藤は平成24年3月サンフランシスコで開催されたアメリカ毒性学会年会に参加し、それぞれポスター発表を行った。

平成23年10月3日に第9回医療機器フォーラムを開催し、「植込み型補助人工心臓の最前線：日本発の技術と血液適合性評価」をテーマとした。

業務成績

1. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成業務

ISO/TC 150/SC 7 (再生医療機器) 幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/TC 150 (外科用インプラント) 国内委員会、ISO/TC 194 (医療機器の生物学的評価) 国内委員会、日本バイオマテリアル学会標準化委員会に参加し国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った。また、工業団体が作成した22件のJIS原案(制定1件、改正21件)、7件の医療機器承認基準原案(制定1件、改正6件)及び108件の医療機器認証基準原案(制定91件うちキット・セット品25件、改正17件)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 カスタムメイド分野WG：整形インプラントのうち、昨年度実施した人工股関節に続きカスタムメイドインプラントのニーズが高いと思われる、人工膝関節について、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-2 テーラーメイド医療用診断機器審査WG：昨年度に引き続き、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について、診断補助装置として臨床導入するための問題点について討議し、評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)
- I-3 活動機能回復装置審査WG：国内外における活動機能回復装置(リハビリロボット)の開発・使用状況調査及び関連規格の動向調査を行った。また、リハビリロボットの定義、有効性・安全性評価方法の基本的考え方、リハビリテーション分野におけるロボット開発の総合的発展に必要な諸要因について取りまとめた。(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：6種類の高分子材料に対する血液凝固系蛋白質の吸着挙動を解析した結果、全ての材料上で濃縮されたセロトニントランスポータ、コラーゲンType XXII α 、ビトロネクチン、インテグリン α 1、リポ蛋白質(APOE)及びホスホリパーゼD5が血液適合性評価マーカーとして利用できる可能性を見出した。(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では、その接触角と組成とが相関することを示唆する結果を得た。また、特定の官能基を含む表面上で細胞間連絡機能が阻害されることを見出したことから、細胞機能においては表面の化学的特性が主に影響を与える可能性を明らかにした。(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、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、純チタンの表面に化学処理を行うことによりhMSCのWntシグナル伝達経路が活性化され、さらに骨形成に関する転写因子などの発現が誘導または上昇する事を見出した。(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：化学処理による表面構造の変化がhMSCにあたる影響を検討するため、純チタン上と化学処理を施したチタン上で培養した際のタンパク質の発現挙動を比較した結果、化学処理を施したチタン上で培養したhMSCで骨形成関連タンパク質の発現上昇が認められたことから、hMSCが骨に分化し易い状態になっている可能性が示唆された。(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：今後実用化が期待されている新規材料では、従来の重量変化による摩耗量評価法より、形状変化による評価のほうが適切である可能性が見出された。(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：高分子材料の左右に存在するユニットの割合を考慮してシミュレーションによる検討を行った。PMEAを対象とし、モノメトリックな構造から重合度を25程度としたとき、シンジオタクチック、イソタクチックの違いで水和状態が異なる結果を得た。(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連続体力学モデルでシミュレートするために理論の整理を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- II-8 チタン系金属、合成高分子等の医用材料上で培養した細胞の細胞毒性および遺伝毒性：チタン系金属、合成高分子が培養基質として、CHL細胞の細胞毒性および遺伝毒性等に及ぼす影響について検討し、MPCポリマー上で外来の化学物質に対する細胞毒性の感受性について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

III. 医用材料の生体適合性評価に関する研究

- III-1 間質細胞の免疫調節(抑制)効果に関するシグナル経路の解明：ヒト肺上皮癌由来細胞株A549を対象に検討した結果、A549は間葉系幹細胞や軟骨細胞に比べると弱いながらも活性化リンパ球の細胞増殖抑制効果を有していることが分かった。(特別研究)
- III-2 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究：2,3-DPG活性は可塑剤の影響を受けないが、ATP活性は可塑剤添加により保持される傾向が認められた。MAP加RCCの溶血性は可塑剤の種類と濃度により相違し、DEHP、DIDP、DOTP及びDINCHは同程度の溶血阻止能を持つことが確認された。(一般試験研究費)
- III-3 機能性分子を修飾した多糖材料の生体適合性に関する研究：ペプチド修飾アルギン酸からなるゲルに包

含し3次元培養を行った細胞からのmRNA回収条件を検討したが、分化が促進された骨芽細胞の場合には細胞の回収自体が従来のゲル溶解方法では困難であることが判明した。(一般試験研究費)

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：骨接合材の曲げ試験について、コンピュータシミュレーションによる評価が可能か検討を行った。金属粉末の小核試験を行い、遺伝毒性がないことを確認した。(科学技術戦略推進費)

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hMSCの骨芽細胞分化に及ぼすエンドトキシンの影響を遺伝子及び蛋白質発現解析により検討した結果、エンドトキシンが示す同分化の亢進作用にはRunx2, Wnt, BMP等を初めとした骨形成関連因子が関与していることが確認された。(一般試験研究費)

V-2 培養軟骨細胞の免疫調節効果に関する研究：市販ヒト膝軟骨細胞(NHAC)が同種T細胞の活性化(細胞増殖)におよぼす影響を検討した。その結果、NHACは同種T細胞の活性化を惹起しないだけでなく、活性化T細胞の増殖を抑制することを認めた。さらにNHACより作製した積層化軟骨細胞シートも活性化T細胞増殖抑制効果を維持していることが確認できた。これらのことより、関節軟骨損傷の治療に同種積層化軟骨細胞シートを使用出来る可能性が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

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：骨髄由来間葉系幹細胞の遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析し、4種類の肉腫細胞との比較を行う事で細胞のがん化の指標となり得る候補遺伝子の抽出を試みたところ、CCND2, IGF2BP1など9遺伝子を見出した。(厚生労働科学研究費補助金)

V-4 細胞画像解析法を用いた間葉系幹細胞の品質管理システムの構築：名古屋大学との共同研究。骨髄由来間葉系幹細胞を複数ロット用い、in vitro培養時の細胞形態の変化の画像解析とその際の遺伝子発現変化の網羅的解析とを比較してその関連性について検討した。(一般試験研究費)

VI. ナノマテリアルのリスク評価に関する研究

VI-1 ナノマテリアルのin vitro評価系構築に向けた基礎的研究：ナノマテリアルin vitro生体影響評価系として、A549細胞を用いた細胞毒性および遺伝毒性評価系を確立し、その有用性について確認した。10種類の酸化金属ナノマテリアルを対象として、物性について明らかにすると同時に、細胞毒性についてコロニー法およびMTT法により検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

VII. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

VII-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の最適な試験条件を確立した。耐摩耗性の改善を目的に近年開発された新規材料の評価を行い、デラミネーションに対する特性も改善されていることがわかった。(一般試験研究費)

VII-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、形状誤差の補正ができるように手法の一部を改良することで、摩耗量の推定精度を上げることができた。(一般試験研究費)

VIII. 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たSNPタイピングを進めている。(一般試験研究費)

IX. 医療機器の適正使用に関する研究

IX-1 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関係のカリキュラムを企画・設計するとともに、QMS模擬査察演習を含むその運営補助を行った。また、その運営のために必要なQMS関連の調査研究も行った。(一般試験研究費)

IX-2 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究：医療機器不具合報告の電子化を進めるにあたり、業界団体を対象としたアンケートを行い、その障壁となりうる要素と問題点の抽出を行った。また、不具合用語コーディング作業に必要な不具合用語集作成作業を分担した。(厚生労働科学研究費補助金)

X. 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

X-1 医師・患者双方にとって手術全体の完成度を高めるトータルシステムの構築：手術における医師・患者双方の安全性・満足度を高めるために、双方を支援するシステムのプロトタイプについて検討した。（文部科学省科学研究費補助金）

X-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：大局レジストレーションアルゴリズム，ベッドを動かしたときの位置ずれを補正するベッドマーカシステムといったサブシステムを統合し，新たなナビゲーションシステムとして構築した。（文部科学省科学研究費補助金）

XI. ISO/IEC医療機器規格策定戦略の構築に関する研究

XI-1 医用材料に基づく医療機器関連基準の国際規格等への導入のための戦略的研究：我が国の医療機器のうち，国際的にも先進的な事例や国際的に整合せざるを得なかった事例等を収集・比較検討することにより，国際的に打って出る場合の戦略的な考え方を検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

XI-2 医療機器に係る工学的見地からの具体的事例に関する研究：国際的に提案できるJIS規格を検索するため，関連団体を対象としたヒヤリング調査を行った。また，ISO/IEC国内審議団体の活動状況や成果のほか，国際整合を行う上で重要となる事項・要望等をアンケート形式により調査すると共に，ケーススタディーとしてISO/TC 106/SC9に規格提案した。（厚生労働科学研究費補助金）

生活衛生化学部

部長 五十嵐 良明
前部長 西村 哲治

概要

生活衛生化学部においては，室内空気，上水及び水道用品，化粧品，並びに家庭用品等の安全性を確保するため，これらに含まれる化学物質，原料または材料の調査，理化学的試験及び検査，並びにこれらの指針，規格，基準及び試験法の策定に必要とされる研究を行っている。また化粧品や家庭用品による健康被害，水質や室内空気汚染の原因究明を行うとともに，生活環境化学物質の総合的な曝露評価に関する研究を行っている。これらの試験・研究を通じて，得られた成果を社会に還元し，国民の安心・安全性の確保に貢献することを目指し

ている。

生活環境中に存在する化学製品に起因する，あるいは室内空気や飲料水中に存在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対し安全性を確保のための厚生労働行政，規格及びガイドライン作成等に技術的支援を行うとともに，関連分野における国際貢献を積極的に実施した。都道府県の衛生研究所および水道事業体等の関連部門と協同して調査・研究を実施した。

短期海外出張は，神野室長及び香川主任研究官が第12回国際室内環境学会（平成23年6月，オースチン）で研究成果の発表を行った。小林憲弘主任研究官が3月10日から3月18日まで米国に出張し，サンフランシスコで開催された第51回米国毒性学会（SOT2012）に出席し，研究成果の発表を行った。伊佐間室長は第24回ヨーロッパバイオマテリアル学会（平成23年9月，ダブリン）及び第3回アジアバイオマテリアル学会（平成23年9月，釜山）で成果を報告した。西村前部長及び河上主任研究官は第31回残留性有機ハロゲン化汚染物質国際シンポジウム（平成23年8月，ブリュッセル）において，それぞれ研究成果の発表を行った。西村前部長及び伊佐間室長はOECDスポンサーシッププログラム会議及び第9回工業ナノ材料作業部会全体会議（平成23年12月，パリ）に出席した。西村前部長及び久保田主任研究官は第47回欧州トキシコロジー学会（平成23年8月，パリ）に出席し，研究成果を発表した。内野主任研究官は第8回国際動物実験代替法会議（平成23年8月，モンテリオール）に参加し，研究成果の発表を行った。

西村前部長は，第21回欧州環境毒性化学会（平成23年5月，ミラノ）に参加して，複合曝露影響評価手法に関する国際動向に関する情報収集を行った。薬学会議（平成23年6月，プラハ）に参加し，研究成果を報告した。国際水会議「微量汚染物質と環境有害物質に関する評価と制御2011」専門家会議（平成23年7月，シドニー）に参加して，情報収集と意見交換を行った。第5回ナノテクノロジーの労働及び環境健康影響に関する国際会議（平成23年8月，ボストン）で研究成果を報告した。平成23年8月，OECD事務局（パリ）を訪問し，専門家と化学物質安全性評価手法開発に関する意見交換と情報収集を行った。第71回国際薬剤師・薬学連合国際学会（平成23年9月，ハイデラバード）に出席し，意見交換と情報収集を行った。平成23年10月，ヘルスカナダ（オタワ）を訪問し，医薬品の環境影響評価の実施状況について情報収集した。2011米国薬学会年会（平成23年10月，ワシントン）に出席し，研究成果を報告した。第32回北アメリカ環境毒性化学会（平成23年11月，ボストン）に参加し，研究成果を発表した。米国毒科学会第51回年会（平成24年3月，サンフランシスコ）に出席し，飲料水微量

汚染化学物質等について情報収集と意見交換を行った。平成24年3月、OECDの工業用ナノ材料作業部会運営グループ7会議（パリ）に出席した。

西村前部長は、化粧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24年1月5日付けで宮永裕子博士が派遣職員として採用され、平成24年2月29日付けで派遣職員の任期を終了した。平成24年3月31日付けで西村部長が定年退官した。平成24年1月1日付けで小林研究員が主任研究官に昇格した。

田原非常勤職員、久保田主任研究官、杉本室長及び西村前部長が水道協会雑誌に投稿した水道水質検査に関する論文「液体クロマトグラフ/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」が評価され、日本水道協会有効賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 家庭用品、家電製品及び家具計15検体について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を明らかに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) 一般居住住宅101家屋の居間及び寝室について、室内濃度指針値が策定されているアルデヒド類2物質（Formaldehyde, Acetaldehyde）、揮発性有機化合物6物質（Toluene, Xylene, Ethylbenzene, Styrene, *p*-Dichlorobenzene, Tetradecane）及び総揮発性有機化合物の空气中濃度を測定した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、紫外線対策を謳う化粧品及び医薬部外品について、紫外線吸収剤オクトクリレンの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（医薬品安全対策等推進費、医薬安全局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料規格検討会に協力した。

3. 水道関係

- 1) 登録検査機関219機関、水道事業者185機関および公的研究機関52機関に対して、鉄および四塩化炭素につ

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の提言を行った。（食品等試験研究費水道安全対策費、健康局水道課）

- 2) 水道水質基準の検査方法告示における検査結果の信頼性向上を目指し、検査方法告示内に散見される問題箇所を指摘し、これらについて現時点で考えられる改正案を示した。（食品等試験研究費水道安全対策費、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) 水質管理目標設定項目の候補となっている農薬のGC/MSおよびLC/MS（/MS）を用いた一斉分析法の検討を行った。GC/MSによる一斉分析法の妥当性を検証するため、複数機関による分析法バリデーションを実施した。（食品等試験研究費水道安全対策費、健康局水道課）
- 5) 水質基準項目、水質管理目標設定項目、要検討項目、その他の物質の検査法の妥当性評価ガイドライン原案を作成した。

4. 家庭用品関係

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律に基づくトリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト及びディルドリンの分析法を策定した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 乳幼児が誤飲する可能性のある金属製品から溶出する重金属のフォローアップ調査を実施した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 冷却ジェルに使用され、接触皮膚炎が報告されている防腐剤の2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン及びその類縁化合物であるイソチアゾリン系化合物（2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン）等の実態調査を実施した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 4) フマル酸エステル類及びマレイン酸エステル類の皮膚感作性試験を実施した。（厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室）
- 5) 家庭用品安全対策調査会、家庭用品専門家会議及び有機顔料中に副生するPCBに関するリスク評価検討会に協力した。

研究業績

1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究
(1) 一般家庭ハウスダスト中のピレスロイド系殺虫剤濃

度を測定し、ハウスダストの摂食に伴う経口曝露量の評価を行った。(厚生労働科学研究)

(2) カーペットからの揮発性有機化合物/準揮発性有機化合物の放散速度をMicro-Chamber/Thermal Extractor法で測定し、室内環境への負荷量を定量的に評価した。(厚生労働科学研究)

2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 吸着管の加熱脱離による空気質の復元方法について検討を行い、気液界面培養細胞を用いる*in vitro*気相曝露系を構築した。(試一般)

(2) 家庭用品から放散される可能性のあるグリコールエーテル類及びリン酸トリエステル類について侵害受容体の活性化能を検討した。(厚生労働科学研究)

(3) ジアリルヘプタノイド及びナフトキノン誘導体による侵害刺激受容TRPチャネルの活性化について検討し、化学構造的な特徴を解析した。(厚特研)

3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究

(1) 室内空气中に存在する可能性のある揮発性有機化合物として112物質を選定し、加熱脱離-GC/MS法による測定方法を確立した。(試一般)

(2) ピレスロイド殺虫剤について、室内環境中の主要な曝露媒体を予測する上で必須となる熱力学物性値をCONFLEX/DFT/COSMOtherm法により推算し、異性体が存在する準揮発性有機化合物の物性値予測における同法の有用性を明らかにした。(厚生労働科学研究)

(3) 公衆浴場浴槽水の塩素消毒で生成する可能性のある未規制消毒副生成物についてCONFLEX/DFT/COSMOtherm法により熱力学物性値を算出し、主要な曝露経路の推定を行った。(厚生労働科学研究)

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

微量汚染物としての鉛を定量する方法として、マイクロウェーブ分解してICP-MSで分析する方法を提案した。各研究機関に対し化粧品中の鉛の分析法についてアンケートを実施し、認証標準物質を用いてそれぞれの方法の問題点を抽出した。(医薬品承認審査等推進費, 医薬安全局審査管理課)

2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

(1) ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬部外品の安全性及び品質確保に係わる試験法に関する研究として、酸化チタン、酸化亜鉛、シリカ及び酸化鉄を対象とし、水、生理食塩水等の緩衝液、タンパク質含有溶液及び血清と混和したときの粒度分布の安定性を調べた。ナノ物質とアレルゲンの*in vitro*共存効果について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 動物皮膚感作性試験代替モデルに関する研究として、コラーゲンビトリゲル薄膜と一体となったチャン

バーを培養担体として線維芽細胞、樹状細胞、角化細胞からなる3次元培養ヒト皮膚モデルを構築し、皮膚感作物質を暴露してサイトカインをELISAによる放出量で測定した結果、DNCBにより複数のサイトカイン放出量が増加すること、及び、サイトカイン産生に主に線維芽細胞が寄与することを明らかにした。(アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト:農林水産省)

3. 水道関係

1) 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、水道水質試験における標準液調製時の不確かさの要因を検証した。迅速・簡便な固相抽出-誘導体化GC-MS法を用いて水道原水・浄水、給水栓水中EDTAの存在実態を評価した。(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のための基礎研究を行った。水道水中のVOCについて、HS-GC/MSでの定量値に付随する操作過程を含めた不確かさと算出される定量値の精度について検証した。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) MC-YR及びMC-HtyR同族体の細胞毒性評価の結果、MC-YRやMC-LRと比べて、より著しく強い細胞毒性を示すものが存在した。MCを構成するMeDha7残基(または、Dha7残基、Dhb7残基)のシス(Z)またはトランス体(E)の構造が、細胞毒性に重要な役割を担っていることがわかった。(地球環境保全等試験研究費)

(4) ベンゾ[a]ピレンの塩素置換体及び臭素置換体について、細胞を用いた染色体異常試験を行い、代謝活性化を必要とした条件で弱い染色体異常の誘導活性を示すことを明らかとした。ベンゾ[a]ピレンの塩素置換体及び臭素置換体の細胞毒性、遺伝子毒性などへの影響について総括を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

(5) ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の内、PAHsについて信頼性の高い網羅的迅速定量分析法の開発のための基礎研究を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

(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を目的として、有害化合物ライブラリーの構築を開始した。各化合物の化学シフト(ppm)と分子内シグナル強度比(signal top int. %)をXY座標に展開した2次元データとのフィッティングの度合いによる混合物中の化合物の同定・定量分析法を検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

4. 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) 繊維製品に含まれるトリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト並びに繊維製品及び家庭用毛糸に含まれるディルドリンの抽出・精製条件及びGC/MS分析条件を検討した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) 金属製アクセサリ等から溶出する有害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)の溶出試験を行い, 約1/4の製品が高濃度の鉛又はカドミウムを溶出することを明らかにした。(家庭用品等試験検査費)
- (3) 冷却ジェル中のイソチアズリン系化合物3種, パラベン類7種, カルベンダジム及びテブコナゾールのLC/MS/MSを用いた分析法を確立した。(家庭用品等試験検査費)

2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

- (1) LLNA:DA法を用いて, フマル酸エステル(ジメチル, ジエチル, ジブチル)及びマレイン酸エステル(ジメチル, ジエチル, ジブチル)の皮膚感作性を評価し, すべてのフマル酸エステル及びマレイン酸エステルは皮膚感作性を有することを明らかにした。(家庭用品等試験検査費)

- (2) 家庭用品等による製品事故の情報収集を行った。家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告の取りまとめに協力した。

- 3) 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

- (1) ポリ塩化ビニル製品から皮膚表面へと移行するフタル酸エステル系可塑剤5種類及び代替可塑剤2種類の移行量・移行性を解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

- (2) 繊維製品及び革製品中のアゾ染料由来の発がん性芳香族アミン類について実態調査を実施し, 一部の製品でそれらのアミン類が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)

5. ナノマテリアル関係

- 1) C60, C70およびフラーレン誘導体を含めた一斉機器分析法について検討した。プローブをAPCIからESIに変更することで更なる高感度分析が可能となった。(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, ラット強制経口投与試験におけるフラーレンの体内分布について詳細な解析を行った。

- 3) フラーレンC60の生体内代謝排泄機構に関する研究として, 生体内で生成する可能性がある水酸化フラーレンについて, 合成および定性定量法の開発を試みた。合成した水酸化フラーレンのLC-MS/MSによる測定法を確立した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

- 4) 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中に残存する金属の定量法を検討し, 市販カーボンナノチューブの分析を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

- 5) 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, 金属酸化物ナノ粒子の人工胃液, 人工腸液などの中での粒度分布を調査した。これらのナノ粒子で前処理した細胞の皮膚アレルギーに対する細胞表面抗原発現率の変化について検討した。(食品健康影響評価技術研究委託費)

- 6) ナノマテリアルのin vitro評価系構築に向けた基礎研究として, 金属酸化物ナノマテリアル10種類, 11試料について, 注射用水及び細胞培養用培地中での物性を測定した。また, 二酸化ケイ素及び二酸化チタンナノ粒子共存下における, 塩化アルミニウム, 塩化銅及び塩化亜鉛の細胞毒性を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

6. 金属材料等の表面特性に関する研究

アルカリ処理及びカルシウム導入処理を施したジルコニウム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解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

7. 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cGMP濃度, 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及びcGMP濃度の増加に伴い, 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: 環境省)

- 2) 皮膚脂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, 酸化修飾部位の違いにより細胞毒性及び炎症性サイトカイン産生量が異なることを明らかにした。(科学研究費補助金 若手研究B: 文部科学省)

8. 健康食品に関する研究

マイコトキシンおよび農薬の市販標準品の絶対純度について検討した。

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。研究の実施には、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。平成23年度は、3月に発生した福島第一原発事故により食品の放射性物質汚染が発生したため、これに対応する業務を実施し、放射性物質測定に係る設備・機器の拡充を行った。

松田りえ子部長は第43回コーデックス残留農薬部会に出席するため、北京（中国）に出張した（平成23年4月3日～10日）。堤智昭室長は31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutantsに出席するため、ブリュッセル（ベルギー）に出張した（平成23年8月21日～27日）。渡邊敬浩室長及び松田りえ子部長は第33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24年3月2日～11日）。

平成23年4月1日付けで再任用された河村葉子研究員が配属された。食品部研究員の育児休業に伴う任期付職員として採用された、箕川剛研究員が任期満了に伴い平成23年5月31日付で退職した。

業 務 成 績

1. 食品中に残留する農薬等の通知試験法案を審議する残留農薬等公示分析法検討会で、農薬等の通知試験法を策定した。
2. 食品中の放射性セシウムのスクリーニング法を作成し、事務連絡案を作成した。
3. 平成24年4月から施行される、食品中の放射性セシウムの基準に係る試験法通知案を作成した。

研 究 業 績

1. **LC-MSによる茶に残留する農薬等の成分である物質の一斉試験法開発（食品等試験検査費）**
約100農薬を対象とし、有機溶媒抽出による茶の残留農薬LC-MS一斉試験法を開発した。
2. **食品中に残留する農薬等の成分である物質（ピンドン）の試験法開発（食品等試験検査費）**
畜水産物中のピンドン（基準値0.001 ppm）のLC-MS/MSを用いた高感度試験法を開発した。
3. **農産物に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発（食品等試験検査費）**

- 1) 農産物中のカスガマイシン試験法を食品衛生登録検査機関と協力して開発した（食品等試験検査費）。
- 2) 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地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した（食品等試験検査費）。
- 3) 農産物中のクロラントラニプロール及びヨウ化メチルの各試験法の検討及び評価を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した（食品等試験検査費）。
4. **畜水産物に残留する農薬等の成分である物質の一斉試験法開発（食品等試験検査費）**
 - 1) 畜水産物中のアミトラズ、クロメプロップ、プロバモカルブ及びフェントラザミドの個別試験法を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して開発した。
 - 2) 2,4,5-T, 2,4-D, 2,4-DB及びクロプロップの改良試験法（農産物及び畜水産物）の開発及び妥当性評価試験を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
 - 3) 幅広い極性を有する農薬等約140化合物を対象として、LC-MS/MSを用い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実施した。
 - 4) 新規LC-MS一斉試験法（畜水産物）の妥当性評価を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と実施した。
 - 5) 畜水産物中のアセキノシル、カフェンストロール、フェンヘキサミド及びフルシラゾールの各試験法の検討及び評価を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。
 - 6) 畜水産物中のオキシテトラサイクリン等グループ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。
 - 7) 畜水産物中のネクイネート、エトキシキン及びマラカイトグリーン等の各試験法の検討及び評価を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。
5. **食品に含有されるヒドロコルチゾン調査試験（食品等試験検査費）**
種々の魚介類中に自然に含まれるヒドロコルチゾン含量の実態を調査し、ヒドロコルチゾンが魚類には自然に含まれている可能性が高いこと、貝類や甲殻類、軟体動物では自然に含まれる可能性はほとんど無いことを明らかにした。
6. **加工食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）**
 - 1) 平成22年度に開発した加工食品中に高濃度に残留する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の検証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実施した。

- 2) 残留基準への適合性を確認することができる加工食品試験法の開発を目的として、通知一斉試験法の加工食品への適用性検証試験結果の解析を行った。
- 3) 新規な加工食品中の残留農薬等GC-MS一斉試験法及びLC-MS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。

7. 食品中の汚染物質の試験法見直しに係る試験検査（生あん中のシアン化合物）（食品等試験検査費）

生あん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。

8. 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（食品等試験検査費）

調製粉乳やベビーフードなどの乳幼児食品を対象にした精密な放射性物質測定を検討した。

9. 食品中の放射性物質の規制値の設定等に関する試験（食品等試験検査費）

食品からの放射性物質測定の摂取量推定を目的として、放射性セシウムの試験法の検討と放射性ストロンチウムの測定方法の整備を行った。

10. 清涼飲料水中の化学物質等の試験法の妥当性評価に係る試験検査（食品等試験検査費）

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。

11. トランス脂肪酸表示に係る分析法開発及び性能基準値設定（消費者政策調査費）

トランス脂肪酸表示のための分析法、性能評価手法、性能評価基準を検討した。

12. 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）

- 1) 約120農薬を用いて超臨界流体抽出法の残留農薬分析への適用を検討し、超臨界流体抽出及びLC-MS/MSを用いた簡便なスクリーニング分析法を開発した。
- 2) 畜水産物由来の夾雑成分を効果的に除去可能な精製法について検討した。また、肝臓試料を用いた検討において、試料への添加から抽出までの間に分解する化合物が確認されたことから、これら化合物の分解抑制法についても追加検討した。

13. 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）

- 1) 全国7地区8機関で調製したトータルダイエツト試料を用いて、ダイオキシン類（PCDD/Fs及びCo-PCBs）の国民平均1日摂取量を求めた。国民平均1日摂取量は0.68 pg TEQ/kg/日と推定され、日本における耐容1日

摂取量（4 pg TEQ/kg/日）の20%程度であった。

- 2) 魚介類（30試料）及び魚肝臓加工品（4試料）、魚成分由来の健康食品（6試料）、並びに畜肉類を含む弁当試料（30試料）のダイオキシン類濃度を調査した。魚介類のダイオキシン類汚染データを使用して、モンテカルロ法により一般的な国民における魚介類からのダイオキシン類摂取量を推定した。一日摂取量の平均値は1.3 pg TEQ/kg/日、中央値は0.36 pg TEQ/kg/日であった。
 - 3) HCH類、DDT類等の摂取量は1980年代に比べ激減し、本年度も、過去10年間と同程度の低い摂取量が推定された。一方、PCBの摂取量推定値は、1980年代中頃以前のレベルに相当する高い値であった。この結果は、協力11機関中1機関で推定された摂取量が突出して高かった事を反映している。鉛、カドミウム、ヒ素、水銀等の摂取量は、PTWIあるいはTWIに対する摂取量の比率も依然として大きいまま、下げ止まりの傾向が認められる。化学形態別分析法の導入等と合わせ、今後も継続した監視が必要である。
 - 4) 全国の衛生研究所から食品中の汚染物データ824,142件を収集した。摂取量調査の新たな調査対象を選択するため、化学物質検査データベースを解析し、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。
 - 5) より精密な水銀の摂取量推定を目的とし、メチル水銀分析法を検討した。分析対象物にエチル及びフェニル水銀を加え、有機水銀の一斉分析法へと拡張を図るとともに、頑健性を増すための改良を行った。
- #### 14. 国際動向を踏まえたサンプリング手法の高度化に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）
- 1) 均質化操作が対象化学物質濃度の分布を一様にする効果を、評価可能なモデル系の構築を検討した。基材には米を、対象化学物質には各種金属を選択し、意図的な汚染のための手法、均質化操作の効果を評価しうる測定値の採取並びに解析法について検討した。
 - 2) 食品と分析対象化合物の組み合わせ毎に、サンプリングに関する情報を収集し、ロットサイズとサンプルサイズ、受入基準と許容水準との関係等を指標として整理・解析し、信頼性の水準の明確化を試みた。また関数関係をj用いて2ないし1パラメーターにサンプリング計画を集約する方法について検討した。
 - 3) 正規分布に従わない分布から採取したサンプルの平均値の分布と、検査結果との関係をモンテカルロシミュレーションにより検討した。消費者危険10%以下、消費者危険と生産者危険の比が1.5以下を許容するならば、最も消費者危険が大きくなるshape factor $K=0.5$ の負の二項分布からは、80サンプルを採取する必要が

あった。

15. 電子スピン共鳴法による放射線照射食品の検知法の開発に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

放射線照射された食品の検知法として、電子スピン共鳴 (ESR) 法を検討した。貝類と乾燥果実は、照射後、6ヶ月間までESR法により照射の判定が可能であった。また、試験環境の異なる試験室でも十分に照射の判定が可能であった。魚類、甲殻類、種実、及び香辛料はESR法による照射の判定が困難あるいは不可能であった。

16. 食品中の放射性物質モニタリング信頼性向上及び放射性物質摂取量評価に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

- 1) 食品中の放射性物質検査効率の向上を目的とし、スクリーニング検査法を確立した。牛個体の放射性セシウム濃度は部位間で1.9~2.9倍の差があり、部位中の脂肪量と負の相関があることを明らかにした。
- 2) 放射性物質汚染が予想される地域産食品の流通品1435試料を購入し、放射性セシウム濃度を測定した。暫定規制値500 Bq/kgを超過した試料数は6であり、全調査数に対する割合は0.4%であった。特定の産地の茶に暫定規制値を超過する試料が集中したことから、その地域におけるモニタリング体制の強化が行われた。
- 3) 放射性物質汚染が確認された食品を用いて、調理加工の際の放射性セシウム量の変化を評価した。干しシイタケ中の放射性セシウムは、水戻しの過程で元の約50%まで減少した。牛肉を水でゆでるあるいは煮ると、放射性セシウムがゆで汁や煮汁中に高濃度移行した。牛肉を食塩を含む調味液に浸漬すると、放射性セシウムが牛肉から除去され、調味液を交換して浸漬を続けると7日後には元の80%近い放射性セシウムが除去された。
- 4) 製茶からの浸出液への放射性セシウムの移行率を検討した。移行率は39~77%であり、浸出液中の放射性セシウム濃度は全ての条件で製茶の1/50以下であった。この結果は、平成24年4月1日から施行された放射性セシウムの基準における、製茶の試験法の基礎となった。
- 5) 東京都、宮城県、福島県のトータルダイエット試料を作製し、放射性セシウム及び放射性カリウムの預託実効線量を推定した。放射性セシウムの年間預託実効線量は東京都が0.0021mSv/year、宮城県が0.017mSv/year、福島県が0.019mSv/yearであった。また、放射性カリウム年間預託実効線量は、0.18 (0.18)~0.21 (0.21) mSv/yearであり、地域間で大きな差は見られなかった。

食品添加物部

部長 穂山 浩

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23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、2,3-ジエチル-5-メチルピラジン等9品目が新規に指定された。また、食品添加物公定書の一層の充実を図るため、第9版の改訂に向けた検討を進めている。一方、器具・容器包装の安全性確保のための新しい規制のあり方についても検討が行われた。

人事面では、平成23年7月1日付けで野口秋雄研究員が代謝生化学部第二室に異動した。また、平成24年3月31日付けで山崎壮第二室長が退職し、平成24年4月1日付けで穂山浩部長が第二室長を併任したが、平成24年5月1日付けで、杉本直樹生活衛生化学部第三室長が食品添加物部第二室長に就任した。また、平成24年4月1日付けで阿部裕研究員が主任研究官に昇格した。また、河村葉子食品部再任用研究員は平成24年4月1日付けで食品添加物部再任用研究員として採用された。また、平成23年12月31日付けで非常勤職員河崎裕美氏が退職した。また、山崎壮博士 (実践女子大学生生活科学部教授) は客員研究員として、好村守生博士 (松山大学薬学部助教) は協力研究員として受け入れた。

海外出張としては、穂山浩部長、秋山卓美主任研究官、及び多田敦子主任研究官は第125回AOACインターナショナル年会で研究成果を発表するため、米国・ニューオーリンズに出張した (平成23年9月18日~23日)。また、伊藤裕才主任研究官は第5回「ポリフェノールと健康」国際学会で研究成果を発表するため、スペイン・バルセロナに出張した (平成23年10月17日~22日)。また、穂山浩部長がFAO/WHO合同食品規格計画第44回食品添加物部会に出席のため杭州 (平成23年3月11日~17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、一般試験法、試薬、酵素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) 国際的に汎用されている添加物等の指定に向けた研究として、イソキノリン、ピロロール等につき規格基準

案を策定した（食品等試験検査費）。

- (3) 食品中の食品添加物分析法の設定として、食品中の鉄クロロフィリンナトリウム並びに、銅クロロフィル及び銅クロロフィリンナトリウムの分析法の改良について検討を行った（食品等試験検査費）。
- (4) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所5機関の協力により、甘味料についてマーケットバスケット方式による加工食品からの一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。
- (5) 食品添加物の規格基準の設定に関する試験として、食用赤色102号等の純度試験（副成色素、未反応原料及び反応中間体等）について検討し、HPLCを用いた試験法を作成した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物等（アルミニウム）の一日摂取量調査として、マーケットバスケット方式による加工食品からのアルミニウムの一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。
- (7) 食品及び食品添加物中の臭素酸塩分析法の確立として、食品中の臭素酸分析法の改正案について検討した（食品等試験検査費）。
- (8) 消除予定添加物名簿から削除の申出のあった品目のうち、添加物としての流通が確認された25品目について、これまでの安全性確認、成分確認および流通実態の状況を調査した（食品等試験検査費）。
- (9) 第9版食品添加物公定書新規収載既存添加物候補18品目及び改正対象の既存添加物2品目の成分規格を検討し、成分規格原案を作成した。また、それら品目の定義文も作成した（食品等試験検査費）。
- (10) 既存添加物中の化学的安全性確保に関する研究として、トウガラシ水性抽出物のマイコトキシン分析と変異原性試験を行った。また、くん液中のカルボニル化合物の分析を行った（食品等試験検査費）。
- (11) 現行の試験法では試験が困難なシンジオタクチック・ポリスチレン及びスチレン系熱可塑性エラストマー製品における材質中の揮発性物質試験法を作成した（食品等試験検査費）。
- (12) AS樹脂、ABS樹脂及びPAN製器具・容器包装についての個別規格のあり方および試験法について検討した（食品等試験検査費）。
- (13) 塩ビ食品衛生協議会および塩化ビニリデン衛生協議会のポジティブリストに掲載されている添加剤について、物質ごとに欧州連合および米国FDAにおける規制状況を調査し、データベースを構築した（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ハロアセトニトリル及び抱水クロラールを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
標準物質（チアベンダゾール）の定量分析における定量NMR法（qNMR法）の適用性を確認し、その有効性を明らかにした（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
香料化合物45品目の成分規格へのIRの導入を目指し、測定法及び標準IRを定めた。また、ATR法と従来の測定法のIRの比較を行い、ATR法の有用性を明らかにした（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、蒸留装置について検討するとともに、比色法、HPLCについても検討した（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安息香酸及びデヒドロ酢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) 既存添加物の品質評価と規格試験法の開発に関する研究
カンゾウ油性抽出物の成分解析を行い、添加物以外のカンゾウ製品と成分比較を行った。タマネギ色素の成分解析を行い、新規色素成分を同定した。クチナシ青色素の成分と色素生成メカニズムを調べた。カラメルⅢ中の2-アセチル-4-テトラヒドロキシブチルイミダゾールのHPLC分析条件を改良した。チャ抽出物をモデル試料として抗酸化活性成分の含量とDPPH法による抗酸化活性値との間に高い関連性があることを実証した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (7) 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
確立した非食用モダンバイオテクノロジー応用植物・生物に関するデータベースを公開した。また加工食品中の工業用遺伝子組換えジャガイモの検知法の開発を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

(8) 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

ヒト樹状細胞とCD4+T細胞を用いた酸化亜鉛のアジュバンド活性を評価するin vitroの測定法を確立し、評価した。(食品健康影響評価技術検査委託費)

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) AS樹脂, ABS樹脂及びPAN製器具・容器包装からの溶出物の調査

AS樹脂, ABS樹脂及びPAN製シート及び器具中の揮発性物質について残存量及び溶出量を調査した(食品等試験検査費)。

(2) ナイロン製品中のオリゴマーの調査

ナイロン製品中のオリゴマーについて残存量及び溶出量を調査した(食品等試験検査費)。

(3) 合成樹脂用添加剤のガスクロマトグラフィー分析における各種微極性カラムの比較検討

15種の微極性キャピラリーカラムを用い, 96種類の合成樹脂用添加剤を測定し, それらのピーク分離度, 保持時間及び感度について比較検討した(食品等試験検査費)。

(4) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

油脂及び脂肪性食品の溶出量補正係数等について検討を行い, 器具・容器包装の規格基準のうち合成樹脂の蒸発残留物試験に関わる項目について改正原案を作成した(厚生労働科学研究費補助金)。

(5) ゴム製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

特別な試験条件の設定が必要なゴム製品の蒸発残留物試験の溶出試験条件を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

(6) 器具・容器包装および玩具に残存する化学物質に関する研究

シリコンゴム製品中シリコンオリゴマーの食品への移行量を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

(7) 乳幼児用玩具の安全性向上に関する研究

発ガン性を有する塩化ビニル, ベンゼン, 1,3-ブタジエン及びアクリロニトリル等の分析法を検討するとともに, 市販流通玩具中の残存量及び溶出量を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

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23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)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究, (4)貝毒検査における精度管理に関する研究, (5)食品のバイオテロに関する研究, (6)食品媒介性ウイルスに関する研究を進展させた。業務関連では食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化, リステリア疫学情報のネットワーク化, カンピロバクター標準試験法の策定, 生食肉の規格基準に関する検討, ポツリヌス食中毒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, 町井研士第2室長, 岡田由美子主任研究官, 百瀬愛佳研究官が副主任を務めコースの運営に参加した。前記3名に加え春日文字第3室長, 野田衛第4室長も講義を担当した。

人事面では, 非常勤職員としてエトガ路子氏と江川智哉氏の2名, 短時間非常勤職員として梶田和彌氏を採用した。協力研究員として北村勝博士を受け入れた。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, 2011.8.26-8.30, 2012.3.12-3.15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, 2012.2.28-3.3第37回国際獣医科学会2011(バンコク)に鈴木穂高主任研究官と共に参加し, 共にポスター発表を行い鈴木主任研究官は口頭発表も行った。2012.2.20-23にハワイ大学(ホノルル)において輸入食品の安全性についてセミナーを行った。また, 2011.11.28-12.2に国際獣疫事務局(パリ)で行われたBSEリスク評価のアドホック会議に参加した。五十君静信室長は, 2011.5.23-29にフランス・リヨン市で開催された国際酪農連盟及び国際標準化機構合同の分析週間2011に参加, オーストラリア・ウィーン市で開催された健康維持における腸管とその役割に関する国際シンポジウムに参加し発表した。2011.8.28-9.3カナダ・バンクーバー市で開催された第16回カンピロバクター・ヘリコバクター・その類縁菌に関する国際ワークショップ(CHRO2011)に参加し研究発表を, 2011.10.12-21イタリア・パルマ市で開催された国際酪農連盟の国際乳製品サミット2011会議に参加, 2012.2.12-16アラブ首長国連邦・ドバイ市で開催された第一回世界バイオテクノロジー学会に参加し研究発表を行った。

春日文字室長は, 2011.4.17-21に中国・北京市で開催

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

された国際食品微生物規格委員会中国東北アジア地域部会会議並びに食品微生物規格ワークショップに出席、2011.7.30-8.5、米国ミルウォーキー市で開催された国際食品保全学会に参加、2011.9.24-10.7、オーストラリア・メルボルン市で開催された国際食品微生物規格委員会年次会議並びに世界の食品安全確保に関する国際会議出席した。岡田由美子主任研究官は、2011.5.20-5.29に米国ニューオーリンズ市における第111回アメリカ細菌学会での分子疫学ワークショップに参加しポスター発表を行い、アトランタ市Center for Disease Control and Preventionを訪問した。

業務成績

食品等の調査として、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化では全国から収集したノロウイルス728件、サポウイルス65件、A型肝炎ウイルス27件のシークエンスデータについて系統樹解析を行い、その解析結果をNESFD内V-Nus Netに掲載した。また、リステリア疫学情報のネットワーク化の検討、カンピロバクター標準試験法を策定した。「生食肉の規格基準に関する検討」及び「ボツリヌス食中毒に関する調査」を行った。

研究業績

平成23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. 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、カンピロバクターの耐性株についてゲノムレベルでの評価を行い、3年間の研究を終了した。2. 食品中の微生物試験法及びその妥当性評価に関する研究では、クロノバクター属菌の標準試験法など、食品からの食中毒起因細菌及び衛生指標菌の標準試験法の前案を作成した。3. *Campylobacter jejuni*の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究では、カンピロバクター感染に応じた腸管上皮細胞のIL-8産生関連MAPKシグナル伝達経路を検討した。4. *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発現の変動を明らかにした。5. サルモネラ食塩ストレス応答に関する研究では、サルモネラの分泌タンパクSipB欠失により、当該菌の浸透圧抵抗性が減弱する事象を見出した。6. 食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対応に関する研究と7. と畜・食鳥検査における疾病診断の標準化とカンピロバクター等の制御に関する研究を新規に開始した。8. 輸入食品の食中毒菌モニタリングプラン策定手法に関する研究では、輸入食品中の

赤痢菌、腸管出血性大腸菌、腸炎ビブリオ、リステリア・モノサイトゲネスなどの海外及び輸入食品での汚染実態等を検討した結果、輸入食品由来の赤痢が疑われた。9. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究では、野生鳥獣肉由来感染症はトリヒナ、カンピロバクター、腸管出血性大腸菌などが多く認められた。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 冷凍食品の安全性確保のための微生物規格基準設定に関する研究では、食品微生物規格設定のための食品の分類および危惧すべき病原体について整理すると共に、微生物規格設定構築のための基礎的理論について考察を行った。
 2. 食品安全行政における政策立案、政策評価に資する食品由来疾患の疫学的推計手法に関する研究では、食品由来のカンピロバクター感染症ならびにその続発症に関する網羅的情報収集を行い、国内での健康被害実態を明らかにした。
 3. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究では、リステリアが宿主感染を通じて、ゲノム構造を変化させ、病原性・環境抵抗性の変化をきたすことを明らかにした。また、血清型1/2b株ではLLO分泌性が病原性評価に有用であることを示した。
 4. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の発達とその役割について、マウスやラットを用いて検討した。
 5. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、ウエルシュ菌のリスクプロファイルを作成した。
- (3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
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では、インビトロM細胞評価系におけるモデル組換え微生物の取り込みに関する影響評価を行い終了した。
 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のための探知法開発に関する研究では、組換え微生物の定量的探知法について検討を進めた。
 3. 新開発バイオテクノロジー応用食品の安全性確保並びに国民受容に関する研究を開始した。
- (4) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、
1. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の発達とその役割について、マウスやラットを用いて検討した。
 2. 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、動物試験における担当者の習熟と、測定値の違いについて検討を進めた。
 3. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの迅速化、高感度化に関する研究では、下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイに関し、生物学的知見を集めた。
 4. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研

究, 5. 魚貝毒の試験法に関する研究を新たに開始した。

- (5) 食品のバイオテロに関する研究として, 1. 食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究を行い, テロの実行可能性について検証し, 終了した. 新たに2. 食品防御の具体的な対策の確立と実行検証に関する研究を開始し, 生物製剤による食品テロに対する事前対策に関して検討することとした。
- (6) 食品媒介性ウイルスに関する研究として, 1. 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究では, ノロウイルス, その他の食品媒介性胃腸炎ウイルス, A型肝炎ウイルス, E型肝炎ウイルスについて, 食品からのウイルス検出法の改良・開発, 食中毒検査の精度向上に関する研究, 分子疫学的研究, 下水, 食品の汚染実態調査, 食中毒事例などの疫学的研究等を実施した. 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として, ノロウイルスによる広域食中毒事例の早期探知を目的としたシーケンスデータの試行的共有化を図るとともに, 2011年5月~7月に多発した岩カキ関連食中毒事例について分子疫学的に解析した. 3. 食品中のウイルスの高感度迅速試験法およびマネイジメント手法の標準化に関する研究として, 添加回収用のコントロールウイルスとしてネコカリシウイルスについて, コントロールプラスミド, PCR検出系を構築するとともに, 同ウイルスの不活化ワクチンの有用性を検討した。

衛生微生物部

部長 小西良子

概要

当部は, 食品, 医薬品, 医薬部外品, 医療用具, 環境の分野の微生物関連の安全確保に係る試験・研究業務を行っており, 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する。

食品微生物関連では, 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ならびに食中毒菌の究明, 検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。今年度は昨年に続き, 生食用食品を共通食とする病因不明食中毒においてその原因究明並びに検査法の策定, 発症メカニズムの一部解明を行った。また腸管出血性大腸菌に関して, その病原性の研究を行うとともに検査法策定に寄与した。

食品中のマイコトキシンでは規格基準策定に必要な科

学的根拠を集積するとともに, 分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。今年度はアフラトキシンの試験法の改定に寄与した。真菌分野では食品汚染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に関する試験研究とともに, 地方衛生研究所への情報提供・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, エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究を行い, 国際標準品の策定に寄与した。また, 日本薬局方微生物限度試験法に適応可能な微生物限度試験の迅速化に関する試験・研究業務を行っている。

環境微生物関連では主に真菌およびマイコトキシンを対象として, アレルギー誘発真菌のメカニズムの解明と予防法に関する調査・研究業務を行っている。特に, 平成23年の東日本大震災の被災地における住居のカビ被害ならびにカビによる健康被害の調査研究を行った。

人事面では, 平成24年1月1日付けで山崎朗子を研究員として採用し, 第二室に配属した。

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, 協力研究員として室井正志武蔵野大学薬学部准教授, 角田正史北里大学医学部准教授, 高橋治夫前千葉県衛生研究所主席研究員, 斉藤守一埼玉県食肉衛生検査センター, 遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授, 研究生13名, 実習生10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24年3月12日から16日まで, アメリカ毒素学会に出席し, 発表した。平成24年3月27日から31日まで, コーデックス会議汚染部会に専門家として参加した。菊池裕室長は, 平成24年2月12日から17日にカナダのバンフで開催されたKeystone Symposia, Advances in Hypoxic Signaling: From Bench to Bedsideに参加し, 研究成果を発表した。杉山圭一主任研究官は, 平成23年10月9日から12日にかけてイタリアのフィレンツェで開催された9th Joint Meeting of International Cytokine Society and International Society for Interferon and Cytokine Researchに参加し, 研究成果の発表を行った。

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（小西，吉成，渡辺，山崎）。

業務成績

以下の課題を行政支援業務として行った。

1. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究

日本薬局方と米国薬局方および欧州薬局方において、エンドトキシン試験法に用いるエンドトキシン標準品は、World Health Organization（WHO）の国際標準品にトレーサブルな標準品がそれぞれ局方標準品として設定されている。現在、WHOのエンドトキシン国際標準品は、その在庫量の不足が懸念されている状況にある。今回WHOのエンドトキシン国際標準品の次ロット（3rd International Standard for Bacterial Endotoxin）確保のために国際共同検定が実施されることに伴い、次ロット候補となるエンドトキシン国際標準品の検定を実施すると共に、本邦の代表機関として国内参加機関のデータのとりまとめを行い、同結果を厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告した。

2. 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

日本薬局方微生物限度試験法等に関する研究として微生物限度試験の迅速化の検討を行い、細菌の16S rRNA遺伝子又は真菌の18S rRNA遺伝子から介在配列を含む28S rRNA遺伝子のD1-D2領域を対象とした定量PCR法による迅速・簡便な検出系を構築し、それらの有用性を確認した。

3. 食中毒菌に関する調査

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し、各地方衛研からの主な食中毒菌汚染実態調査の取りまとめを行った。

4. 輸入食品等モニタリング計画に関する試験検査 Kudoaseptempunctataに係る試験検査

輸入食品検査センターに対してクドアセプトテンブクタタ検査法の技能指導を行った。さらに、輸入ヒラメに対するモニタリング検査体制および輸入食品検査センターにおける技能確保のための評価法を構築した。

5. 平成23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）

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。また、オクラトキシンAの発がん性に関して新しい知見を得た。

6. 平成23年度食品・添加物規格基準に関する試験検査

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

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について、妥当性が確認された分析法を用いて麦類及びとうもろこしとその加工品を対象に実態調査を行った。また、豚を用いた3-アセチル化DONの*in vivo*吸収試験とヒト腸管培養細胞を用いたアセチル化DONの*in vitro*吸収試験を行った。さらにオクラトキシンAの腎発癌作用への酸化的ストレスの関与についてcDNAマイクロアレイを用いて解析を行った。

7. 平成23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、総アフラトキシンの分析法のコラボラティブスタディ

平成23年10月からの規格改正に伴い、総アフラトキシンの試験法に関して複数機関による検討を行った。

8. 食品中の腸管出血性大腸菌O111の試験法に関する研究

国内での腸管出血性大腸菌O111食中毒発生のため、食品からの検出のための通知法策定に係る検討を行った。国内で主流となっている腸管出血性大腸菌O26およびO157と合わせた一斉検査の通知法について検討を行った。

9. 食品中の腸管出血性大腸菌O104の試験法の検討

海外での腸管出血性大腸菌O104食中毒発生のため検疫所での輸入食品検査のための通知法策定についても検討し貢献した。

10. *Sarcosistis fayeri*の試験法確立事業

馬肉中に寄生する*S. fayeri*の暫定試験法はすでに策定されているが、その感度等改良する点がある。*S. fayeri*の寄生状態や、寄生中間宿主での汚染調査を行い、試験法の確立に貢献した。

11. 平成23年度食中毒関連情報調査

食品中の危害性のあるカビについてデータベースを作製し、NESFDへの提供を行い、地方衛生研究所等関連機関に情報を流布した。また、食品からのカビ検査手順の一部を作製、同様に情報提供した。カビ検査にかかわる地方衛生研究所とのネットワーク構築に貢献した。

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（文部科学省研究費）

TLRシグナル伝達系に対するかび毒の一種トリコセン系かび毒Deoxynivalenolの阻害機序の検討を行った。TLRシグナル経路の下流の構成因子の活性化抑制を確認、またその抑制に上流のアダプター分子が関与

する可能性を示唆する結果を得た。

- (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）

プリオン病の発症前または早期の診断法の開発を目的とし、異常プリオン蛋白質産生の初期段階に生じるリン酸化プリオン蛋白質を特異的に認識する抗体の作製を試み、リン酸化プリオンペプチドを抗原を免疫したマウス脾臓を用いて細胞融合を行い、リン酸化プリオン蛋白質を認識する特異抗体産生ハイブリドーマ3株を樹立した。

2. 食品微生物に関する研究

- (1) 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：（厚生労働科学研究費補助金）

食品に汚染する食中毒細菌、真菌および寄生虫に關して遺伝学的タイピング手法の検討、リスクプロファイル等を作成して地方衛研とのネットワークを構築した。

- (2) EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究（厚生労働科学研究費特別研究）

ユッケを原因食品として死者5名を出した食中毒の病因物質、腸管出血性大腸菌O111の病原性について、いままでO157等強毒な腸管出血性大腸菌で報告されている病原遺伝子を対象に臨床分離株と食品分離株の遺伝系統と病原性に関する研究を行った。

3. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 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）

穀類を汚染する主要カビ毒のうち、T-2トキシン、HT-2トキシン及びゼアラレノンに着目し、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。

- (2) 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）

トリコテセン系かび毒の毒性低減方法およびそのメカニズムについて、マクロファージ様細胞と肝ガン由来細胞株におけるそれぞれの細胞毒性と同毒性抵抗性を指標に検討を行った。トリコテセン系かび毒のデトキシケーションには緑茶カテキン類が有効であること、またその機序は抗酸化作用によるアポトーシスの阻害である可能性が推測された。

- (3) 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：（食品健康評価技術研究費）

かび毒やキノコ毒の産生性や食品中の含有量など、食中毒事件発生要因に着目し、各々の毒素についてリスク評価方法を開発した。

4. 細菌毒素に関する研究

- (1) 食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究（厚生労働科学研究費）

セレウス菌嘔吐毒素の抗体による検査法を開発した。ウエルシュ菌の新しい下痢毒素を発見し、性状を解析した。

- (2) 病原微生物の抗病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（HS研究費）

セレウス菌の萌芽と菌体について抗体を作製し、検査システムを開発した。アスペルギルスのアレルゲンについて、標準物を作製した。

5. 原因不明食中毒に関する研究

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特別研究）

クドアによる下痢発症機序を解明した。フェイヤー住肉胞子虫の毒性タンパク質を特定した。また両病原体を特異的に認識する抗血清を調製し、クドア抗血清は考案した検出法を「寄生虫の検出方法、及び、キット」として特許出願した。

有機化学部

部長 栗原正明
前部長 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、厚生労働省管轄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、有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他の研究部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。機能性化学部とはプロテインノックダウン法の共同研究を行っている。生薬部とは違法ドラッグに関する共同研究を行っている。また、医薬安全科学部とはメタボローム研究に関する共同研究を行っている。

人事面では、平成23年12月に出水主任研究官が有機化学部第2室長に昇任した。平成24年1月に米国イェール大学David A. Spiegel博士の研究室に留学していた正田主任

研究官が帰国し、復職した。平成24年2月に出水室長が休職し、米国ウイコンシン大学Samuel H. Gellman教授の研究室に留学した。

平成23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及び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の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。

研究員の受け入れに関しては、宮田直樹博士（名古屋市立大学薬学部教授、元当所研究所有機化学部長）、吉川敏一博士（京都府立医科大学学長）、西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部教授）、末吉祥子博士及び丹野雅幸博士に客員研究員として参画いただいた。

協力研究員として山平多恵子博士（工学院大学講師）、袴田航博士（日本大学生物資源科学部准教授）と共同研究を行った。

国際学会発表のため、栗原および出水室長が22nd American Peptide Symposium（平成23年6月、アメリカ・サンディエゴ）に、出水室長が4th European Conference on Chemistry for Life Sciences（平成23年8月、ハンガリー・ブタペスト）に、福原室長、大野主任研究官は、242nd American Chemical Society National Meeting & Exposition（平成23年8月、アメリカ・デンバー）に外国出張した。

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。

PMDA専門協議において新医薬品審査および医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) ニトロアクリジンーリジン付加体は、光照射すると嫌気的条件下ではヒドロキシラジカルを発生して強力なDNA障害を誘発することから、固形腫瘍の治療薬として有効であることが明らかとなった。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ーリジン付加体の強力なDNA切断活性を明らかにした。

- 2) 天然カテキンは塩基性アミノ酸を付加させることによって抗酸化活性が飛躍的に増強することを明らかにした。（文科科研費）
- 3) 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。（文科科研費）
- 4) 高度に二次構造を制御した人工ペプチドの分子設計を行い、触媒としての応用を検討した。

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) レスベラトロールの遺伝毒性と脂肪細胞分化抑制作用について、構造活性相関を明らかにした。
- 2) フェノール性化合物とその代謝物からの活性酸素生成機構について、電子スピン共鳴（ESR）法を用いた詳細な解析を行った。
- 3) 新規な違法ドラッグについて、QSAR法のファーマコファフィンガープリント法により活性予測を行った。（厚労科研費）
- 4) メタボロミクスのアプローチによる薬物鑑定法の確立を目的としてデキストロメトルファンとレボメトルファン投与のラット尿についてNMRによるメタボローム解析を行い、薬物に特徴的な内因性代謝物を明らかにした。（厚労科研費）
- 5) 合成することによりムタプロデナフィルの構造を明らかにした。
- 6) 化学物質の毒性予測において、プレカテゴライゼーション法を導入したQSAR法の開発を行った。（厚労科研費）

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) 天然カテキンのニンヒドリン付加体はアミロイドβの凝集反応の阻害作用と凝集過程で発生する活性酸素の消去作用を有することを明らかにした。
- 2) インド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。
- 3) ヘリックス12のコンフォメーション制御によるビタミンD受容体アンタゴニストの分子設計と合成を行った。
- 4) 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。（財公研）
- 5) ヘリックス構造を安定化する架橋構造を導入したペプチドの設計および合成を行った。（文科科研費）
- 6) 固体プローブを装備したNMRを用いて疾病患者の各部位の組織のメタボローム解析を行った。さらに、アルツハイマー病モデルマウスの血漿および尿の試料

を用いた解析結果では、アルツハイマー病発症における早期バイオマーカー候補として幾つかの代謝物の変動を特徴づけることが出来た。(財公研)

- 7) タモキシフェンとベスタチンのハイブリッド化合物を合成し、この化合物がエストロゲン受容体の分解を誘導することを明らかにした。
- 8) 有機触媒としての利用を目的とし、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の開発を行った。(財公研)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

複雑な高次構造を有する局方医薬品の品質評価手法として、NOESYスペクトルを利用した高次構造の特性解析手法を開発した。(厚生労働省)

以上の研究は、今井耕平、入江博美、荒井卓也、名見耶早織、齋藤俊樹、曾根悠平、高久亮磨、野口遥、倉島恵愛、元井宏美の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果により第64回日本酸化ストレス学会学術集会優秀演題賞(大野主任研究官)、日本薬学会132年学会優秀発表賞(名見耶研究生)を受賞した。

研究の成果は、下記国際学会等で発表した。

22nd American Peptide Symposium (米国2011.6), 242nd American Chemical Society National Meeting & Exposition (米国2011.8), 4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (4ECCLS) 2011 (ハンガリー2011.8), 5th SFRR-Asia & 8th ASMRM & 11th J-mit (鹿児島2011.8), The 8th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience (ソウル2011.10), 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (東京2011.11).

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、細胞機能の解析と創薬への応用に関する研究、代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究、化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究を中心に行った。

細胞機能の解析と創薬への応用に関する研究では、細胞死阻害タンパク質ApollonがサイクリンAを制御する事により細胞周期M期の進行に重要な機能を持つ事を明らかにした。またFLIPのリードスルー変異マウスは、胎生期に肝臓でアポトーシスが異常に起こって致死となることを見出した。当研究室で開発したプロテインノックダウン法の研究では、標的タンパク質に対する特異性を

高めたSNIPERや、エストロゲン受容体を分解するSNIPER (ER) の開発研究を進めた。

代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究では、ヒト肝臓でのHDL産生トランスポーター ABCA1の発現制御機構について研究を進め、ヒト肝で発見した肝型バリエーションL3の転写制御領域を同定した。また、核内受容体RXRアゴニストの肝型発現への影響を解析した。

化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究では、カーボンナノチューブなどナノマテリアルによる炎症惹起に關与する受容体を同定し、炎症性サイトカイン産生に關わるインフラマソーム構成因子の解析を進めた。

人事面では、平成23年4月1日付けで第二室の大岡伸通研究員が主任研究官に昇任した。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は、第6回SUMO、ユビキチン、UBLタンパク質の国際学会でプロテインノックダウン法の開発に関する講演を行うため米国ヒューストンに出張した(平成24年2月7日~13日)。奥平主任研究官は、第6回SUMO、ユビキチン、UBLタンパク質の国際学会でエストロゲン受容体を分解するSNIPERに関する研究成果を発表するため米国ヒューストンに出張した(平成24年2月7日~13日)。

研究業績

1. 細胞機能の解析と創薬への応用に関する研究

- 1) 細胞死阻害タンパク質の分子機能に関する研究では、IAPファミリータンパク質のApollonがM期においてサイクリンAを制御する事を示し、Apollon発現抑制によるサイクリンAの蓄積が、M期での細胞周期の進行を遅延させることがわかった(一般試験研究費)。
- 2) 発生・増殖・情報伝達に關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では、FLIPの変異により、肝細胞が細胞死をおこしてマウスが胎生期に死亡する事を見出した(厚生労働省特別研究費)。
- 3) 腸管出血性大腸菌の志賀毒素に関する研究では、毒素による細胞死誘導機構の解析を行い、細胞死阻害タンパク質の減少が重要であることを見出した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 分子標的治療薬の開発に関する研究では、乳癌細胞株MCF-7細胞において、エストロゲン受容体を分解して細胞死を誘導する新規ハイブリッド分子を開発した(一般試験研究費)。
- 5) プロテインノックダウン法の開発に関する研究では、標的タンパク質に対する特異性を高めたSNIPER化合物を開発した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 6) 細胞死阻害タンパク質によるストレス制御に関する

研究では、小胞体ストレスによりApollonの発現が自身のUBCドメイン依存的に抑制されることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 7) 新規神経変性疾患治療薬開発に関する基礎的研究では、小胞体ストレス依存性アポトーシス誘導タンパク質TRB3の機能を抑制する低分子化合物のスクリーニングを行うための実験系の開発を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 8) プロテインノックダウン法による活性型Rasを標的とした新規抗腫瘍薬の開発に関する研究では、スクリーニングの予備検討、および活性型変異Rasを持つ癌細胞のRasを負に制御させると細胞の増殖が停止することを確認した（科学研究費補助金（文部科学省））。

2. 代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究

- 1) 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的研究では、HDL産生に最重要の肝ABCA1に関し、新規のヒト肝特異的mRNAバリエーションのステロールによる発現応答を担うプロモーター・エンハンサー領域を同定した（政策創薬総合研究事業）。
- 2) 膜輸送担体の活性制御機構に関する研究では、膜輸送担体の機能ドメインをテトラサイクリン誘導的に発現する細胞系を構築し、その発現と細胞内局在について調査した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 3) 脂質代謝物のメタボローム解析では、心筋症モデルハムスター心筋およびアルツハイマーモデルマウス脳組織・血漿を用いて疾患の発症及び診断のバイオマーカーとなりうる代謝物を同定した。ヒト腎がん組織、大動脈瘤、脊柱症狭窄症等の臨床試料の測定・解析も行った（財公研）。

3. 化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究

- 1) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合的開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究では、カーボンナノチューブによる炎症性サイトカインIL-1 β 産生促進の機序と物性による違いを明らかにし、炎症応答惹起作用に関与する受容体を同定した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 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では、ナノマテリアルの細胞への暴露によるバイオマーカー候補因子産生の経時変化を解析した（一般試験研究費）。
- 3) カーボンナノチューブによる炎症応答とコレステロールによる制御の機構解明では、ナノマテリアルの認識に関与するインフラマソーム構成因子を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。

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っているが、平成23年度、当部において、具体的には、以下の6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、(vi) 放射線管理業務及び関連分野に関する研究である。

人事面では、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、昭和薬科大学西島正弘教授及び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、8月31日付けで中村厚任期付研究員が退職し、酒井信夫主任研究官が日本学術振興会海外特別研究員としての米国ハーバード大学医学部皮膚疾患研究センターへの留学から帰国し、9月1日付けで復職した。平成23年7月1日付けで野口秋雄研究員が食品添加物部から異動となり、第二室員として配属された。また、創薬基盤推進研究事業（政策創薬総合研究推進事業）による流動研究員として、小櫃冨未博士が昨年度に引き続き採用された（(財)日本医学医療交流財団）。また、平成24年4月1日付けで、中村里香博士が、第一室の任期付研究員として採用された。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、WHO/IPCS化学物質の免疫毒性リスク評価専門家によるガイドランス作成のための会議に参加するためオランダ・ビルトーベン市に出張した（平成23年10月2日～6日）。また、第51回米国毒性学会（SOT）のシンポジウム（The allergenicity and immunomodulatory effect of food substances）での座長を務めるため米国サンフランシスコ（平成24年3月13日～16日）に出張した。安達玲子室長は第125回AOACインターナショナル年会でわが国のアレルギー物質を含む食品の検査法に使用する標準品に関する講演及び研究成果発表のため、米国・ニューオーリンズに出張した（平成23年9月18日～23日）。酒井信夫主任研究官は米国化学会の2012年春季年会でわが国のアレルギー物質を含む食品の検査法のバリデーションに関する講演を行うため、米国・サンディエゴに出張した（平成24年3月25日～30日）。

中村亮介主任研究官は、第51回米国毒性学会 (SOT) のシンポジウムにおいてインビトロアレルギー誘発性試験に関する講演を行うため、米国のサンフランシスコ (平成24年3月11日~3月16日) へ出張した。中村公亮研究員は第125回AOAC国際ショナル年会で組換えパパイヤの検査法に関する研究成果発表のため、米国・ニューオーリンズに出張した (平成23年9月18日~23日)。

なお、受賞関連では、中村亮介主任研究官が、第23回日本アレルギー学会春季臨床大会において第7回日本アレルギー学会学術大会賞を、第18回日本免疫毒性学会学術大会において第1回日本免疫毒性学会奨励賞を受賞した。

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遺伝子組換えトウモロコシ (DAS59132系統) 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) 検知法の妥当性確認, パパイヤDNA抽出精製法の最適化, 遺伝子組換えコメ通知検知法の改定に関する研究を実施した (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パパイヤ55-1系統特異的検知法の妥当性確認, 遺伝子組換えトウモロコシMIR162系統, および耐熱性 α -アミラーゼ産生トウモロコシ3272系統について標準陽性プラスミドに基づく定量試験法の開発, スイートコーンからのDNA抽出法についての検討を行った (消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。
4. わが国における即時型食物アレルギーによる健康被害に関して, その実態を把握するための全国調査 (一次調査) を行った。また, 表示推奨品目であるモモの新たなELISA測定法の開発も行った (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光毒性試験) のため, インビトロ評価系ならびに, ヘアレスマウスを用いた光遺伝毒性試験を行った (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 (プロポリス含有食品中に含まれるウルシオール類の実態調査) 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. 食品等試験検査 (クロレラ製品中のフェオフォルバイトa類の含有量調査) のため, HPLCを用いた分析を行った (食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。
8. 保健医療科学院食品衛生管理コース (平成24年1-2月) で食物アレルギー及び遺伝子組換え食品の表示と検査法並びにキノコ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24年2月)。
9. 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, また食品表示一元化検討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, 放射性医薬品基準改正検討委員会に協力した。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), (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, 新たに低分子アレルゲンデータベースの検索システムを導入した (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, 乾燥耐性のRNAシャペロンタンパク質 (RBP) を導入したコメのプロテオーム解析, アレルゲノーム手法によるアレルゲンの網羅的解析を行い, さらに動物モデルを用いて非組換え体とのアレルゲン性の比較検討を行った (厚生労働科学研究費補助金)。c) そばのアレルゲンについて, 二次元電気泳動による網羅的解析を行った (一般試験研究費)。d) 将来的にタンパク質発現が大きく変動することが予想される組換え体の評価に資するため, 非組換えコメ品種間での発現タンパク質のばらつきを調べる研究に着手した。方法としては, 定量的プロテオミクスの1つである2D-DIGE法を用いて, 16品種のコメのタンパク質発現の網羅的解析を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

- 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」の一環として、肥満細胞、骨芽細胞の分化・増殖・情報伝達への転写因子の関与の解明、また、骨代謝系と免疫系との相互作用に関する因子の解明を進めた（特別研究）。
- 3) 特異的IgE抗体を検出するRS-ATL8細胞の卵、小麦等の患者血清を用いて経口惹起との相関等につき解析を行い、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じた発達期の化学物質暴露影響評価手法の確立に関する研究で、有機リン系農薬メタミドフォスの発達期免疫毒性についてBALB/cマウスの胸腺、脾臓リンパ球を用いてエピジェネティクス解析を行い、獲得免疫ばかりでなく自然免疫の関与も示唆された（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）。
- 6) 「医薬品添加剤等の安全確保に関する研究」として、食物アレルギー原因食品由来の非タンパク質性添加剤を対象として、乳糖等での原料食品由来のタンパク質のコンタミネーションに関する検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 7) 「成人独自のアナフィラキシーの実態と病態に関する研究」として、成人における食物アレルギーの腸管以外の感作ルートについて、マウスを用いた加水分解コムギタンパク質の経皮感作に関する検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

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、シリカおよび酸化チタン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) 安全性未承認害虫抵抗性および白葉枯病抵抗性遺伝子組換えコメの検知法の確

立、安全性未承認遺伝子組換えパパイヤの実態調査を行った。(b) 安全性未承認遺伝子組換えトマト、亜麻、魚の検知法の開発を行った。(c) 種子エピジェネティクスを利用した新規検知法の検討として、プロモーター領域を解析した。

- 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動物・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を行い、部のホームページから検索可能とした。

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、アシタバ等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フロクマリン類の光毒性評価を行った（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。また、わが国で中毒事例の多いキノコを中心に情報収集するとともに、毒成分について検討した。また、過去の原因不明の中毒例について、その毒性を調べた（厚生労働科学研究費補助金）。

5. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「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) 現行の特定原材料検査法の抽出液及び標準品の改良に関する検討を行った。(b) 特定原材料に準ずるもの（表示推奨品目）である果実類（リンゴ及びキウイフルーツ）の検査法開発を行った。(c) 近年症例数が増加しているゴマに関するアレルゲン解析を行った。

- 2) 「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）。

6. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成23年度放射線業務従事者84名（常時従事者57名）、取扱等業務従事者17名（ECD12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。また、食品中放射性物質モニタリング信頼性向上及び放射性物質摂取量評価に関する研究として、検査のための確定法あるいはスクリーニング法として、妥当とされる性能基準を各々設定し、生薬の放射性物質に関する研究では、生薬の放射能汚染に関する基準値を設定する場合の安全性評価について、医療被ばくおよび公衆被ばくでの考え方に基づく試算を行い、また、自然放射線の被ばくと比較し、測定法に関しても考察を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

安全情報部

部長 春日 文子
前部長 森川 馨

概要

安全情報部は、医薬品、食品、化学物質の安全性確保のための安全性情報の科学的、体系的な情報の集積、解析、評価、提供及びそれらに係わる研究業務を行っている。平成23年の業務としては、前年度に引き続き、医薬品及び食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「医薬品安全性情報」、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。化学物質の安全性に関しては国際協力事業等をおこなった。さらに、図書情報サービス、及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では、森川馨部長が平成24年3月31日付けで定年退官し、後任には平成24年4月1日付けで春日文子食品衛生管理部第三室長が就任した。

海外出張は、森川部長が、第27回国際薬剤疫学会（米国・シカゴ、平成23年8月14日～17日）に参加し情報収集と意見交換を行った。天沼室長は、米国・アーリントンで開催されたファーマコビジランス・リスク管理対策2012（Drug Information Association主催、平成24年1月23日～25日）に参加し、医薬品の安全対策に関する最新情報の収集を行った。窪田室長は、米国・ミルウォーキーで開催された国際食品保全学会総会2011（平成23年7月31日～8月3日）に参加し、胃腸炎疾患被害実態研究に関する情報収集と意見交換を行った。登田主任研究官は、フランス・パリで開催された第47回欧州トキシコロジー学会（平成23年8月28～31日）に参加し、食品中化学物質の毒性及びリスク評価に関する情報収集及び意見交換を行った。森田室長は、国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案検討会議（スイス・ジュネーブ、平成23年6月6～9日）に出席した。平成23年8月25～26日にはブ

ルガリアのブルガス大学にて*in vivo*遺伝毒性試験結果の予測に関する共同研究の打合せを行った。また、フランス・パリで開催された第47回欧州トキシコロジー学会（平成23年8月28～31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収集した。カナダ・モントリオールで開催された第42回米国環境変異原学会（平成23年10月15～19日）に出席し、遺伝毒性試験ガイドラインで議論となっている哺乳類細胞を用いる*in vitro*試験の最高濃度について新規提案を行った。

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、豪州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。また国際的な医学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、行政などの関連部署に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、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA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

本邦で作成したブラスチジジン-Sを含む約30物質のICSC英語原案を最終化するとともに、14物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。スイス・ジュネーブ（平成23年6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) 国際的化学物質評価文書の翻訳

5件のEUリスク評価書（アクリル酸、過酸化水素、1-ビニル-2-ピロリドン、シクロヘキサン、ピペラジン）および2件のNTP-CERHRモノグラフ（フルオキセチン、ヒドロキシ尿素）の主要部分ならびに2件のIPCS国際簡潔化学物質評価書（CICAD）（2-ブテナー

ル、環状酸無水物)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60冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は160タイトル、管理している単行本は13,915冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から174件の依頼を受け、外部へ504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5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23年、第129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や規制情報等について、根拠となった公表文献等を調査・検討し、情報提供した(26号発行。総ページ数691ページ)。複数の医薬品で規制措置が行われた副作用として薬剤性QT延長(制吐薬のdomperidoneやondansetron、抗うつ薬のcitalopram、分子標的薬の抗癌薬vandetanibなど)、癌のリスク(TNF阻害薬、5 α -還元酵素阻害薬、糖尿病薬pioglitazoneなど)等があった。国際的な医学雑誌にリスクと関連することが報告された例としては、ビスホスホネート使用と大腿骨幹部の非定型骨折、強化用量のスタチン治療と糖尿病発症、オピオイド鎮痛薬の過量服用と死亡などがあった。全体として、大規模な疫学データを用いた市販後の医薬品安全性研究が増加している傾向がみられた(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

市販後の医療現場から報告される医薬品の安全情報の解析において、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。本研究では、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 14年分(1997年~2011年3rdQTR約468万件;3,472,321症例)を用いて、医薬品の大規模副作用症例報告の併用データから個々の医薬品の有害事象の推定方法を検討した。解析事例として、抗てん

かん薬、抗精神薬、抗HIV薬の併用データを取り上げ、階層ベイズモデルを用いた解析により個々の医薬品の有害事象が推定可能であることを示した。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薬剤の併用など複数の要因を含む大規模副作用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(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:ドイツにおける大腸菌O104アウトブレイク、米国におけるリステリアアウトブレイク等)。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「ドイツの大腸菌O104アウトブレイク関連情報」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県の臨床検査機関における積極的サーベイランスおよび全国を対象とした民間検査機関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

食中毒調査支援システム(NESFD)データベースへの食中毒事件調査結果詳細の新規データの入力および更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行なった。食中毒関連のメディア情報を収集し、毎日関係者に配信するとともに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

わが国で昭和35年~平成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、リスク管理選択肢を検討するための資料として各自然毒の特徴をまとめた(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) 輸出国における遺伝子組換え技術を用いた添加物の承認状況等調査の実施について

遺伝子組換え微生物を用いた食品添加物の承認状況等について調査した(食品等試験検査費, 医薬品食品局食品安全部監視安全課)。

3. 化学物質の安全性に関する研究

1) 国際協調による公的な試験法の確立手順に関する研究

*In vivo*コメット試験のバリデーション研究で用いる被験物質を発がん性, 遺伝毒性作用様式(MOA), 特性(物性および化学物質クラス), ならびに入手可能性等から検討し, 40物質を選択するとともに, バリデーション研究で用いる被験物質の選択に関する一般原則を提示した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 化学物質リスク評価における構造活性相関の定量化に関する研究

一般化学物質における*in vitro*染色体異常試験の試験最高濃度を10 mMから1 mMへ低減した場合の影響を検証し, 至適最高濃度を提案するとともに, 構造活性相関に基づく試験結果の予測率に与える影響を評価した(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)に分類されているものなど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危害対策のための知識情報基盤研究

39物質の急性曝露ガイドラインレベル(AEGL)最終化文書について, 日本語版文書を作成した。また, 毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った(一般試験研究費)。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

当部では, 医薬品の開発効率化および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・回避しようとするような知見を得ること, 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。

疾患の診断, 医薬品の副作用発現や有効性予測に用いる生体由来の物質情報をバイオマーカーと呼ぶが, 近年では医薬品開発や市販後安全対策に重要な役割を担うようになってきている。本邦におけるバイオマーカー利用促進と行政施策への反映のための科学的データの取得を目的に, 平成23年度より, ゲノムDNAおよび血液試料に関する品質要件の検討等やヒトと実験動物間の種差に関する研究を行っている。また重篤副作用関係では, これまでの重症薬疹, 横紋筋融解症, 薬物性肝障害に加えて, 厚生労働省医薬品食品局安全対策課と協議の上, 新たに間質性肺疾患のゲノム試料の収集を開始した。数年後には間質性肺疾患に関しても, 発症を予測しうるゲノムバイオマーカーを同定するべく, 研究を進めている。また症例収集に関しては, (独)医薬品医療機器総合機構安全第二部の協力を頂けることとなった。

また市販後安全対策における医療情報データベースの活用が注目を集めているが, 平成23年度から複数の大病院との共同研究として, 副作用症例の絞り込みや行政施策の効果等に関する薬剤疫学的解析を本格的に開始した。

人事面では, 平成23年9月30日付けで第一室の東雄一郎研究員が退職し, (独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部に異動した。後任として平成24年1月1日付けで, 厚生労働省医薬品食品局審査管理課より花谷忠昭主任研究官を迎えた。花谷主任研究官は, 審査管理課課長補佐との併任となっている。

海外出張は以下の通りである。前川京子第二室長は米国薬物動態学会大会での発表のため, 米国に出張した(平成23年10月)。齋藤嘉朗部長, 鹿庭なほ子研究員は, 薬物性肝障害に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため, 厚生労働省医薬品食品局安全対策課の飯田専門官と米国に出張した(平成23年10月)。また齋藤嘉朗部長は, ゲノム薬理学に関する国際シンポジウムでの講演のため, 韓国に出張した(平成24年1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「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剤のための生物学的同等性試験ガイドライン」, 「経口固形剤処方変更のための生物学的同等性

試験ガイドライン」及びこれらのQ&Aに関するパブリック・コメントに対して最終案をまとめ公表した。さらに、「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、「財形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」の改正を行った。

2. 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。

研究業績

1. 医薬品の安全性・有効性情報の解析および評価に関する研究

a) 医療機器の国際的な情報交換のための基盤整備に関する研究（厚労科研費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

日本で承認された医療機器の公開データベース（DB）を整備するため、必要な関連規制や既存システムの調査・整理を実施し、公開DB構築のための基盤整備を行った。また、医療従事者のニーズ調査等を行った。

b) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究（厚労科研費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

共同研究施設の一つである浜松医大の医療情報データベースを利用し、横紋筋融解症等の臨床上問題となっている副作用5種を取り上げ、当該副作用を検出するためのアルゴリズムを考案した。また、オセルタミビルリン酸塩の10代原則使用制限の事例について、処方動向の分析から臨床現場における行政施策の反映・効果に関する検討を行った。

c) 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）

神戸大学医学部付属病院の医療情報データを用いて、既構築のスタチン系薬剤による筋障害/横紋筋融解症検出アルゴリズムの有用性について、実際のカルテ情報との照合により評価し、より精度を高めるための要件を明らかとした。また、新たに市販の研究用医療情報データベースを利用し、構築中のヘパリン起因性の血小板減少症（HIT）の検出アルゴリズムを用いて、HIT疑い例の頻度解析を行った。

d) 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）

重篤副作用の症例集積ネットワークの改善、副作用バイオマーカー探索研究の推進、さらには副作用バイオマーカーを利用した医薬品の安全対策の向上に資することを目的として、米国DILIN（Drug-Induced Liver Injury Network；薬剤性肝障害ネットワーク）と情報を交換するために、ハムナー研究所（The Hamner Institute）を訪問し、重篤副作用の症例集積方法、診断方法、研究方法、研究成果の行政施策への反映等について調査を行った。また、重篤副作用のバイオマーカーに関する民族差について文献情報の更新を行った。

e) 日中韓における薬力学的民族差に関する調査研究（日中韓規制調査対策事業）

日中韓における薬力学的民族差に関する調査の基礎資料として用いるため、ブリッジング試験における日米（欧）間（一部、日韓間）の民族差に関する調査を行った。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

a) 重症薬疹の発症と関連する遺伝子マーカーの探索（一般試験研究費）

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹 {スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死（TEN）} があり、重篤な場合には死に至り、また、眼や肺に重い後遺症が残り、その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で、ケース・コントロール研究を継続した。平成23年度は新たに、ラモトリギン誘因性の重症薬疹発症とHLA-Cの特定のタイプとの関連が示唆された。また、理化学研究所との共同研究により、ゾニサミド誘因性SJS/TEN発症と、互いに連鎖しているHLA-AとHLA-Bの特定のタイプとの関連が、フェノバルビタール誘因性SJS/TENの発症と、HLA-Bの特定のタイプとの関連が示唆された。

b) 医薬品による重篤な有害事象の発現に関連するバイオマーカーの研究（一般試験研究費）

重篤な副作用であり、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている薬物性肝障害、横紋筋融解症に関してゲノムDNAおよび臨床情報の集積を継続した。これまでに薬物性肝障害に関しては約80症例を、横紋筋融解症に関しては、約60症例を収集した。また平成23年度より、薬物性間質性肺疾患に関しても症例の集積を開始し、これまでに11例を収集した。

なお重症薬疹、横紋筋融解症、間質性肺疾患に関し

ては、厚生労働省医薬食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構安全第二部、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している。

- c) 多層の疾患オミックス解析における、メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究 (医薬基盤研・基礎研究推進事業)

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、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・代謝経路の同定を行っている。今年度は酸化脂肪酸等の網羅的同定・定量系を確立し、さらにアルツハイマー病モデルマウスの脳組織・血漿を用いて、疾患の発症及び診断のバイオマーカーとなりうる代謝物を同定した。ヒト腎がん組織、大動脈瘤、脊柱症狭窄症等の臨床試料の測定・解析も行い、数種の疾患では疾患組織において有意に変化する代謝物を同定した。

- d) 抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断への応用 (一般試験研究費)

ゲムシタビンの解毒代謝酵素CDAの活性と喫煙習慣との関連を検討するために、106例の肺癌患者について、ゲムシタビンの薬物動態パラメータに及ぼす喫煙習慣の影響を検討した。ゲムシタビンのクリアランスは、喫煙習慣がある症例において有意に高い傾向が認められた。また、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中央病院及び愛知県がんセンターより、固定された患者臨床情報を受領した。さらに、セツキシマブ、イマチニブ投与検体に関して、遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した。またイリノテカン投与症例については、網羅的な遺伝子多型解析結果と副作用発現との関連について、継続して解析した。

- e) 医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有の推進に向けた東アジアにおける民族的要因に関する研究 (厚労科研費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

日本、中国、韓国の東アジア3ヶ国間における薬物動態学および薬力学的な民族差の重要要因として、機能変化を有する12遺伝子の20多型を対象に、主として東アジア (日中韓) におけるアレル頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。

- f) 抗うつ薬による副作用関連遺伝子マーカーの探索 (一般試験研究費)

うつ病の薬物療法において第一選択薬とされている、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) およびSNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor) による副作用症例について、全ゲノム関連解析の手法を用いて解析を継続した。その結果、第14番染色体上のMDGA2遺伝子の多型と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) 医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの品質評価に関する研究 (厚労科研費・特別研究事業)

種々の条件で全血より抽出・調製したヒトゲノムDNAに対して、網羅的多型解析を実施し、DNAチップ当たりの多型判定率等を指標に、ゲノムマーカー探索に使用可能な品質要件を検討した。また確立済みのメタボローム解析システムを用いて、血漿と血清間および男女間の内在性代謝物の濃度の相違、およびヒトとげっ歯類間での代謝物濃度の相違を明らかにした。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- a) 医薬品 (候補化合物) の新規in vitro感作性試験法の開発 (厚労科研費・政策創薬推進研究事業)

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、アレルギー性副作用報告のある医薬品を被験物質として検討した。試験を試みた医薬品18物質のうちh-CLATのアクセシ要件を満たしたものは11物質であり、これらはいずれも陽性判定となった。一方、他の6物質 (いずれも脂溶性物質) については、最大溶解濃度になるよう被験物質を培地に加えても細胞生存率が十分に低下せず、試験系の改良が必要であると考えられた。

- b) ヒトiPS細胞による安全性評価系の開発 (厚労科研費・政策創薬推進研究事業)

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、iPS細胞の特性と関連する評価指標を確立することを目的としている。本年度はiPS細胞から肝細胞への各分化誘導処理過程における遺伝子発現変動をDNAチップにより解析した。その結果、iPS細胞から成熟肝細胞への分化過程を評価しうるmRNA発現指標を明らかにした。

- c) 遺伝子多型のタイピング系の開発 (厚労科研費・政策創薬推進研究事業)

日本人におけるアロプリノール誘発性のSJS/TEN発症に関連するHLA-B*58:01と絶対連鎖不平衡を示すサロゲートマーカー-多型につき、PCR-RFLP法を用いた迅速タイピング系を開発した。

- d) 酸性糖タンパク質の遺伝子多型同定と機能解析 (文部科学省・科学研究費)

In vitroレポーターアッセイ系にてORM1とORM2の発現調節領域の解析を実施し、両遺伝子の発現・誘導

の違いに関わる調節領域を見出した。

- e) 薬物代謝酵素CYP2C9遺伝子多型の構造-活性相関に関する研究（文部科学省・科学研究費）

構築したCYP2C9野生型および変異型プラスミドを用いて、CYP2C9タンパクの大量発現のための大腸菌の宿主の検討及び培養時間の検討等を行った。

- f) 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（一般試験研究費）

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展開した。

- g) 抗体医薬品によるインフュージョン反応の発現メカニズム解析と予測系の構築（文部科学省・科学研究費）

副作用の一種であるインフュージョン反応の発現に関与する要因の探索のため、セツキシマブを投与された患者のゲノムDNAに関し、FCGR1A, FCGR2A, FCGR3A遺伝子の多型解析を行った。

- h) アロプリノールによる重症薬疹のメカニズム解析（文部科学省・科学研究費）

SJS/TENを発症しやすいアロプリノールを主対象医薬品として、SJS/TEN発症の初期メカニズムを明らかにすることを目的としている。本年度は条件検討のため、¹⁴C-フェニトインを用いて反応性代謝物と生体内タンパク質との共有結合体（アダクト）生成実験を行い、フェニトインアダクト蛋白と考えられるバンドが検出された。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

- 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

国立医薬品食品衛生研究所ネットワーク（NIHS-NET）システムを更新し、そ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) 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究（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が多い薬物について、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。アムロジピンについては、13症例のデータが集積され、RIDが5%以下であること、新生児の血漿中アムロジピン濃度が母親の1/10以下であることより、アムロジピンを服用中の母親が授乳を行っても安全であることが示唆された。また、新規にエナラプリルを服用した授乳婦の生体試料を受け入れ、解析を行った。

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によって構成されている。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門の事前審査等に、過去8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設定等の推進に関する研究」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」及び「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドライン」が作成された。

食品・食品添加物関連では、恒例となった食品安全フォーラムは西川センター長を世話人として「食品の安全性評価と規格化の最新動向」を巡って関連のトピックが取り上げられ、11月28日に長井記念ホールで第9回フォーラムが開催された。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（1-メチルナフタレン、2,3-ジエチルピラジン）、既存添加物（ドクダミ抽出物、セイヨウワサビ抽出物、オゾケライト）の評価が行われた。消除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。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順調に進行しており、分解性・蓄積性、遺伝毒性および生態毒性にかかる（Q）SARのデータの試行的提示を継続している。ナノマテリアルの安全性評価については、本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続いて進行中である。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ており、プロジェクトは昨年度末をもって終了した。

調査業務としては、種々の国際機関、委員会および活動（OECD, WHO, ICH, JECFA, JMPR, IPCS, ICCR, いわゆるVAM組織等）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。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、一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とリスク管理である。このため安全センターの各部では、先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って日々新たな進展が展開している。

人事と研究交流等の行事

安全センターの人事では、能美変異遺伝部長および小川動物管理室長が平成24年3月31日付けで定年退職し、後任として本間変異遺伝部長および高木動物管理室長が平成24年4月1日付けで就任した。平成24年5月末現在の当センターの構成は4部、1省令室、16室となっており、センター長1、部長4、省令室長1、室長15、主任研究官17、研究員7（再任用を含む）、動物飼育長1（再任用）に客員研究員14名を合わせると60名である。加えて、協力・流動研究員14名、研究生・実習生14名および技術・

事務補助員29名の他、12名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢129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、平成18年中端以降は現行の16室体制となっているが、次年度において変異遺伝部の1室減が回復する予定である。しかし、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、今年度より、新規試験法に係わるJaCVAMの体制を強化するため、安全センター全体が主体的に運営委員会に参画することとなった。

研究交流等の招聘事業としては、本年度は5月25日に米国ファイザー社のTim Anderson博士を迎え、特別講演を開催した。

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り、種々の国際機関での行政関連会議（ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等）あるいは各種学術関連集会等に対して、安全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、センター長はイタリアのトリノで開催された欧州毒性病理学会ワークショップ（5/30～6/1）および韓国毒性病理学会シンポジウム（9/22～9/25）において招請講演を行うとともに、米国サンフランシスコで開催された第51回米国トキシコロジー学会（3/11～15）に参加し、それぞれ安全センターの学術研究活動の一部を発信した。

毒 性 部

部 長 菅 野 純

概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、一般化学物質（毒物・劇物）、農薬、殺虫剤、家庭用品、容器包装等の生活関連化学物質、食品や食品添加物などに加え、実験動物の開発と飼育管理、これらに必要な各種の研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、並びに必要な毒性試験法開発研究等であり、これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究を加えて、センター内はもとより、所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと、これらを遂行している。平成18年10月1日付けにて、毒性部第五室（所掌：先端生命科学技術を取り入れた分子毒学的試験及びこれの研究に関連すること）が室長1名と

ともに認められ、Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を整えつつあり、これらの基盤研究の上に、近年では新開発物質（ナノマテリアル等）対応を含む安全性評価のための毒性学分野の諸試験の開発、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にエビジェネティクス研究を加え、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23年7月1日付けで種村健太郎主任研究官が東北大学大学院農学研究科・動物生殖科学分野の准教授に就任し、同日付けにて毒性部客員研究員として受入れ共同研究を進めることとなった。平成24年3月31日付けで、小川幸男動物管理室長が定年退職した（引き続き再任用短時間勤務職員として毒性部に在職。尚、後任に第3室長高木篤也技官が4月1日付けで就任した）。また、安部麻紀補助員が平成23年6月30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三回アドバイザーグループ会合（12月11日～14日、フランス・パリ）への出席、第5回ナノテクノロジーの労働及び環境健康影響に関する国際会議（8月9日～14日、米国・ボストン）への出席と研究成果の発表、第47回欧州トキシコロジー学会における国際毒性学連盟運営委員会への出席と研究成果の発表（8月25日～9月2日、フランス・パリ）、第51回米国トキシコロジー学会（3月8日～16日、米国・サンフランシスコ）における研究成果の発表を行い、同時開催の国際毒性学連盟運営委員会（現在、同副会長）へ出席した。

平林容子第二室長は、骨髄ニッチに関する国際会議の準備委員会（7月26日～29日、米国・シカゴ）、米国国立アレルギー感染症研究所の研究進捗報告会（8月6日～11日、米国・ホノルル）、第53回米国血液学会学術年会（12月8日～14日、米国・サンディエゴ）、第51回米国トキシコロジー学会（3月10日～16日、米国・サンフランシスコ）への出席と発表を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの実用化の最終段階として、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、関連技術の実用化研究を進めた。加えて、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で発展させ、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。平成23年度はホルムアルデヒドについて、室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度にて、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脳4部位・肺・肝について網羅的遺伝子発現変動解析を実施し、22時間を7日間暴露した際、海馬での神経活動の抑制を示唆する結果を得た。この事は「不定愁訴」の分子実態の一端を明らかにしたものと考える。このように、脳サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析手法により、化学物質の経気道暴露によって生じる中枢影響を予測することが可能である事が明らかとなった。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、1品目についての慢性/発がん性併用試験、及び7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（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

4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に進められている試験法策定の作業に関わり、研究成果に基づいて作業に貢献した。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組織された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、菅野純毒性部長が第三回委員会に招聘された。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厚生労働省に報告し、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、優先評価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、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察を行った。

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23年度は、平成22年度に引き続き、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）、及び第二期「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関連性（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）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、多種臓器間の関連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も試行しつつある。具体的には、エストロゲン受容体（ER） α 欠失マウス（雄）に、ERのリガンド2種をそれぞれ投与した際の肝における網羅的遺伝子発現データの解析により、ER α 局所シグナルネットワークを描出した。また胎児、胚性幹（ES）細胞、概日変動等の自律的なシグナルネットワークの描出に向け、局所シグナルネットワークの描出の効率化を計る事を目的として、成熟期マウス肝の網羅的トランスクリプトームデータを利用し、遺伝子発現の経時変化の「周期性」に着目した手法により、概日変動リズム関連遺伝子のひとつDbp遺伝子について、同じ波長分布を示す遺伝子だけではなく、位相あるいは波長が異なるものを同時に抽出する事に成功した。加えて、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十段階を実施し、マイクロアレイ測定における飽和問題及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を利用した応用研究と、次世代シーケンサによる遺伝子発現解析技術のトキシコゲノミクスとの適合性を評価した。

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23年度は「紫色201号」(アリズリンパープルSS)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

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実施した。「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-全身暴露吸入による肺を主標的とした毒性評価研究-」では、先行研究の成果により環境保全型動物飼育棟に設置した音響式ダスト発生装置(米国NIOSHから導入)に独自の暴露チャンバー(特許出願準備中)を組み合わせた全身暴露吸入装置を使用し、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の暴露条件を確立するとともにマウスに全身暴露吸入を実施して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った。また、組織負荷量の測定のため、肺からのMWCNTの抽出方法を確立し走査型電子顕微鏡による観察を行った。加えて、MWCNT原末を高度に分散処理する独自の方法(Taquann法、特許出願準備中)を開発した。(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

行政対応に耐える実用性を備えた毒性オミクスシステムの構築を目的として、当毒性部で得られた毒性オミクス情報を元に、網羅性、定量性、再現性、互換性の向上に必要な基本的精度管理研究、毒性評価に必須なITシステムの開発研究を継続した。また多臓器を包括的に解析する毒性ゲノミクス研究(反復暴露を含む)や情動認知毒性への応用研究を継続した。

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学的研究

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学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継続した(環境研究総合推進費)。平成22年度は四塩化炭素とトルエン、平成23年度は、ディートとペルメトリンの複合暴

露影響について、雄性マウスに単回経口投与動物実験とマイクロアレイ解析を行い、それぞれの場合について相加・相乗・相殺効果を呈する遺伝子候補を抽出した。

2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

1) 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プ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) 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。
- (7) 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、骨芽細胞に対する作用の可能性を見出した。
- (8) 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ア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。この遺伝子発現メカニズム解析のためのルシフェラーゼアッセイ用ベクターの構築を行った。

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

- 1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究
- (1) 体節の分節化と脊椎骨の分節化の関係について、発生遺伝学的に解析した。まず体節後半部で β -ガラクトシダーゼを発現するTg-Uncx4.1マウスを用いて、体節から脊椎骨が形成される過程を解析した結果、頸椎と胸椎・腰椎では再分節化のパターンが異なることがわかった。次にTg-Uncx4.1マウスと体節が形成されないMesp2ノックアウトマウスの交配により、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。この機構の概略は、魚類からほ乳類まで共通していた。またMesogeninについてはMesp2の初期中胚葉形成における発現制御にも関係していることを示す結果を得、初期中胚葉形成と体節形成が共通する遺伝子発現制御機構を利用していることが示唆された。

- (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芽芽について、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23年度は、平成22年度に得られた1,000 mg/kg サリドマイドを経胎盤単回投与した際、胚芽芽において発現変動を示した遺伝子について、その遺伝子欠失マウスを含む文献情報との照合、及びin silicoでのプロモーター解析を利用することにより、標的候補シグナルネットワークの絞り込みを検討した。

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を妊娠マウスに投与し、胎児脳における網羅的遺伝子発現を解析した。その結果、インターフェロン応答が惹起されることを見出し、論文投稿の準備を進めた。
- (2) 「神経系発生-発達期の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究」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を検討する為に、脳形成・発達過程における化学物質投与に伴う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ビスフェノールA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た多面的な毒性の評価を可能とする予知技術確立するための解析を進めている。障害を誘発するモデル物質として、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、作用機序としての酸化的ストレス関連シグナルを中心に、マウスの系統差や、酸化的ストレス応答の過剰ないしは耐性を示す遺伝子改変マウスと野生型との比較検討などを逐次進めてい

る。解析にあたっては、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、処置や系統差、遺伝子改変など、群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遺伝子プロファイルの抽出を行い、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的ストレスに対する生体応答は、種々の転写因子の遺伝子発現調節に関わり、生体の調節維持機構として必須の役割を担っていることがわかってきた。ここでは、造血の調節機構における活性酸素の役割を、生理機構と病的障害機構の両面から検討する事を目的として、(1) 造血幹・前駆細胞の静止期[dormancy]における維持並びに細胞周期内における自己複製の調節、(2) 造血幹・前駆細胞の細胞周期静止機構の成立並びにこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構、(3) ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う細胞周期静止期分画の変化、について逐次検討を進めている。造血幹・前駆細胞の分化段階に応じて機能的に異なった制御システムが想定される結果が得られたことから、異なった造血支持の機能が存在する可能性が想定された。

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）

未分化な幹・前駆細胞レベルでのAhR特異的な対ベンゼン相互作用をより包括的に解明することを目的として研究を進めてきた。(1) AhRKOマウスのベンゼン毒性に対する不応性：野生型と比較したAhRKOマウス骨髄へのベンゼンの到達量の多寡や代謝の遅れ、特異的な代謝物の有無などを検討することを目的に、質量分析による予備検討を行ったが、投与に特異的なピークの同定には至らなかった。(2) AhR遺伝子型に基づくベンゼン毒性の系統差：AhR遺伝子型として、C57BL/6はb1型、C3H/Heはb2型であり、生物活性としてはC3H/Heで相対的にC57BL/6に比べて不応状態にあることが想定される。ベンゼンによる培養性造血前駆細胞数は、1日1回の5回連続経口投与後、C57BL/6で非投与対照群の88%程度まで減少したが、C3H/Heでは全く減少しなかった。一方、骨髄細胞数や末梢血球数は両者とも同様に減少した。これはベン

ゼンによる造血障害を、ベンゼン代謝物を介した細胞障害機構と、造血幹・前駆細胞特異的なAhRを介した造血障害機構の、2つの異なる機序に分別できるとするこれまでの仮説に符合する結果と考えられた。(3) ベンゼン暴露28日後の発現遺伝子変動における系統差：それぞれの系統別に発現強度に基づく有意差による群共通に特異的な遺伝子プロファイル (BICGEP) 及び、それら群毎のマウス個別のstochasticな遺伝子発現を主要因分析によって選別したプロファイル (BISGEP) を抽出し、既存のデータベースなどを利用してその特性を解析したところ、BICGEPでは多くの遺伝子が発がんもしくは細胞回転に関連している点で系統間に共通性があること、BISGEPでは Gene ontologyにも、予測される支配転写遺伝子にも系統差が認められることなどが明らかとなった。特にC57BL/6では予測される支配転写因子解析の候補としてAhRの抑制状態が含まれており、その生物学的意義は不明ながら、個体別に異なる転帰に関わる事象として注目された。

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23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. 医薬品等の中枢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23年より新たに開始された主な研究課題は、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」(指定研究 研究代表者：関野祐子部長)、文部科学省科学研究費補助金「一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用」(研究代表者：諫田泰成第二室長)、「革新的医薬品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究」(研究分担者：関野祐子部長)、「がん細胞の三次元培養による薬剤耐性の発現と新規制がん剤アッセイ系への応用」(研究分担者：石田誠一第三室長)、農水委「コラーゲンビ

トリゲル新素材に関する研究開発」(研究分担者:石田誠一第三室長)農水委「動物実験代替培養システムの開発」(研究分担者:小島肇新規試験法評価室長)である。また、平成23年度で終了した研究課題は、厚生労働科学研究費補助金「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盤的有害性情報の集積に関する研究」(研究分担者:佐藤薫第一室長)、「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」(研究分担者:佐藤薫第一室長)、二国間共同研究事業(日本学術振興会)「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」(研究代表者:石田誠一第三室長)、HS委託費「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」(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長)である。

人事面では、平成24年3月31日付けで簾内桃子主任研究官は定年に伴い退職した。(引き続き平成24年4月1日付けで薬理部・新規試験法評価室で再任用職員として採用された)。その他の職員の異動であるが派遣研究員として、山田茂博士(11月1日付け、第二室)が採用された。第二室で研究を行っていた林和花氏は退所した。東京医科歯科大学大学院医学系研究科博士課程一年Li Min氏を受け入れた。研究生であった東京大学大学院新領域創成科学メディカルゲノム専攻修士課程学生上野正義氏、門間和音氏が退所した。平成22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、日本生理学会常任幹事として男女共同参画委員および将来計画委員となった。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、日本神経化学会国際対応委員、日本神経科学学会会計幹事となった。日本生理学会が、男女共同参画学協会連絡会(69学協会参加)の第10期幹事学会になったことに伴い、平成23年11月より運営委員長に指名され活動している。薬学会ファルマシア委

員については、3年任期後のファルマシアアドバイザー2年の任期を終了した。佐藤薫第一室長は日本神経化学会国際対応委員となった。

行政協力としては、関野部長は人事院の国家公務員採用1種試験(理工IV)試験専門委員を併任した。また、医薬品の成分本質に関するWG委員、薬事・食品衛生審議会薬事分科会指定薬物部会委員、保険医療専門審査員を務めた。さらに、食品添加物安全評価検討会委員、医療機器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。その他、文部科学省新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」広報委員となり、脳科学の広報活動を行った。男女共同参画学協会連絡会運営委員長として内閣府男女共同参画推進連携会議の議員となり、ポジティブアクション小委員会に参加した。スーパーサイエンスハイスクール運営指導委員は終了した。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。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(平成19年4月1日~平成24年2月29日)。また、小島肇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及び医薬部外品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。平成23年度経済産業省委託事業「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性評価手法の開発」のプロジェクトリーダーを務めた。

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VMGメンバーとして参加・協力した。小島肇新規試験法評価室長は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、眼刺激性試験、形質転換試験の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。ICATM調整会議を11月に東京で主催した。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, 関野部長がESAC 第35回会議およびICATM調整会議 (イスプラ, イタリア, 10月3-5日) に出席した。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。小島新規試験法評価室長がOECDテストガイドラインプログラムに関する第23回ナショナルコーディネーター会合 (パリ, フランス, 4月12-14日), 米国ICCVAM-SACATM会議およびICATM調整会議 (アーリントン, メリーランド州, 米国, 6月15-17日), ICATM調整会議 (モントリオール, カナダ, 8月25日), OECD眼刺激性試験専門家会議 (イスプラ, イタリア, 9月29-30日), ESAC 第35回会議およびICATM調整会議 (イスプラ, イタリア, 10月3-5日), OECD非動物実験のためのバリデーション実行グループ第9回会議 (ブタペスト, ハンガリー, 11月30日-12月2日), OECD形質転換試験専門家会議 (パリ, フランス, 12月14-15日), 腐食性/皮膚刺激性試験におけるOECD専門家会議 (ヘルシンキ, フィンランド, 1月18-19日), ESAC 第36回会議およびICATM調整会議 (イスプラ, イタリア, 3月20-22日) に参加した。

学会等のための海外出張としては, 関野部長が国際神経化学学会 (アテネ, ギリシャ, 8月28日-9月1日) に参加し, 大脳辺縁系の抑制回路に関する研究を発表した。国際神経化学学会サテライトミーティング (ストレーサ, イタリア, 9月4-7日) の国際アドバイザーボードとして, 佐藤第一室長が国際神経化学学会サテライトミーティング (リュブリアナ, スロベニア, 8月24-26日) において生後初期脳室下帯における活性化ミクログリアの集積について発表し, 国際神経化学学会 (アテネ, ギリシャ, 8月28日-9月1日) においてミクログリアと神経新生およびオリゴデンドロサイト新生との関連について発表した。諫田第二室長はFASEB夏季会議 (ルッカ, イタリア, 8月12-20日) においてリゾリン脂質による乳癌幹細胞の増殖に関して発表し, キーストンシンポジウムQ3部門 (バンフ, カナダ, 平成24年2月11-19日) において乳癌幹細胞における脂質代謝に関して発表した。石田第三室長は2011 In Vitro生物会議 (ローリー, ノースカロライナ, 米国, 6月4-8日) に参加し, iPS細胞から分化誘導された肝細胞のin vitro試験への応用について発表した。又, HepaRG Workshop 2011 (レンヌ, フランス, 9月21-23日) においてHepaRG細胞の分化機構解析について発表した。篠内主任研究官は第47回ヨーロッパ毒性学会 (パリ, フランス, 8月28-31日) においてヒト幼

若期における代謝酵素関連因子の誘導特性について発表した。小島新規試験法評価室長はBIT's 第4回工業バイオテクノロジー国際会議2011, (大連, 中国, 4月28日) に参加し, 再構築皮膚の現状と行政的な受入れについて発表した。2011 In Vitro生物会議 (ローリー, ノースカロライナ, 米国, 6月4-8日) に参加し, シンポジウム: 胎生幹細胞およびiPS細胞の開発のための基礎研究で座長を務めるとともに, 不死化ヒト角膜上皮細胞株の産出と解析について発表した。第8回韓国動物実験代替法学会 (湖西大学, 韓国, 7月8日) に参加し, 動物実験代替における日本と韓国の現在と将来の共同研究について発表した。第8回国際動物実験代替法会議 (モントリオール, カナダ, 8月21-25日) に参加し, JaCVAM (セッション・11 代替法試験協力国際会議, 日本動物実験代替法評価センター) 等で発表した。狂犬病ワクチン力価試験の非動物試験及び戦略ワークショップ (エイムス, アイオワ, 米国, 10月11-13日) に参加し, 座長を務めた。3T3ニュートラルレッド取り込み光毒性試験ワークショップ (広州, 中国, 11月3日) に参加し, 有害性評価のための新規または改定試験法のためのバリデーションの必要性について発表した。

国内学会における講演については, 関野部長が第34回日本神経科学学会 (Neruo2011) においてシンポジウム「イメージング技術が映し出す脳の階層的システムの機能統合」をオーガナイズし, シンポジストとして「膜電位イメージングで解析する扁桃体神経回路における興奮抑制バランスの制御機構」を発表した。また, 厚生労働科学研究費補助金の成果発表として公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた安全性薬理試験へのロードマップ」(平成24年2月25日, 東京) を開催した。当該シンポジウムにおいて, 佐藤第一室長がiPS細胞由来ニューロンの薬理的プロファイリングについて, 諫田第二室長が分化心筋細胞のクオリティコントロールについて, 石田第三室長が分化誘導肝細胞によるアドメトックス (ADME/Tox) について発表した。関野部長は「実用化のためのロードマップ」について発表した。佐藤第一室長は日本薬学会第132回年会で「次世代創薬に向けた新たなストラテジー」をオーガナイズし, 「創薬標的としてのミクログリアの新しい可能性」について発表した。石田第三室長は第一回レギュラトリーサイエンス学会で「iPS細胞技術のレギュラトリーサイエンスへの応用-その展望と課題-」をオーガナイズし, 発表した。石田第三室長は日本環境変異学会MMS研究会第59回定例会にて「ヒトiPS由来肝細胞を用いたin vitro毒性試験の開発」に関して講演を行った。日本薬学会第132回年会においてシンポジウム「次世代創薬に向けた新たなストラテジー」をオーガナイズした。小島新規試験法評価室長は, 日本

組織培養学会第84回大会シンポジウム「ES・iPS細胞の培養技術と代替法への利用スキーム」、第7回大阪大学医工連携シンポジウム「医薬品・医療機器の安全性と認可」、第38回日本トキシコロジー学会学術年会「in vitro毒性試験法」、千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム「化粧品の安心と安全性」、日本動物実験代替法学会第24回大会シンポジウム「動物実験代替法センターの国際協調」およびシンポジウム「日本における代替法研究の新しい胎動」、第28回日本毒性病理学会総会シンポジウム「毒性発現機序からみたリスク評価の現実」、第85回日本薬理学会年会シンポジウム「動物実験代替法の基礎と実践」にて発表した。

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にした。さらにmicronオーダーのカーボンナノチューブがミクログリア毒性をもつことを明らかにした。
- 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、コラーゲンビトリゲル及びコラーゲンコートプレート上で培養した細胞を効率よく凍結保存できる条件を6種の細胞凍結保存液を用いて検討した。HepaRG細胞を三次元培養下分化誘導し、発現が変化する遺伝子を同定し、分化マーカーとの関連を検討した。
- 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、HepaRG細胞の分化能とゲノムDNAメチル化の関与をヒト初代培養肝細胞と肝癌細胞と比較することで明らかにした。
- 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、生後初期のオリゴデンドロサイト分化・遊走の評価系を確立した。これらの現象に対する影響を検出するバイオマーカー候補を見いだした。第二室は、ヒト神経幹/前駆細胞のモデル細胞を用いて有機スズによる毒性評価の指標としてミトコンドリアの機能低下を見いだした。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、胎児肝細胞の遺伝子発現を成人肝細胞と比

較した。胎児肝細胞へ薬物暴露した際の基礎データを収集した。第四室は、ラット神経堤細胞の遊走実験系を用いて、神経堤細胞の遊走に関するシグナルパスウェイについて調べた。

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、情緒社会性リスクを予測するためには候補遺伝子群の主成分分析が有効である可能性を見いだした。このための49候補遺伝子群を見いだした。
- 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タンパク質である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。このメカニズムを詳細に検討するため、タグ付きEAAT2の発現系を開発した。
- 3) 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にカンナビノイド受容体アゴニストの効果を解析した。
- 4) 脊髄においてグルタミン酸作動性神経伝達の異常を惹起する因子の探索において、炎症反応におけるミクログリアの有害反応を抗うつ薬の中でパロキセチンが特に強力に抑制することを見いだした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 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細胞や齧歯類中枢神経細胞初代培養系を用いてin vitro毒性評価系の有用性についての基礎データを取得した。大阪医療センターおよび慶応大学より供与されたヒトiPS細胞由来神経幹細胞塊 (neurosphere) の神経細胞への分化誘導を行い、iPS細胞株固有の特性があることを見いだした。第二室はヒトiPS細胞由来心筋細胞の品質を評価し、活動電位により各サブタイプが分化誘導されることを確認した。第三室は、複数施設でiPS細胞より分化誘導したヘパトサイトの薬物代謝酵素活性の比較を二回実施した。HepG2細胞を三次元培養すると重金属への応

答性が変化することを見出した。in vitro毒性評価系において薬物、化学物質の基礎データを取得した。

- 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てんかん患者iPS細胞由来neurosphereを神経細胞分化させると健常人iPS由来neurosphereに比較してラジアルグリアの比率が高い可能性を見いだした。
- 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。第一室は、最近報告の増えているiPS細胞から直接神経細胞を分化させる手法および、体細胞を直接神経細胞にreprogrammingさせる手法について情報を収集した。第二室において、ヒトiPS細胞株から心筋分化プロトコール及び心筋分化能を比較検討し、心筋への分化指向性が株間で異なることを実証した。佐藤第一室長、諫田第二室長が、第3回日本安全性薬理研究会学術年会に参加し技術討論会にお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光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。光毒性試験代替法、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、単回投与毒性試験における細胞毒性試験の利用を行政に提案した。
 - 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、ヒト血管内皮の人種差における調査研究を行った。
 - 6) アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト「牛等

の動物由来の原料を用いた医薬用新素材の開発」において、ビトリゲルを用いた眼刺激性試験代替法および皮膚感作性試験代替法の開発を進めた。

- 7) 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、ヒト肝CYP2D6による化学物質のo-脱メチル化についての研究を引き続き行った。
6. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理的な研究
 - 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、エタノールによるラット胚タンパクの発現変化について解析し、発現変化の認められるタンパクを同定した。
 - 2) ユビキチンリガーゼCHIPプロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳がん治療法の開発において、CHIPプロモーターの転写調節領域を明らかにした。
 - 3) 一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用において、一酸化窒素を介して乳癌幹細胞が増殖誘導されることを明らかにした。
 - 4) コラーゲンビトリゲル新素材に関する研究開発として、コラーゲンビトリゲル上でヒト肝実質細胞と非実質細胞の培養条件を検討し、非実質細胞として肝星細胞を用いることを決定した。
7. その他 共同研究など
関野部長は、興奮性シナプスの形成や維持に重要なアクチン結合タンパクの研究について、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FRSmRNA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医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田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、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生活衛生化学部五十嵐良明第二室長（現部長）と、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古川哲史教授、黒川洵子准教授と、共同研究を行っている。石田第三室長は、肝細胞共培養系に関して岩手医科大小澤省吾教授と、肝がん細胞の三次元培養に関して崇城大学の松下琢教授と、コラーゲンビトリゲルを用いた評価系の開発に関して(独)農業生物資源研究所竹澤俊明上級研究員とそれぞれ共同研究を行っている。小島新規試験法評価室長は、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および山本直樹講師と新規眼刺激性試験代替法の共同開発を行っている。

8. 論文発表 24件
学会発表 87件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、病理学的解析を基盤とし、組織形態学的変化および分子生物学的変化の定性、定量および局在を考慮した安全性評価に係る研究を行っている。特に化学物質の様々な毒性・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、化学発がん系や各種トランスジェニック動物を用いた動物発がんモデルに関する研究、発がんメカニズム解析に関する研究、環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、平成23年4月1日付けで豊田武士研究員が主任研究官に昇格し、入江かをる博士には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。

短期海外出張として、梅村隆志第一室長はイタリア・ローマで開催された第74回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、食品添加物ならびに汚染物質の安全性評価を行った(平成23年6月14日~23日)。吉田緑第二室長はスイス・ジュネーブにて農薬お

よび作物残留に関するFAO/WHO合同会議(JMPR)2011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、新規評価、定期的な再評価およびその他の評価計12剤の農薬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23年9月20日~29日)。小川久美子部長はイタリア・ローマで開催された第75回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、新規4剤、再評価4剤の動物用医薬品について安全性評価を行った(平成23年11月7日~17日)。また、吉田緑第二室長は米国・デンバーで開催された第30回米国毒性病理・免疫学会(平成23年6月19日~23日)に参加し、曹永晩第三室長および石井雄二研究員はフランス・パリで開催された第47回欧州毒性学会(平成23年8月28日~31日)にてそれぞれ発表および討議を行った。また、小川久美子部長、梅村隆志第一室長、吉田緑第二室長、井上薫主任研究官、豊田武士主任研究官および石井雄二研究員は米国・サンフランシスコで行われた第51回米国毒性学会(平成24年3月11日~15日)に参加し、発表および情報収集を行った。

第38回日本トキシコロジー学会において、高橋美和研究員らの演題が優秀研究発表賞に選出された。また、2011年度、これまでの日本毒性病理学会学会誌(JTP)への論文掲載が50報を越える団体として当部が唯一JTP功労賞の白金(プラチナ)賞を受賞した。さらに、豊田武士主任研究官は投稿論文に対してJTP奨励賞を授与された。

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)を投与したC57BL/6系*gpt delta*マウスの肺、肝臓、腎臓におけるNrf2関連遺伝子の発現を検索した結果、肺において酸化ストレス関連遺伝子が有意に上昇することが明らかになった(厚生労働科学研究費補助金)。AAを3および11週齢のB6C3F1系*gpt delta*マウスに4週間投与した結果、いずれも肺における*gpt*およびSpi-突然変異頻度の有意な上昇と、特異的DNA付加体の生成が確認されたが、暴露時期による違いは認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。AAおよび抗酸化剤を6週齢のB6C3F1系*gpt delta*マウスに4週間併用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)。

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・発がん性試験の病

理組織学的検索を終了し、諸臓器において発がん性は認められなかった（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、慢性毒性試験の評価を終了し、発がん性試験の標本作製を進めた（食品等試験検査費）。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を終了した（食品等試験検査費）。クエン酸鉄およびレチノール脂肪酸エステルのラット・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た（食品等試験検査費）。ラットを用いたブドウ果皮抽出物の90日間反復投与毒性試験の動物実験を終了し、病理組織学的検索を実施した（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継続した（一般試験研究費）。

2) 既存添加物の慢性毒性および発がん性に関する研究
オゾケライトの発がん性試験の病理組織学的検索の結果、肝細胞腺腫の発生頻度の上昇ならびに肝臓におけるGST-P陽性細胞巢の増加が認められ、発がん性を有することが明らかとなった（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特異的DNA付加体の分析法を用いて、アカネ色素およびルシジン配糖体を投与したラット肝臓および腎臓中の付加体生成量を明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。トコトリエノール投与により生じた肝結節性病変を採取し、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を終了した（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解析を実施した結果、肝臓の組織傷害および細胞増殖活性の増加に関連する遺伝子群の発現上昇が認められ、*in vivo* 変異原性の増強効果との関連性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。スルフォトランスフェラーゼ誘導剤として、ビオカニンAおよびゲニステインをF344ラットに投与した結果、スルフォトランスフェラーゼ活性および遺伝子発現レベルの上昇は認められなかった（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併用投与した腎臓の *in vivo* 変異原性の解析を継続した（厚生労働科学研究費補助金）。

フランとNrf2活性化物質の複合影響を検索するために、フラン投与肝臓がん過程におけるNrf2標的遺伝子

の発現を評価した結果、フラン誘発GST-P陽性細胞巢では*Nqo1*の発現が高いことが明らかとなった（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 ラットにサフロールとペンタクロロフェノールまたはN-アセチルシステインを併用投与した結果、サフロールによる肝臓の *gpt* 突然変異頻度の上昇およびGST-P陽性細胞巢の数および面積の増加に対して、ペンタクロロフェノールは抑制効果を示し、N-アセチルシステインでは変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

gpt delta マウスにフランを4あるいは13週間投与し、肝臓のレポーター遺伝子解析およびコメントアッセイ、ならびに骨髄における小核試験を実施した結果、いずれの評価項目においても陰性であった（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を4週間投与した *gpt delta* ラットを用いて、諸臓器におけるレポーター遺伝子変化の解析を開始した（食品健康影響評価技術研究委託費）。グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸エステルの飲水あるいは強制経口投与によるラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を終了し、3-MCPD脂肪酸エステル投与群では腎重量の増加が認められた（食品健康影響評価技術研究委託費）。ラットを用いたピペロニルブトキシドの90日間反復投与毒性試験の用量設定のための2週間の予備試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

6) グリシドールおよび3-MCPD脂肪酸エステルの乳腺発がん修飾作用に関する研究

MNUによるイニシエーション後、グリシドールによる乳腺発がん促進作用が認められた。また、グリシドールオレイン酸エステル群では促進傾向が認められたが、グリシドールリノール酸エステル群ではいずれの変化も認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 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F344ラット、ICRマウス、B6C3F₁マウスおよびシリアンゴールデンハムスター

に単回強制経口投与し、尿中代謝物を検索したところ、MTBITCはF344ラットでのみ検出され、体内変換率を向上させるような予備実験や安全性試験にはF344ラットが適していると考えられた（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

8) 食品添加物の安全性に関する研究

DL-酒石酸水素カリウムの規格試験を実施し、毒性試験に使用可能であることを確認した（食品等試験検査費）。

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イドを*nrf2*欠損マウスに1年間投与する実験を終了し、病理組織学的検索を継続した（一般試験研究費）。ニトロフラントインを*gpt delta*ラットに13週間投与し、腎臓における*in vivo*変異原性を検索した結果、陽性結果が得られた。ニトロフラントインを*p53*欠損*gpt delta*マウスに13週間投与し*in vivo*変異原性を検索する動物実験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 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ニコチンを、母動物および離乳後は仔動物に合計25週間混餌投与した。仔動物の一般状態、体重、摂餌量および生存率にニコチン投与による有意な変化はみられず、ニコチンによる中枢神経腫瘍の発生率、発生数およ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）。

3) 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17 α -ethynylestradiol (EE) の新生児期単回曝露は、子宮や乳腺の発達に影響を及ぼすことが示唆された。エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響のメカニズムとして、視床下部、特にkisspeptinニューロンへの影響の可能性が示唆された。また、エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響の誘発は、主としてestrogen receptor alphaを介した経路であることが明らかとなった。PtchマウスにおいてENUの新生児期投与により髄芽腫が誘発されることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築

CARが関与する肝発がん過程における細胞増殖関連因子の発現や、トリアゾール系化学物質の肝発がん

過程におけるCARの関与を検索した（一般試験研究費）。

5) 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究

ラットを用いて卵胞発育・排卵を修飾する因子について研究し、PPAR γ は排卵の破裂を抑制することを明らかにした（一般試験研究費）。

6) ナノマテリアルのヒト健康影響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 ナノマテリアルの*in vitro*評価系構築の基礎検討として、細胞内のナノマテリアル局在のEDS解析のための基礎検討を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 発達期における腎毒性評価系の確立に関する研究 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実施した（一般試験研究費）。

8) ナノ食品の安全性確保に関する研究

モンモリロナイトの混餌によるラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

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

引き続き化学物質の短期毒性試験における病理用語シソーラスを充実させ、化学構造と毒性との関連性について検討した（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、網羅的遺伝子解析の結果、髄質外帯部ではDNA損傷修復、p53、細胞周期およびアポトーシス制御に関連する遺伝子の変動が顕著に認められた（食品健康影響評価技術研究委託費）。野生型および*p53*欠損*gpt delta*マウスにオクラトキシンAを4週間投与し、野生型の腎臓においてオクラトキシンA投与群でp53タンパク質発現の増加が認められ、p53の活性化が示唆された（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

*gpt delta*ラットにオクラトキシンAを4週間投与し、腎皮質および髄質外帯部での網羅的遺伝子解析の結果、各部位間での酸化的ストレス関連遺伝子の数および機能に差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に対する、病理組織学的検索による評価を引き続き行った（一般試験研究費）。

2) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発
ラット膀胱発がん過程の早期において、DNA損傷関連因子を指標とした病理組織学的検討を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイドライン作成に関する研究

日本における農薬等の新しいヒト健康影響指標である急性参照用量を公表データからシミュレーションし、単回投与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. 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

F344 *gpt delta*ラットにタモキシフェンを13週間投与した結果、肝臓において*gpt*および*Spi*-突然変異頻度の有意な上昇と、GST-P陽性細胞巢の数および面積の有意な増加が認められた（政策創薬総合研究事業）。*gpt delta*ラットの自然発生腫瘍スペクトラムを背景系統のF344系ラットと比較するための103週の動物実験を終了し、病理組織標本作製した（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組織標本作製した（一般試験研究費）。

2) 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

予備試験の結果を基に、スナネズミモデルを用いてヘリコバクター・ピロリ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胃発癌実験を実施した（科学研究費補助金（文部科学省））。

3) 胃がんバイオマーカーとしての血清TFF3の起源の検討

胃がんによって上昇する血清TFF3の起源を検討するため、SDラットを用いた胃発がん実験を開始した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4) *gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性の包括的試験法の標準化に関する研究

*gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性の包括的試験法の標準化をめざし、F344系およびSD系のラットについて、2、4、8週間のDEN投与試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。また、F344系 *gpt delta* ラットおよび野生型F344ラットの一般毒性の発現状態を比較するためのDEN 13週間反復投与毒性試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。F344 *gpt delta*ラットにおけるDENとMeIQxの*in vivo*変異原性および誘発病変内遺伝子変異を比較

するための動物実験を開始した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

5) 高脂肪食摂取の発がん過程に与える影響に関する研究

*gpt delta*マウスにおける高脂肪食摂取の*in vivo*変異原性に与える影響を明らかにするための高脂肪食投与試験を開始した（一般試験研究費）。

7. 発がん過程に影響を及ぼす諸因子の研究

1) 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実施した（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 本間正充
前部長 能美健彦

概要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を微生物、ほ乳類培養細胞あるいは動物個体を用いて試験・研究することを所掌業務とする。本年度は、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、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究を中心に業務を行った。

人事面では、平成23年4月1日付で鶴飼明子が非常勤職員として採用された。また、平成23年度に水澤博（前医薬基盤研究所）、青木康展（国立環境研究所）を客員研究員として、清水雅富（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。平成24年3月31日に能美健彦部長、藤村亜矢非常勤職員、片淵淳非常勤職員が退職した。また、水澤博、青木康展の客員研究員が解除された。

短期海外出張としては、能美前部長は5月16日から18日まで韓国に出張し、ソウル大学がん研究センターにて

*gpt delta*トランスジェニックマウス/ラットについてセミナーを行った。8月27日から9月3日までポーランドに出張し、ワルシャワにて開催された第14回国際放射線研究会議に参加し、ポスター発表を行った。1月30日から2月4日までフランスに出張し、パリで開かれたOECD 遺伝毒性試験ガイドライン検討専門家会議に出席し、既存のOECD 遺伝毒性試験の削除、改訂、および新たな試験ガイドラインの策定等の作業を行った。3月12日から17日まで米国に出張し、第51回米国トキシコロジー学会でポスター発表を行った。3月24日から28日までカタールに出張し、ドーハで開催されたヒト集団における環境変異原に関する第6回国際会議で招待講演を行った。本間室長は4月3日から4月9日まで米国に出張し、ワシントンで開催された健康環境科学研究所と医薬品情報協会の会合へ出席し、遺伝毒性不純物のQSARによる予測に関する招待講演を行った。5月19日から5月27日まで英国・リーズおよびイタリア・メストレに出張し、ラーサ社で遺伝毒性予測構造活性相関システムに関する打ち合わせと、構造活性相関手法に関する情報収集のためのバイオインフォーマテクス、バイオコンピュータ、バイオテクノロジーに関する国際会議に出席した。6月12日から6月18日まで米国に出張し、シンシナティで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議に出席し、医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドラインの策定を行った。8月14日から8月17日まで中国・上海に出張し、中国科学院上海薬物研究所で遺伝毒性試験に関する最新の動向に関する講演を行った。8月23日から9月3日までブルガリア・ブルガスト、ポーランド・ワルシャワに出張し、遺伝毒性予測構造活性相関システムに関する研究打ち合わせと、第14回国際放射線影響学会に出席した。11月5日から11月12日までスペインに出張し、セビリアで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議に出席し、医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドラインの策定作業を行った。12月4日から12月10日までフランスに出張し、パリOECD本部で開催された工業用ナノ物質に関するOECDスポンサーシッププログラム、および第9回工業用ナノ材料作業部会に出席した。平成24年1月10日から1月14日まで米国に出張し、フィラデルフィアで開催されたOECD-MLA試験ガイドライン専門家会議に出席した。1月30日から2月4日までフランスに出張し、パリOECD本部で開催されたOECD遺伝毒性試験ガイドラインに関する専門家会議へ出席した。2月21日から2月27日までインドに出張し、コルカタにあるインド国立職業健康研究所訪問、ブヴァネーシュヴァルで開催された第37回インド環境変異原学会(EMSI)に参加し、招待講演を行った。3月11日から3月18日まで米国に出張し、サンフランシスコで開催された第51回米国毒科学会年會に参

加した。増村主任研究官は平成24年3月11日から17日まで米国・サンフランシスコで開催された第51回米国トキシコロジー学会に参加し、ポスター発表を行った。堀端主任研究官は平成23年10月14日から10月21日までカナダに出張し、モントリオールで開催された第42回米国環境変異原学会で、ポスター発表を行った。また、平成24年3月11日から17日まで米国・サンフランシスコで開催された第51回米国トキシコロジー学会に参加し、ポスター発表を行った。

研究概要としては、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) 遺伝子ターゲットングによりチミジンキナーゼ遺伝子内に、 $1,N^6$ -エセノアデニンDNA付加体を導入し、その修復メカニズムを解析する研究を行った。 $1,N^6$ -エセノアデニンは、ゲノム内でもA:T→G:Cトランスバージョン突然変異を主に引き起こすが明らかになった。また、慢性炎症の発がんに関与する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-クロログアニンを1つ含むオリゴDNAを合成し、それをテンプレートしてヒトDNAポリメラーゼによるプライマー伸長反応実験を行った結果、8-クロログアニン損傷部位では、グアニンが主に誤って塩基対形成することが分かった。(2) *In vitro*コメット試験の標準化を目指し、国際共同研究を実施した。試験用量の設定、代謝活性化法等の試験条件の確立を行った。様々な培養細胞に適応可能な標準的プロトコルの確立を検討した。内在性遺伝子である*Pig-a*遺伝子を標的遺伝子とした新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-a*アッセイの施設間差の検証を、帝人ファーマ、第一三共、田辺三菱、科研製薬および国立医薬品食品衛生研究所において実施した。また、当部においては特に*gpt delta*トランスジェニックマウスとの組み合わせ試験を行い、両者の遺伝毒性試験それぞれの検出感度および組織特異性を解析した。*gpt delta*トランスジェニックマウスから初代培養肝細胞を単離し、それを用いて薬物代謝活性を考慮した新たな*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、ヘテロサイクリックアミンであるPhIP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、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)について試験を行い、遺伝毒性を評価した。アクリルアミドによる精巣での遺伝毒性に対するライフステージの影響を検討した。アクリルアミドによって誘発される幼若、成熟マウス精巣の遺伝子突然変異とDNAアダクト生成量の特徴を明らかにした。トランスジェニックラットにカーボンナノチューブを投与し、血液細胞での*Pig-a*遺伝子突然変異試験と、肺での*gpt*遺伝子突然変異試験を行った。両者で顕著な遺伝子突然変異の誘発は観察されなかった。(4) 医薬品中に含まれる医薬品の遺伝毒性不純物の許容範囲について毒性学的及び薬剤学的検討を行うとともに、国際的協議を行い国際ガイドラインの策定作業を行った。(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、*in vivo*遺伝毒性試験の予測モデルを開発するためデータの収集と、精査を行った。薬物代謝を考慮した新たなQSARモデルであるTIMESを用いて、これまで予測率が低かった代謝活性を必要とする遺伝毒性物質の予測の再評価を行った。

第二室では(1) 遺伝毒性試験用サルモネラ株の改変による各種変異原検出システムの検討、(2) 変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構、(3) トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験のバリデーション、(4) 統合型遺伝毒性試験法の開発を行った。(1) エームス試験に用いるサルモネラ株において、トランススクリプション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) 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。(3) トランスジェニック試験のバリデーションに関する基盤的研究として、F344 *gpt delta*ラットを用いた国内共同研究を行い、発がん物質(2,4-DAT, アリストロキア酸, 亜硫化ニッケル) および非発がん物質(2,6-DAT)の*in vivo*変異原性を検索した。IWGT推奨プロトコルによる28日間反復経口投与試験の結果、2,4-DATは肝臓で陽性、2,6-DATは肝臓で陰性、アリストロキア酸は肺と肝臓で陽性であった。亜硫化ニッケルは気管内投与試験の結果、肺で陰性であった。(4) 代替試験法として、エームス試験菌株で本来発現しているDNAポリメラーゼを欠損させてからヒトDNAポリメラーゼ η をコードするプラスミドを導入した株を作製し、紫外線感受性を調べた。*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。雄マウスの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有意な増加が認められず、欠失変異は肝臓と精巣ともに加齢による増加は認められなかった。加齢に伴う点突然変異の蓄積には臓器特異性があり、点突然変異と欠失変異で加齢の影響が異なる

ことが示唆された。損傷乗り越えDNAポリメラーゼ κ (Pol κ) を不活化させたPol κ ノックイン*gpt delta*ダブルトランスジェニックマウスは52週齢時の自然突然変異頻度が野生型よりも高い値を示した。

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。遺伝毒性発がん物質の閾値に関する国際シンポジウムを開催した(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

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 の発現の効果を紫外線感受性について検討した。新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-a*アッセイのプロトコルを作成し、精査した。*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増加したが精巣では有意な増加が認められず、点突然変異の蓄積には臓器特異性があることが示された。欠失変異は肝臓と精巣ともに加齢による増加は認められず、突然変異のタイプで加齢の影響が異なることが示唆された(HS財団受託研究費・政策創薬総合研究事業)。

3. 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

2010年11月から遺伝毒性不純物に関するガイドライン(ICH-M7 guideline)の策定が開始された。2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビア会議においてEWGによる対面会議が行われ、適用範囲の明確化、構造活性相関(SAR)、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step 1文書を完成させた(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

4. 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*コメント試験法の標準化と、その結果の信頼性と妥当性を評価するため、国際共同バリデーション研究を実施した。これまでの知見からヒトリンパ芽球細胞株を用いた現在のコメント試験のガイドライン化を目指すことは困難であることが明らかとなった。今後、浮遊系細胞以外の他の細胞を用いてバリデーショ

ンする必要がある (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

5. 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

Bcr-Ablチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、慢性骨髄性白血病に効果があるイマニチブのDNA損傷性、染色体異常誘発性、突然変異誘発性を、ヒトリンパ芽球細胞を用いて検討した。いずれにおいても有意な陽性反応は観察されなかったことから、イマニチブは*in vitro*では遺伝毒性を有さないと結論づけられた (厚生労働省特別研究費)。

6. 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 (文部科学省科学研究費)。

7. 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

食品の安全性において、加熱調理等によって食品中に発生するアクリルアミド (AA) が問題となっている。本研究ではAAが幼若動物の精巢に顕著にDNAアダクトを生成させることを明らかにした。AAの発がんリスクの検討には、小児に対して特別の配慮が必要と考えられる (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

8. 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

ナノマテリアルとして広く知られている多層カーボンナノチューブ (MWCNT) について、*gpt*-deltaトランスジェニックラットを用いた*in vivo*遺伝毒性試験を行った。末梢血での*Pig-a*遺伝子、肺での*gpt*遺伝子のいずれでも突然変異の誘発は観察されなかった。MWCNTの*in vivo*遺伝毒性の懸念は低いものと結論される (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

9. 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 (文部科学省科学研究費)。

10. 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

*In vivo*遺伝毒性の予測のための (Q) SARモデルを開発するためには*in vitro*-*in vivo*遺伝毒性「ギャップ」を埋める必要がある。本研究では*in vitro*試験および*in*

*vivo*齧歯類の遺伝毒性作用に関する分類ワークフローを開発し、その正当性を評価するために、既存試験データを収集し、そのデータを検証した。これを基に将来、*in vivo*遺伝毒性予測 (Q) SARモデルを開発する (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

11. 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

我が国独自の食品香料の中で、JECFAで評価されていないものを選んだ。その中で構造活性相関手法により遺伝毒性が陰性と予測された物質を43品目集めて、簡易エームス試験を行い、結果を精査した (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

12. 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介在DNA損傷形成と修復機構を解明するために、DNAトポイソメラーゼIタンパク質複合体を精製し、構成因子を質量分析により明らかにした。それぞれの構成因子について、クロマチン免疫沈降法によりDNA領域での局在と相関関係を解析した (文部科学省科学研究費)。

13. 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-オキソグアニンおよび1, *N*⁶-エセノアデニンDNA付加体を導入して、遺伝子変異頻度を調べた (文部科学省科学研究費)。

14. ラットにおける遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法の開発

トランスジェニックラット突然変異試験の基盤的データとしてF344系*gpt* deltaラットゲノムにおけるトランスジーン挿入部位を決定した。トランスジーンλEG10は4番染色体の1箇所に挿入され、挿入部位ではラットゲノム配列の一部欠失を伴っていることを明らかにした (内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託)。

15. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物について復帰突然変異試験、染色体異常試験、コメット試験、トランスジェニックマウス変異原性試験、計24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及び化学物質共同評価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化学物質共同評価プログラム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23年10月に開催された第1回化学物質共同評価会議では、日本政府として1,3-propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-methyl- (CAS : 77-85-0) および thiophene (CAS:110-02-1) の計2物質の初期評価文書と、octadecanamide, N,N'-1,2-ethanediylibis- (CAS : 110-30-5) および sodium m-nitrobenzenesulfonate (CAS : 127-68-4) の計2物質の選択的初期評価文書を提出した。また、米国/ICCAとともに物質カテゴリー : C8-C12 aliphatic thiols (CAS : 112-55-0, 111-88-6, 25103-58-6, 25360-10-5) を提出し、いずれも合意された。平成24年4月に開催された第2回化学物質共同評価会議では、日本政府として2-sec-butylphenol (CAS : 89-72-5) および2-vinylpyridine (CAS : 100-69-6) の計2物質の初期評価文書と2,3-dibromobutanedioic acid (CAS : 526-78-3) および triisobutylene (CAS: 7756-94-7) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。

高生産量化学物質初期評価文書の概要及び会議（前・化学物質共同評価会議）の内容については学術誌に公表した（化学生物総合管理, 7, 47-54, 2011 ; 8, 86-91,

2011 ; 8, 92-98, 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詳細リスク評価優先判定における有害性クラスの判定を行っている。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23年度は475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プログラム及び化学物質共同評価プログラム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23年度は20物質について30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）

平成23年度は、日米EU医薬品規制調和国際会議におけるQ3D（金属不純物）専門家、OECD QSARツールボックスアドバイザー会合、OECD工業ナノ材料作業部会（WPMN）、化粧品規制協力国際会議（ICCR）におけるナノマテリアルの評価手法作業グループ、コーデックス食品汚染物質部会（CCCF）におけるリスクマネジメントオプションの電子作業部会の各国際活動に参加した。国内では医薬品及び医療機器GLP評価委員会に出席すると共に、化学物質GLP評価会議、安衛法GLP査察専門家、食品添加物等安全性評価検討会、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等の活動に協力した。

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評価するための評価スキームの構築に関する研究を行っている。平成23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6構造異性体について情報収集を行い、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（副腎、精巣、および、心臓毒性）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11種のRapid Prototypeアラート構築に成功した。腎毒性予測に関して、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

試験報告書データベースの開発のため、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レポートを基にデータベース化項目の検討を行った [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103物質についての各種試験報告に関して、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構造式の入力作業を行った [一般試験研究費]。

さらに、平成23年4月及び10月に開催された「OECD (Q) SARアプリケーション・ツールボックス・マネジメント・グループ会合」に出席し、OECD高生産量化学物質安全性点検計画における初期評価を始めとした化学物質リスク評価におけるin silico評価の適用のあり方や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、昨年度から継続して行っている化学物質の複合暴露によるリスク評価手法に関する研究として、これまでに提案されている評価手法について、その利点や欠点を含めて整理した。また、WHO飲料水水質ガイドラインで不確実係数の分割アプローチが適用されているホウ素について、最新の情報を基に確率論的アプローチを用いて算出した新規不確実係数及びその分割値の適用を試みた [厚生労働科学研究費補助金]。

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、基礎的有害性情報を収集するためにMWCNTの静脈内投与による催奇形性を検討し、「ナノ食品の安全性確保に関する研究」では、ナノクレイの食品関連分野への利用についての概要調査を行った [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、ナノチューブの吸入曝露装置の開発として、発生期や測定装置の構築に協力した [一般試験研究費]。本研究分野に関連して、OECDの工業用ナノ材料試験に係るPhase 2会議、運営グループ4会議、スポンサーシッププログラム会議及び第9回工業用ナノ材料作業部会全体会議に参加し、スポンサーシッププログラムの進捗状況報告と、OECD加盟国内で行われているナノ用材料の試験実施状況や、ナノ用材料に対する試験法ガイドラインの適用検討状況及びスポンサーシッププログラムの今後の計画について情報収集を行った。

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

食品中の化学物質の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、昨年度に引き続き、国際的なベンチマークドース適用の現状調査を行い、IPCS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について、現状と問題点を整理した。さらに、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連続値データを整理し、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ジェン受容体 α (ER α) 転写活性化試験法 (HeLa法) では、HeLa9903細胞アンタゴニスト法バリデーションにおいて、国内1施設においてクライテリア値を再現できず原因究明のための検討を実施した。BG1細胞法については、ガイドライン案及びSTTA法を含むアゴニスト評価系のPBTG案のOECD提案に協力した。アンドロゲン受容体転写活性化法については、OECDピアレビューで要求された追加バリデーション試験の実施に向けた検討を行った〔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

医薬基盤研究所、製薬企業メンバーとの共同で各種ワーキンググループにおける解析により、目標であったバイオマーカー30種の構築を達成し、共同研究プロジェクトは終了した〔一般試験研究費〕。

7. 分化・増殖・シグナル (情報) 伝達に関与する因子並びに分子の安全性・生態影響評価に関する研究

ベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の毒性に見られる性差および年齢差のメカニズムを明らかにするために、雌雄ラットの肝臓のPPAR α タンパクを定量すると共に、2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールをラットに単回経口投与し、肝臓の遺伝子発現解析を行った〔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

平成22年より、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てQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成23年はシンシナティ会議(6月)、セベリア会議(11月)に於いて、コントロールストラテジーと各種金属の毒性評価に参加すると共にプレステップ2文書の毒性評価案として日本側が担当した7金属の評価文書案を作成した〔厚生労働科学研究費補助

金〕。

9. 急性参照用量設定に適用する不確実性係数と指標の妥当性に関する研究

我が国における急性参照用量 (ARfD) 設定のためのガイドランス作成のため、JMPR等国際機関におけるARfD設定のための指針やARfDに適用された不確実性係数の調査を行い、その妥当性について検討を行うとともに、食品安全委員会で評価済みの約200物質について公開データを基にARfD設定シミュレーションを行い、設定における注意点について検討した〔食品健康影響評価技術研究委託費〕。

10. 特定芳香族アミン類の家庭用品への使用状況及び曝露評価に関する調査

特定芳香族アミン類の用途や家庭用品への使用状況を把握するとともに、特にヒトに対する発がん性が認められる特定芳香族アミン類について毒性情報及び曝露評価に資する情報を収集し、曝露評価モデルを適用して経皮曝露量を試算した〔厚生労働科学研究費補助金〕。

11. フタル酸エステル代替物質毒性調査

フタル酸エステルの代替可塑剤7物質 [di (2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT), 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH), diisononyl adipate (DINA), 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB), acetyl tri-n-butyl citrate (ATBC), tri-n-butyl citrate (TBC)] の体内動態及び毒性に関する情報を収集・評価し、整理した〔食品等試験検査費〕。

平成23年度所外研究員等の受け入れ名簿

Researchers List in Fiscal Year 2011

平成23年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 50名

平成24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	24.3.31	女	
末吉祥子	元当所有機化学部	有機化学部	13.4.1		女	
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臨時顧問	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	
熊谷健夫	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
飯田修	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
吉松嘉代	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		女	
渕野裕之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
菱田敦之	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
河野徳昭	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		男	
漆谷徹郎	同志社女子大学薬学部病態生理学教室教授	毒性部	17.4.1		男	
高田幸一	(独) 医薬品医療機器総合機構嘱託	センター	17.4.1	24.3.31	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	
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	センター	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	24.3.31	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	24.3.31	男	
水澤博	(独) 医薬基盤研究所生物資源研究部部長	変異遺伝部	21.4.1	24.3.31	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	
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	中部大学生命健康科学部教授	医薬安全科学部	22.4.1		男	
三瀬勝利	(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	
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	京都府立医科大学学長	有機化学部	22.11.1		男	
檜山行雄	元当所薬品部	薬品部	23.4.1		男	
西島正弘	昭和薬科大学特任教授	代謝生化学部	23.4.1		男	
頭金正博	名古屋市立大学薬学部教授	医薬安全科学部	23.4.1		男	
関田清司	(独) 医薬品医療機器総合機構	センター	23.4.1		男	
田中直子	大塚女子大学家政学部教授	有機化学部	23.7.1	23.12.31	女	
種村健太郎	東北大学大学院農学研究科准教授	毒性部	23.7.1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部教授	有機化学部	23.11.1		男	

(協力研究員) 43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	23.10.31	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	23.6.30	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	24.2.29	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	東京農工大学応用生物科学部准教授	有機化学部	16.1.1	23.12.31	女	
西川可穂子	防衛医科大学校救急部助教	有機化学部	16.1.1	23.12.31	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	24.3.31	男	
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	
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役	薬品部	20.4.1	24.3.31	女	
安藤剛	東京大学大学院医学系研究科特任講師	生物薬品部	20.4.1		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(原島)瑞	日本大学総合科学研究所研究員	生物薬品部	20.8.1	24.3.31	女	
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	帝京平成大学薬学部准教授	医薬安全科学部	21.6.1		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	
入江かゐる	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員	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	23.7.31	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1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) 先端医療振興財団先端医療センター技術員	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	
岸岡康博	(独) 医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部審査専門員	生物薬品部	23.4.1		男	
岩浪直子	東京医科歯科大学生体材料工学研究所非常勤講師	有機化学部	23.4.1		女	
東雄一朗	(独) 医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部審査専門員	医薬安全科学部	23.10.1		男	
阿佐野霞	(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	23.10.1	24.3.31	女	
斎藤守弘	埼玉県食肉検査センター精密検査部長	衛生微生物部	23.12.1		男	
山平多恵子	工学院大学学習支援センター講師	有機化学部	23.12.1		女	
有田誠	東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室准教授	医薬安全科学部	23.12.1		男	

(リサーチ・レジデント) 4名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
佐治哲矢	(社) 日本公衆衛生協会	変異遺伝部	21.7.1	24.3.31	男	
金美蘭	(社) 日本公衆衛生協会	病理部	21.7.1	23.12.31	女	
若菜大悟	(財) 日米医学医療交流財団	生薬部	21.9.1	24.3.31	男	
小櫃冴未	(財) 日米医学医療交流財団	代謝生化学部	22.5.1	24.3.31	女	

(研究生) 48名

氏名	依頼者	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	23.9.27	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	24.3.31	男	
今井耕平	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	19.5.22	24.3.31	男	
李謙一	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	衛生微生物部	20.4.1	24.3.31	男	
鈴木裕太	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	20.10.1	23.9.30	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	24.3.31	男	
日比大介	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	21.4.1		男	
門田智之	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	衛生微生物部	21.4.6	24.3.31	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	

李敏	東京医科歯科大学・難治疾患研究所准教授	薬理部	22.3.1			女	
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	玉川大学農学部教授	衛生微生物部	22.4.1	24.3.26		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	24.3.31		女	
佐武宗幸	関東学院大学工学部教授	生活衛生化学部	22.4.1	24.3.31		男	
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	24.3.31		女	
入江博美	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	22.4.1	24.3.31		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	24.3.31		男	
白石真純	北里大学大学院教授	生物薬品部	22.5.1	24.3.30		女	
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	24.3.31		男	
藤枝智美	群馬大学大学院医学系研究科研究科長	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研究科専攻長	薬理部	22.5.13	24.3.31		男	
門間和音	東京大学大学院新領域創成科学研究科専攻長	薬理部	22.5.13	24.3.31		男	
打田光宏	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科教授	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	
兼丸祐紀	昭和大学薬学部准教授	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	
大波冴子	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	22.10.1			女	
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	24.3.31		男	
榊田和彌	岐阜連合大学大学院連合獣医学研究科長	食品衛生管理部	23.4.1	24.3.31		男	
中澤志織	北海道大学大学院生命科学院長	生物薬品部	23.4.1			女	
坂本祐実	東京理科大学薬学部長	食品添加物部	23.4.1			女	
荒井卓也	東京工業大学大学院理工学研究科物質科学専攻教授	有機化学部	23.4.1	24.3.31		男	
田村圭	麻布大学獣医学部薬理学研究室教授	病理部	23.4.1			男	
上野雅哉	東京農業大学応用生物科学部教授	食品衛生管理部	23.4.11	24.3.31		男	
名児耶早織	工学院大学学長	有機化学部	23.4.11			女	
松下幸平	鹿児島大学教授	病理部	23.5.1			男	
岡田恵里	東京農業大学農学部教授	医療機器部	23.5.9	23.11.11		女	
廣井みどり	静岡県環境衛生科学研究所部長	衛生微生物部	23.5.13	24.3.12		女	
丸山弓美	(社)日本食品衛生協会会長	衛生微生物部	23.6.6	23.8.31		女	
澤田千尋	(財)日本冷凍食品検査協合理事長	衛生微生物部	23.6.6	23.7.1		男	
植木由幸	(財)日本冷凍食品検査協合理事長	衛生微生物部	23.7.1	23.9.28		男	
早川亮太	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	23.8.1			男	
曾我部祐介	(財)食品環境検査協会	衛生微生物部	23.9.7	23.12.28		男	
山崎莉乃	京都大学大学院地球環境学舎学舎長	衛生微生物部	23.9.12			女	
竹田文信	東京農工大学大学院工学研究院教授	生薬部	23.10.1	24.3.31		男	
黒田顕	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	23.10.1			男	
山ノ内昂広	東京農業大学教授	食品衛生管理部	23.11.7			男	
村上真理子	農林水産省消費・安全局長	食品衛生管理部	23.12.12			女	

(実習生) 42名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
石澤聡美	玉川大学農学部教授	衛生微生物部	22.4.19	23.7.12	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	24.3.31	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	24.3.31	男	
倉持智美	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	22.12.1	24.3.31	女	
倉島恵愛	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	23.2.9	24.3.31	女	
元井宏美	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	23.2.10	24.3.31	女	
岡元陽子	東京医薬専門学校学長	生活衛生化学部	23.3.14	24.2.29	女	
宮城里美	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	23.4.1	24.2.20	女	
中島みどり	東邦大学薬学部薬物安全性学研究室准教授	遺伝子細胞医薬部	23.4.1	24.3.31	女	
坂上祐香	東京理科大学薬学部長	生薬部	23.4.1	24.3.20	女	
池田香	北里大学薬学部生薬学教室教授	生活衛生化学部	23.4.1		女	
佐藤千明	北里大学薬学部生薬学教室教授	生活衛生化学部	23.4.1		女	
大場夏希	共立女子大学教授	衛生微生物部	23.4.1	24.3.1	女	
高久亮磨	芝浦工業大学工学部応用化学科教授	有機化学部	23.4.1	24.3.31	男	
齊藤俊樹	芝浦工業大学工学部応用化学科教授	有機化学部	23.4.1	24.3.27	男	
曾根悠平	芝浦工業大学工学部応用化学科教授	有機化学部	23.4.1	24.3.31	男	
浅川裕香子	明治薬科大学衛生化学学教室教授	生物薬品部	23.4.1	24.3.30	女	
伊古田貴嗣	明治薬科大学衛生化学学教室教授	生物薬品部	23.4.1	24.3.30	男	
齋藤裕里奈	明治薬科大学衛生化学学教室教授	生物薬品部	23.4.1	24.3.30	女	

山本 歩	明治薬科大学衛生化学学教室教授	生活衛生化学部	23.4.1	24.3.31	女
高橋 志門	明治薬科大学衛生化学学教室教授	生活衛生化学部	23.4.1	24.3.30	男
堀田 美穂	明治薬科大学衛生化学学教室教授	生活衛生化学部	23.4.1	23.8.22	女
牧野 文香	明治薬科大学衛生化学学教室教授	食品衛生管理部	23.4.1	24.3.31	女
上田 康大	明治薬科大学衛生化学学教室教授	食品衛生管理部	23.4.1	24.3.31	男
高際 心	明治薬科大学衛生化学学教室教授	医薬安全科学部	23.4.1	24.3.31	男
栗倉 志歩	明治薬科大学衛生化学学教室教授	医薬安全科学部	23.4.1	24.3.31	女
積田 佳典	明治薬科大学衛生化学学教室教授	医薬安全科学部	23.4.1	24.3.31	男
荒井 美穂	東京医薬専門学校学校長	生活衛生化学部	23.4.1	24.3.31	女
青木 彩美	日本大学生物資源科学部学部長	生活衛生化学部	23.4.1	24.3.26	女
嶋崎 杏奈	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	23.4.1	23.10.18	女
池内 夏穂	玉川大学農学部教授	衛生微生物部	23.4.1	24.2.29	女
各務 夕夏	日本大学生物資源科学部学部長	食品添加物部	23.4.1	24.3.26	女
鈴木 彩葉	共立女子大学教授	衛生微生物部	23.4.1	24.3.13	女
中村 香織	共立女子大学教授	代謝生化学部	23.4.1	24.3.31	女
塚原 めぐみ	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	23.4.1	24.3.23	女
鳥飼 絵里	日本プライマリ・ケア連合会理事長	衛生微生物部	23.7.1	23.9.30	女
永田 絵美	東京農工大学大学院准教授	衛生微生物部	23.8.10	24.2.26	女
長谷川 瑞貴	東京農工大学大学院准教授	衛生微生物部	23.8.10	24.2.26	女
野口 瑠瑶	東京薬科大学生命科学部教授	有機化学部	23.12.1	24.3.31	男
角 亦麻梨子	昭和女子大学大学院生活機構研究科教授	食品衛生管理部	24.2.1	24.3.31	女
原 宏士朗	東京理科大学薬学部長	薬理部	24.2.1		男
新藤 寛子	東京医薬専門学校学校長	生活衛生化学部	24.3.1		女

Hanada, K.^{*}, Nakai, K.^{*}, Tanaka, H.^{*}, Suzuki, F.^{*}, Kumada, H.^{*}, Ohno, Y., Ozawa, S., Ogata, H.^{*}: **Effect of nuclear receptor downregulation on hepatic expression of cytochrome P450 and transporters in chronic hepatitis C in association with fibrosis development**

Drug Metab. Pharmacokinet. **27**, 301-306 (2011)

Analysis of mRNAs from liver biopsy samples of patients with chronic hepatitis C revealed that the levels of nuclear receptor expression were correlated with those of drug-metabolizing enzymes and transporters in relation to the development of fibrosis. Overall, the median mRNA level was largely dependent on fibrosis stage (F), and that for stage 3 patients (F3) was about 50% less than that for F1 patients. Levels of expression of AhR, together with CAR and PXR, were lowest in livers of F3 patients. Multivariate linear regression analysis revealed that AhR expression appeared to be involved in the regulation of CYP1A2, 2E1, 2D6, UGT1A, MDR1/3, MRP2/3, NTCP and OCT1 in the livers of patients with chronic hepatitis C. These results suggest that downregulation of AhR during the progression of liver fibrosis is associated with decreased expression levels of these phase I and II enzymes and drug transporters during inflammation-related signal transduction between AhR and other nuclear receptors.

Keywords: nuclear receptor, hepatitis C, gene expression, P450

^{*} Meiji Pharmaceutical University

Low, Y.^{*1}, Uehara, T.^{*2}, Minowa, Y.^{*3}, Yamada, H.^{*3}, Ohno, Y., Urushidani, T.^{*3,4}, Sedykh, A.^{*1}, Muratov, E.^{*1}, Kuz'min, V.^{*1}, Fourches, D.^{*1}, Zhu, H.^{*1}, Rusyn, I.^{*1}, Tropsha, A.^{*1}:

Predicting drug-induced hepatotoxicity using QSAR and toxicogenomics approaches

Chem. Res. Toxicol. **24**, 1251-1262 (2011)

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) modeling and toxicogenomics are typically used independently as predictive tools in toxicology. In this study, we evaluated the power of several statistical models for predicting drug hepatotoxicity in rats using different descriptors of drug molecules, namely, their chemical descriptors and toxicogenomics profiles. The records were taken from the Toxicogenomics Project rat liver microarray database containing information on 127 drugs (<http://toxico.nibio.go.jp/datalist.html>). The model end point was hepatotoxicity in the rat following 28 days of continuous

exposure, established by liver histopathology and serum chemistry. First, we developed multiple conventional QSAR classification models using a comprehensive set of chemical descriptors and several classification methods (k nearest neighbor, support vector machines, random forests, and distance weighted discrimination). With chemical descriptors alone, external predictivity (correct classification rate, CCR) from 5-fold external cross-validation was 61%. Next, the same classification methods were employed to build models using only toxicogenomics data (24 h after a single exposure) treated as biological descriptors. The optimized models used only 85 selected toxicogenomics descriptors and had CCR as high as 76%. Finally, hybrid models combining both chemical descriptors and transcripts were developed; their CCRs were between 68 and 77%. Although the accuracy of hybrid models did not exceed that of the models based on toxicogenomics data alone, the use of both chemical and biological descriptors enriched the interpretation of the models. In addition to finding 85 transcripts that were predictive and highly relevant to the mechanisms of drug-induced liver injury, chemical structural alerts for hepatotoxicity were identified. These results suggest that concurrent exploration of the chemical features and acute treatment-induced changes in transcript levels will both enrich the mechanistic understanding of subchronic liver injury and afford models capable of accurate prediction of hepatotoxicity from chemical structure and short-term assay results.

Keywords: Prediction, hepatotoxicity, QSAR, toxicogenomics

^{*1} University of North Carolina

^{*2} Shionogi & Co., Ltd.

^{*3} National Institute of Biomedical Innovation

^{*4} Doshisha Women's College of Liberal Arts

Sumida, K.^{*1}, Igarashi, Y.^{*2}, Toritsuka, N.^{*1}, Matsushita, T.^{*1}, Abe-Tomizawa, K.^{*1}, Aoki, M.^{*1}, Urushidani, T.^{*2,3}, Yamada, H.^{*3}, Ohno, Y.: **Effects of DMSO on gene expression in human and rat hepatocytes**

Hum. Exp. Toxicol. **30**, 1701-1709 (2011)

Dimethyl sulfoxide (DMSO) is a very common organic solvent used for dissolving lipophilic substances, for example for in vitro cell-based assays. At the same time, DMSO is known to be cytotoxic at high concentrations. Therefore, it is important to define threshold concentrations of DMSO for cells but relevant data at the molecular level are very limited. We have focused on conducting microarray analyses of human

and rat hepatocytes treated with more than 100 chemicals in attempts to identify candidate biomarker genes. In the present study, the effects of DMSO on gene expression and cytotoxicity were assessed in human cryopreserved hepatocytes and rat primary cultured hepatocytes. A cytotoxicity test with lactate dehydrogenase (LDH) activity demonstrated DMSO to be noncytotoxic up to a concentration of 2% (v/v) in both cases and there were only few effects on the gene expression profiles up to 0.5% (v/v). The observed differences from controls were considered to be of little toxicological importance, but still need to be taken into account in interpretation of findings when DMSO is used at high concentration.

Keywords: DMSO, gene expression, human, rat, hepatocytes, toxicogenomics

^{*1} Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

^{*2} National Institute of Biomedical Innovation

^{*3} Doshisha Women's College of Liberal Arts

Okuno, Y.^{*1}, Minowa, Y.^{*2}, Yamada, H.^{*2}, Ohno, Y. and Urushidani, T.^{*2,3}: **In Silico Toxicology Prediction Using Toxicogenomics Data**

General, Applied and Systems Toxicology, Online (2011)

Toxicogenomics holds the promise of unprecedented advances in two broad, overlapping fields: mechanistic or investigative toxicology, and predictive toxicology. The progress of toxicogenomics has been supported by DNA microarray technology, a powerful tool for directly monitoring patterns of cellular perturbations through the identification and quantification of global shifts in gene expression resulting from pathological alterations within cells and tissues. Microarrays provide a large amount of transcriptional expression data for thousands of individual genes under various experimental conditions. Bioinformatics technologies can determine which genes are meaningful, facilitating the analysis of huge pools of toxicogenomics data in mechanistic and predictive toxicology. This chapter is devoted to computational approaches for the data mining of biomarker genes from toxicogenomics data, leading to toxicity prediction. Many algorithms have been developed for feature gene selection. Most studies on feature selection have found that wrapper methods are superior to filter methods, but many of these studies have over-emphasized prediction accuracy and overlooked the robustness of the selected genes. In fact, this study illustrates that intensity-based moderated t-statistics - support

vector machine (SVM) produces more stable gene lists than recursive feature elimination - SVM. Therefore, we have to carefully gauge not only prediction performance but also the robustness of gene sets in feature gene selection.

Keywords: Toxicogenomics, systems biology, In silico, prediction

^{*1} Kyoto University

^{*2} National Institute of Biomedical Innovation

^{*3} Doshisha Women's College of Liberal Arts

Yudate, HT.^{*1}, Kai, T.^{*1}, Aoki, M.^{*1}, Minowa, Y.^{*2}, Yamada, T.^{*1}, Kimura, T.^{*1}, Ono, A., Yamada, H.^{*2}, Ohno, Y., Urushidani, T.^{*2,3}: **Identification of a novel set of biomarkers for evaluating phospholipidosis-inducing potential of compounds using rat liver microarray data measured 24-h after single dose administration**

Toxicology **295**, 1-7 (2012)

Phospholipid accumulation manifests as an adverse effect of cationic amphiphilic drugs in particular. Detection, however, by histopathology examination is time-consuming and may require repeated administration of compounds for several weeks. To eliminate compounds with potential for inducing phospholipidosis from the discovery pipeline, we have identified and validated a set of biomarkers for predicting the phospholipidosis-inducing potential utilizing a comprehensive rat transcriptome microarray database created by the Japanese Toxicogenomics and Toxicogenomics Informatics Projects (TGP/TGP2) together with in-house data. The set of biomarkers comprising 25 Affymetrix GeneChip probe sets was identified using genetic algorithm optimization on 24-h time-point microarray data from rats treated with single doses of hepatotoxic compounds including amiodarone, clomipramine, haloperidol, hydroxyzine, imipramine, and perhexiline. The set of novel biomarkers represents an early time-point gene-expression pattern characteristic for a condition eventually leading to phospholipidosis. This implies significant advantages in terms of time and resources over currently published biomarkers derived using repeated-dosing late time-point data. The biomarker set was validated by 11 independent compounds. Accuracy, sensitivity, and specificity values were 82%, 67%, and 100%, respectively and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.97. These results show that the biomarker set possesses a high classification accuracy for novel compounds. Pathway analysis was carried out for the biomarkers and the detection of pathways related to lipid-metabolism was statistically significant. These

pathways most probably reflect lipid metabolism changes associated with phospholipidosis supporting the validity of our novel biomarkers.

Keywords: phospholipidosis, prediction, toxicogenomics

^{*1} Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

^{*2} National Institute of Biomedical Innovation

^{*3} Doshisha Women's College of Liberal Arts

Yoshida, H., Nishikawa, M.^{*}, Kiyota, T.^{*}, Toyota, H.^{*}, Takakura, Y.^{*}: **Increase in CpG DNA-induced inflammatory responses by DNA oxidation in macrophages and mice**

Free Radic. Biol. Med., **51**, 424-431 (2011)

Unmethylated CpG dinucleotide (CpG motif) is involved in the exacerbation of DNA-associated autoimmune diseases. We investigated the effect of DNA containing 8-hydroxydeoxyguanosine (oxo-dG), a representative DNA biomarker for oxidative stress in the diseases, on CpG motif-dependent inflammatory responses. ODN1668 and ODN1720 were selected as CpG-DNA and non-CpG DNA, respectively. Deoxyguanosine in the CpG motif (G9) or outside the motif (G15) of ODN1668 was substituted with oxo-dG to obtain oxo(G9)-1668 and oxo(G15)-1668, respectively. Oxo(G15)-1668 induced a significantly higher amount of tumor necrosis factor (TNF)- α from RAW264.7 macrophage-like cells than ODN1668, whereas oxo(G9)-1668, oxo(G8)-1720, or oxo(G15)-1720 hardly did. CpG DNA-induced TNF- α production was significantly increased by addition of oxo(G8)-1720 or oxo(G15)-1720, but not of ODN1720. This oxo-dG-containing DNA-induced increase in TNF- α production was also observed in primary cultured macrophages isolated from wild-type mice, but not observed in those from Toll-like receptor (TLR)-9 knockout mice. In addition, TNF- α production by ligands for TLR3, TLR4, or TLR7 was not affected by oxo-dG-containing DNA. Then, the footpad swelling induced by subcutaneous injection of ODN1668 into mice was increased by coinjection with oxo(G8)-1720, but not with ODN1720. These results indicate that oxo-dG-containing DNA increases the CpG motif-dependent inflammatory responses, which would exacerbate DNA-related autoimmune diseases.

Keywords: 8-hydroxydeoxyguanosine containing DNA, Toll-like receptor-9, inflammatory response

^{*} 京都大学大学院薬学研究科

Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: **Impact of heat treatment on the physical properties of non-crystalline multi-solute systems concentrated in frozen aqueous solutions**

J. Pharm. Sci., **100**, 5244-5253 (2011)

The purpose of this study was to elucidate the effect of heat treatment on the miscibility of multiple concentrated solutes that mimic biopharmaceutical formulations in frozen solutions. The first heating thermal analysis of frozen solutions containing either a low-molecular-weight saccharide (e.g., sucrose, trehalose, and glucose) or a polymer (e.g., polyvinylpyrrolidone and dextran) and their mixtures from -70°C showed a single transition at glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solution (T_g^{\sim}) that indicated mixing of the freeze-concentrated multiple solutes. The heat treatment of single-solute and various polymer-rich mixture frozen solutions at temperatures far above their T_g^{\sim} induced additional ice crystallization that shifted the transitions upward in the following scan. Contrarily, the heat treatment of frozen disaccharide-rich solutions induced two-step heat flow changes (T_g^{\sim} splitting) that suggested separation of the solutes into multiple concentrated noncrystalline phases, different in the solute compositions. The extent of the T_g^{\sim} splitting depended on the heat treatment temperature and time. Two-step glass transition was observed in some sucrose and dextran mixture solids, lyophilized after the heat treatment. Increasing mobility of solute molecules during the heat treatment should allow spatial reordering of some concentrated solute mixtures into thermodynamically favorable multiple phases.

Keywords: freeze-drying, phase separation, stabilization

梶村志志^{*}, 川口正美^{*}, 四方田千佳子: **難溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 626-632 (2011)

ラウリル硫酸ナトリウム(SDS)の試薬としての品質が、経口製剤の溶出試験に及ぼす影響を検討したところ、13種類の市販SDSのうち、 C_{12} の他に C_{14} や C_{16} を含む試薬の場合に、やや溶出率が高くなる傾向が認められた。試薬の入手には一定品質のものを確保する必要があることが示唆された。

Keywords: 溶出試験, 難溶性医薬品, ラウリル硫酸ナトリウム

^{*} 大阪府立公衆衛生研究所

Miyazaki, T., Aso, Y. and Kawanishi, T.: **Feasibility of atomic force microscopy for determining crystal growth rates of nifedipine at the surface of amorphous solids with and without polymers**

J. Pharm. Sci., **100**, 4413-4420 (2011)

Amorphous nifedipine, which has a smooth surface immediately after preparation, was shown to have structures resembling clusters of curling and branching fibers approximately 1 μm wide by atomic force microscopy (AFM) after storage at 25 °C. The size of the cluster-like structures increased with storage over time, implying crystal growth. The average elongation rate of the fibers determined by AFM at ambient room temperature was 1.1×10^{-9} m/s, and this agreed well with the crystal growth rate of 1.6×10^{-9} m/s determined by polarized light microscopy. The crystal growth rate of nifedipine in solid dispersions with 5 % polyethylene glycol was found to be 5.0×10^{-8} m/s by AFM. Although this value was approximately the same as that obtained by polarized light microscopy, three-dimensional information obtained by AFM for the crystallization of NFD in a solid dispersion with PEG revealed that the changes in topography were not a consequence of surface crystal growth, but rather attributable to the growth of crystals formed in the amorphous bulk. For solid dispersions with α , β -poly(N-5-hydroxypentyl)-L-aspartamide, acceleration of nifedipine crystallization by tapping with an AFM probe was observed. The present study has demonstrated the feasibility and application of AFM for interpretation of surface crystallization data.

Keywords: amorphous, crystallization, microscopy

Maitani, Y.*, Nakamura, A.*, Tanaka, T.*, Aso, Y.: **Hydration of surfactant-modified and PEGylated cationic cholesterol-based liposomes and corresponding lipoplexes by monitoring a fluorescent probe and the dielectric relaxation time**

Int. J. Pharm., **427**, 372-378 (2012)

For the optimization of plasmid DNA (pDNA)-cationic lipid complexes and lipoplex delivery, proper indexes of the physicochemical properties of lipoplexes are required. In general, the characteristics of lipoplexes are defined by particle size and zeta-potential at various mixing ratios of cationic liposomes and pDNA. In this study, we characterized the hydration level of surfactant-modified and PEGylated cationic cholesterol-based (OH-Chol) liposomes and their lipoplexes by monitoring both the fluorescent probe laurdan and the dielectric relaxation time. Fluorescence measurement using laurdan detected hydration of the headgroup of lipids in

surfactant-modified liposomes and PEGylated DOTAP-liposomes, but hardly any fluorescence was detected in PEGylated OH-Chol-liposomes because the PEG layers may extend and cover the fluorescent maker. On the other hand, the measurement of dielectric relaxation time of water molecules revealed total hydration, including hydration of the PEG layer and the headgroup of cationic lipids. Furthermore, we found an inverse correlation between hydration level and cellular uptake of PEGylated lipoplexes ($R = 0.946$). This finding indicated that the dielectric relaxation time of water molecules provides an important indicator of hydration of liposome and lipoplexes along with the fluorescence intensity of laurdan.

Keywords: Hydration, liposome, dielectric relaxation time

* 星薬科大学

Yoshioka, S.*, Forney, K.M.*, Aso, Y., Pikal, M.J.*: **Effect of Sugars on the Molecular Motion of Freeze-Dried Protein Formulations Reflected by NMR Relaxation Times**

Pharm. Res., **28**, 3237-3247 (2011)

Purpose To relate NMR relaxation times to instability-related molecular motions of freeze-dried protein formulations and to examine the effect of sugars on these motions. **Methods** Rotating-frame spin-lattice relaxation time ($T_{1\rho}$) was determined for both protein and sugar carbons in freeze-dried lysozyme-sugar (trehalose, sucrose and isomaltose) formulations using solid-state ^{13}C NMR. Results The temperature dependence of $T_{1\rho}$ for the lysozyme carbonyl carbons in lysozyme with and without sugars was describable with a model that includes two different types of molecular motion with different correlation times (τ_c) for the carbon with each τ_c showing Arrhenius temperature dependence. Both relaxation modes have much smaller relaxation time constant (τ_c) and temperature coefficient (E_a) than structural relaxation and may be classified as β -relaxation and γ -relaxation. The τ_c and E_a for γ -relaxation were not affected by sugars, but those for β -relaxation were increased by sucrose, changed little by trehalose, and decreased by isomaltose, suggesting that the β -mobility of the lysozyme carbonyl carbons is decreased by sucrose and increased by isomaltose. Conclusion $T_{1\rho}$ determined for the lysozyme carbonyl carbons can reflect the effect of sugars on molecular mobility in lysozyme. However, interpretation of relaxation time data is complex and may demand data over an extended temperature range.

Keywords: Stability, Protein, NMR relaxation time

* School of Pharmacy, University of Connecticut

Katori, N., Sai, K., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Kurose, K., Yomota, C., Kawanishi, T., Nishimaki-Mogami, T., Naito, M., Sawada, J., Kunitoh, H.^{*}, Nokihara, H.^{*}, Sekine, I.^{*}, Ohe, Y.^{*}, Yoshida, T.^{*}, Matsumura, Y.^{*}, Saijo, N.^{*}, Yamamoto, N., Okuda, H., Tamura, T.^{*}: **Genetic Variations of Orosomucoid Genes Associated with Serum Alpha-1-Acid Glycoprotein Level and the Pharmacokinetics of Paclitaxel in Japanese Cancer Patients**
J. Pharm. Sci., **100**, 4546-4559 (2011)

Alpha-1-acid glycoprotein (AGP) encoded by orosomucoid genes (*ORM1* and *ORM2*) is an acute-phase response protein and functions as a drug-binding protein that affects pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics of binding drugs. To explore the effects of genetic variations of *ORMs* and a role of AGP on paclitaxel (PTX) therapy, we analyzed the duplication and genetic variations/haplotypes of *ORMs* in 165 Japanese cancer patients and then investigated their associations with serum AGP levels and the PK parameters of PTX. No effects of *ORM* duplications on serum AGP levels at baseline or PK of PTX were observed, but close associations of *ORM1* -559T > A with the increases of AGP levels and area under the curve (AUC) of PTX metabolites were detected. In addition, a significant correlation between the serum AGP level and the AUCs of PTX metabolites was observed, suggesting that AGP may function as a carrier of PTX from the blood into the liver via putative receptors. This study provided useful information on the possible clinical importance of *ORM* genetic polymorphisms and a novel role of AGP in PTX therapy.

Keywords: alpha-1-acid glycoprotein, paclitaxel, pharmacogenomics

* National Cancer Center

Yamamoto, Y.^{*1}, Fukami, T.^{*2}, Koide, T., Suzuki, T.^{*2}, Hiyama, Y., Tomono, K.^{*2}: **Pharmaceutical evaluation of steroidal ointments by ATR-IR chemical imaging: Distribution of active and inactive pharmaceutical ingredients**

Int. J. Pharm., **426**, 54-60 (2012)

We recently used micro attenuated total reflection infrared (ATR-IR) spectroscopy to conduct imaging analysis of ointments and evaluate the distributions of the active pharmaceutical ingredient (API) and excipients. An alclometasone dipropionate (ALC) ointment was used as a

model product. Almeta, a brand-name product, had a domain with absorbance at 1656 cm⁻¹ attributable to the carbonyl group of ALC, the API. Absorbances at 1040 and 3300cm⁻¹ were also noted in this domain, indicating the presence of the solubilizer, propylene glycol. Data also suggested the presence of benzyl alcohol in this domain. More detailed analysis showed the distribution of surfactants and other excipients in the base. Similar results were obtained for Vitra, a generic version of Almeta. Imaging analysis with micro ATR-IR confirmed that both ointments are liquid droplet dispersions with ALC dissolved in propylene glycol and dispersed in a base. However, minor differences in the ingredient distributions of the two ointments were detected and reflect differences in excipient concentrations and type, or manufacturing differences. In summary, we used micro ATR-IR for imaging analysis of an original ointment, Almeta, and its generic form Vitra, and established a method for visually evaluating the distributions of the API and excipients in these ointments.

Keywords: ATR, Chemical Imaging, Ointment

*¹ 平成帝京大学薬学部

*² 日本大学薬学部

Sakai-Kato, K., Ota, S.^{*1}, Takeuchi, T.^{*2}, Kawanishi, T.: **Size separation of colloiddally dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column**

J. Chromatogr. A., **1218**, 5520-5526 (2011)

We developed a method to separate colloiddally dispersed nanoparticles on monolithic capillary columns. Silica nanoparticles were eluted according to their sizes, and the plots of the logarithm of the size of nanoparticles against their elution volume showed good linearity ($r = 0.992$) over wide range of sizes. Because of the high porosity of the monolithic column (porosity; 88%), the column's length could be increased without clogging of the dispersed samples and the pressure in a long column (500 mm × 0.2 mm i.d.) was low, with a value of 5.8 MPa at a flow rate of 1 μL/min. We demonstrate that this method using monolithic capillary columns could be used as a powerful tool for size separation of nanometer-size materials, which will open a new pathway to quality control of nanomaterials in nanotechnology applications.

Keywords: Nanoparticles, Monolithic column, Size exclusion chromatography

*¹ ジーエルサイエンス(株)

*² 岐阜大学工学部

Sakai-Kato, K., Ota, S.^{*1}, Hyodo, K.^{*2}, Ishihara, H.^{*2}, Kikuchi, H.^{*2}, Kawanishi, T.: **Size separation and size determination of liposomes**

J. Sep. Sci., **34**, 2861-2865 (2011)

We developed a method for separating liposomes by size and determining their average diameters. Liposomes with different average diameters were separated on a monolithic silica capillary column, and the size of the liposomes corresponding to each peak was determined online with a dynamic light scattering detector coupled to the capillary liquid chromatography system. The calculated diameters for the separated liposomes were similar to the diameter values measured in batch mode. We demonstrate that this combination of a monolithic capillary column and light scattering detection could be used for size separation of liposomes and could provide more details about average diameters than batch-mode analysis.

Keywords: Capillary liquid chromatography, Light scattering detection, Liposomes

^{*1} ジーエルサイエンス(株)

^{*2} エーザイ(株)

Sakai-Kato, K., Ishikura, K., Oshima, Y., Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Yamaguchi, T., Nishiyama, N.^{*1}, Kataoka, K.^{*1,2}, Kawanishi, T., Okuda, H.: **Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers**

Int. J. Pharm., **423**, 401-409 (2012)

New technologies are needed to deliver medicines safely and effectively. Polymeric nanoparticulate carriers are one such technology under investigation. We examined the intracellular trafficking of doxorubicin-bound block copolymers quantitatively and by imaging doxorubicin-derived fluorescence using confocal microscopy. The polymers were internalized by endocytosis and distributed in endosomal/lysosomal compartments and the endoplasmic reticulum; unlike free doxorubicin, the polymers were not found in the nucleus. Moreover, the ATP-binding cassette protein B1 (ABCB1) transporter may be involved in the efflux of the polymer from cells. This drug delivery system is attractive because the endogenous transport system is used for the uptake and delivery of the artificial drug carrier to the target as well as for its efflux from cells to medium. Our results show that a drug delivery system strategy targeting this endogenous transport pathway may be useful for affecting specific molecular targets.

Keywords: Intracellular trafficking, Transporter, Endocytosis

^{*1} 東京大学大学院医学系研究科

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

Sakai-Kato, K., Nanjo, K., Kawanishi, T., Okuda, H.: **Rapid and sensitive method for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites**

Chem. Pharm. Bull., **60**, 391-396 (2012)

Doxorubicin is an anti-cancer drug with a wide therapeutic range. However, it and its metabolites cause severe side effects, limiting its clinical use. Therefore, measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites is important to study the dosing regimen of doxorubicin. We developed a rapid and sensitive method by ultra-high-performance liquid chromatography with fluorescent detection for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites in small volumes (around 10 μ L), enabling repeated measurements from the same mouse. The sensitivity of 7-deoxydoxorubicinolone, a major metabolite of doxorubicin, increased about 5 times than those ever reported using conventional HPLC, and the run time was within 3 min. The area under the curve (AUC_{0-24 h}) of doxorubicin was 5.9 μ g h/mL similar to the value of 4.16 μ g h/mL obtained previously using a conventional HPLC method. This method would provide information that could be used to refine the therapeutic approach to doxorubicin use.

Keywords: Doxorubicin, Metabolite, Pharmacokinetics

Un, K., Kawakami, S.^{*1}, Higuchi, Y.^{*1}, Suzuki, R.^{*2}, Maruyama, K.^{*2}, Yamashita, F.^{*1}, Hashida, M.^{*1,3}: **Involvement of activated transcriptional process in efficient gene transfection using unmodified and mannose-modified bubble lipoplexes with ultrasound exposure**

J. Control. Release, **156**, 355-363 (2011)

We have developed ultrasound (US)-responsive and mannose-modified gene carriers (Man-PEG₂₀₀₀ bubble lipoplexes), and successfully obtained a high level of gene expression following gene transfection using Man-PEG₂₀₀₀ bubble lipoplexes and US exposure. In the present study, we investigated the involvement of transcriptional processes on enhanced gene expression using Man-PEG₂₀₀₀ bubble lipoplexes. The transcriptional process related to activator protein-1 (AP-1) and nuclear factor- κ B (NF κ B) was activated by US exposure, and involved in enhanced gene expression obtained by this gene transfection method. On the other hand, activation of AP-1 and NF κ B pathways followed

by US exposure was hardly involved in the inflammatory responses.

Keywords: Transfection, Ultrasound, Transcription factor

^{*1} 京都大学大学院薬学研究科

^{*2} 帝京大学薬学部

^{*3} 京都大学物質細胞統合システム拠点

Un, K., Kono, Y.^{*1}, Yoshida, M.^{*1}, Yamashita, F.^{*1}, Kawakami, S.^{*1}, Hashida, M.^{*1,2}: **Enhancement of gene expression by transcriptional activation using doxorubicin-loaded liposome/pDNA complexes**

Pharmazie, **5**, 400-405 (2012)

The transcriptional process is activated by doxorubicin (DXR), and gene expression efficiency followed by gene transfection can be enhanced by the combination-use of DXR. Therefore, co-encapsulation of plasmid DNA (pDNA) and DXR into non-viral gene carriers can enhance gene expression. In the present study, we prepared DXR-loaded liposome/pDNA complexes (DXR-loaded lipoplexes). Gene expression was enhanced by DXR encapsulation into lipoplexes in colon-26 cells and cultured mouse macrophages, and this gene expression level was significantly higher than that obtained in combination with free DXR. Moreover, the activation profiles of transcriptional factors induced by DXR-loaded lipoplexes were different from those induced by free DXR; suggesting that co-encapsulation of pDNA and DXR into gene carriers might be contributed to effective enhancement of gene expression.

Keywords: Transfection, Doxorubicin, Transcriptional activation

^{*1} 京都大学大学院薬学研究科

^{*2} 京都大学物質細胞統合システム拠点

Harazono, A., Kobayashi, T., Kawasaki, N., Itoh, S., Tada, M., Hashii, N., Ishii, A., Arato, T.^{*1}, Yanagihara, S.^{*2}, Yagi, Y.^{*2}, Koga, A.^{*3}, Tsuda, Y.^{*3}, Kimura, M.^{*3}, Sakita, M.^{*3}, Kitamura, S.^{*4}, Yamaguchi, H.^{*4}, Mimura, H.^{*4}, Murata, Y.^{*4}, Hamazume, Y.^{*5}, Sato, T.^{*5}, Natsuka, T.^{*6}, Kakehi, K.^{*7}, Kinoshita, M.^{*7}, Watanabe, S.^{*7}, Yamaguchi, T.: **A comparative study of monosaccharide composition analysis as a carbohydrate test for biopharmaceuticals**

Biologicals, **39**(3), 171-180 (2011)

The various monosaccharide composition analysis methods were evaluated as monosaccharide test for glycoprotein-based pharmaceuticals. Neutral and amino sugars were released by

hydrolysis with 4-7N trifluoroacetic acid. The monosaccharides were N-acetylated if necessary, and analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) with fluorometric or UV detection after derivatization with 2-aminopyridine, ethyl 4-aminobenzoate, 2-aminobenzoic acid or 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone, or high pH anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection (HPAEC-PAD). Sialic acids were released by mild acid hydrolysis or sialidase digestion, and analyzed by HPLC with fluorometric detection after derivatization with 1,2-diamino-4,5-methylenedioxybenzene, or HPAEC-PAD. These methods were verified for resolution, linearity, repeatability, and accuracy using a monosaccharide standard solution, a mixture of epoetin alfa and beta, and alteplase as models. It was confirmed that those methods were useful for ensuring the consistency of glycosylation.

It is considered essential that the analytical conditions including desalting, selection of internal standards, release of monosaccharides, and gradient time course should be determined carefully to eliminate interference of sample matrix. Various HPLC-based monosaccharide analysis methods were evaluated as a carbohydrate test for glycoprotein pharmaceuticals by an inter-laboratory study.

Keywords: monosaccharide composition analysis, glycoprotein pharmaceuticals, inter-laboratory study

^{*1} Pharmaceuticals and Medical Device Agency

^{*2} Production Division, Kyowa, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

^{*3} Analytical Technology Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} Pharmaceutical Analysis, Pharmaceutical Research & Technology Laboratories, Astellas Pharma Inc.

^{*5} Technology Research and Development, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

^{*6} College of Science, Niigata University

^{*7} School of Pharmacy, Kinki University

Gotoh, Y.^{*1}, Ishizuka, Y.^{*2}, Matsuura, T.^{*3}, Niimi, S.: **Spheroid Formation and Expression of Liver-Specific Functions of Human Hepatocellular Carcinoma-Derived FLC-4 Cells Cultured in Lactose-Silk Fibroin Conjugate Sponge**

Biomacromolecules, **12**(5), 1532-1539 (2011)

This study presents a hepatic tissue engineering application of three-dimensional (3D) porous sponges composed of lactose-silk fibroin (SF) conjugates (Lac-CY-SF) bearing β-galactose residues, hepatocyte-specific ligands. Lac-CY-SF

sponges were prepared by freeze-drying, followed by immersion in a series of methanol aqueous solutions. Lac-CY-SF sponges showed heterogeneous pore structure with round pores about 100 μm in diameter and elongated pores 250-450 μm in length and 100-150 μm in breadth. To employ a 3D Lac-CY-SF culture system, human hepatocellular carcinoma-derived FLC-4 cells were seeded in Lac-CY-SF sponges and cultured up to 3 weeks. FLC-4 cell culture in collagen and SF sponges was also performed for comparison with the cell response to Lac-CY-SF sponges. Within 5 days of culture, FLC-4 cells cultured in Lac-CY-SF sponges, as well as the cells cultured in collagen sponges, formed multicellular spheroids with diameters from 30 to 100 μm more efficiently than did the cells cultured in SF sponges. After 3 weeks of culture, WST-1 viability assay revealed that shrinkage suppression of Lac-CY-SF sponges enabled the maintenance of viable FLC-4 cells for a long time, while the shrinkage and disintegration of collagen sponges prevented the maintenance of the cells. FLC-4 cells cultured in Lac-CY-SF sponges exhibited greater elevation of albumin secretion and sustained a higher albumin level compared with the cells cultured in collagen and SF sponges during the 3 week cultivation period. FLC-4 cells cultured in Lac-CY-SF sponges for 3 weeks expressed genes related to liver-specific functions such as transferrin and HNF-4 α . On the other hand, the cells cultured in collagen and SF sponges for 3 weeks did not express these genes. These results indicated the very promising properties of Lac-CY-SF sponges as a scaffold for long-term culture of functional FLC-4 cells to study drug toxicity and hepatocyte metabolism in humans and develop a bioartificial liver model.

Keywords: FLC-4 cells, Lac-CY-SF, liver-specific functions

*1 (独) 農業生物資源研究所

*2 (株) エーシーバイオテクノロジーズ

*3 東京慈恵会医科大学

Yuan, Y.^{*}, Maeda, Y.^{*}, Terasawa, H.^{*}, Monde, K.^{*}, Harada, S.^{*}, Yusa, K.: **A combination of polymorphic mutations in V3 loop of HIV-1 gp120 can confer noncompetitive resistance to maraviroc**

Virology, **413**, 293-299 (2011)

Maraviroc binds to the pocket of extracellular loops of the cell surface CCR5 and prevents R5 HIV-1 from using CCR5 as a coreceptor for entry into CD4-positive cells. To evaluate the contribution of the V3 loop structure in gp120 to maraviroc resistance, we isolated maraviroc-resistant variants from the V3 loop library virus (HIV-1 (V3Lib)) containing a set of

random combinations of 0-10 polymorphic mutations in vitro. HIV-1 (V3Lib) at passage 17 could not be suppressed even at 10 μM (>1400-fold resistance), while HIV-1 (JR-FL) at passage 17 revealed an 8-fold resistance to maraviroc. HIV-1 (V3Lib-P17) contained T199K and T275M plus 5 mutations in the V3 loop, I304V/F312W/T314A/E317D/I318V. The profile of pseudotyped virus containing I304V/F312W/T314A/E317D/I318V in V3 loop alone revealed a typical noncompetitive resistance, although T199K and/or T275M could not confer noncompetitive resistance. This type of library virus is useful for isolation of escape viruses from effective entry inhibitors.

Keywords: HIV-1, entry inhibitor, antiviral drugs

* 熊本大学大学院

Nonaka, M.^{*1}, Yong Ma, B.Y.^{*1}, Imaeda, H.^{*2}, Kawasaki, N.^{*1}, Kawabe, K.^{*1}, Hodohara, K.^{*2}, Kawasaki, N., Andoh, A.^{*1}, Fujiyama, Y.^{*2}, Kawasaki, T.^{*1}: **DC-SIGN recognize a novel ligand Mac-2BP characteristically expressed on human colorectal carcinomas**

J. Biol. Chem., **286** (25), 22403-22413 (2011)

Dendritic cell (DC)-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) is a type II transmembrane C-type lectin expressed on DCs such as myeloid DCs and monocyte-derived DCs (MoDCs). Recently, we have reported that DC-SIGN interacts with carcinoembryonic antigen (CEA) expressed on colorectal carcinoma cells. CEA is one of the most widely used tumor markers for gastrointestinal cancers such as colorectal cancer. On the other hand, other groups have reported that the level of Mac-2-binding protein (Mac-2BP) increases in patients with pancreatic, breast, and lung cancers, virus infections such as human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, and autoimmune diseases. Here, we first identified Mac-2BP expressed on several colorectal carcinoma cell lines as a novel DC-SIGN ligand through affinity chromatography and mass spectrometry. Interestingly, we found that DC-SIGN selectively recognizes Mac-2BP derived from some colorectal carcinomas but not from the other ones. Furthermore, we found that the α 1-3,4-fucose moieties of Le glycans expressed on DC-SIGN-binding Mac-2BP were important for recognition. DC-SIGN-dependent cellular interactions between immature MoDCs and colorectal carcinoma cells significantly inhibited MoDC functional maturation, suggesting that Mac-2BP may provide a tolerogenic microenvironment for colorectal carcinoma cells through DC-SIGN-dependent

recognition. Importantly, Mac-2BP was detected as a predominant DC-SIGN ligand expressed on some primary colorectal cancer tissues from certain parts of patients in comparison with CEA from other parts, suggesting that DC-SIGN-binding Mac-2BP bearing tumor-associated Le glycans may become a novel potential colorectal cancer biomarker for some patients instead of CEA.

Keywords: DC-SIGN, Mac-2BP, CEA

*1 立命館大学糖鎖工学研究センター

*2 滋賀医科大学

Yokota, N.^{*}, Kataoka, Y.^{*}, Hashii, N., Kawasaki, N., Sawada, H.^{*}: **Sperm-specific C-terminal processing of the proteasome PSMA1/α6 subunit**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **410** (4), 809-815 (2011)

We previously reported that the ascidian sperm proteasome degrades the egg-coat protein extracellularly during fertilization. In order to explore an extracellular transport signal, we purified the proteasome from ascidian sperm and compared its subunit structure with egg and muscle proteasomes. The results showed that PSMA1/α6 subunit of the sperm proteasome is distinct from egg and muscle proteasomes. LC/MS/MS analysis revealed that the C-terminal 16 residues of sperm α6 subunit are processed. Whereas sperm-specific paralogous genes of α subunits are reported, its sperm-specific C-terminal processing is a newly discovered novel post-translational modification of the proteasome.

Keywords: Proteasome, Sperm, Fertilization

* 名古屋大学理学部

橋井則貴, 川崎ナナ, 秦 艶, 山口照英: **日局医薬品各条へパリンナトリウム確認試験及び純度試験**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 827-835 (2011)

現行へパリンナトリウム標準品, へパリンナトリウム試薬及び類縁物質を用いて, 理化学試験用へパリンナトリウム標準品の品質に必要な要件とその試験方法を検討した。

Keywords: 各条へパリンナトリウム, 理化学試験用へパリンナトリウム標準品, 純度試験

Nakazawa, S.^{*}, Hashii, N., Harazono, A., Kawasaki, N.: **Analysis of oligomeric stability of insulin analogs using hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry**

Anal. Biochem., **420**, 61-67 (2012)

Insulin analog products for subcutaneous injection are prepared as solutions in which insulin analog molecules exist in several oligomeric states. Oligomeric stability can affect their onset and duration of action and has been exploited in designing them. To investigate the oligomeric stability of insulin analog products having different pharmacokinetics, we performed hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry (HDX/MS), which is a rapid method to analyze dynamic aspects of protein structures. Two rapid-acting analogs (lispro and glulisine) incorporated deuteriums more and faster than recombinant human insulin, whereas a long-acting analog (glargine) and two intermediate-acting preparations (protamine-containing formulations) incorporated them less and more slowly. Kinetic analysis revealed that the number of slowly exchanged hydrogens ($D(s)$) ($k < 0.01 \text{ min}^{-1}$) accounted for the difference in HDX reactivity among analogs. Furthermore, we found correlations between HDX kinetics and pharmacokinetics reported previously. Their maximum serum concentration ($C(\text{max})$) was linearly correlated with $D(s)$ ($r=0.88$) and the number of maximum exchangeable hydrogens ($D(\infty)$) ($r=0.89$). The maximum drug concentration time ($t(\text{max})$) was also correlated with reciprocals of $D(s)$ and $D(\infty)$ ($r=0.86$ and $r=0.96$, respectively). Here we demonstrate the ability of HDX/MS to evaluate oligomeric stability of insulin analog products.

Keywords: insulin, HDX/MS, oligomeric stability

* 北海道大学大学院生命科学院

栗林亮佑, 村上真紀^{*}, 益山光一^{*}, 近澤和彦^{*}: **遺伝子組換えFSHの排卵誘発における臨床評価について**

レギュラトリーサイエンス学会, **1** (3), 133-141 (2011)

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンを有効成分とするフォリトロピンベータ及びホリトロピンアルファの両品目で承認されている排卵誘発について, 新薬の承認審査時のポイントをまとめた。

Keywords: 遺伝子組換えFSH, 臨床評価, レギュラトリーサイエンス

* (独) 医薬品医療機器総合機構

Hyuga, S.^{*}, Shiraishi, M.^{*}, Hyuga, M., Goda, Y., Hanawa, T.^{*}: **Ephedrae herba, a major component of maoto, inhibits the HGF-induced motility of human breast cancer MDA-MB-231 cells through suppression of c-Met tyrosine phosphorylation and c-Met-expression**

J. Trad. Med., **28**(3), 128-138 (2011)

We have previously reported that maoto inhibits a serum-induced motility of human breast cancer MDA-MB-231 cells. However, the molecular mechanism by which maoto realizes this inhibition was not elucidated. In this study, we focused on the effects of maoto on hepatocyte growth factor (HGF)-c-Met signaling, because HGF is one of the growth factors in serum and stimulates cell migration through tyrosine phosphorylation of c-Met. A Transwell migration assay demonstrated that maoto extract prevented the HGF-induced motility, and a major component of maoto, Ephedrae herba extract, had the same effect. However, both extracts of maoto that did not contain Ephedrae herba (maotokyomao) and a reference prescription, shikunshito, had no such effect. To confirm the effects of maoto and Ephedrae herba on HGF-c-Met signaling, we examined the effects of these medicines on HGF-induced phosphorylation of c-Met. Both extracts of maoto and Ephedrae herba inhibited c-Met phosphorylation, but neither maotokyomao extract nor shikunshito extract had such effects. Moreover, Ephedrae herba extract directly inhibited the tyrosine-kinase activity of c-Met and suppressed the HGF-induced phosphorylations of Akt, which is a signal molecule downstream of c-Met. We further investigated whether maoto and Ephedrae herba inhibit the expression of c-Met. The c-Met protein and gene expression were reduced after 24 h of the treatment with maoto extract or Ephedrae herba extract. These inhibitory effects of maoto were lost by removal of Ephedrae herba from the prescription, suggesting that the effects were attributable to Ephedrae herba. Taken together, these results suggested that Ephedrae herba, a major component of maoto, inhibits the HGF-induced motility of MDA-MB-231 cells by the suppression of HGF-c-Met-Akt signaling through the inhibition of both c-Met tyrosine phosphorylation and c-Met expression.

Keywords: HGF, c-Met, tyrosine phosphorylation

* 北里大学東洋医学総合研究所

Yamaguchi, T., Arato, T.*: **Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan**

Biologicals, **39**(5), 328-332 (2011)

Recently, WHO, EU, Japan and Canada have published guidelines on biosimilar/follow-on biologics. While there seems to be no significant difference in the general concept in these guidelines, the data to be submitted for product approval are partially different. Differences have been noted in the requirements for comparability studies on stability, pre-

requisites for reference product, or for the need of comparability exercise for determination of process-related impurities. In Japan, there have been many discussions about the amount and extent of data for approval of follow-on biologics. We try to clarify the scientific background and rationale for regulatory pathway of biosimilar/follow-on biologics in Japan in comparison with the guidelines available from WHO, EU and Canada. In this article, we address and discuss the scientific background underlying these differences to facilitate the harmonization of follow-on biologic principles in the guidelines in future.

Keywords: Biosimilar, Follow-on biologics, Biotechnology

* Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Arato, T.*, Yamaguchi, T.: **Experience of reviewing the follow-on biologics including Somatropin and erythropoietin in Japan**

Biologicals, **39**(5), 289-292 (2011)

To share the experience of reviewing clinical data required for the licensing of follow-on biologic products (biosimilar products and similar biotherapeutic products as EU and WHO terminology, respectively) in Japan, the data packages of two follow-on biologics, "Somatropin BS s.c. [Sandoz] (Omnitrope®)" and "Epoetin alfa BS [JCR]", which have been recently approved in Japan according to the "Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics" published on March 4th 2009, are described. The clinical data package and indication of Somatropin BS/Omnitrope® were different in each country. In case of Epoetin alfa BS [JCR], non-clinical and clinical data-package was different from those of erythropoietin biosimilar products approved in EU. Submission of post-marketing surveillance plans for both products was required.

Even though there seem to be differences in data requirements by each national regulatory authority, the accumulation of experience will provide the rationale and consensus on how to design the clinical trials for follow-on biologics.

Keywords: Follow-on biologics, Somatropin, Erythropoietin

* Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Murata, D.*^{1,2}, H. Nomura, K.*¹, Dejima, K.*¹, Mizuguchi, S.*¹, Kawasaki, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Ito, S., Gengyo-Ando, K.*³, Kage-Nakadai, E.*³, Mitani, S.*³, Nomura, K.*^{1,2}: **GPI-anchor Synthesis Is Indispensable for the Germline Development of the Nematode *Caenor-***

habditis elegans

Mol. Biol. Cell., **23** (6), 982-995 (2012)

Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor attachment is one of the most common post-translational protein modifications. Using the nematode *Caenorhabditis elegans*, we determined that GPI-anchored proteins are present in germline cells and distal tip cells (DTCs), which are essential for the maintenance of the germline stem cell niche. We identified 24 *C. elegans* genes involved in GPI-anchor synthesis. Inhibition of various steps of GPI-anchor synthesis by RNAi or gene knockout resulted in abnormal development of oocytes and early embryos, and both lethal and sterile phenotypes were observed. The *piga-1* gene (ortholog of human PIGA) codes for the catalytic subunit of the phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase complex, which catalyzes the first step of GPI-anchor synthesis. We isolated *piga-1* knockout worms and found that GPI-anchor synthesis is indispensable for the maintenance of mitotic germline cell number. The knockout worms displayed 100% lethality with decreased mitotic germline cells and abnormal eggshell formation. Using cell-specific rescue of the null allele, we showed that expression of *piga-1* in somatic gonads and/or in germline is sufficient for normal embryonic development and the maintenance of the germline mitotic cells. These results clearly demonstrate that GPI-anchor synthesis is indispensable for germline formation and for normal development of oocytes and eggs.

Keywords : GPI-anchor, germline development, *C. elegans*

^{*1} Department of Biological Sciences, Faculty of Sciences, Kyushu University

^{*2} Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University

^{*3} Department of Physiology, Tokyo Women's Medical University School of medicine

Park, S.Y.^{*1}, Lee, S.H.^{*1}, Kawasaki, N., Itoh, S., Kang, K.^{*1}, Hee, Ryu, S.^{*1}, Hashii, N., Kim, J.M.^{*2}, Kim, J.Y.^{*2}, Hoe, Kim, J.^{*1} : **α 1-3/4 Fucosylation at Asn 241 of β -haptoglobin is a novel marker for colon cancer: A combinatorial approach for development of glycan biomarkers**

Int. J. Cancer, **130** (10), 2366-2376 (2012)

Aberrant glycosylation has been observed in many types of cancer, but the mechanism of glycosylation change is still poorly understood. To elucidate relationships between glycosylation and colon cancer progression, we analyzed glycosylation status of β -haptoglobin (β -Hp) obtained from

46 cancer patients, 14 inflammatory bowel disease patients and 38 normal subjects. Aleuria aurantia lectin reactivity with cancer β -Hp was much higher than in the other two study groups. These results were confirmed by lectin blotting and microarray assay using other lectins directed to fucosyl residues. Levels of such glycans were correlated with stage of colon cancer progression. Reactivity with fucosylated glycans was eliminated by treatment with α 1-3/4 fucosidase but not α 1-6 fucosidase, indicating that enhanced lectin reactivity with the fucose moiety of colon cancer β -Hp is due to Fuc α 1-3/4GlcNAc. Moreover, site-specific glycan occupancy was determined by sequential LC/MS analysis. Mass spectrometric analysis showed that fucosylation of β -Hp was higher in colon cancer patients than in other subjects. In particular, fucosylation at Asn 241 of β -Hp in sera of colon cancer patients was clearly higher than in the other groups, and the ratio of fucosylated glycopeptides containing Asn 241 decreased greatly after treatment with α 1-3/4 fucosidase. In conclusion, the level of α 1-3/4 fucosyl epitope at Asn 241 of β -Hp is potentially useful as a novel marker for colon cancer.

Keywords : fucosylation, β -haptoglobin, colon cancer

^{*1} Korea Advanced Institute of Science and Technology

^{*2} Chungnam National University School of Medicine

Zhu, S.^{*1}, Bai, Y.J.^{*1}, Oya, M.^{*1}, Tanaka, K.^{*1}, Komatsu, K.^{*1}, Maruyama, T., Goda, Y., Kawasaki, T.^{*2}, Fujita, M.^{*2}, Shibata, T.^{*3} : **Genetic and chemical diversity of *Eleutherococcus senticosus* and molecular identification of Siberian ginseng by PCR-RFLP analysis based on chloroplast *trnK* intron sequence**

Food Chemistry, **129**, 1844-1850 (2011)

Siberian ginseng (SG), the rhizome and root of *Eleutherococcus senticosus*, has been used as a tonic and anti-fatigue agent in northeastern Asia from ancient time. In recent years, SG has been becoming fairly popular as dietary supplements and health foods worldwide. In order to establish a convenient and sensitive method for authentication, chloroplast *trnK* intron sequences of 6 *Eleutherococcus* species were determined and compared. Genetic polymorphism, representing by 14 types of *trnK* intron sequence, in *E. senticosus* was observed. However, characteristic nucleotide markers stable within this species enabled clear discrimination of it from other congeners. A PCR-RFLP method was further developed, which was demonstrated to be efficient for authentication of crude drugs as well as health foods. Quantitative evaluation of three main bioactive constituents indicated chemical diversity

in *E. senticosus* collected from northeast China and the results suggested good producing areas of SG. The chemical data clearly revealed that *E. sessiliflorus* was unsuitable to be used as SG.

Keywords: *Eleutherococcus senticosus*, *trnK* intron sequence, PCR-RFLP

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*² (株)ウチダ和漢薬

*³ (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

小金澤 望*, 鎌倉浩之, 最所和宏, 合田幸広, 武口裕*, 水嶋好清*, 三薨 雄*: 平成22年度無承認無許可医薬品の買上げ検査結果について

札幌市衛研年報, **38**, 42-47(2011)

平成22年度に実施された札幌市保健所の健康食品買上げ検査において, 市内において販売されている強壯系健康食品11検体の分析依頼をうけ, 強壯系医薬品成分9種類の同時分析を実施した。分析はフォトダイオードアレイ検出器付きHPLC(HPLC-PDA), 定性的確認はLC-MS/MSにて実施した。

この結果, 買上げ品のうち1検体から医薬品成分ヒドロキシホモシルデナフィル, アミノタダラフィル, クロプレタダラフィルが検出された。

Keywords: 無承認無許可医薬品, 強壯系健康食品, 買上げ検査

* 札幌市衛生研究所

Kumeta, Y., Ito, M.*: **Genomic organization of δ -guaiene synthase genes in *Aquilaria crassna* and its possible use for the identification of *Aquilaria* species**

J. Nat. Med., **65**, 508-513 (2011)

The resinous portions of *Aquilaria* plants, called agarwood, have been used as medicines and incenses. Agarwood contains a great variety of sesquiterpenes, and a study using cultured cells of *Aquilaria crassna* showed that the production of sesquiterpenes (α -guaiene, α -humulene, and δ -guaiene) was induced by treatment with methyl jasmonate, which led to the cloning of δ -guaiene synthases. In the present study, analyses of genomic organization and Southern blotting of δ -guaiene synthase in *A. crassna* were performed in order to examine the genomic background of δ -guaiene synthases in *Aquilaria* plants. Genomic cloning and sequencing revealed five types of sequence in putative δ -guaiene synthases sharing more than 96% identity in exon regions, and that these enzymes belonged to the class III TPS subfamily with seven exons and

six introns. Furthermore, Southern blotting revealed that at least five copies of δ -guaiene synthase existed in *A. crassna*. The hybridization of digested DNA of *A. crassna* and *A. sinensis* with probes made with a δ -guaiene synthase cDNA fragment resulted in different banding patterns for these two species. It may be possible to identify *Aquilaria* species by restriction fragment length polymorphism analyses with δ -guaiene synthase cDNA probes.

Keywords: *Aquilaria*, δ -guaiene synthase, species identification

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

桑田幸恵, 丸山卓郎, 若菜大悟, 鎌倉浩之, 合田幸広: シャタバリ製品の基原種鑑別法の開発と同法を利用した日本市場品の実態調査

日本食品化学学会誌, **18**(3), 163-167(2011)

Shatavari is a famous Ayurveda materia medica used as a tonic for woman, and its health food products have been distributed in Japan. The botanical origin of shatavari is specified as the tuberous root of *Asparagus racemosus* in the Ayurvedic Pharmacopoeia of India. However, several reports have pointed out that *Stemona* plants were sold as shatavari sometimes in markets in Southeast Asia and China because the shape of the tuberous root of *A. racemosus* was very similar to that of *Stemona* plants. Since most *Stemona* plants are rich in alkaloids, the contamination of the plant source species in shatavari products may cause various physical disorders to consumers. In the course of our study for the safety evaluations of health foods made from medicinal plants, we investigated the botanical origin of shatavari products obtained in Japanese markets on the basis of DNA sequence analysis. As a result, botanical origin of all products was revealed to be *Asparagus*. In order to confirm whether these products contained *Stemona* or not, ARMS-PCR method using *Stemona*-specific primers was performed. The application data indicated that none of the examined products contained *Stemona* plants at a concentration of >1%. ARMS-PCR method shown here is expected to be useful for quality control of shatavari products to check contamination of source plants.

Keywords: *Asparagus racemosus*, *Stemona* plants, DNA analysis

Kakigi, Y.*, Hakamatsuka, T., Goda, Y., Icho, T.*, Mochizuki, N.*: **Investigation of biologically active components in Ginkgo leaf products on the Japanese**

market

Biosci. Biotechnol. Biochem., **75**(4), 777-779 (2011)

As part of a research program to evaluate the quality of Ginkgo leaf products, an analytical method involving hydrolytic reaction and UPLC-UV measurement was developed to examine the flavonol composition, with reference to the German pharmacopoeia. The analytical method developed was then used to investigate the flavonol composition in Ginkgo leaf products available on the Japanese market. The results suggested that some health food products contained approximately equivalent amounts of flavonols to medical products, while some other products contained fairly low amounts of flavonols. Finally, we examined the correlation of the amount of flavonols with terpene lactones in products, quoting our previous report.

Keywords: *Ginkgo biloba*, flavonol glycoside, UPLC-UV

* Research Laboratories for Food Safety Chemistry, Asahi Breweries Ltd.

El-Halawany, A.M.^{*1,2}, El Dine, R.S.^{*1,2}, Chung, M.H., Nishihara, T.^{*3} and Hattori, M.^{*2}: **Screening for estrogenic and antiestrogenic activities of plants growing in Egypt and Thailand**

Pharmacognosy Research, **3**(2), 107-113 (2011)

Background: There is a growing demand for the discovery of new phytoestrogens to be used as a safe and effective hormonal replacement therapy. Materials and Methods: The methanol extracts of 40 plants from the Egyptian and Thailand folk medicines were screened for their estrogen agonist and antagonist activities. The estrogenic and antiestrogenic effects of the tested extracts were carried out using the yeast two-hybrid assay system expressing ER α and ER β . In addition, all the extracts were subjected to a naringinase treatment and retested for their estrogenic activity. Results: The methanol extracts of *Derris reticulata* and *Dracaena lourieri* showed the most potent estrogenic activity on both estrogen-receptor subtypes, while, the methanol extracts of *Butea monosperma*, *Erythrina fusca*, and *Dalbergia candenatensis* revealed significant estrogenic activity on ER β only. *Nigella sativa*, *Sophora japonica*, *Artabotrys harmandii*, and *Clitorea hanceana* showed estrogenic effect only after naringinase treatment. The most potent antiestrogenic effect was revealed by *Aframomum melegueta*, *Dalbergia candenatensis*, *Dracena loureiri*, and *Mansonia gagei*.

Keywords: estrogenic activity, leguminosae, yeast two-hybrid assay

^{*1} Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Cairo University

^{*2} Division of Metabolic Engineering, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hyogo University of Health Sciences

Tokumoto, H., Shimomura, H., Iida, O.^{*}, Hakamatsuka, T., Goda, Y.: **Morphological discrimination of powdered senna stem and powdered senna leaf rachis**

Jpn. J. Pharmacog., **65**(2), 114-128 (2011)

As per the Pharmaceutical Affairs Law in Japan, leaflets, leaf rachises, leaf stalks (petioles), and fruits of senna (Alexandrian senna: *Cassia acutifolia* Delile or Tinnevely senna: *C. angustifolia* Vahl) have been designated as raw materials for exclusive use in pharmaceuticals. In contrast, the stems of senna have been regarded as non-pharmaceuticals, unless their products have shown any “medical effects” or “dosage and administration”; this is attributable to the fact that the content of sennosides — the active constituents of crude drugs — is lower in stems than in the other parts mentioned above. Therefore, the stems of senna are used in health foods. However, health foods are sometimes found to contain sennosides in medicinal quantities; this is thought to be due to the illegal use of leaf rachises rather than stems. Inspectors can find leaf rachises when health foods consist of nonpowdered plant tissues, such as tea bags. However, when the product contains the plant in the powder form, it is extremely difficult to distinguish the types of plant tissues therein. To overcome this problem, we developed a method of distinguishing powdered senna leaf rachises from powdered senna stems by using microscopy. Our key findings are as follows. Epidermal cells in the stomata distributional region are distinct in shape in the case of rachises and stems: the former cells are elliptical, while the latter are polygonal. In addition, the relative length of the longitudinal axis of the epidermal cells differs in these 2 parts of the plant: the epidermal cells from the leaf rachis are longer than the adjacent stomatal cells, whereas the epidermal cells from the stem are usually shorter than the adjacent stomatal cells. These morphological characteristics were observed both in slices and in powdered samples of the plant, and were common to both Alexandrian and Tinnevely senna. When we tested powdered samples containing a mixture of leaf rachises (5%) and stems (95%), we could identify the leaf rachises. Since the microscopic method does not warrant any expensive

equipment, we believe it could be very useful for on-site inspection.

Keywords: senna, *Cassia acutifolia*, *Cassia angustifolia*

* (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Hosoe, J., Sugimoto, N., Suematsu, T.^{*1}, Yamada, Y.^{*2}, Hayakawa, M.^{*2}, Katsuhara, T.^{*3}, Nishimura, H.^{*3}, Goda, Y.: **Validation studies of qNMR for chemical reagents used as reference standards for quantitative analyses of crude drugs in the Japanese Pharmacopoeia**

Pharm. and Med. Dev. Regulatory Sci., **43**(2), 182-193 (2012)

Quantitative NMR (qNMR) qualifies as an absolute quantification method and is theoretically able to determine the purity of any compounds with SI-traceability. Therefore, we are trying to introduce the qNMR to the Japanese Pharmacopoeia for the specification of reagents using marker compounds of quantitative analyses of crude drugs. In this study, we performed validation studies of qNMR by using two chemical reagents (magnolol: Mw 266.34; and geniposide: Mw 388.37) in 5 independent laboratories. The weighed amount of each sample was 5 mg ± 10% and each participant prepared 3 sample solutions and the absolute purity of each sample was measured with qNMR by 3 times. The total average (the average of the participant average) ± SD of absolute quantification results on magnolol and geniposide were 98.97±0.19% and 96.09±0.28%, respectively. These data suggested that the variability in each NMR measurement (the average of all the SD of each sample average) and each sample liquid preparation (the average of all the SD of each participant average) were about 0.08% and 0.07% (magnolol), and 0.17% and 0.14% (geniposide), respectively. These data indicate that the purity of these compounds can be determined by qNMR with an accuracy of two significant digits when the molecular weight of target reagent is around 300 with a weighed amount of about 10 mg.

Keywords: quantitative NMR, validation study, the Japanese Pharmacopoeia

^{*1} JEOL Ltd.

^{*2} Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

^{*3} TSUMURA & CO.

松本輝樹^{*1}, 安食菜穂子, 有福和紀^{*2}, 川原信夫, 合田幸広: **雪茶製品の¹H NMRメタボローム解析**
日本食品化学学会誌, **18**(1), 43-47(2011)

As a part of development of profiling analysis for raw material in the health foods, sixteen kinds of Setsucha products purchased from the Japanese market were performed principal component analysis (PCA) based on the bucket integration of ¹H NMR spectra. The results of metabolome analysis by PCA in ¹H NMR spectrum showed a characteristic signal at δ 3.66 due to a sterol derivative. This signal was indicated to be existence of a reference compound to distinguish among Setsucha products. These data was different from the profiling results by HPLC analysis with UV detection and taste-sensing system. However, by limiting analysis range of ¹H NMR spectrum into three regions observed in three reference compounds identified by HPLC analysis, the metabolome analysis by PCA confirmed a similar classification result to HPLC profiling.

Keywords: Setsucha, NMR, metabolomics

^{*1} (独) 国立健康・栄養研究所

^{*2} 日本電子(株)

堂井美里^{*1,2}, 安食菜穂子^{*1,3}, 伊奈小百合^{*1}, 吉光見稚代^{*1,2}, 川原信夫, 合田幸広, 垣内信子^{*4}, 御影雅幸^{*1}: **漢方薬抽出自動包装機を用いた湯液品質の経時変化(1) 一 大黃甘草湯について**

Jpn. J. Pharmacog., **65**(2), 103-107 (2011)

In recent years, decocting machines have come into practical use. These machines can provide one month's packages of decoction at one operation, thus, patients can have their Kampo formula decocted by pharmacist with stable quality. However, it is necessary to clarify the change in quality of decoctions by long storage. Therefore in this report, we preserved Daiokanzoto produced by a decocting machine at 4, 25 or 40°C and elucidated suitable preservation condition and quality assurance period on the basis of color, taste, and principal compound contents. The color of Daiokanzoto was maintained for 1 week at 4°C, 2 weeks at 40°C and 2 months at 25°C. However, the color of decoction changed after preserving for 2 months at 25°C, hence we consider 1 month is a reasonable period for preservation in terms of color. Senoside A content after stored for 6 months at 4°C and 2 months at 25°C, glycyrrhizin content, and taste hardly showed any change. Thereby we concluded the packed decoction of Daiokanzoto produced by a decocting machine maintained the color, taste, and principal compound contents for a month at 25°C, i.e., room temperature.

Keywords: Daiokanzoto, decocting machine

^{*1} 金沢大学大学院自然科学研究科

^{*2} (株)ウチダ和漢薬

^{*3} (株)インテリジェントセンサーテクノロジー

^{*4} 九州保健福祉大学薬学部

Anjiki, N.^{*1,2}, Hosoe, J., Fuchino, H.^{*3}, Kiuchi, F.^{*4}, Sekita, S.^{*5}, Ikezaki, H.^{*1}, Mikage, M.^{*2}, Kawahara, N., Goda, Y.: **Evaluation of the taste of crude drug and Kampo formula by a taste-sensing system (4): taste of Processed Aconite Root**

J. Nat. Med., **65**, 293-300 (2011)

It is difficult to describe the taste of Processed Aconite Root (PAR) because PAR contains toxic compounds and tasting of PAR poses some risk to the examiner. Therefore, there is no description of the taste of PAR in the latest Japanese Pharmacopoeia, although the taste of crude drugs has been regulated as a criterion for judgment. In this study, we revealed the objective taste of PAR by using a taste-sensing system. The PAR samples examined were classified into four types by how the samples were processed, PAR1: processed by autoclaving, PAR2-a: processed by autoclaving after rinsing in the salt (sodium chloride) solution, PAR2-h: processed by heating after rinsing in calcium chloride solution, PAR3: processed by treating with hydrated lime after rinsing in the salt (sodium chloride) solution. The most characteristic taste factor of PAR is an aftertaste of cationic bitterness and this was detected in all PAR sample solutions, even at the concentration of 0.1 mg/mL. In addition, anionic bitterness and saltiness were also detected in all of the PAR sample solutions at 1 mg/mL. Furthermore, umami was detected in the PAR1, PAR2-a and PAR3 sample solutions at 1 mg/mL. Detailing the analyses of the above four taste factors on the four types of PAR samples, we found the each type of PAR has their own characteristic taste pattern. On the basis of the results, we proposed a method for discriminating one PAR type from another by using the system.

Keywords: processed aconite root, taste evaluation, discrimination method

^{*1} Intelligent Sensor Technology, Inc.

^{*2} Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

^{*3} Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

^{*4} Faculty of Pharmacy, Keio University

^{*5} Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus, Tokushima Bunri University

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Matsumoto, N.^{*}, Huang, Z.L.^{*}, Goda, Y., Urade, Y.^{*}: **Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats** *Forensic Sci. Int.*, **215**, 179-183 (2012)

Several synthetic cannabinoids have recently been distributed as psychoactive adulterants in many herbal products on the illegal drug market around the world. However, there is little information on pharmacology and toxicology of such compounds. Although Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), a psychoactive cannabinoid of marijuana, was reported to affect electroencephalograms (EEG) of rats, the effects of synthetic cannabinoids are unknown. We examined the pharmacological activities of three synthetic cannabinoids; cannabicyclohexanol (CCH), CP-47,497 and JWH-018; by analyzing EEG power spectra and locomotor activity after intraperitoneal administration to rats and compared them with those of Δ^9 -THC. The three compounds significantly increased the EEG power in the frequency range of 5.0-6.0 Hz for the first 3 h, while Δ^9 -THC decreased the power spectra in the wide range of 7.0-20.0 Hz during the first hour. These results indicate that the effect of the three compounds on EEG is different from that of Δ^9 -THC. Additionally, CCH, CP-47,497 and JWH-018 significantly decreased the locomotor activity for 11.5 h, 11 h and 4.5 h, respectively, after administration which was longer than that of Δ^9 -THC (3.5 h). Furthermore, all three compounds significantly reduced the total amounts of locomotor activity during a 3-h, 6-h and 12-h period after injection, whereas no statistical difference was observed for the Δ^9 -THC injection. Among the three compounds, CCH and CP-47,497 exerted a longer duration of the change in the EEG power spectra and suppression of the locomotor activity than JWH-018.

Keywords: electroencephalogram, synthetic cannabinoids, locomotor activity

^{*} (公財)大阪バイオサイエンス研究所

内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 正田卓司, 福原 潔, 合田幸広: **デザイナードラッグとして検出された合成カンナビノイドの異性体分析について** *薬学雑誌*, **131**(7), 1141-1147(2011)

Recently, many psychotropic herbal products, named such as "Spice", were distributed worldwide via the Internet. In our previous study, several synthetic cannabinoids were identified as adulterants in herbal products being available in Japan due to their expected narcotic effects. Among those, two derivatives of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), which is major psychotropic cannabinoid of marijuana, cannabi-

cyclohexanol (CCH, 3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol) and CP-47,497 (3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol), have been controlled as designated substances (Shitei-Yakubutsu) under the Pharmaceutical Affairs Law since November 2009. CCH was detected together with its trans-form (1-epimer) in many herbal products, and CCH and CP-47,497 have two chiral centers in the structures. However, the pharmaceutical activities of the isomers of CCH have not been reported. This study presents chiral separations of CCH, its trans-form and CP-47,497 in the products using LC-circular dichroism (CD) and LC-MS analyses. The enantiomeric pairs of CCH, its trans-form and CP-47,497 were separated, respectively. Subsequently, the analyses of the herbal products showed that CCH and its trans-form existed as mixtures of enantiomers and the relative ratios of CCH and the trans-form enantiomers ranged from 42/58% to 53/47% and from 33/67% to 52/48%, respectively.

Keywords: synthetic cannabinoids, chiral separation, LC-MS

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for cannabinoid CB1 and CB2 receptors** *Chem. Pharm. Bull.*, **59**(9), 1203-1205 (2011)

A new cannabimimetic phenylacetylindole (cannabipiperidiethanone, 1) has been found as an adulterant in a herbal product which contains two other known synthetic cannabinoids, JWH-122 and JWH-081, and which is distributed illegally in Japan. The identification was based on analyses using GC-MS, LC-MS, high-resolution MS and NMR. Accurate mass spectrum measurement showed the protonated molecular ion peak of 1 at m/z 377.2233 $[M+H]^+$ and the molecular formula of 1 was $C_{24}H_{29}N_2O_2$. Both mass and NMR spectrometric data revealed that 1 was 2-(2-methoxyphenyl)-1-[1-[(1-methylpiperidin-2-yl) methyl]-1*H*-indol-3-yl]ethanone. Compound 1 has a mixed structure of known cannabimimetic compounds: JWH-250 and AM-2233. Namely, the moiety of phenylacetyl indole and *N*-methylpiperidin-2-yl-methyl correspond to the structure of JWH-250 and AM-2233, respectively. However, no synthetic, chemical or biological information about 1 has been reported. A binding assay of compound 1 to cannabinoid receptors revealed that 1 has affinity for the CB1 and CB2 (IC_{50} = 591 nM and 968 nM, respectively) receptors, and shows 2.3- and 9.4-fold lower affinities than those of JWH-250. This is the first report to identify cannabimimetic compound (1) as a

designer drug and to show its binding affinity to cannabinoid receptors.

Keywords: synthetic cannabinoid, 2-(2-methoxyphenyl)-1-[1-[(1-methylpiperidin-2-yl) methyl]-1*H*-indol-3-yl]ethanone, designer drug

Okamoto, N.^{*1}, Yamaguchi, K.^{*1}, Mizohata, E.^{*1}, Tokuoka, K.^{*1}, Uchiyama, N., Sugiyama, S.^{*1}, Matsumura, H.^{*1}, Inaka, K.^{*2}, Urade, Y.^{*3}, Inoue, T.^{*1}: **Structural insight into the stereoselective production of PGF2 α by old yellow enzyme from *Trypanosoma cruzi***

J. Biochem., **150**(5), 563-568 (2011)

Old yellow enzyme (OYE) is an NADPH oxidoreductase capable of reducing a variety of compounds. It contains flavin mononucleotide (FMN) as a prosthetic group. A ternary complex structure of OYE from *Trypanosoma cruzi* (TcOYE) with FMN and one of the substrates, p-hydroxybenzaldehyde, shows a striking movement around the active site upon binding of the substrate. From a structural comparison of other OYE complexed with 12-oxophytodienoate, we have constructed a complex structure with another substrate, prostaglandin H₂ (PGH₂), to provide a proposed stereoselective reaction mechanism for the reduction of PGH₂ to prostaglandin F_{2 α} by TcOYE.

Keywords: old yellow enzyme, prostaglandin synthase, X-ray structure

^{*1} 大阪大学大学院工学研究科

^{*2} (株)丸和栄養食品

^{*3} (公財)大阪バイオサイエンス研究所

Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: **Simple and rapid screening for methamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and their metabolites in urine using DART (Direct Analysis in Real Time)-TOFMS**

Yakugaku Zasshi, **131**(5), 827-833 (2011)

An ionization technique, direct analysis in real time (DART) has recently been developed for the ambient ionization of a variety samples. The DART coupled with time-of-flight mass spectrometry (TOFMS) would be useful as a simple and rapid screening for the targeted compounds in various samples, because it provides the molecular information of these compounds without time-consuming extraction. In this study, we investigated rapid screening methods of illicit drugs and their metabolites, such as methamphetamine (MA), 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), ampheta-

mine (AP) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) in human urine using DART-TOFMS. As serious matrix effects caused by urea in urine samples and ionizations of the targeted compounds were greatly suppressed in the DART-TOFMS analyses, simple pretreatment methods to remove the urea from the samples were investigated. When a pipette tip-type solid-phase extraction with a dichloromethane and isopropanol mixed solution as an eluent was used for the pretreatment, the limits of detection (LODs) of 4 compounds added to control urine samples were 0.25 µg/ml. On the other hand, the LODs of these compounds were 0.5 µg/ml by a liquid-liquid extraction using a dichloromethane and hexane mixed solution. In both extractions, the recoveries of 4 compounds from urine samples were over 70% and these extraction methods showed good linearity in the range of 0.5-5 µg/ml by GC-MS analyses. In conclusion, our proposed method using DART-TOFMS could simultaneously detect MA, MDMA and their metabolites in urine at 0.5 µg/ml without time-consuming pretreatment steps. Therefore it would be useful for screening drugs in urine with the molecular information.

Keywords: direct analysis in real time, urine, time-of-flight mass spectrometry

Wada, M.^{*}, Yamahara, K.^{*}, Ikeda, R.^{*}, Kikura-Hanajiri, R., Kuroda, N.^{*}, Nakashima, K.^{*}: **Simultaneous determination of N-benzylpiperazine and 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine in rat plasma by HPLC-fluorescence detection and its application to monitoring of these drugs**

Biomed. Chromatogr., **26**, 21-25 (2012)

An HPLC-fluorescence detection method for simultaneous determination of N-benzylpiperazine (BZP) and 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) labeled with 4-(4,5-diphenyl-1 H-imidazol-2-yl)benzoyl chloride (DIB-Cl) was described. DIB-BZP and -TFMPP were well separated within 13 min without interference of peaks from plasma components. The lower detection limits of BZP and TFMPP at a signal-to-noise ratio of 3 were 0.9 and 4.6 ng/mL, respectively. Precisions of the proposed method for intra- and inter-day assays were less than 4.8 and 9.1% as %RSD (n = 5). Furthermore, the method could be successfully applied to monitor both compounds in plasma after their sole or co-administration to rats (each dose, 2 mg/kg). Clearance of TFMPP was significantly different under the conditions (P = 0.047).

Keywords: benzylpiperazine (BZP), 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP), HPLC-fluorescence detection

^{*}長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Uchida, Y.^{*1}, Hasegawa, J.^{*1}, Chinnapen, D.^{*2}, Inoue, T., Okazaki, S.^{*3}, Kato, R.^{*3}, Wakatsuki, S.^{*3}, Misaki, R.^{*1}, Koike, M.^{*4}, Uchiyama, Y.^{*4}, Iemura, S.^{*5}, Natsume, T.^{*5}, Kuwahara, R.^{*6}, Nakagawa, T.^{*7}, Nishikawa, K.^{*8}, Mukai, K.^{*1}, Miyoshi, E.^{*6}, Taniguchi, N.^{*9}, Sheff, D.^{*10}, Lencer, W.^{*2}, Taguchi, T.^{*1} and Arai, H.^{*1}: **Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **108**, 15846-15851 (2011)

Phosphatidylserine (PS) is a relatively minor constituent of biological membranes. Despite its low abundance, PS in the plasma membrane (PM) plays key roles in various phenomena such as the coagulation cascade, clearance of apoptotic cells, and recruitment of signaling molecules. PS also localizes in endocytic organelles, but how this relates to its cellular functions remains unknown. Here we report that PS is essential for retrograde membrane traffic at recycling endosomes (REs). PS was most concentrated in REs among intracellular organelles, and evectin-2 (evt-2), a protein of previously unknown function, was targeted to REs by the binding of its pleckstrin homology (PH) domain to PS. X-ray analysis supported the specificity of the binding of PS to the PH domain. Depletion of evt-2 or masking of intracellular PS suppressed membrane traffic from REs to the Golgi. These findings uncover the molecular basis that controls the RE-to-Golgi transport and identify a unique PH domain that specifically recognizes PS but not polyphosphoinositides.

Keywords: phosphatidylserine, recycling endosomes, evectin-2, retrograde membrane traffic

^{*1} 東京大学大学院薬学系研究科

^{*2} Harvard Medical School, America

^{*3} 大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構

^{*4} 順天堂大学院医学研究科

^{*5} (独)産業技術総合研究所

^{*6} 大阪大学大学院医学系研究科

^{*7} 大阪医科大学

^{*8} 同志社大学生命医科学部

^{*9} (独)理化学研究所

^{*10} University of Iowa, America

Imae, R.^{*1}, Inoue, T., Nakasaki, Y.^{*1}, Uchida, Y.^{*1}, Ohba, Y.^{*1}, Kono, N.^{*1}, Nakanishi, H.^{*2}, Sasaki, T.^{*2}, Mitani, S.^{*3} and Arai, H.^{*1}: **LYCAT, a homologue of *C. elegans* *acl-8*, *acl-9* and *acl-10*, determines the fatty acid composition**

of phosphatidylinositol in mice

J. Lipid Res., **53**, 335-347 (2012)

Mammalian phosphatidylinositol (PI) has a unique fatty acid composition in that 1-stearoyl-2-arachidonoyl species is predominant. This fatty acid composition is formed through fatty acid remodeling by sequential deacylation and reacylation. We recently identified three *Caenorhabditis elegans* acyltransferases (ACL-8, ACL-9, and ACL-10) that incorporate stearic acid into the sn-1 position of PI. Mammalian LYCAT, which is the closest homolog of ACL-8, ACL-9, and ACL-10, was originally identified as a lysocardiolipin acyltransferase by an in vitro assay and was subsequently reported to possess acyltransferase activity toward various anionic lysophospholipids. However, the in vivo role of mammalian LYCAT in phospholipid fatty acid metabolism has not been well elucidated. In this study, we generated LYCAT-deficient mice and demonstrated that LYCAT determined the fatty acid composition of PI in vivo. LYCAT-deficient mice were outwardly healthy and fertile. In the mice, stearoyl-CoA acyltransferase activity toward the sn-1 position of PI was reduced, and the fatty acid composition of PI, but not those of other major phospholipids, was altered. Furthermore, expression of mouse LYCAT rescued the phenotype of *C. elegans* *acl-8 acl-9 acl-10* triple mutants. Our data indicate that LYCAT is a determinant of PI molecular species and its function is conserved in *C. elegans* and mammals.

Keywords: phosphatidylinositol, acyltransferase

*1 東京大学大学院薬学系研究科

*2 秋田大学大学院医学系研究科

*3 東京女子医科大学医学部

Sakamoto, T.^{*1}, Inoue, T., Otomo, Y.^{*1}, Yokomori, N.^{*1}, Ohno, M.^{*1}, Sasaki, T.^{*1}, Arai, H.^{*2} and Nakagawa, Y.^{*1}:
Deficiency of cardiolipin synthase causes abnormal mitochondrial function and morphology in germ cells of *Caenorhabditis elegans*

J. Biol. Chem., **287**, 4590-4601 (2012)

Cardiolipin (CL) is a major membrane phospholipid specifically localized in mitochondria. At the cellular level, CL has been shown to have a role in mitochondrial energy production, mitochondrial membrane dynamics, and the triggering of apoptosis. However, the in vivo role of CL in multicellular organisms is largely unknown. In this study, by analyzing deletion mutants of a CL synthase gene (*crls-1*) in *Caenorhabditis elegans*, we demonstrated that CL depletion selectively caused abnormal mitochondrial function and

morphology in germ cells but not in somatic cell types such as muscle cells. *crls-1* mutants reached adulthood but were sterile with reduced germ cell proliferation and impaired oogenesis. In the gonad of *crls-1* mutants, mitochondrial membrane potential was significantly decreased, and the structure of the mitochondrial cristae was disrupted. Contrary to the abnormalities in the gonad, somatic tissues in *crls-1* mutants appeared normal with respect to cell proliferation, mitochondrial function, and mitochondrial morphology. Increased susceptibility to CL depletion in germ cells was also observed in mutants of phosphatidylglycerophosphate synthase, an enzyme responsible for producing phosphatidylglycerol, a precursor phospholipid of CL. We propose that the contribution of CL to mitochondrial function and morphology is different among the cell types in *C. elegans*.

Keywords: Cardiolipin, mitochondria, *C. elegans*

*1 北里大学大学院薬学研究科

*2 東京大学大学院薬学研究科

Saitoh, Y.^{*1}, Katane, M.^{*1}, Kawata, T.^{*1}, Maeda, K.^{*1}, Sekine, M.^{*1}, Furuchi, T.^{*1}, Kobuna, H.^{*2}, Sakamoto, T.^{*1}, Inoue, T., Arai, H.^{*2}, Nakagawa, Y.^{*1} and Homma, H.^{*1}:
Spatiotemporal localization of D-amino acid oxidase and D-aspartate oxidases during the development in *Caenorhabditis elegans*

Mol. Cell. Biol., **32**, 1967-1983 (2012)

Recent investigations have shown that a variety of D-amino acids are present in living organisms and that they possibly play important roles in physiological functions in the body. D-Amino acid oxidase (DAO) and D-aspartate oxidase (DDO) are degradative enzymes stereospecific for D-amino acids. They have been identified in various organisms, including mammals and nematode *Caenorhabditis elegans*, although the significance of these enzymes and the relevant functions of D-amino acids remain to be elucidated. In this study, we investigated the spatiotemporal localization of *C. elegans* DAO and DDOs (DDO-1, DDO-2 and DDO-3) and measured the levels of several D- and L-amino acids in wild-type *C. elegans* and four mutants in which each gene for the DAO and DDOs has been partially deleted and thereby inactivated. Furthermore, several phenotypes of these mutant strains were characterized. The results reported in this study indicate that *C. elegans* DAO and DDOs are involved in egg-laying events and the early development of *C. elegans*. In particular, DDOs appear to play important roles in the development and maturation of germ cells. This work provides

novel and useful insights into the physiological functions of these enzymes and D-amino acids in multicellular organisms.

Keywords: D-amino acid, D-Amino acid oxidase, *C. elegans*

*1 北里大学大学院薬学研究科

*2 東京大学大学院薬学研究科

佐藤陽治, 黒田拓也: ヒト多能性幹細胞を使った再生医療・細胞治療における造腫瘍性試験の現状

医学のあゆみ, **239**, 1460-1465 (2011)

ヒト胚性幹細胞(ES細胞)やヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)などの, いわゆるヒト多能性幹細胞を原材料として細胞・組織加工製品を製造し, 再生医療・細胞治療へ応用しようとする試みが, 現在, 国内外で非常に活発に進んでいる. ヒト多能性幹細胞は動物体内に移植された際に腫瘍を形成する能力, いわゆる「造腫瘍性」を元来の特性として保持しており, ヒト多能性幹細胞を原材料とした医薬品・医療機器においては, 未分化細胞の混入・残留による異所性組織形成や腫瘍形成・がん化を防止すること, すなわち最終製品の造腫瘍性の評価と管理が重要な課題となる. しかしながら, 患者に投与する動物又はヒト由来の生細胞を対象にした造腫瘍性試験のガイドラインは今のところ存在しない. 本稿ではヒト多能性幹細胞加工製品の開発が精力的に進む中で, その造腫瘍性の評価法の現状と課題について概説する.

Keywords: 細胞・組織加工製品, ヒト多能性幹細胞, 造腫瘍性

Nishioka, K.^{*1}, Nishida, M.^{*1}, Ariyoshi, M.^{*1}, Jian, Z.^{*3}, Saiki, S.^{*1}, Hirano, M.^{*2}, Nakaya, M.^{*1}, Sato, Y., Kita, S.^{*3}, Iwamoto, T.^{*3}, Hirano, K.^{*2}, Inoue, R.^{*3}, Kurose, H.^{*1}: **Cilostazol suppresses angiotensin II-induced vasoconstriction via protein kinase A-mediated phosphorylation of TRPC6 channel**

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **31**, 2278-2286 (2011)

Objective—The goal of this study was to determine whether inhibition of transient receptor potential canonical (TRPC) channels underlies attenuation of angiotensin II (Ang II)–induced vasoconstriction by phosphodiesterase (PDE) 3 inhibition.

Methods and Results — Pretreatment of rat thoracic aorta with cilostazol, a selective PDE3 inhibitor, suppressed vasoconstriction induced by Ang II but not that induced by KCl. The Ang II–induced contraction was largely dependent on Ca²⁺ influx via receptor-operated cation channels. Cilostazol specifically suppressed diacylglycerol-activated TRPC channels (TRPC3/TRPC6/TRPC7) through protein

kinase A (PKA)–dependent phosphorylation of TRPC channels in HEK293 cells. In contrast, we found that phosphorylation of TRPC6 at Thr69 was essential for the suppression of Ang II–induced Ca²⁺ influx by PDE3 inhibition in rat aortic smooth muscle cells (RAoSMCs). Cilostazol specifically induced phosphorylation of endogenous TRPC6 at Thr69. The endogenous TRPC6, but not TRPC3, formed a ternary complex with PDE3 and PKA in RAoSMCs, suggesting the specificity of TRPC6 phosphorylation by PDE3 inhibition. Furthermore, inhibition of PDE3 suppressed the Ang II–induced contraction of reconstituted ring with RAoSMCs, which were abolished by the expression of a phosphorylation-deficient mutant of TRPC6.

Conclusion—PKA-mediated phosphorylation of TRPC6 at Thr69 is essential for the vasorelaxant effects of PDE3 inhibition against the vasoconstrictive actions of Ang II.

Keywords: angiotensin II, phosphodiesterase, transient receptor potential canonical

*1 九州大学大学院薬学研究科

*2 九州大学大学院医学研究科

*3 福岡大学大学院医学部

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: **ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント**
再生医療, **10**, 206-210(2011)

平成21年度に, ヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針, いわゆる「ヒト自己親指針」をベースとして, ①ヒト(自己)体性幹細胞及び②ヒト(自己)iPS細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成した. また「ヒト同種親指針」をベースとして, ③ヒト(同種)体性幹細胞, ④ヒトES細胞及び⑤ヒト(同種)iPS細胞に関するそれぞれの指針案(中間報告)を作成した. これら5つの指針案については, さらにさまざまな観点からの論議を経て最終案とされるべきものであったが, いち早く広く関係者に公開し, ことの推移を周知のものとするとともに, コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え, 日本再生医療学会の学会誌に5件の論文として公表した(再生医療, 9(1), 116-180(2010)3-7).

平成22年度は, 海外の動向, 学問・技術の進歩, 幹細胞由来製品の実用化に関する議論の深まり, 再生医療枠組み検討会でのとくに審査のあり方に関する討論結果などを踏まえて, 中間案を精査し, 最終案とすることを目指した研究を行った.

Keywords : ヒト幹細胞, 品質, 安全性

- ^{*1} 近畿大学薬学総合研究所
^{*2} 京都大学iPS細胞研究所
^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部
^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門
^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門
^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ー総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてー再生医療, **10**, 211-218(2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. 本稿ではそのうちヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関連の深い事項, 特に総則, 並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる.

Keywords : ヒト体性幹細胞, 品質, 安全性

- ^{*1} 近畿大学薬学総合研究所
^{*2} 京都大学iPS細胞研究所
^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部
^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門
^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門
^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ー総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてー再生医療, **10**, 219-226(2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. 本稿ではそのうちヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関連の深い事項, 特に総則, 並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる.

Keywords : ヒト体性幹細胞, 品質, 安全性

- ^{*1} 近畿大学薬学総合研究所

- ^{*2} 京都大学iPS細胞研究所
^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部
^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門
^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門
^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ー総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてー再生医療, **10**, 227-237(2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. 本稿ではそのうちヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関連の深い事項, 特に総則, 並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる.

Keywords : ヒトiPS細胞, 品質, 安全性

- ^{*1} 近畿大学薬学総合研究所
^{*2} 京都大学iPS細胞研究所
^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部
^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門
^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門
^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ー総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてー再生医療, **10**, 238-248(2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. 本稿ではそのうちヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関連の深い事項, 特に総則, 並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる.

Keywords : ヒトiPS細胞, 品質, 安全性

- ^{*1} 近畿大学薬学総合研究所
^{*2} 京都大学iPS細胞研究所
^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部
^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

*5 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

*6 (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

*7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: **ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ー総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてー**

再生医療, 10, 249-260 (2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関連の深い事項, 特に総則, 並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる.

Keywords: ヒトES細胞, 品質, 安全性

*1 近畿大学薬学総合研究所

*2 京都大学iPS細胞研究所

*3 (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

*4 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

*5 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

*6 (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

*7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: **ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ーヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の最終製品の品質管理ー**

再生医療, 10, 261-266 (2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. 「製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程」に関しては, 体性幹細胞, iPS細胞, ES細胞のいずれを原材料にするか, あるいは自己由来か, 同種由来か, などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え, その内容を本シリーズの第2報から第6報にかけて報告してきた. しかし, 最終製品の品質管理のあり方や安定性評価については, 由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くと云うよりもむしろ, 個々の製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えることがより重要である. 言い換えれば, 由来する細胞に関してはそれぞれに適切に考慮に入れるにしても, 由来はともあれ, 実際に患者に投与するのは個々の製品であり, 事後管理していくのも個々の製品レベルであるので, そのことに焦点をあてた対応をすることが肝

要であるということである.

Keywords: ヒト幹細胞, 品質管理, 安定性評価

*1 近畿大学薬学総合研究所

*2 京都大学iPS細胞研究所

*3 (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

*4 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

*5 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

*6 (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

*7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

早川堯夫^{*1}, 青井貴之^{*2}, 梅澤明弘^{*3}, 小澤敬也^{*4}, 佐藤陽治, 澤 芳樹^{*5}, 松山晃文^{*6}, 大和雅之^{*7}, 山中伸弥^{*2}: **ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)ーヒト体性幹細胞, iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験についてー**

再生医療, 10, 267-272 (2011)

本研究の経緯については, 本シリーズ第1報において詳細に述べた. 「製造方法のうち原材料及び製造関連物質, 製造工程」に関しては, 体性幹細胞, iPS細胞, ES細胞のいずれを原材料にするか, あるいは自己由来か, 同種由来か, などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え, その内容を本シリーズの第2報から第6報にかけて報告してきた. 一方, 「最終製品の品質管理や安定性評価のあり方」については, 由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くと云うよりもむしろ, 最終製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えることがより重要であると考えて第7報で一括して報告した. 非臨床試験及び臨床試験についても製品レベルで考慮することであるので, 本報で一括して報告する.

Keywords: ヒト幹細胞, 非臨床試験, 臨床試験

*1 近畿大学薬学総合研究所

*2 京都大学iPS細胞研究所

*3 (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

*4 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

*5 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

*6 (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

*7 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Yasuda, S., Hasegawa, T., Hosono, T., Satoh, M.^{*1}, Watanabe, K., Ono, K.^{*2}, Shimizu, S.^{*3}, Hayakawa, T.^{*4}, Yamaguchi, T., Suzuki, K., Sato, Y.: **AW551984: a novel regulator of cardiomyogenesis in pluripotent embryonic cells**

Biochem. J., **437**, 345-355 (2011)

An understanding of the mechanism that regulates the cardiac differentiation of pluripotent stem cells is necessary for the effective generation and expansion of cardiomyocytes as cell therapy products. In the present study, we have identified genes that modulate the cardiac differentiation of pluripotent embryonic cells. We isolated P19CL6 cell sublines that possess distinct properties in cardiomyogenesis and extracted 24 CMR (cardiomyogenesis-related candidate) genes correlated with cardiomyogenesis using a transcriptome analysis. Knockdown of the CMR genes by RNAi (RNA interference) revealed that 18 genes influence spontaneous contraction or transcript levels of cardiac marker genes in EC (embryonal carcinoma) cells. We also performed knockdown of the CMR genes in mouse ES (embryonic stem) cells and induced in vitro cardiac differentiation. Three CMR genes, AW551984, 2810405K02Rik (RIKEN cDNA 2810405K02 gene) and Cd302 (CD302 antigen), modulated the cardiac differentiation of both EC cells and ES cells. Depletion of AW551984 attenuated the expression of the early cardiac transcription factor Nkx2.5 (NK2 transcription factor related locus 5) without affecting transcript levels of pluripotency and early mesoderm marker genes during ES cell differentiation. Activation of Wnt/ β -catenin signalling enhanced the expression of both AW551984 and Nkx2.5 in ES cells during embryoid body formation. Our findings indicate that AW551984 is a novel regulator of cardiomyogenesis from pluripotent embryonic cells, which links Wnt/ β -catenin signalling to Nkx2.5 expression.

Keywords: cardiac differentiation, embryonic stem cell, Wnt signalling

*1 東邦大学薬学部

*2 帝京大学薬学部

*3 昭和大学薬学部

*4 近畿大学薬学総合研究所

Kitajima, N.^{*1}, Watanabe, K.^{*1}, Morimoto, S.^{*2}, Sato, Y., Kiyonaka, S.^{*3}, Hoshijima, M.^{*4}, Ikeda, Y.^{*5}, Nakaya, M.^{*1}, Ide, T.^{*2}, Mori, Y.^{*3}, Kurose, H.^{*1}, Nishida, M.^{*1}: **TRPC3-mediated Ca²⁺ influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts**

Biochem. Biophys. Res. Commun., **409**, 108-113 (2011)

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a myocardial disorder that is characterized by dilation and dysfunction of the left ventricle (LV). Accumulating evidence has implicated

aberrant Ca(2+) signaling and oxidative stress in the progression of DCM, but the molecular details are unknown. In the present study, we report that inhibition of the transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) channels partially prevents LV dilation and dysfunction in muscle LIM protein-deficient (MLP (-/-)) mice, a murine model of DCM. The expression level of TRPC3 and the activity of Ca(2+)/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) were increased in MLP (-/-) mouse hearts. Activity of Rac1, a small GTP-binding protein that participates in NADPH oxidase (Nox) activation, and the production of reactive oxygen species (ROS) were also increased in MLP (-/-) mouse hearts. Treatment with pyrazole-3, a TRPC3 selective inhibitor, strongly suppressed the increased activities of CaMKII and Rac1, as well as ROS production. In contrast, activation of TRPC3 by 1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol (OAG), or by mechanical stretch, induced ROS production in rat neonatal cardiomyocytes. These results suggest that up-regulation of TRPC3 is responsible for the increase in CaMKII activity and the Nox-mediated ROS production in MLP (-/-) mouse cardiomyocytes, and that inhibition of TRPC3 is an effective therapeutic strategy to prevent the progression of DCM.

Keywords: transient receptor potential channel, dilated cardiomyopathy, reactive oxygen species

*1 九州大学大学院薬学研究科

*2 九州大学大学院医学研究科

*3 京都大学大学院工学研究科

*4 カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部

*5 山口大学大学院医学系研究科

Nishida, M.^{*1}, Ogushi, M.^{*1}, Suda, R.^{*1}, Toyotaka, M.^{*1}, Saiki, S.^{*1}, Kitajima, N.^{*1}, Nakaya, M.^{*1}, Kim, K.M.^{*2}, Ide, T.^{*1}, Sato, Y., Inoue, K.^{*1}, Kurose, H.^{*1}: **Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF- κ B**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **108**, 6662-6667 (2011)

Cross-talk between G protein-coupled receptor (GPCR) signaling pathways serves to fine tune cellular responsiveness by neurohumoral factors. Accumulating evidence has implicated nitric oxide (NO)-based signaling downstream of GPCRs, but the molecular details are unknown. Here, we show that adenosine triphosphate (ATP) decreases angiotensin type 1 receptor (AT(1)R) density through NO-mediated S-nitrosylation of nuclear factor κ B (NF- κ B) in rat cardiac fibroblasts. Stimulation of purinergic P2Y(2) receptor

by ATP increased expression of inducible NO synthase (iNOS) through activation of nuclear factor of activated T cells, NFATc1 and NFATc3. The ATP-induced iNOS interacted with p65 subunit of NF- κ B in the cytosol through flavin-binding domain, which was indispensable for the locally generated NO-mediated S-nitrosylation of p65 at Cys38. β -Arrestins anchored the formation of p65/I κ B α / β -arrestins/iNOS quaternary complex. The S-nitrosylated p65 resulted in decreases in NF- κ B transcriptional activity and AT(1)R density. In pressure-overloaded mouse hearts, ATP released from cardiomyocytes led to decrease in AT(1)R density through iNOS-mediated S-nitrosylation of p65. These results show a unique regulatory mechanism of heterologous regulation of GPCRs in which cysteine modification of transcriptional factor rather than protein phosphorylation plays essential roles.

Keywords: angiotensin II, phosphodiesterase, transient receptor potential canonical

*1 九州大学大学院薬学研究科

*2 全南大学校 (Chonnam National University) 薬学部

Luan, Y.^{*1}, Kogi, M.^{*2}, Rajaguru, P.^{*1}, Ren, J., Yamaguchi, T., Suzuki, K. and Suzuki, T.: **Microarray analysis of responsible genes in increased growth rate in the subline of HL60 (HL60RG) cells**

Mutation Res., **731**, 20-26 (2012)

To gain information of the mechanisms involved in growth acceleration in HL60RG, we performed a genome scan using 10K SNP mapping array. Characteristic genomic alterations in HL60RG cells were identified including uniparental disomy (UPD) of chromosome 1, hemizyous deletion in 10p and 11p. However, no such defects were observed in HL60 cells. Changes in gene expression in HL60RG cells were determined using expression arrays. Candidate genes associated with the rapid growth were identified. TNFRSF1B and TNFRSF8, which are adjacently located on chromosome 1 showed opposing changes in gene expression in HL60RG cells — overexpression of TNFRSF8 and repression of TNFRSF1B. Differences in the DNA methylation status in the transcriptional regulatory regions of both genes between HL60 and HL60RG was detected. In conclusion, alterations in chromosome and gene expression in HL60RG may be associated with growth acceleration.

Keywords: HL60, CGH, methylation

*1 中国科学院上海药物研究所

*2 金沢工業大学

Ramadan, A.^{*} and Suzuki, T.: **Detection of genotoxicity of phenolic antioxidants, butylated hydroxyanisole and tert-butylhydroquinone in multiple mouse organs by the alkaline Comet assay**

J. American Science, **8**, 722-727 (2012)

We tested the genotoxicity of two widely used phenolic antioxidants, butylated hydroxyanisole (BHA) and tert-butylhydroquinone (TBHQ) in multiple mouse organs using the alkaline comet assay. The two compounds induced significant increase in DNA migration in a time dependant manner in specific organs. Extensive DNA damage was observed in stomach cells at 24 h post treatment in treatment groups. In addition to stomach, TBHQ treatment induced significant increase in DNA migration in liver and kidney cells. Evidently, bone marrow cells did not show genotoxicity in response to treatment with TBHQ and BHA. Considering these findings, although TBHQ and BHA are generally considered non-genotoxic, the DNA damage observed in this experiment may be related to their indirect action on DNA via ROS mechanism.

Keywords: BHA, TBHQ, comet assay

* Ain-Shams University

Uchida, M.^{*}, Ishii, I.^{*}, Hirata, K.^{*}, Yamamoto, F.^{*}, Tashiro, K.^{*}, Suzuki, T., Nakayama, Y.^{*}, Ariyoshi, N.^{*} and Kitada, M.^{*}: **Degradation of filamin induces contraction of vascular smooth muscle cells in type-I collagen matrix honeycombs**

Cell Physiol Biochem., **27**, 669-680 (2011)

Dedifferentiated rabbit vascular smooth muscle cells (SMCs) exhibit similar features to differentiated SMCs when cultured in three-dimensional matrices of type-I collagen called “honeycombs,” but the mechanism is unknown. The role of filamin, an actin-binding protein that links actin filaments in SMCs, was investigated. Full-length filamin was expressed in subconfluent SMCs cultured on plates; however, degradation of filamin, which might be regulated by calpain, was observed in confluent SMCs cultured on plates and in honeycombs. Filamin was detected in the cytoplasm in SMCs cultured in honeycombs, and degraded filamin was mainly detected in the cytoplasmic fraction of these cells. Degradation of filamin in SMCs cultured in honeycombs induces structural weakness of β -non-muscle actin filaments, thereby permitting SMCs in honeycombs to achieve contractility.

Keywords: smooth muscle cells, filamin, honeycombs

* 千葉大学

Matsuoka, A., Kodama, Y., Yoshida, M., Isama, K., Inoue, K., Kawakami, T., Nishikawa, A.: **Toxicological studies of nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide**

Proceedings of 24th European Conference on Biomaterials, 87-90 (2011)

Nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide were subjected to the cytotoxicity test, the chromosomal aberration test, and the 13-week repeated dose test for their safety evaluation. Silver showed the strongest cytotoxicity among the three. Only zinc oxide induced chromosome aberrations. In the *in vivo* test, zinc oxide caused inhibition of the normal body weight increase, increase in the relative lung weight, and pulmonary fibrosis. We propose the three tests as a candidate of a primary screening test battery for safety evaluation of nanomaterials (NMs).

Keywords: Nano-Suspensions, Silica, Silver, Zinc Oxide

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)

擬似体液中でアパタイト形成能が高い医用材料は, 生体内で骨と直接結合することが期待できる. 近年, アパタイト形成能を付与したアルカリ加熱処理チタン合金が製品化され, さらに, より高いアパタイト形成能を付与するためにアルカリ処理したチタン合金へのカルシウム導入も図られている. そこで, 我々は, 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.

Keywords : 骨組織適合性, Ti-Zr-Nb合金, アパタイト形成

Ishizaki, T.^{*1,2,3}, Tamiya, T.^{*1,2}, Taniguchi, K.^{*1,2}, Morita, R.^{*1,2}, Kato, R., Okamoto, F.^{*4}, Saeki, K.^{*4}, Nomura, M.^{*4}, Nojima, Y.^{*3}, Yoshimura, A.^{*1,2}: **miR126 positively regulates mast cell proliferation and cytokine production through suppressing Spred1**

Genes Cells, 16, 803-814 (2011)

The protein known as Spred1 (Sprouty-related Ena/VASP homology-1 domain-containing protein) has been identified

as a negative regulator of growth factor-induced ERK/mitogen-activated protein kinase activation. Spred1 has also been implicated as the target of microRNA-126 (miR126), a miRNA located within the *Egfl7* gene, and is involved in the regulation of vessel development through its role in regulating VEGF signaling. In this study, we examined the role of miR126 and Spred1 in the hematopoietic system, as miR126 has been shown to be overexpressed in leukemic cells. miR126 levels were down-regulated during mast cell differentiation from bone marrow cells, whereas Spred1 expression was inversely up-regulated. Overexpression of miR126 suppressed Spred1 expression and enhanced ERK activity in primary bone marrow cells and MC9 mast cells, which were associated with elevated FcεRI-mediated cytokine production. To confirm the effect of Spred1 reduction *in vivo*, we generated hematopoietic cell-specific Spred1-conditional knockout mice. These mice showed increased numbers of mast cells, and Spred1-deficient bone marrow-derived mast cells were highly activated by cross-linking of Fcε-R stimulation as well as by IL-3 and SCF stimulation. These results suggest that Spred1 negatively regulates mast cell activation, which is modulated by miR126.

Keywords: negative regulator, microRNA

*1 Keio University

*2 CREST

*3 Gunma University

*4 Kyushu University

Jung, Y.S.^{*1}, Kato, R., Tsuchiya, T.^{*2}: **Biodegradable Polymers Induce CD54 on THP-1 Cells in Skin Sensitization Test**

Int. J. Biomater., 424571-424576 (2011)

Currently, nonanimal methods of skin sensitization testing for various chemicals, biodegradable polymers, and biomaterials are being developed in the hope of eliminating the use of animals. The human cell line activation test (h-CLAT) is a skin sensitization assessment that mimics the functions of dendritic cells (DCs). DCs are specialized antigen-presenting cells, and they interact with T cells and B cells to initiate immune responses. Phenotypic changes in DCs, such as the production of CD86 and CD54 and internalization of MHC class II molecules, have become focal points of the skin sensitization test. In this study, we used h-CLAT to assess the effects of biodegradable polymers. The results showed that several biodegradable polymers increased the expression of CD54, and the relative skin sensitizing abilities of bio-

degradable polymers were PLLG (75 : 25) < PLLC (40 : 60) < PLGA (50 : 50) < PCG (50 : 50). These results may contribute to the creation of new guidelines for the use of biodegradable polymers in scaffolds or allergenic hazards.

Keywords: skin sensitization test, biodegradable polymers, allergenic hazards

^{*1} Institute of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School

^{*2} Osaka University Hospital

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

臨床バイオメカニクス, **32**, 277-281 (2011)

打ち抜き試験は試験片が小さいため応用範囲が広い。しかし、人工関節用超高分子量ポリエチレンの試験を目的としたASTM規格があるが、この規格では治具と試験片の寸法精度の要求が厳しく、実用的ではない。そこで、試験片厚さの影響について検討し、より実用的で簡便な試験法の開発を目指した。平板状の治具に様々な厚さの試験片を固定し、半球状のポンチで打抜いた。その結果、試験片を固定する際に試験片に加わる力が変化すると、試験結果がばらつくことがわかった。これは試験片厚さに応じた適切なスペーサを用いることで克服することがわかった。試験により得られる力学的パラメータは試験片厚さの影響を受けるが、両者の間には高い相関があり、試験片厚さのばらつきは統計学的手法により克服することがわかった。本試験の有用性を確認するため、生体脂質であるスクアレンを含浸させた試料を試験したところ、文献と同様に剛性の低下が確認された。本研究の結果、寸法精度が得られなくても、複数の試験片を使用することにより、超高分子量ポリエチレンの引張特性が評価できることが示された。

Keywords: UHMWPE, tensile property, punch test

中岡竜介: ISO/TC 150の動向について: SC 7「再生医療機器」の動向を中心に

PHARMSTAGE, **11** (12), 1-3 (2012)

近年、様々な面で複数の国家間、利害関係者間での共通の「ものさし」としてISOが作成する国際規格が利用されるようになってきている。ISO規格自体に強制力はないものの、ISO規格を自国規格に取り入れるケースが多いこと、国際貿易の公正競争にISO規格が寄与していること等から、各業界では関連するISO規格を無視することはできなくなっている。日本国内でも、医療機器の製造販売に係る許認可で利用されている認証基準、承認基準、評価指標及び各種ガイドラインに種々の規格が引用

されているため、医療機器におけるISO規格は重要となっている。一方、自国技術がISO規格となれば、その業界の国際市場で主導権を握ることができるため、新規技術に関するISOでの活動は大きな意味をもつ。これらの現状及び重要性について、日本が設立に関わったISO/TC 150/SC 7「再生医療機器」を中心にISO/TC 150「外科用インプラント」の活動状況を紹介しながら説明する。

Keywords: 医療機器, 国際標準化, 再生医療機器

上内洋輝^{*1}, 佐藤生馬^{*2}, 鈴木孝司^{*3}, 植松美幸, 中村亮一^{*2}, 村垣善浩^{*3,4}, 伊関 洋^{*3,4}, 正宗 賢^{*1}: タブレットPCを使用した医用画像重畳表示ナビゲーションシステムの開発

日本コンピュータ外科学会誌, **13** (4), 445-452 (2011)

手術計画あるいはナビゲーションに対する期待の大きいMRIを使用し、術前MRI画像から生成される病変部の三次元CGモデルを、タブレットPCに搭載されている背面カメラの画像に重畳表示するビデオシースルー式画像重畳表示システムを提案した。特に、タブレットPCに搭載されている背面カメラの画像に映る実世界と術前MRI画像の座標系統合を行うシステムの構築と画像重畳表示位置精度評価について報告した。

Keywords: image overlay system, tablet PC, augmented reality

^{*1} 東京大学大学院情報理工学系研究科

^{*2} 千葉大学大学院工学研究科

^{*3} 東京女子医科大学先端生命医科学研究科

^{*4} 東京女子医科大学脳神経外科

Saito, A.^{*1}, Kono, K., Nomaguchi, M.^{*2}, Yasutomi, Y.^{*3}, Adachi, A.^{*2}, Shioda, T.^{*4}, Akari, H.^{*1}, Nakayam, E.E.^{*4}: Geographical, genetic and functional diversity of antiretroviral host factor TRIMCyp in cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*)

J. Gen. Virol., **93**, 594-602 (2012)

The antiretroviral factor tripartite motif protein 5 (TRIM5) gene-derived isoform (TRIMCyp) has been found in at least three species of Old World monkey: rhesus (*Macaca mulatta*), pig-tailed (*Macaca nemestrina*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) macaques. Although the frequency of TRIMCyp has been well studied in rhesus and pig-tailed macaques, the frequency and prevalence of TRIMCyp in cynomolgus macaques remain to be definitively elucidated. Here, the geographical and genetic diversity of TRIM5 α /TRIMCyp in cynomolgus macaques was studied in comparison with their anti-lentiviral activity. It was found that the frequency of

TRIMCyp in a population in the Philippines was significantly higher than those in Indonesian and Malaysian populations. Major and minor haplotypes of cynomolgus macaque TRIMCyp with single nucleotide polymorphisms in the cyclophilin A domain were also found. The functional significance of the polymorphism in TRIMCyp was examined, and it was demonstrated that the major haplotype of TRIMCyp suppressed human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) but not HIV-2, whilst the minor haplotype of TRIMCyp suppressed HIV-2 but not HIV-1. The major haplotype of TRIMCyp did not restrict a monkey-tropic HIV-1 clone, NL-DT5R, which contains a capsid with the simian immunodeficiency virus-derived loop between α -helices 4 and 5 and the entire *vif* gene. These results indicate that polymorphisms of TRIMCyp affect its anti-lentiviral activity. Overall, the results of this study will help our understanding of the genetic background of cynomolgus macaque TRIMCyp, as well as the host factors composing species barriers of primate lentiviruses.

Keywords: HIV, TRIMCyp, cynomolgus macaque

*1 京都大学霊長類研究所

*2 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

*3 (株)医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター

*4 大阪大学微生物病研究所

Miura, T.^{*1}, Shinkai, Y.^{*1}, Jiang, H.Y.^{*1}, Iwamoto, N.^{*1}, Sumi, D.^{*1}, Taguchi, K.^{*2}, Yamamoto, M.^{*2}, Jinno, H., Tanaka-Kagawa, T., Cho, A.K.^{*3}, Kumagai, Y.^{*1}: **Initial Response and Cellular Protection through the Keap1/Nrf2 System during the Exposure of Primary Mouse Hepatocytes to 1,2-Naphthoquinone**

Chem. Res. Toxicol., **24**, 559-567 (2011)

Quinones are reactive chemical species that cause cellular damage by modifying protein thiols and/or catalyzing the reduction of oxygen to reactive oxygen species, thereby promoting oxidative stress. Transcription factor Nrf2 plays a crucial role in cellular defense against electrophilic modification and oxidative stress. In studies using 1,2-naphthoquinone (1,2-NQ) as a model quinone, we found that Keap1, the negative regulator of Nrf2, was readily arylated at its reactive thiols by 1,2-NQ. Exposure of primary mouse hepatocytes to 1,2-NQ resulted in the activation of Nrf2 and the upregulation of some of Nrf2's downstream genes. This interaction was further investigated in hepatocytes from Nrf2 knockout mice in which the proteins responsible for the metabolism and excretion of 1,2-NQ are minimally expressed. The chemical

modification of cellular proteins by 1,2-NQ was enhanced by Nrf2 deletion, resulting in increased toxicity. However, deletion of the negative regulatory protein, Keap1, drastically reduced the covalent binding by 1,2-NQ and its cellular toxicity. Experiments with chemicals that inhibit the biotransformation and extracellular excretion of 1,2-NQ suggest that 1,2-NQ undergoes detoxification and excretion into the extracellular space predominantly by two-electron reduction and subsequent glucuronidation by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferases, followed by multidrug resistance-associated protein-dependent excretion. These findings suggest that the Keap1/Nrf2 system is essential for the prevention of cell damage resulting from exposure to 1,2-NQ.

Keywords: 1,2-Naphthoquinone, Keap1/Nrf2 system

*1 University of Tsukuba

*2 Tohoku University

*3 University of California

Takayama, N.^{*}, Iwamoto, N.^{*}, Sumi, D.^{*}, Shinkai, Y.^{*}, Tanaka-Kagawa, T., Jinno, H., Kumagai, Y.^{*}: **Peroxiredoxin 6 is a molecular target for 1,2-naphthoquinone, an atmospheric electrophile, in human pulmonary epithelial A549 cells**

J. Toxicol. Sci., **36**, 817-821 (2011)

1,2-Naphthoquinone (1,2-NQ) is an electrophile found in the atmosphere, which reacts readily with protein nucleophiles to form a stable protein adduct. Peroxiredoxin 6 (Prdx6) is predominantly expressed in lung tissue and functions in antioxidant defense by facilitating the repair of damaged cell membranes via reduction of peroxidized phospholipids. In the present study, human A549 pulmonary epithelial cells were exposed to 1,2-NQ to explore whether 1,2-NQ can bind covalently to Prdx6, thereby disrupting its catalytic activity. Two-dimensional SDS/PAGE followed by western blot analysis with a specific antibody against 1,2-NQ showed that Prdx6 was covalently modified by 1,2-NQ. Using purified human Prdx6, it was found that 1,2-NQ bound covalently to Prdx6 through Cys47, Lys144 and Cys91, resulting in a significant reduction in phospholipase A2 activity. These results suggest that arylation of Prdx6 by 1,2-NQ may, at least in part, be involved in the cellular toxicity induced by 1,2-NQ.

Keywords: 1,2-Naphthoquinone, Peroxiredoxin 6, Phospholipase A2

* University of Tsukuba

Xu, J.^{*1,4}, Sagawa, Y.^{*2}, Futakuchi, M.^{*1}, Fukamachi, K.^{*1}, Alexander, D.B.^{*1,4}, Furukawa, F.^{*3}, Ikarashi, Y., Uchino, T., Nishimura, T., Morita, A.^{*2}, Suzui, M.^{*1}, Tsuda, H.^{*4}: **Lack of promoting effect of titanium dioxide particles on ultraviolet B-initiated skin carcinogenesis in rats**

Food Chem. Toxicol., **49**, 1298-1302 (2011)

Titanium dioxide (TiO₂) is used in sunscreens and cosmetics as an ultraviolet light screen. TiO₂ has carcinogenic activity in the rat lung, but its effect on the skin has not been reported. We examined the promoting/carcinogenic effect of nano-size TiO₂ particles using a two-stage skin model. c-Ha-ras proto-oncogene transgenic (Hras128) rats, which are sensitive to skin carcinogenesis, and their wild-type siblings were exposed to ultraviolet B radiation on shaved back skin twice weekly for 10 weeks; then the shaved area was painted with a 100 mg/ml TiO₂ suspension twice weekly until sacrifice. All rats were killed at week 52 except for female Hras128 rats which were sacrificed at week 16 because of early mammary tumor development. Skin tumors developed in male Hras128 rats and mammary tumors developed in both sexes of Hras128 rats and in wild-type female rats, but tumor incidence was not different from controls. TiO₂ particles were detected in the upper stratum corneum but not in the underlying skin tissue layers. TiO₂ particles also did not penetrate a human epidermis model in vitro. Our data suggest that TiO₂ does not cause skin carcinogenesis, probably due to its inability to penetrate through the epidermis and reach underlying skin structures.

Keywords: titanium dioxide, skin, carcinogenesis

^{*1} Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

^{*2} Department of Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

^{*3} Daiyukai Institute of Medical Science, Inc.

^{*4} Laboratory of Nanotoxicology Project, Nagoya City University

Uchino, T., Takezawa, T.^{*}, Ikarashi, Y., Nishimura, T.: **Development of an alternative test for skin sensitization using a three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts**

AATEX, **16**, 1-8 (2011)

In order to evaluate water-insoluble chemicals using the skin model which is more similar to real skin and detectable interaction among three kind cells, we established a test method which is a three-dimensional human skin model

consisting of normal fibroblasts, normal keratinocytes and normal dendritic cells utilizing a collagen vitrigel membrane (VG-KDF-Skin). Nine sensitizers and five non-sensitizers were then examined. After 24 hr, the amount of IL-1 α and IL-4 release was measured, and then positive/negative outcomes were evaluated (VG-KDF-Skin method). The accuracy, sensitivity and specificity of positive/negative outcomes of the VG-KDF-Skin method, whose indicator is IL-4 release vs. local lymph node assay (LLNA), were 93%, 89% and 100%, respectively. The accuracy, sensitivity and specificity of the VG-KDF-Skin method, whose indicator is IL-1 α release vs. LLNA, were 50%, 56% and 40%, respectively. In order to study the possibility of applying an established test method to cosmetic products such as milky lotion and cream, two model cosmetic samples containing a typical skin sensitizer [2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)] were made and IL-4 release evaluated. Significant IL-4 release was induced. These results suggest that it is possible the VG-KDF-Skin-method using IL-4 as an indicator for skin sensitization potential would be useful for evaluating the skin sensitization potential of chemicals and cosmetic products.

Keywords: skin sensitization test, 3D human skin model, collagen vitrigel membrane

^{*} National Institute of Agrobiological Sciences

Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Sugimoto, N., Hirose, A., Nishimura, T.: **Time-dependent variation in the biodistribution of C₆₀ in rats determined by liquid chromatography—tandem mass spectrometry**

Toxicol. Lett., **206**, 172-177 (2011)

We examined the biodistribution of C₆₀ in rats after tail vein administration using LC-MS/MS. C₆₀ was detected in various tissues, such as brain, kidneys, liver, lungs, and spleen of rats. On the other hand, no C₆₀ was found in blood. The highest C₆₀ concentration was observed in the lungs, followed by spleen, liver, kidneys, and brain. These results suggested that C₆₀ injected in the tail vein could be filtered by lung capillary vessels and accumulate in the lungs prior to being distributed to other tissues. Moreover, C₆₀ not being detected in the blood indicates that clearance of C₆₀ from the blood by filtration might effectively occur in the lungs. The time-dependent variation in the biodistribution of C₆₀ was evaluated. A time-dependent decrease in C₆₀ concentrations was observed in all tissues, except spleen. Moreover, a decreasing trend of C₆₀ levels differed among tissues, which could be due to differences in accumulation. These results suggest that

unmodified C₆₀ and/or C₆₀ metabolites by metabolic enzymes could be excreted into feces and/or urine. In further studies, the metabolic and excretion pathways of C₆₀ should be evaluated to understand the toxicokinetics of C₆₀.

Keywords: fullerenes, tissue distribution, LC-MS/MS

田原麻衣子, 杉本直樹, 大槻 崇, 多田敦子, 穂山浩, 合田幸広, 西村哲治: 定量分析値の信頼性確保のためのqNMRを用いた市販試薬の純度決定
環境化学, 22, 33-41 (2012)

In environmental analysis, the commercial reagent and reference material products of analyte compounds are indispensable for chromatography such as GC/MS and LC/MS. However, most of their purities are not certificated traceability to the International System of Units (SI). Hence the possibility that their obscure purities greatly ruin the reliability of the quantitative value is incontrovertible. In this study, the purities of forty one commercial pesticide reagent products (new or old) were determined by a quantitative analytical method which is traceable to SI using nuclear magnetic resonance (qNMR). qNMR is a rapid and simple quantitative analysis method and no reference compound of analyte is needed. The purities of ten commercial reagent products among our measured forty one products are different more than 5% to their labeled purities by the manufacturers, and the values were found in 47.9-94.8%. Therefore it consequently seems that the differences between SI traceable purities and labeled purities cause the error of 5.1-50.8% to the quantitative values of analytes. This result represents that qNMR analysis has potential to work as a bridge of SI traceability and the quality control of reagent product using qNMR is greatly important to secure the accuracy of analytical data.

Keywords: quantitative NMR, standard, purity, reliability

鈴木俊成*, 小杉有希*, 保坂三継*, 矢口久美子*, 中江 大*, 西村哲治, 小縣昭夫*: 水環境中の抗インフルエンザウイルス剤の分析法

東京都健康安全研究センター研究年報, 62, 233-236 (2011)

The analytical method for the antiviral medicine oseltamivir (OT) and its major active metabolite oseltamivir carboxylate (OC) in the aquatic environment was investigated. OT and OC in the water sample extracted by tandem solid-phase extraction cartridges and were eluted by acetonitrile. The extract was concentrated and analyzed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry with

reverse-phase octadecylsilyl-silica (ODS) analytical column. The detection limits and recovery rates of OT and OC were 2 and 5 ng/L, and 89% and 61%, respectively. This method could be applied to analysis of drinking water, raw water for water supply, and river water. As for accurate determination of OC, correction by surrogate or standard addition method was necessary.

Keywords: aquatic environment, oseltamivir, oseltamivir carboxylate

* 東京都健康安全研究センター

Kawakami, T., Isama, K., Matsuoka, A., Nishimura, T.: **Analysis of phthalic acid diesters, monoesters, and other plasticizers in polyvinyl chloride household products in Japan**

J. Environ. Sci. Health Part A, 46, 855-864 (2011)

The aim of this study was to determine the concentrations of six phthalic acid diesters (PAEs) [di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-n-butyl phthalate (DBP), butyl benzyl phthalate (BBP), diisononyl phthalate (DINP), di-n-octyl phthalate (DNOP), and diisodecyl phthalate (DIDP)], two non-phthalic plasticizers [di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA), 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutylate (TMPDIB)], and mono 2-ethylhexyl phthalate (MEHP) in polyvinyl chloride (PVC) household products that children often place in their mouths and/or contact with their skin (41 products, 47 samples) in Japan. The detection frequencies of the studied compounds were as follows: DEHP (79%), DINP-2 (13%), DINP-1 (11%), DBP (8.5%), DEHA (8.5%), DIDP (4.3%), and DNOP (2.1%). Concentrations of these compounds ranged from 0.021% to 48%. BBP and TMPDIB were not detected in the all samples. Most samples contained DEHP and DINP at high concentrations over 0.1%. High concentrations of PAEs were detected in PVC household products that appear appealing to children and can possibly be licked and chewed by them. Di(2-ethylhexyl) terephthalate, diisononyl 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, acetyl tributyl citrate, and di(2-ethylhexyl) 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylate used as substitute plasticizers were also detected in several samples. MEHP was present in 70% of the samples, with concentrations ranging from trace amounts to 140 µg/g. The ratios of MEHP against DEHP were 6.2×10^{-4} to 1.6×10^{-1} %. MEHP in the household products investigated in this study was most probably an impurity in DEHP. The high concentrations of PAEs detected in products that children often place in their mouth reveal the importance of replacing plasticizers in

common household products, and not just children's toys, with safer alternatives.

Keywords: Phthalic acid diester and monoester, polyvinyl chloride, household products

Kawakami, T., Isama, K., Matsuoka, A., Nishimura, T.:
Determination of dimethyl fumarate and other fumaric and maleic acid diesters in desiccants and consumer products in Japan

J. Health Sci., **57**, 236-244 (2011)

Recently, many contact dermatitis cases related to leather furniture and footwear containing dimethyl fumarate (DMF) as an anti-mold agent have been reported in European countries. We investigated the concentrations of DMF and several fumaric and maleic acid diesters in desiccants and household products (footwear and rack) enclosed with a desiccant sachet in Japan. We sorted the product samples by material, and analyzed the product parts that can come into contact with the skin of consumers. Twenty-one desiccant samples and eighteen product samples (seven footwear products and one rack product) were analyzed. DMF was detected in the range of 0.11 to 2.3 mg/kg in two desiccant samples and three product samples (different parts of one product). The DMF concentrations detected in this study exceeded the value regulated by the EU (0.1 mg/kg); the concentration of one desiccant sample was exceeded 1.0 mg/kg which showed a strong reaction in the patch tests in a previous study. The notes printed on the sachets of the desiccant samples containing DMF read "mold-proof desiccant" and "do not eat" in one case and merely "do not eat" in the other case. DMF has strong sensitization and irritation activities; hence, it is necessary to analyze more samples to prevent DMF-related contact dermatitis in Japan. Dibutyl maleate (DBM) was detected in the rack product and enclosed desiccant; its concentration ranged from 29 to 720 mg/kg. DBM may be a constituent of the adhesive used for the rack. Further investigation is necessary to verify the cross-reaction of DBM with DMF.

Keywords: dimethyl fumarate, contact dermatitis, mold-proof

伊佐間和郎, 河上強志, 西村哲治: 小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元素の溶出

薬学雑誌, **131**, 1135-1140(2011)

Harmful elements are used as stabilizers and colorants in synthetic resin products. Accidental ingestion of harmful elements from such synthetic resins by infants is a dangerous

health hazard. The Japanese Food Sanitation Law and the International Standard ISO 8124-3 "Safety of toys-Part 3: Migration of certain elements" control the levels of migrated harmful elements, such as lead or cadmium, from infants toys. However, the levels of migrated harmful elements from household products that are not infants toys are not controlled, since they are not covered by the law or standard. Therefore, we investigated the level of eight harmful elements (antimony, arsenic, barium, cadmium, chromium, lead, mercury and selenium) migrated from household products made of synthetic resin that infants may swallow by mistake. The extraction test of ISO 8124-3: 2010 was executed in 135 products (total 150 specimens), and the concentration of these elements was measured by inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS). As a result, 1810 mg/kg and 1660 mg/kg of lead, exceeding the maximum acceptable level of the ISO standard, migrated from two products. In addition, lead and/or chromium at levels more than 1/10 of the maximum acceptable levels of the ISO standard migrated from four products. Household products that infants may swallow by mistake should ideally not release harmful elements such as lead and chromium.

Keywords: household product, harmful element, synthetic resin

齊藤静夏, 根本 了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる農産物中のピンドン分析法

食品衛生学雑誌, **52**, 237-243(2011)

A sensitive and selective analytical method for the determination of pindone in agricultural products by LC-MS/MS was developed. Pindone was extracted with acetone, and an aliquot of the crude extract was re-extracted with hexane. For lipid-rich samples, the crude extract was further cleaned up by acetonitrile-hexane partitioning. The extract was cleaned up on a tandem graphitized carbon-silica gel column. For brown rice, soybean, and tea, PSA column cleanup was added prior to LC-MS/MS determination. Average recoveries of pindone from brown rice, soybean, potato, spinach, cabbage, apple, orange, tomato, cucumber, and tea fortified at 0.001 mg/kg were 81-93%, and the relative standard deviations were 2-7%. The limit of quantitation ($S/N \geq 10$) of the developed method was 0.001 mg/kg for all the tested agricultural products.

Keywords: pindone, rodenticide, LC-MS/MS

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる畜水産物およびはちみつ中の4-ヒドロ

キシクマリン系殺鼠剤分析法

食品衛生学雑誌, **52**, 244-250(2011)

A sensitive and selective method for the determination of 4-hydroxycoumarin-type rodenticides (warfarin, coumatetralyl, bromadiolone, and brodifacoum) in animal products, fishery products, and honey was developed. 4-Hydroxycoumarin rodenticides were extracted with acidified acetone, and the crude extract was purified by liquid-liquid partitioning followed by PSA column cleanup. Gradient liquid chromatographic separation was performed by using an Inertsil ODS-4 column, with methanol and water containing ammonium acetate as the mobile phase. Detection was carried out on a tandem mass spectrometer with electrospray ionization in the negative mode. Average recoveries from bovine muscle, bovine liver, bovine fat, swine muscle, salmon, eel, freshwater clam, egg, milk, and honey spiked at 0.0005-0.001 mg/kg were in the range of 79-108%, and the relative standard deviations were 2-8%. The limits of quantitations of the developed method were 0.0005 mg/kg for brodifacoum, 0.001 mg/kg for warfarin, coumatetralyl, and bromadiolone.

Keywords: 4-hydroxycoumarin, rodenticide, LC-MS/MS

青柳光敏*, 新山和人*, 根本 了: LC/MSによる畜水産物中のクロフェンセットの分析法

食品衛生学雑誌, **52**, 156-160(2011)

畜水産物中のクロフェンセットをLC/MSを用いて分析する方法を検討した。試料にヘキサンを加えて脂肪を溶解した後、含水アセトニトリルでクロフェンセットを抽出し、抽出液をC18ミニカラムで精製した。溶出液を濃縮後、1%炭酸水素ナトリウムを含む10%塩化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで洗浄後、塩酸で酸性とし、酢酸エチルに転溶した。溶媒を除去後、残留物を水メタノール(7:3)に溶解してLC/MSで測定した。畜水産物10種類の試料からの回収率は77.8~97.8%(相対標準偏差0.6~5.8%)と良好な結果が得られた。クロフェンセット0.01 mg/kgを添加した各試料のクロマトグラムでは、クロフェンセットのピークはS/N>10であり、また、定量を妨害するピークも認められなかった。

Keywords: clofencet, animal and fishery product, LC-MS

* 北海道立衛生研究所

Nakamura, M.*, Furumi, Y.*, Watanabe, F.*, Mizukoshi, K.*, Taniguchi, M.* and Nemoto, S.: **Determination of Carben-dazim, Thiophanate, Thiophanate-methyl and Benomyl Residues in Agricultural Products by Liquid Chroma-tography-Tandem Mass Spectrometry**

Food Hyg. Saf. Sci., **52**, 148-155 (2011)

A simple and reliable liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method was developed for carbendazim (MBC), thiophanate (TE), thiophanate-methyl (TM) and benomyl (BM) in agricultural products. These compounds were extracted from agricultural products with methanol after addition of sodium A-ascorbate. BM was hydrolyzed to MBC during the extraction with methanol. TE and TM were cyclized to ethyl 2-benzimidazole carbamate (EBC) and MBC by refluxing at 120°C for 30 min with copper acetate in 50% acetic acid. MBC and EBC were cleaned up by an n-hexane wash and extraction with ethyl acetate and determined by LC-MS/MS. The mean recoveries from 10 agricultural products were in the range of 75.8-100.0%, and the relative standard deviations of 5 experiments were in the range of 1.5-9.2% at concentrations equal to the maximum residue limits (MRLs). The calibration curves were made by using commercial MBC and EBC as reference analytical standards without refluxing. The quantification limits were 0.01 mg/kg (as MBC), which is the uniform limit in the positive list system for agricultural chemical residues in foods in Japan.

Keywords: carbendazim, agricultural products, LC-MS/MS

* Japan Food Research Laboratories

Kojima, H.*¹, Takeuchia, S.*¹, Tsutsumi, T., Yamaguchi, K.*², Anezaki, K.*², Kubo, K.*^{2,3}, Iida, M.*⁴, Takahashi, T.*¹, Kobayashi, S.*¹, Jin, K.*¹, Nagai, T.*¹: **Determination of dioxin concentrations in fish and seafood samples using a highly sensitive reporter cell line, DR-EcoScreen cells** *Chemosphere*, **83**, 753-759 (2011)

There is a strong need for the development of relatively rapid and low-cost bioassays for the determination of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs), and dioxin-like polychlorinated biphenyls (dl-PCBs) in environmental and food samples. In this study, we applied a reporter gene assay using DR-EcoScreen cells (DR-cell assay), which is highly sensitive to dioxins, to the determination of PCDD/Fs and dl-PCBs in fish and seafood samples. The PCDD/Fs and dl-PCBs were extracted from homogenated samples (10 g) of 30 fish and shellfish, purified by clean-up procedure using a multilayered silica gel column and an alumina column, and applied to DR-cell assay. Interestingly, the bioanalytical equivalent (BEQ) values obtained from the DR-cell assay [$<0.1 \sim 5.4$ pg BEQ g⁻¹ wet weight (ww)] were closely correlated with the toxicity

equivalent (TEQ) values from conventional high-resolution gas chromatography/high-resolution mass spectrometry (HRGC-HRMS) analysis ($r^2 = 0.912$), and the slope of regression line was 0.913. Therefore, we multiplied the BEQ values from the DR-cell assay by a conversion coefficient (1.095, the reciprocal of 0.913) to approximate the TEQ values from the HRGC-HRMS analysis. Furthermore, we used this DR-cell assay to perform a prescreening test of PCDD/Fs and dl-PCBs in 16 fish and seafood samples purchased from a supermarket, revealing that a sample from the fatty flesh of a bluefin tuna exceeded 8 pg TEQ g⁻¹ ww (the European Union-tolerance limit). Taken together, these results suggest that the DR-cell assay might be applicable as a rapid and low-cost prescreening method to determine dioxin levels in fish and seafood samples.

Keywords: dioxin, fish, reporter gene assay

*1 Hokkaido Institute of Public Health

*2 Hokkaido Institute of Environmental Sciences

*3 Hokkaido University

*4 Otsuka Pharmaceutical Company, Ltd.

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる畜水産物およびはちみつ中のピンドン分析法

食品衛生学雑誌, 52, 294-298 (2011)

A sensitive and selective analytical method for the determination of the rodenticide pindone in animal products, fishery products, and honey by LC-MS/MS was developed. Pindone was extracted with acidified acetone, and the crude extract was purified by liquid-liquid partitioning, followed by silica gel and ODS column chromatography. LC separation was performed on an ODS column with methanol/water containing ammonium acetate as the mobile phase, and detection was carried out using tandem mass spectrometry (MS/MS) with electrospray ionization (ESI) in the negative mode. The average recoveries from fortified bovine muscle, bovine liver, bovine fat, chicken muscle, salmon, eel, freshwater clam, egg, milk, and honey spiked at 0.001 mg/kg were in the range of 76-92%, and the relative standard deviations were 4-8%. The limit of quantitation (S/N \geq 10) of the developed method was 0.001 mg/kg for all the tested foods.

Keywords: pindone, rodenticide, LC-MS/MS

石原三知代*, 藤田和弘*, 伊藤裕信*, 松田高博*, 八津川洋一*, 中村宗知*, 坂井隆敏, 根本 了: LC-

MS/MSによる畜水産物中のベダプロフェンの定量

食品衛生学雑誌, 52, 304-308 (2011)

LC-MS/MSによる畜水産物中のベダプロフェン(VPF)の分析法を開発した。試料中から酸性アセトンでVPFを抽出し, この抽出液に塩化ナトリウム溶液を加えて酢酸エチルに転溶した。精製は弱陰イオン交換カートリッジ (Bond Elut DEA)を用いて行った。測定条件として, 分析カラムはC18, 移動相はアセトニトリル-0.0025 mol/Lギ酸溶液(3:2), イオン化モードはESIのネガティブモードを用いた。検量線は, 0.001~0.1 μ g/mLの範囲で良好な直線性を示した。馬筋肉, 牛筋肉・肝臓・脂肪, さけ, うなぎ, しじみ, 牛乳, 鶏卵および蜂蜜(そば蜜)の10試料を用いて添加回収実験を行った結果, 平均回収率は72~94%, 併行精度(RSD%)は1.1~2.0%の良好な結果が得られた。本法による定量限界は, 0.001~0.007 μ g/gであった。

Keywords: vedaprofen, livestock product, LC-MS/MS

* (財)日本食品分析センター

He, G.*, Tsutsumi, T., Zhao, B.*, Baston, D.S.*, Zhao, J.*, Heath-Pagliuso, S.*, Denison, M.S.*: **Third-generation Ah receptor-responsive luciferase reporter plasmids: Amplification of dioxin-responsive elements dramatically increases CALUX bioassay sensitivity and responsiveness**

Toxicological Sciences, 123, 511-522 (2011)

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD, dioxin) and related dioxin-like chemicals are widespread and persistent environmental contaminants that produce diverse toxic and biological effects through their ability to bind to and activate the Ah receptor (AhR) and AhR-dependent gene expression. The chemically activated luciferase expression (CALUX) system is an AhR-responsive recombinant luciferase reporter gene-based cell bioassay that has been used in combination with chemical extraction and cleanup methods for the relatively rapid and inexpensive detection and relative quantitation of dioxin and dioxin-like chemicals in a wide variety of sample matrices. Although the CALUX bioassay has been validated and used extensively for screening purposes, it has some limitations when screening samples with very low levels of dioxin-like chemicals or when there is only a small amount of sample matrix for analysis. Here, we describe the development of third-generation (G3) CALUX plasmids with increased numbers of dioxin-responsive elements, and stable transfection of these new plasmids into mouse hepatoma (Hepa1c1c7) cells has produced novel am-

plified G3 CALUX cell bioassays that respond to TCDD with a dramatically increased magnitude of luciferase induction and significantly lower minimal detection limit than existing CALUX-type cell lines. The new G3 CALUX cell lines provide a highly responsive and sensitive bioassay system for the detection and relative quantitation of very low levels of dioxin-like chemicals in sample extracts.

Keywords: dioxin, CALUX, Ah receptor

* Department of Environmental Toxicology, University of California, Davis

Tsutsumi, T., Todoriki, S.*, Nei, D.*, Ishii, R., Watanabe, T., Matsuda, R.: **Detection of Irradiated Food Using 2-Alkylcyclobutanones as Markers: Verification of the European Committee Standardization Method EN1785 for the Detection of Irradiated Food Containing Lipids**

Food Hyg. Saf. Sci., **52**, 321-329 (2011)

Alkylcyclobutanones (ACBs) are specific radiolytic products in irradiated lipid-containing food and can be used to detect irradiation of foodstuffs. EN1785, a European Committee standardization method, can detect 2-dodecylcyclobutanone (DCB) and 2-tetradecylcyclobutanone (TCB), which are ACBs, using GC/MS, thereby determining if foodstuffs have been irradiated. In this study, the performance of EN1785 as a qualitative test in a single laboratory was evaluated and its applicability to beef, pork, chicken and salmon was verified. In the performance evaluation test, lipids extracted from unirradiated food using the Soxhlet extraction method were used as negative samples; negative samples, to which DCB and TCB were added at 0.05 µg/g lipid (equivalent to the amount generated in food when irradiated at 0.5 kGy or more) were used as positive samples. For each food type examined, 4 negative and 16 positive samples were analyzed by EN1785 to verify the method's ability to detect irradiation. All of the negative samples were determined negative and all of the positive samples were determined positive. Therefore, it was shown that the method was able to detect irradiation in beef, pork chicken and salmon, irradiated at 0.5 kGy or higher. Next, to confirm the detecting ability of verified EN1785, the same types of food examined above, both unirradiated and irradiated (0.5–4 kGy), were analyzed by the method. All of the unirradiated samples were determined negative and all of the irradiated samples were determined positive. In a laboratory different from the one where aforementioned evaluation was conducted, a performance evaluation test was

performed to verify EN 1785. Blind coded samples, including unirradiated and irradiated samples, were then analyzed in the laboratory. Ten samples (2 unirradiated and 8 irradiated samples) were analyzed for each type of food and the verified method was found to be 100% accurate. Even after the irradiated foodstuffs were frozen for 6–12 months, it was still possible to determine whether the foodstuffs had been irradiated or not using the EN1785 method.

Keywords: irradiated food, 2-alkylcyclobutanone, GC/MS

* National Food Research Institute, NARO

堤 智昭, 石井利華, 高附 巧, 松田りえ子: **豆類中のシアン化合物分析法の性能評価と豆類中のシアン化合物の実態調査**

食品衛生学雑誌, **52**, 370-375 (2011)

水蒸気蒸留—ピリジンカルボン酸・ピラゾロン法によるシアン化合物分析法の性能評価を行った。分析の目的は、豆類中のシアン化合物の規格への適合判定とした。水蒸気蒸留液のpH調整が真度に影響することを見だし、最適なpHを6付近と設定した。シアン化物イオンの定量下限の目標値を5 mg/kgとし、定量下限濃度およびその2倍濃度を5種類の豆に添加して性能評価を行った。真度は78~90%、室内精度はRSD 1.7~6.0%であった。評価した分析法を用いて、国内で流通する豆類50試料中のシアン化合物量を測定した結果は、すべて定量下限である5 mg/kg未満であった。

Keywords: cyanogen, pyridine carbonate-pyrazolone method, bean

上野英二*, 大野春香*, 渡邊美奈恵*, 大島晴美*, 三上栄一*, 根本 了, 松田りえ子: **LC-MSによる畜水産物中のスピノサドの分析**

食品衛生学雑誌, **52**, 330-335 (2011)

畜水産物中のスピノサドの活性成分であるスピノシンAおよびスピノシンDを定量するための分析法を検討した。牛筋肉, うなぎ, はちみつなど11種類の試料(5~20 g)に, 1 mol/Lリン酸水素二カリウム水溶液を加えて, アセトン-ヘキサンでホモジナイズ抽出し, 多孔性ケイソウ土カラムを用いたオンカラム液-液分配法, 次いでSAX/PSA連結ミニカラムクロマトグラフィーにより脱脂・精製したのち, ESIポジティブ-SIMモードLC-MSで測定した。回収率は0.01 µg/g添加で76.1~93.8% (RSD ≤ 8.7%), 0.05 µg/g添加で75.1~104.1% (RSD ≤ 8.6%)と良好であった。

Keywords: spinosad, animal and fishery product, LC-MS

* 愛知県衛生研究所

Watanabe, T., Maitani, T.^{*}, Matsuda, R.: **Analysis of trans-Fat Levels in Total Diet and One-Serving Samples Using the Verified GC-Method and Estimation of the Intake in Japan**

Food Hyg. Saf. Sci., **52**, 167-177 (2011)

In Japan, discussions on the regulation and labeling of trans-fat (TF) have under way for several years in the Food Safety Commission and the Consumer Affairs Agency. However, administrative measures for TF have not yet been taken, partly because of the insufficiency of scientific data in Japan. To provide data about the TF intake by Japanese, we determined the levels of TF contained in total diet samples and in food samples that were served as individual meals (one-serving samples). We analyzed 5 groups of total diet samples prepared in 11 regions throughout Japan, and 5 categories of one-serving samples using the GC-method after verifying its performance. The estimated daily intake of TF based on the analytical results of the total diet samples was around 500 mg and no significant difference was observed in the intake of the TF among the 11 surveyed regions. On the other hand, many one-serving samples classified into “hamburger”, “pizza” and “Western food” categories contained more than 500 mg of TF per serving, the standard value in the labeling regulation in the United States. If these one-serving meals are taken to represent one meal out of 3 in a day, the intake of TF can easily be expected to exceed the daily intake estimated through the analysis of the total diet samples.

Keywords: trans-fat, estimation of intake, total diet study

* University of Shizuoka

Akiyama, H., Sakata, K., Makiyama, D., Nakamura, K., Teshima, R., Nakashima, A.^{*1}, Ogawa, A.^{*2}, Yamagishi, T.^{*3}, Futo, S.^{*4}, Mano, J.^{*5}, Oguchi, T.^{*5} and Kitta, K.^{*5}: **Inter-laboratory Validation Study of Individual Kernel Detection Method for Genetically Modified Maize**

J. AOAC. Int., **94**, 1540-1547 (2011)

In many countries, the labeling of grains, feed and foodstuff is mandatory if the genetically modified (GM) organism content exceeds a certain level of the approved GM varieties. We previously developed an individual kernel detection system consisting of grinding individual kernels, DNA extraction from the individually ground kernels, GM detection using multiplex real-time PCR, and GM event detection using

multiplex qualitative PCR to analyze the precise comingling level and varieties of GM maize in real sample grains. We performed the inter-laboratory study of the DNA extraction with multiple ground samples, multiplex real-time PCR detection and multiplex qualitative PCR detection to evaluate its applicability, practicability and ruggedness for the individual kernel detection system of GM maize. DNA extraction with multiple ground samples, multiplex real-time PCR and multiplex qualitative PCR were evaluated by five laboratories in Japan, and all results from these laboratories were consistent with the expected results in terms of the comingling level and event analysis. Thus, the DNA extraction with multiple ground samples, multiplex real-time PCR and multiplex qualitative PCR for the individual kernel detection system is applicable and practicable in a laboratory to regulate the comingling level of GM maize grain for GM samples, including stacked GM maize.

Keywords: multiplex real-time PCR, genetically modified maize, detection

^{*1} Hiroshima Prefectural Institute of Public Health and Environment

^{*2} Yokohama Quarantine Station, Center for Inspection of Imported Foods

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

^{*4} FASMAC Co., Ltd.

^{*5} National Food Research Institute

Takabatake, R.^{*1}, Akiyama, H., Sakata, K., Onishi, M.^{*2}, Koiwa, T.^{*3}, Futo, S.^{*2}, Minegishi, Y.^{*4}, Teshima, R., Furui, S.^{*1} and Kitta, K.^{*1}: **Development and Evaluation of Event-Specific Quantitative PCR Method for Genetically Modified Soybean A2704-12**

Food Hygiene and Safety Science, **52**, 100-107 (2011)

A novel real-time PCR-based analytical method was developed for the event-specific quantification of a genetically modified (GM) soybean event; A2704-12. During the plant transformation, DNA fragments derived from pUC19 plasmid were integrated in A2704-12, and the region was found to be A2704-12 specific. The pUC19-derived DNA sequences were used as primers for the specific detection of A2704-12. We first tried to construct the standard plasmid for A2704-12 quantification using pUC19. However, non-specific signals appeared with both qualitative and quantitative PCR analyses using the specific primers with pUC19 as a template, and we then constructed the plasmid using pBR322. The conversion

factor (Cf) which is required to calculate the genetically modified organism (GMO) amount was experimentally determined for two real-time PCR instruments, the ABI PRISM 7900HT and the ABI PRISM 7500. The determined Cf values were both 0.98 for these two instruments. The quantitative method was validated by a blind test in an inter-laboratory collaborative study. The limit of quantitation for the method was estimated to be 0.1%. The trueness and precision were evaluated as the bias and reproducibility of relative standard deviation (RSDR), and the determined bias and RSDR values for the method were each less than 20%. These results suggest that the developed method would be suitable for practical analyses for the detection and quantification of A2704-12.

Keywords: event-specific, genetically modified (GM), real-time PCR

*¹ National Food Research Institute

*² FASMAC Co., Ltd.

*³ Food and Agricultural Materials Inspection Center

*⁴ Nippon Gene Co., Ltd.

Suzuki, A.^{*1,2}, Pharm, Nguyen, H.D.^{*2}, Akiyama, H., Nakamura, K. and Kasahara, Y.^{*3}: **Remarkable growth variation in a natural Japanese population of pleurocybella porrigens**

Jpn. J. Food Chem. Safety, **18**, 18-24 (2011)

In 2004, an outbreak of serious acute encephalopathy exclusively occurred in patients with chronic kidney diseases after the intake of basidiomycetous wood rotting fungus *Pleurocybella porrigens*. The exact factors that induced encephalopathy by this mushroom remain unknown partly due to its extreme slow growth. We attempted to develop media suitable for vegetative growth of *P. porrigens* for application in various fields. Fifteen isolates of *P. porrigens* collected from rotting conifers, *Cryptomeria japonica* and *Pinus densiflora*, in different geographical areas in Japan were cultivated on potato·dextrose agar (PDA) medium; large variation in growth rate and colony features was observed among these isolates. The five isolates with the best growth rates were then cultured in five kinds of liquid media, potato·dextrose (PD) medium, malt extract·yeast extract (MY) medium, potato extract·carrot extract (PC) medium, Amazake medium, and Ohta's medium at 20°C in the dark. Dry biomasses of the isolates cultured in the liquid media were determined after 8 weeks of static cultivation. Among the tested liquid media, PD medium was the most suitable for

biomass growth, followed by Ohta's, MY, Amazake and PC media. The average biomass growth of the isolates cultured in the synthetic medium (Ohta's medium) was 20-92% of that in PD medium. Remarkably large biomass variation was also observed among the isolates cultured on each liquid medium. Mycelia of this mushroom had abortive lateral branching at high frequency which could be one reason why this mushroom grows very slowly. Moreover, the Japanese population of *P. porrigens* has large variation in vegetative growth. Taken together, elucidation of the possible association between its chemical constituents and the onset of encephalopathy may be possible by culturing isolates with high growth ability on PD medium as a natural medium and Ohta's medium as a synthetic medium.

Keywords: abortive branching, growth variation, Sugihiratake

*¹ Faculty of Education, Chiba University

*² Graduate School of Horticulture, Chiba University

*³ Yamagata Prefectural Institute of Public Health

Sakai, Y.^{*1}, Kotoura, S.^{*2}, Yano, T.^{*1}, Kurihara, T.^{*1}, Uchida, K.^{*1}, Miake, K.^{*2}, Akiyama, H. and Tanabe, S.^{*3}: **Quantification of pork, chicken and beef by using a novel reference molecule**

Biosci. Biotechnol. Biochem., **75**, 1639-1643 (2011)

A standard plasmid was constructed as a novel reference molecule for use in real-time quantitative PCR assays to verify the identity of beef, pork, chicken, mutton, and horseflesh. The plasmid contained a target domain of the cytochrome b (cyt b) gene and an artificial DNA sequence. The primers CO-F and CO-R, and the probe CO-P were designed specifically to detect the artificial sequence. In the quantification analysis, the calculated R² values of the standard curves (103-107 copies per reaction) for the 5 species ranged between 0.998 and 0.999. The constructed plasmid enabled a universal method for measuring the copy number of cyt b DNA in minced meat. This method would be a useful procedure for verifying food labels.

Keywords: real-time PCR, reference molecule, meat

*¹ Oriental Yeast Co., Ltd.

*² Central Research Institute, Marudai Food Co., Ltd.

*³ Graduate School of Biosphere Science, Hiroshima University

Takabatake, R.^{*1}, Koiwa, T.^{*2}, Kasahara, M.^{*2}, Takashima, K.^{*1}, Futo, S.^{*3}, Minegishi, Y.^{*4}, Akiyama, H., Teshima, R.,

Oguchi, T.^{*1}, Mano, J.^{*1}, Furui, S.^{*1} and Kitta, K.^{*1}:
Interlaboratory validation of quantitative duplex real-time PCR method for screening analysis of genetically modified maize

Food Hygiene and Safety Science, **52**, 265-269 (2011)

To reduce the cost and time required for routinely performed genetically modified organism (GMO) test, we developed a duplex quantitative real-time PCR method for screening analysis simultaneously targeting an event-specific segment for GA21 and Cauliflower Mosaic Virus 35S promoter (P35S) segment. To confirm the validity of the method, an interlaboratory collaborative study was conducted. In the collaborative study, conversion factors (Cfs) which are required to calculate GMO amount were first determined for two real-time PCR instruments, the ABI PRISM 7900HT and the ABI PRISM 7500. Then, a blind test was conducted. The limit of quantitation for both GA21 and P35S was estimated to be 0.5% or less. The trueness and precision were evaluated as the bias and reproducibility of relative standard deviation (RSDR), and the determined bias and RSDR were each less than 25%. We believe the developed method would be useful for the practical screening analysis of GM maize.

Keywords: screening, quantification, genetically modified (GM)

^{*1} National Food Research Institute

^{*2} Food and Agricultural Materials Inspection Center

^{*3} FASMAC Co., Ltd.

^{*4} Nippon Gene Co., Ltd.

Mano, J.^{*1}, Yanaka, Y.^{*1}, Ikezu, Y.^{*1}, Onishi, M.^{*2}, Futo, S.^{*2}, Minegishi, Y.^{*3}, Ninomiya, K.^{*4}, Yotsuyanagi, Y.^{*4}, Spiegelhalter, F.^{*5}, Akiyama, H., Teshima, R., Hino, A.^{*1}, Naito, S.^{*1}, Koiwa, T.^{*1}, Takabatake, R.^{*1}, Furui, S.^{*1} and Kitta, K.^{*1}: **Practicable group testing method to evaluate weight/weight GMO content in maize grains**

J. Agric. Food Chem., **59**, 6856-6863 (2011)

Because of the increasing use of maize hybrids with genetically modified (GM) stacked events, the established and commonly used bulk sample methods for PCR quantification of GM maize in non-GM maize are prone to overestimate the GM organism (GMO) content, compared to the actual weight/weight percentage of GM maize in the grain sample. As an alternative method, we designed and assessed a group testing strategy in which the GMO content is statistically evaluated based on qualitative analyses of multiple small pools, consisting of 20 maize kernels each. This approach

enables the GMO content evaluation on a weight/weight basis, irrespective of the presence of stacked-event kernels. To enhance the method's user-friendliness in routine application, we devised an easy-to-use PCR-based qualitative analytical method comprising a sample preparation step in which 20 maize kernels are ground in a lysis buffer and a subsequent PCR assay in which the lysate is directly used as a DNA template. This method was validated in a multilaboratory collaborative trial.

Keywords: Genetically modified organism (GMO), detection, group testing

^{*1} National Food Research Institute

^{*2} FASMAC Co., Ltd.

^{*3} Nippon Gene Co. Ltd.

^{*4} Shimadzu Corporation

^{*5} Genescan, Inc.

久保田浩樹, 箕川 剛, 小関良宏^{*}, 佐藤恭子, 穉山 浩: **食品添加物ステアロイル乳酸ナトリウムのLC-MSによる組成分析**

食品衛生学雑誌, **53**, 14-18(2012)

国内で流通する食品添加物ステアロイル乳酸ナトリウム(SSL)の成分について, TLC及びLC-MSを用いて質的, 量的に解析した. ステアロイル乳酸(SL)及びステアロイルラクトイル乳酸(SLL)の標準試薬は, TLC及びシリカゲルクロマトグラフィーを用いてSSLより単離精製し実験に用いた. SSLの成分は, 乳酸が8.4%, ステアリン酸が15%, SLが57%, SLLが13%であった. 本解析で得た成分比から求めたSSL中の乳酸量は, JECFAの総乳酸試験で求めた総乳酸量の実測値と近似した.

Keywords: sodium stearoyl lactylate, TLC, LC-MS

^{*} 東京農工大学

大槻 崇, 川崎洋子, 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}, 小林 尚^{*4}, 佐藤恭子, 河村葉子: **鮮魚中の一酸化炭素分析法の改良**

食品衛生学雑誌, **52**, 130-134(2011)

通知で規定されている鮮魚中の一酸化炭素(CO)分析法のうちA法(通知A法)は, 試料を多量に必要とし, また試料気相調製時に鮮魚中のCOの一部が散逸するなどの問題が指摘されている. そこで本研究では, これらの問題点の解消ならびに現在の通知法の改正を目指して, 宮崎らの方法を一部変更した分析法(改良法)の適用性を検討した. また, 改良法を用いて通知で規制されている

マグロ、ブリ、ハマチおよびティラピア中のCO濃度のバックグラウンド値を調査した。その結果、改良法は、試料気相調製時のCOの散逸抑制、試料量の低減、操作の簡便性の点で通知A法より優れており、鮮魚中のCO分析に適用可能であることが確認された。また4機関共同で実施した各鮮魚中のCO濃度のバックグラウンド値については、改良法が通知A法と比較してCOの回収率が向上することから、特にCO未処理のティラピア中のCO濃度が現在の規制値を上まわることが判明した。従って、改良法を今後新たな鮮魚中のCO分析法として適用する場合には、ティラピアの規制値の変更が必要であると考えられた。

Keywords: carbon monoxide, GC-FID

*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

*4 (財)食品開発分析センター SUNATEC

河崎裕美, 高木繁行, 大西有希子, 浦嶋幸雄^{*1}, 関根百合子^{*2}, 佐藤睦実^{*2}, 田口信夫^{*3}, 西岡千鶴^{*4}, 安永恵^{*4}, 川原るみ子^{*5}, 酒井國嘉^{*5}, 古謝あゆ子^{*6}, 佐藤恭子, 穂山 浩, 河村葉子: **マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量の推定(2006-2008年度)**

日本食品化学学会誌, **18**, 150-162(2011)

甘味料8種類, 保存料9種類, 着色料14種類, 酸化防止剤9種類, 防かび剤4種類, 製造用剤等3種類について成人(20歳以上)の一日摂取量をマーケットバスケット方式により推定した。推定一日摂取量が最も多かったのはD-ソルビトール(452 mg/人/日), 次いでリン酸化合物(リンとして233 mg/人/日), D-マンニトール(92 mg/人/日)であった。一日摂取許容量に対する推定一日摂取量の割合(ADI比)はトコフェロール(17.2%)で最も高く, 次いでリン酸化合物(対最大耐容一日摂取量比, リンとして6.7%)であったが, その他の食品添加物は1.1%以下であった。

Keywords: market basket method, food additives, daily intake

*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

多田敦子, 石附京子, 小山朗夫^{*1}, 深井俊夫^{*2}, 秋山

卓美, 山崎 壮, 河村葉子: **既存添加物クワ抽出物の成分組成に基づく基原植物の検討**

食品衛生学雑誌, **52**, 258-264(2011)

既存添加物クワ抽出物は, 天然由来の製造用剤として, 平成8年に既存添加物名簿に記載された食品添加物である。既存添加物製品の基原植物の確認は, 品質や安全性確保の上から極めて重要であるが, クワ抽出物の基原はクワ科クワ(*Morus bombycis* Koidz.)の根茎の皮と記載されているものの, 実際の製品がどのクワ品種の成分組成に一致または類似するのかが確認されていなかった。本研究では, 数種の国内クワ栽培品種の標準植物の根皮乾燥物から抽出物を調製して成分組成を調べ, 既存添加物クワ抽出物として提供された製品および生薬ソウハクヒ製品の成分組成と比較することにより基原植物の検討を行った。その結果, 既存添加物クワ抽出物製品の基原は, 定義の記載とは異なり, 国内でマグワ*M. alba*とされている栽培品種またはその交雑種と推定された。また, *M. alba*が基原と定義されている中国産クワを原料とする生薬ソウハクヒ製品とは成分組成が異なった。また, LC/MSでのピーク面積を説明変数として行った主成分分析の結果でも同様の結果が得られた。なお, 本研究実施以後, クワ抽出物は, 平成23年に既存添加物名簿から削除される品目の1つと確定された。

Keywords: mulberry bark extract, food additive, *Morus bombycis*

*1 (独)農業生物資源研究所

*2 横浜薬科大学

Mutsuga, M., Sato, K., Hirahara, Y. and Kawamura, Y.: **Analytical methods for SiO₂ and other inorganic oxides in titanium dioxide or certain silicates for food additive specifications**

Food Additives and Contaminants Part A, **28**, 423-427 (2011)

An analytical method has been developed for the detection of SiO₂ and other oxides in titanium dioxide and certain silicates used in food additives using inductively coupled plasma (ICP) atomic emission spectrometry without hydrofluoric acid. SiO₂ and other oxides in titanium dioxide or certain silicates were resolved by alkali fusion with KOH and boric acid and then dissolved in dilute hydrochloric acid as a test solution for ICP. The recovery of SiO₂ and Al₂O₃ added at 0.1 and 1.0%, respectively, in TiO₂ was 88–104%; coefficient of variation was <4%. The limit of determination of SiO₂ and Al₂O₃ was about 0.08%, and the accuracy of the ICP method was better than that of the Joint FAO/WHO Expert Committee

on Food Additives (JECFA) test method. The recovery of SiO₂ and other oxides in silicates was 95–107% with a coefficient of variation of <4%. Using energy dispersive X-ray fluorescence spectrometry (EDX) with fundamental parameter determination, the content of SiO₂ and other oxide in titanium dioxide and silicate showed good agreement with the ICP results. ICP with alkali fusion proved suitable as a test method for SiO₂, Al₂O₃ and other oxides in titanium dioxide and certain silicates, and EDX proves useful for screening such impurities in titanium dioxide and componential analysis of certain silicates.

Keywords: titanium dioxide, silicate, alkali fusion

六鹿元雄, 建部千絵, 平原嘉親, 河村葉子: 洗剤中のメタノール試験法

食品衛生学雑誌, 53, 28-32 (2012)

ヘッドスペースGC法を用いた洗剤中のメタノール試験法を確立した。試料1 gに内部標準として2-プロパノールを0.4 mg加え, さらに水を加えて20 mLとした。この試験溶液5 mLをヘッドスペース用バイアルに採り, 密封した。60°Cで30分間加熱後, ヘッドスペースガスをGC-FIDで測定した。試料に1 mg/gのメタノールを添加した際の回収率は95.6~100.6%であり, 定量限界は0.1 mg/gであった。本法を用い14種の洗剤についてメタノール含有量を調査した結果, 2検体から検出され, その量は0.13及び0.27 mg/gであった。

Keywords: detergent, methanol, headspace GC-FID

阿部 裕, 六鹿元雄, 平原嘉親, 河村葉子: ポリ塩化ビニル製品中の6種のフタル酸エステル試験法

食品衛生学雑誌, 52, 309-313 (2011)

ポリ塩化ビニル(PVC)製品中のフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP), フタル酸ジブチル(DBP), フタル酸ベンジルブチル(BBP), フタル酸ジイソノニル(DINP), フタル酸ジイソデシル(DIDP)及びフタル酸ジ-n-オクチル(DNOP)の試験法を検討した。測定にはGC/MSをSIM条件下で用い, 定量イオンとしてDBP, BBP及びDEHPにはm/z 149, DNOP, DINP及びDIDPにはm/z 279, 293及び307を用いることにより分別定量が可能であった。また, 添加回収試験により抽出法及び溶解法は試験溶液の調製法としていずれも有用であることが確認された。一方, GC/MS測定には, 試料溶液に混入するPVCのマトリックス効果により測定値がばらつくという問題点があり, それを抑制するためには試験溶液の希釈が有効であった。9機関による共同試験を実施したところ, 機関内再現性は良好であったが, 一部機関では測定値がばらつくことがあった。したがって本法により合否

判定を行うことは難しいものの, 試料中のフタル酸エステル含有量を明らかとする方法としては十分な実用性を有すると考えられた。

Keywords: polyvinyl chloride (PVC), phthalate, collaborative study

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使用実態 食品衛生学雑誌, 53, 19-27 (2012)

我が国で流通するポリ塩化ビニル(PVC)製玩具101検体の可塑剤使用実態を調査した。指定玩具からは, いずれのフタル酸エステルも検出されず使用は認められなかったが, 指定玩具以外の半数以上からフタル酸ビス(2-エチルヘキシル), フタル酸ジイソノニル, フタル酸ジイソブチル, フタル酸ジブチル, フタル酸ジイソデシル, フタル酸ベンジルブチルが検出された。また, フタル酸エステルの代替可塑剤として2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート, o-アセチルクエン酸トリブチル, アジピン酸エステル, ジアセチルラウロイルグリセロールなども検出された。さらに構造解析の結果, 国内では今までに報告例がないテレフタル酸ジ(2-エチルヘキシル), クエン酸トリブチル, 1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジイソノニル及びネオペンチルグリコールエステル類の含有も認められた。このように, 指定玩具に使用される可塑剤はフタル酸エステルから代替可塑剤へ移行しており, その種類も増加していることが明らかとなった。

Keywords: polyvinyl chloride (PVC), toy, plasticizer

Sakano, C.^{*1}, Morita, Y.^{*1,2}, Goto, K.^{*1}, Yokota, Y.^{*1}, Annaka, H.^{*1}, Fujita, M.^{*1}, Kobatake, S.^{*1}, Ishioka, T.^{*1}, Hoshino, T.^{*1}, Boonmar, S.^{*1}, Pulsrikarn, C.^{*3}, Nishina, A.^{*4}, Kozawa, K.^{*1}, Yamamoto, S. and Kimura, H.^{*1,5}: Prevalence and genotype of *Salmonella Choleraesuis* in Gunma Prefecture, Japan

Thai J. of Veteri. Med., 41, 321-326 (2011)

We studied the prevalence of swine salmonellosis and PFGE genotype of isolates in Gunma Prefecture, Japan. Between 2005 and 2008, swine salmonellosis was confirmed in 430 of 2,707,402 (0.02%) swine at slaughterhouses. All isolates were identified as deriving from *Salmonella Choleraesuis*, biotype *Choleraesuis* (negative for H₂S production). We used 30 bacterial strains from 15 farms that had experienced outbreaks in 2006 and 2007. All strains were susceptible to various antibiotics such as cepheims (cefotaxime), fluoroquinolones (norfloxacin and ciprofloxacin), and fosfomycin. On the other hand, all strains were resistant to tetracycline

(TC), and 29 of 30 (97%) strains were resistant to streptomycin (SM). The most predominant profiles were those of SM-TC (26 strains). During *Bln* I digestion, 30 strains showed 6 profiles on PFGE as G1 to G6, and each profile was assigned into 1 of 4 clusters (I to IV). The most prevalent profile was G1 (22 strains), followed by G3 (3 strains), and G2 (2 strains). Strains showing the same antimicrobial resistance profiles (SM-TC) and the same PFGE profiles (G1) were isolated from 5 of 15 farms (A to E) during the 2006 and 2007 outbreaks. In conclusion, the prevalence of swine salmonellosis caused by SM-TC resistant-*S. Choleraesuis* biotype *Choleraesuis* is around 0.02%, as determined by infection rate at pig farms between 2005 and 2008 in Gunma prefecture. *S. Choleraesuis* usually causes systemic infections in swine and humans and antimicrobial treatment is necessary. The antimicrobial susceptibility of *Salmonella* in swine should be surveyed further.

Keywords: antimicrobial resistance, genotyping, *Salmonella*

*1 Gunma Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences

*2 Tokyo Kasei University

*3 WHO International Salmonella & Shigella Center, National Institute of Health, Thailand

*4 Yamagata Prefectural Yonezawa Women's Junior College

*5 National Institute of Infectious Disease

Okada, Y., Okutani, A., Suzuki, H., Asakura, H., Monden, S., Nakama, A.^{*1}, Maruyama, T.^{*2}, Igimi, S.: **Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* isolated in Japan**

J. Vet. Med. Sci., **73**(12), 1681-1684 (2011)

The antimicrobial susceptibility of 201 *Listeria monocytogenes* isolates from foods, environments, animals and human patients in Japan was determined. All isolates were susceptible to ampicillin, the first choice of drug for listeriosis treatment, chloramphenicol, dihydrostreptomycin, erythromycin, enrofloxacin, gentamicin, kanamycin, lincomycin, nosiheptide, salinomycin, vancomycin, and virginiamycin. A human strain was resistant to oxytetracycline. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for 50% of the strains and the MIC for 90% of the strains were comparable in all the isolates. This is the first investigation to compare antibiotic resistances between isolates from foods and isolates from human patients in Japan. The result showed that most of the isolates were susceptible to antibiotics used in this study.

Keywords: antibiotics, *Listeria*, resistance

*1 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*2 Japan Food Hygiene Association

Okada, Y., Monden, S., Igimi, S., Yamamoto, S.: **The Occurrence of *Listeria monocytogenes* in Imported Ready-to-Eat Foods in Japan**

J. Vet. Med. Sci., **74**(3), 373-375 (2012)

Quantitative analyses of *Listeria monocytogenes* in imported ready-to-eat (RTE) foods sold at retail stores in Japan were performed. Of the 77 non-cooked meat products, 6 samples (7.8%) tested positive. The levels of contamination of 4 of the samples were below 100 colony-forming units (CFU)/g, which is the microbiological criterion for *L. monocytogenes* in RTE foods as determined by Codex. However, *Listeria* cells at levels of 100 and 400 CFU/g were detected in a salami sample and a raw ham sample, respectively. All of the 70 cheese samples and the 3 samples made from raw ham and cheese showed negative test results. These results suggest that imported RTE foods are potential sources of the causative agent of listeriosis.

Keywords: contamination, imported foods, *Listeria monocytogenes*

Asakura, H., Kawamoto, K.^{*}, Okada, Y., Kasuga, F., Makino, S.^{*}, Yamamoto, S., Igimi, S.: **Intrahost passage alters SigB-dependent acid resistance and host cell-associated kinetics of *Listeria monocytogenes***

Infect. Genet. Evol., **12**, 94-101 (2012)

We report that an intrahost genome mutation alters bacterial acid resistance and the abilities for replication/invasion in tissue cell culture, though there were no alterations in pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and ribotyping patterns. Genetic and proteomic analyses revealed a link between acid resistance and SigB (RNA polymerase SigmaB subunit) activity. We found a mutation in the *rsbW* locus, whose product controls the regulation of SigB activity, was a key regulator for the above phenotypic conversion during infection. Our study provides new insight into the potential role of intrahost environment in the process of bacterial evolution.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Acid resistance, SigB

* Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

Asakura, H., Momose, Y., Kasuga, F.: **Enterohemorrhagic**

***Escherichia coli*- Its control from a viewpoint of Food Safety-**

J. Dis. Res., **6**, 426-434 (2011)

This review focuses on the bacteriological nature and epidemics of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC), a global scourge, from the viewpoint of food safety. Many human EHEC infections are linked to eating undercooked food and untreated water. We are still struggling to control this pathogen in the food chain, so we discuss current knowledge on sources of infection and EHEC distribution and survival mechanisms in foreign environments including the food matrix. We also introduce ways to effectively prevent food-borne EHEC infection.

Keywords: enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC), food outbreak, food safety

Asakura, H., Saito, E.^{*1}, Momose, Y., Ekawa, T., Sawada, M.^{*2}, Yamamoto, A.^{*1}, Hasegawa, A.^{*3}, Iwahori, J.^{*4}, Tsutsui, T.^{*5}, Osaka, K.^{*6}, Matsushita, T.^{*3}, Kakinuma, M.^{*3}, Motoyama, K.^{*2}, Hayama, Y.^{*5}, Kitamoto, H., Igimi, S., Kasuga, F.: **Prevalence and growth kinetics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in bovine offal products in Japan**

Epidemiol. Infect., **140**, 655-664 (2011)

This study examined the prevalence of Shiga toxin producing *E. coli* (STEC) in various types of these foods. PCR screened 229 bovine offal products for the presence of Shiga toxin (*stx*) gene. Thirty-eight (16.6%) samples were *stx* positive, of which 8 were positive for *rfbE*_{O157} and 3 were positive for *wzy*_{O26}. Four O157 and one O26 STEC isolates were finally obtained from small-intestine and omasum products. Generic *E. coli* contaminating in such offal products competitively inhibited the growth of STEC during detection procedures.

Keywords: Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), bovine offal

^{*1} Hyogo Prefectural Institute of Public Health and Consumer Sciences

^{*2} Hitachi East Japan Solutions

^{*3} Mitsubishi Research Institute

^{*4} Kochi Medical School

^{*5} National Institute of Animal Health

^{*6} Tohoku University

Hayama, Y.^{*1}, Yamamoto, T.^{*2}, Kasuga, F. and Tsutsui, T.^{*1}: **Simulation model for *Campylobacter* cross-contamina-**

tion during poultry processing at slaughterhouses

Zoonoses and Public Health, **58**, 399-406 (2011)

食鳥処理場におけるカンピロバクターの交差汚染について、個々のと体に着目したモデルを構築した。

Keywords: *Campylobacter*, cross-contamination, simulation model, poultry processing

^{*1} (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所

^{*2} 農林水産省消費安全局

Suzuki, H., Ohtsuka, R.^{*}, Takeda, M.^{*}: **Regional Differences in Gene Expression Profiles of Mouse Peyer's Patches**

Res. J. Immunol., **4**, 19-24 (2011)

Few studies have reported the regional differences in mouse Peyer's patches. This study aims to determine whether regional differences exist in the immunological activation status and/or immunological functions of mouse Peyer's patches in the normal state. The most proximal Peyer's patches, the most distal Peyer's patches, and the Peyer's patches nearest to the midpoint were obtained from the mouse small intestine. The gene expression levels in the PPs obtained from different regions were compared using the DNA microarray technique. Of the 187 genes that were expressed differently among the Peyer's patches from different regions, 6 genes were related to immune system process. These findings suggest that the regional differences among Peyer's patches in mice in terms of the immunological activation status and/or immunological functions may be subtle.

Keywords: Peyer's patch, mouse, regional difference

^{*} The Institute of Environmental Toxicology

Yoshida, T.^{*1}, Miyasaka, T.^{*1}, Azegami, Y.^{*1}, Uchiyama, Y.^{*1}, Kasahara, H.^{*1}, Ueda, H.^{*1}, Ishii, K.^{*2} and Noda, M.: **Investigation of epidemiology and HAV genomes regarding three hepatitis A infections that occurred in April–May, 2010**

Jpn. J. Infect. Dis., **64**, 260-261 (2011)

Three hepatitis A cases occurred in April to May, 2010 were molecularly epidemiologically analyzed to know epidemiological background such as infection route, common source or epidemiological relatedness between them. One Hepatitis A virus (HAV) strain detected from patient A that had traveled through Korea and Taiwan was genotyped as IIIA. Other HAV strain detected from patients B had a history of consumption

of raw bivalve (Raw salt short-necked clams) was genotype IIIA. The sequences of the two IIIA HAV were closely related each other. The rest HAV strain detected from patient C that had traveled to the Philippines was genotyped as IA. The sequence of the IA HAV was similar to HAV strains detected in river water samples in the Philippines.

Keywords: Hepatitis A, molecular epidemiology, genotype

*¹ 長野県環境保全研究所

*² 国立感染症研究所

Ishii, K.^{*}, Kiyohara, T.^{*}, Yoshizaki, S.^{*}, Wakita, T.^{*}, Shimada, T.^{*}, Nakamura, N.^{*}, Nakashima, K.^{*}, Tada, Y.^{*} and Noda, M.: **Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010**

J. Clin. Virol., **53**, 219-224 (2012)

Hepatitis A virus (HAV) is still one of the most common causative agents of acute hepatitis in Japan. Although a relatively small number of annual acute hepatitis A cases (approximately 100-150, 0.78-1.17 per million) were recently reported, a larger number of cases (346, 2.71 per million) were reported in 2010. We investigated the causes of the 2010 HAV resurgence in Japan by using molecular epidemiological and genetic analyses. HAV specimens were obtained from 61 cases from 22 different prefectures. These viral specimens were genotyped by PCR amplification and sequencing of the VP1/2A region of HAV genome. Phylogenetic analysis revealed that 61 HAV strains could be divided into three genotypes: IA (44 cases), IB (1 case) and IIIA (16 cases). The IA genotype consisted of two genomic sub-lineages. The sequences of one of the two IA sub-lineages (corresponding to 31 cases) were very similar, 26 of these 31 isolates had 100% identity. The other IA sub-lineage corresponded to strains endemic to Japan. The sequences of Japanese IIIA strains were similar to those of strains that caused a large epidemic in the Republic of Korea from 2007 to 2009. The resurgence of HAV in 2010 can be attributed to importation of two newly emerged HAV genotypes.

Keywords: Hepatitis A, molecular epidemiology, genotype

* 国立感染症研究所

Ishii, K.^{*}, Kiyohara, T.^{*}, Yoshizaki, S.^{*}, Shimada, T.^{*}, Nakamura, N.^{*}, Tada, Y.^{*}, Noda, M. and Wakita, T.^{*}: **Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010**

Hepatol. Int., **5**, 204-205 (2011)

Hepatitis A virus (HAV) is still one of the most common causative agents of acute hepatitis in Japan. Although a relatively small number of annual acute hepatitis A cases (approximately 100-150, 0.78-1.17 per million) were recently reported, a larger number of cases (346, 2.71 per million) were reported in 2010. We investigated the causes of the 2010 HAV resurgence in Japan by using molecular epidemiological and genetic analyses. HAV specimens were obtained from 61 cases from 22 different prefectures. These viral specimens were genotyped by PCR amplification and sequencing of the VP1/2A region of HAV genome. Phylogenetic analysis revealed that 61 HAV strains could be divided into three genotypes: IA (44 cases), IB (1 case) and IIIA (16 cases). The IA genotype consisted of two genomic sub-lineages. The sequences of one of the two IA sub-lineages (corresponding to 31 cases) were very similar, 26 of these 31 isolates had 100% identity. The other IA sub-lineage corresponded to strains endemic to Japan. The sequences of Japanese IIIA strains were similar to those of strains that caused a large epidemic in the Republic of Korea from 2007 to 2009. The resurgence of HAV in 2010 can be attributed to importation of two newly emerged HAV genotypes.

Keywords: Hepatitis A, molecular epidemiology, genotype

* 国立感染症研究所

田中俊光^{*1}, 横井 一^{*1}, 水村綾乃^{*1}, 小林圭子^{*1}, 木原顕子^{*1}, 都竹豊茂^{*1}, 中台啓二^{*1}, 加曾利東子^{*1}, 落合弘章^{*2}, 大山照雄^{*2}, 西村正樹^{*2}, 山本一重^{*2}, 野田衛: **生シラスが原因食品と疑われる有症苦情事例について-千葉県**

病原微生物検出情報, **32**, 363-364 (2011)

2011年5月に千葉市内の高等学校2年生(生徒数8クラス327名)が校外学習を実施後, 下痢, 発熱, 腹痛などの食中毒様症状を呈した. 調査の結果, 患者便からノロウイルス, サポウイルスおよびアストロウイルスが検出され, 原因食品として生シラスが疑われたので, その概要を報告した.

Keywords: 生シラス, 有症苦情事例, ウイルス性食中毒

*¹ 千葉県環境保健研究所

*² 千葉県保健所

野田 衛, 上間 匡, 片山和彦^{*1}, 岡 智一郎^{*1}, 山下和予^{*1}, 岡部信彦^{*1}, 石丸 歩^{*2}, 松岡隆介^{*2}, 温泉川肇彦^{*2}, 研究協力地方衛生研究所: **食品媒介事例を**

中心としたノロウイルス、サポウイルスの塩基配列情報および疫学情報の共有化の取り組み

病原微生物検出情報, 32, 354-355 (2011)

我々はノロウイルス (NoV) 等の食品媒介性ウイルスによる広域食中毒事例の探知など, 食中毒調査の精度向上に資することを目的として, 全国で検出されたNoVおよびサポウイルスの塩基配列情報の共有化を試行的に実施している. 昨年度までは13の地方衛生研究所 (地研) の協力の下に実施していたが, 今年度から51の地研に拡大するとともに, 疫学情報の共有化を強化した. 本報告では2011年5~7月に発生した岩カキを中心とするカキ関連事例から検出されたNoVを中心に, 2011年1月以降のNoVの遺伝子型の特徴等について取りまとめた.

Keywords: ウイルス性食中毒, 塩基配列情報, 共有化

*1 国立感染症研究所

*2 厚生労働省医薬食品局監視安全課食中毒被害情報管理室

齋藤博之^{*1}, 東方美保^{*2}, 岡智一郎^{*3}, 片山和彦^{*3}, 田中智之^{*4}, 野田 衛: パンソルビン・トラップ法による食品からのウイルス検出法

病原微生物検出情報, 32, 355-357 (2011)

ノロウイルスの食品からの検出は二枚貝を除き困難である. そのため2007年から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) による研究の一環として, 食品中のウイルスを検出するための実践的手法の開発に関する研究をスタートした. その結果, 固形, 液状, 練り物, 油物などの多種・多様な食品からノロウイルス (NoV) に代表される食中毒起因ウイルスを検出することができるパンソルビン・トラップ法 (パントラ法) を開発した. ルーチンの食品検査として実施可能な段階に達してきたため, その概要を報告した.

Keywords: 食品, ウイルス検出法, ウイルス性食中毒

*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

篠原美千代^{*}, 富岡恭子^{*}, 峯岸俊貴^{*}, 内田和江^{*}, 鈴木典子^{*}, 島田慎一^{*}, 河橋幸恵^{*}, 岸本 剛^{*}, 野田 衛: 非晶性リン酸カルシウム微粒子を用いた食品からのウイルス検出法

病原微生物検出情報, 32, 357-358 (2011)

ノロウイルスの食品中のウイルス汚染量は一般に微量であること, 食品成分がウイルス濃縮や遺伝子増幅反応

等を阻害することなどから, 食品からのウイルスの検出は極めて困難であり, その検出報告例も少ない. 我々は, 短時間で簡便に実施でき, かつ特殊な試薬や装置を必要としない食品からのウイルス検出方法の構築を目的として, 非晶性リン酸カルシウム (Amorphous calcium phosphate; ACP) 微粒子を用いたウイルス濃縮方法 (ACP 微粒子濃縮法) を検討している. これまで得られた結果の概要を報告した.

Keywords: 食品, ウイルス検出法, ウイルス性食中毒

* 埼玉県衛生研究所

吉澄志磨^{*}, 後藤明子^{*}, 石田勢津子^{*}, 野田 衛: 二枚貝関連の食中毒疑い事例における各種胃腸炎ウイルスの関与-北海道

病原微生物検出情報, 32, 361-363 (2011)

食中毒疑い事例の原因究明において, ウイルス検査の対象は主にノロウイルスであり, その他の胃腸炎ウイルスの食中毒への関与については十分には把握されていない. そこで, 二枚貝の喫食がみられた食中毒疑い事例を対象に, 胃腸炎ウイルス感染の実態調査を行った. その結果, 少なくとも二枚貝関連事例についてはサポウイルス等, 他の胃腸炎ウイルスを含めた検索が望ましいと考えられた. また, 検討数は少ないが, 二枚貝のウイルス汚染状況と喫食者の感染状況が必ずしも相関しないことや, SaVの増殖が混合感染, 特にNoV GIIの存在に影響を受ける可能性があることが示された.

Keywords: 胃腸炎ウイルス, 混合感染, ウイルス性食中毒

* 北海道立衛生研究所

溝口嘉範^{*1}, 木田浩司^{*1}, 葛谷光隆^{*1}, 濱野雅子^{*1}, 藤井理津志^{*1}, 岸本壽男^{*1}, 安原広己^{*2}, 上間 匡, 野田 衛: ふき取り検体のノロウイルス検査法の改良

病原微生物検出情報, 32, 358-359 (2011)

近年ノロウイルス (NoV) による食中毒は調理従事者を介する事例が多くを占めている. 調理従事者から食品への汚染経路の解明や施設環境等の汚染状況の把握にはふき取り検査が有用であるが, ふきとり検体からのNoV検出法はまだ十分に確立されていない. そこで, ふきとり検体からの簡便, 安価, 高感度なNoV検出法の確立を目的として, RNA抽出以前の工程に焦点を当て, ポリエチレングリコール (PEG) 沈澱におけるBeef extract添加の影響および効果的なふき取り方法等について検討した.

Keywords: ふき取り, ウイルス検査法, ウイルス性食中毒

*1 岡山県環境保健センター

*2 岡山市保健所

吉田徹也*, 粕尾しず子*, 畔上由佳*, 内山友里恵*, 笠原ひとみ*, 上田ひろみ*, 長瀬 博*, 藤田 暁*, 野田 衛: **ノロウイルスおよびサポウイルスの掃除機内ダスト中の汚染実態調査**

小児科, **52**, 1419-1423 (2011)

ノロウイルスによる感染症の感染様式の一つに, 塵埃感染のあることが知られている. 著者らは, 結婚式披露宴会場において, この塵埃感染が疑われた事例に遭遇した. その際, 感染経路の推定に役立ったのは, 掃除機内のダストであり, それを検査したところ患者便由来のノロウイルス株と同一株が検出された. この事例をきっかけとして, 一般家庭の掃除機内ダストについて, ノロウイルスおよびサポウイルスの汚染実態調査を実施した. その結果, ノロウイルスは59検体中2検体(3.4%), サポウイルスは59検体中1検体(1.7%)から検出され, その汚染ウイルス量はダスト1gあたり106コピーを超えるものも存在したことから, 汚染ダストは重要な感染源の一つになると考えられた.

Keywords: 掃除機内ダスト, ノロウイルス, サポウイルス

* 長野県環境保全研究所

細見卓司^{*1}, 谷脇 妙^{*1}, 松本一繁^{*1}, 藤戸亜紀^{*1}, 鍋島 民^{*1}, 下司 勲^{*1}, 松本道明^{*1}, 今井 淳^{*1}, 大野雅子^{*2}, 麻岡文代^{*3}, 吉澄志磨^{*4}, 井手 忍^{*5}, 山崎謙治^{*6}, 左近直美^{*6}, 中田恵子^{*6}, 増本久人^{*7}, 南 亮仁^{*7}, 野田日登美^{*7}, 野田 衛, 片山和彦^{*8}: **高知県で発生したNorovirus GII/14による食中毒事例と他県事例株との比較**

病原微生物検出情報, **32**, 199-201 (2011)

2011年2月19日~3月2日の間, 高知県の某ホテルに宿泊した大学の野球部員等63名中部員6名が嘔吐, 下痢, 発熱を主症状とする食中毒症状を呈した. 共通食は当該ホテルの食事のみであること, 大学野球部員の発症者(NoV GII感染者)と同じ食事を取ったホテル従業員からNoV GIIが検出されたことなどから同ホテルを原因施設とするNoVによる食中毒事例と断定された. 検出NoV 8株は, すべてNoV GII/14に分類され, 塩基配列は100%一致した. また, 大阪府2株(2010年1, 2月), 佐賀県1株(2010年3月), 静岡市1株(2010年4月), 北海道1株(2010年10月)の5株の配列とも100%一致した.

Keywords: ノロウイルス, GII/14, ウイルス性食中毒

*1 高知県衛生研究所

*2 高知県安芸保健所

*3 高知県中央東保健所

*4 北海道立衛生研究所

*5 静岡市環境保健研究所

*6 大阪府立公衆衛生研究所

*7 佐賀県衛生薬業センター

*8 国立感染症研究所

植木 洋^{*1}, 高橋由理^{*1}, 鈴木優子^{*1}, 阿部美和^{*1}, 佐藤由紀^{*1}, 沖村容子^{*1}, 高橋達也^{*2}, 佐藤 淳^{*2}, 豊嶋潤^{*2}, 熊谷 祥^{*2}, 野田 衛: **2010年度に県内で集団発生した感染性胃腸炎事例から検出されたノロウイルスの遺伝子型—宮城**

病原微生物検出情報, **32**, 173-174 (2011)

2010年度宮城県内(仙台市を除く)では67事例の感染性胃腸炎の集団発生があった. 幼稚園と保育所での集団発生が34事例で全体の半数以上(51%)を占め, 次いで小学校での発生が20事例(30%)で, 乳幼児や子供での発生が多かった. 一方, 介護保険施設での発生は6事例(9.0%)に留まった. 67事例から検出されたウイルスのうち, NoVが91%を占めた. 解析したNoV 34株はすべてGII群で, GII/2が最も多く16株, 次いでGII/3が11株で, 例年最も多く検出されていたGII/4は3株であった. 県内では東日本大地震で被害を受けた多くの住民が避難所で生活している. 一部の避難所では断水しており, 感染症対策が困難な状況にある. 今後, 避難所で感染性胃腸炎の流行が拡大しないように早急に対策を行う必要がある.

Keywords: ノロウイルス, 感染性胃腸炎, 遺伝子型

*1 宮城県保健環境センター

*2 宮城県保健福祉部疾病感染症対策室

Sugiyama, K., Kinoshita, M., Kamata, Y., Minai, Y. and Sugita-Konishi, Y.: **(-)-Epigallocatechin gallate suppresses the cytotoxicity induced by trichothecene mycotoxins in mouse cultural macrophages**

Mycotoxin Res., **27**, 281-285 (2011)

Deoxynivalenol (DON) and HT-2 toxin (HT-2) belong to the trichothecene group of mycotoxins and the occurrence of cereals and foodstuffs with these compounds are serious health problems. The aim of this study was to examine the effect of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG), one of the main components in green tea catechins, on DON- or HT-2-induced cytotoxicity in mouse macrophages. EGCG had protective effects against the trichothecene-induced cytotoxicities of both

mycotoxins. Additionally, EGCG suppressed the DON-induced activation of caspase-3/7, which is an indicator of apoptosis. These results indicate that EGCG might be useful in protection against DON- or HT-2-induced cell death, suggesting that EGCG could contribute to reducing the toxicities of trichothecenes.

Keywords: trichothecene, (-)-epigallocatechin gallate, cytotoxicity

* 玉川大学

Hara-Kudo, Y. and Takatori, K.: **Contamination level of foodborne pathogens in food associated with the infections**

Epidemiol. Inf., **139**, 1505-1510 (2011)

Intake of a relatively small dose of foodborne pathogens can cause infection. Hence, in this study, an estimation of the infectious dose of the pathogens was obtained by conducting microbiological risk assessments. The contamination levels of foodborne pathogens were analyzed in 17 outbreaks of *Salmonella*, *Escherichia coli* O157, enterotoxigenic *E. coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, and *Campylobacter jejuni* occurring in Japan between 2004 and 2006. The infectious dose was estimated in 14 of the 17 outbreaks with the help of the existing data. In three outbreaks of *Salmonella* infection in which the infection rate was 89–100%, the dose of the ingested pathogens was estimated to be 259,000–14,000,000,000 cfu. In other outbreaks of *Salmonella* infection, the infection rate and dose of the ingested pathogens were 10–66.4% and 81–1,560 cfu or most probable number (MPN), respectively. The ingested *Salmonella* dose is likely to be related to the infection rate; however, the storage conditions should be taken into account when making this determination. In an outbreak of *E. coli* O157 infection, the infection rate and ingestion dose were 100% and 2 to <9 cfu, respectively, while in an outbreak of enterotoxigenic *E. coli* infection, they were 93% and 25–1,000 cfu, respectively. Finally, in an outbreak of *C. jejuni* infection, the infection rate and ingestion dose were 37.5% and 360 MPN, respectively. These results would be particularly valuable for risk assessments.

Keywords: contamination level, infectious dose, foodborne infections

Lee, K.^{*1}, French, N. P.^{*2}, Hara-Kudo, Y., Iyoda, S.^{*3}, Kobayashi, H.^{*4}, Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S.^{*1}: **Multivariate analyses revealed distinctive features between human and cattle isolates of Shiga toxin-producing**

Escherichia coli O157

J. Clin. Microbiol., **49**, 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 (*stx₁*, *stx₂*, *stx_{2c}*, *eae*, and *ehxA*) and a lineage-specific polymorphism assay using six markers (LSPA6) were considered in the analyses. The prevalence of *stx₁*, *stx₂*, and *stx_{2c}* was significantly different between human and cattle isolates. However, multivariable regression revealed that only the presence of *stx₂* was significantly associated with human isolates after controlling for confounding. 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 *stx₁* + *stx₂* strains and LSPA6 lineage I/II with *stx₂* or *stx₂* + *stx_{2c}* strains. In contrast, the cattle isolates comprised LSPA6 lineage II strains with *stx_{2c}* or *stx₂* + *stx_{2c}* strains in addition to the clusters identified for the human isolates. Our analyses provide new evidence that *stx₂* 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

^{*1} University of Tokyo

^{*2} Massey University

^{*3} National Institute of Infectious Diseases

^{*4} National Agriculture and Food Research Organization, National Institute of Animal Health

Hasegawa, A.^{*}, Hara-Kudo, Y., Kumagai, S.^{*}: **Survival of *Salmonella* strains differing in their biofilm-formation capability upon exposure to hydrochloric and acetic acid and to high salt**

J. Vet. Med. Sci., **73** (9), 1163-1168 (2011)

Acidic and osmotic treatments are part of hurdle systems to control pathogens such as *Salmonella* in food. In the current

study, *Salmonella enterica* isolates previously shown to differ in their ability to form biofilms were grown in diluted tryptic soy broth (TSB) (1:5 dilution in distilled water) and subsequently exposed to phosphate-buffered saline (PBS) adjusted to pH 3.0 with HCl, PBS adjusted to pH 3.9 with acetic acid, or rice vinegar diluted 1:15 with distilled water (pH 3.9). Cells grown in diluted TSB were also exposed to PBS, pH 7.6, containing 5 M NaCl. No differences in survival upon exposure to PBS adjusted to pH 3.0 with HCl or containing high salt were observed between the isolates; however, exposure to acetic acid resulted in lower survival levels of isolates previously shown to be poor biofilm formers. The number (log₁₀ cfu/ml) of surviving cells after 36 hr exposure to acetic acid and rice vinegar were 4.43 ± 0.24 vs. 2.27 ± 0.87 ($P < 0.05$), and 5.19 ± 0.12 vs. 2.33 ± 0.93 ($P < 0.05$) for isolates with a high vs. low biofilm-forming ability. The survival data could be fitted with the Weibull model. The data suggest that the ability of *Salmonella* strains to survive in the presence of acetic acid and rice vinegar parallels their ability to form biofilms. Thus *Salmonella* with a high biofilm-formation capability might be more difficult to kill with acetic acid found in foods or cleaning solutions.

Keywords: Survival, Salmonella, Biofilm

* The University of Tokyo

Nemoto, J.^{*1}, Ikedo, M.^{*1}, Kojima, T.^{*1}, Momoda, T.^{*1}, Konuma, H.^{*2} and Hara-Kudo, Y.: **Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid and sensitive detection of *Vibrio parahaemolyticus***

J. Food Prot., **74**, 1462-1467 (2011)

Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assays targeting the *rpoD* and *toxR* gene were developed to detect *Vibrio parahaemolyticus*. All of 78 tested *V. parahaemolyticus* strains yielded positive results within 40 min, with negative results obtained for 69 strains of other organisms even at 60 min. For *V. parahaemolyticus* ATCC 17802 in pure culture, the detection limits of LAMP assays targeting *rpoD* and *toxR* were 3.7 and 450 colony-forming units (CFU) per test, respectively. Due to the performance of higher sensitivity than *toxR*-LAMP, *rpoD*-LAMP had been further evaluated for the ability to detect *V. parahaemolyticus* in seafood samples. The concentration of *V. parahaemolyticus* in short-necked clams spiked with *V. parahaemolyticus* was enumerated by the most probable number (MPN) method combined with the *rpoD*-LAMP assay and the MPN method with culture method using

agar medium. The MPN-*rpoD*-LAMP method was advantageous on sensitivity and rapidity compared with the conventional method. These results indicate that the MPN-LAMP assay targeting the *rpoD* gene is a specific, sensitive and rapid method to enumerate *V. parahaemolyticus*.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, LAMP, PCR

^{*1} Eiken Chemical Company Ltd.

^{*2} Tokai University

Arakawa, Y.^{*1}, Sawada, T.^{*1}, Takatori, K., Lee, K.^{*2} and Hara-Kudo, Y.: **Rapid detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef by an immunochromatography kit in combination with short-term enrichment and treatment for Shiga toxin release**

Biocontrol Sci., **16**, 159-164 (2011)

To establish rapid methods to detect Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) in ground beef samples by using an immunochromatography kit, results of 8-h enrichment in various types of broth with shaking were compared. In pure culture, Stx was detected in the culture of trypticase soy broth (TSB) at 42°C and modified EC broth (mEC) at 36°C from all or most serogroups of O26, O111, O128, O157 and OUT. Ground beef samples inoculated with each serogroup were enriched in TSB at 42°C, mEC at 36°C and mEC with novobiocin (NmEC) at 42°C. Although all conditions led to the successful recovery of each serogroup by the plating method, enrichment in NmEC was relatively superior to the other conditions in the detection of Stx by an immunochromatography kit. These results indicated that the growth of STEC and the release of Stx from cells were different in pure cultures and in culture with ground beef. In addition, polymyxin B treatment for 10 min at 37°C and homogenizing with glass beads enhanced the detection of Stx. From the results, it was suggested that an immunochromatography kit in a combination with enrichment in NmEC at 42°C for 8 h, and treatment with polymyxin B or homogenizing would be a rapid method to detect STEC contamination in ground beef.

Keywords: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, immunochromatography kit, detection

^{*1} Nippon Veterinary and Life Science University

^{*2} Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo

小沼ルミ^{*1}, 瓦田研介^{*1}, 井上雅史^{*2}, 宮崎 巖^{*1}, 飯

田孝彦^{*1}, 浜野智子^{*1}, 渡辺麻衣子, 工藤由起子: 桐たんすの変色部に生育した糸状菌の分離および同定
防菌防黴, **39**, 205-211 (2011)

桐たんすの変色部に生育した糸状菌および桐たんす表面処理液中に存在する糸状菌の分離・同定を行った。異なる環境で使用されていた桐たんすAおよびBの変色部から分離された糸状菌について形態観察及び分子生物学的同定を行ったところ、*Aspergillus penicillioides*が共通して同定された。また、砥粉およびヤシヤ液中から好湿性の*Chaetomium*属および*Paecilomyces*属等が分離された。桐たんす内部の湿度は調湿機能によって概ね80% RH以下に保たれていて多くの糸状菌は生育しにくい環境であるが、*A. penicillioides*などの好乾性菌では生育が可能となることが明らかになった。桐たんす内部に発生する変色を予防するためには、適切な防カビ剤によって一般的な糸状菌に加えて好乾性菌の生育抑制が必要であることが明らかとなった。

Keywords: Furniture made from Kiri (*Paulownia tomentosa*), Fungal contamination, Xerophilic fungi

^{*1} (地独) 東京都立産業技術研究センター

^{*2} (株) 相徳

Watanabe, M., Yonezawa, T.^{*1}, Lee, K.^{*2}, Kumagai, S.^{*2}, Sugita-Konishi, Y., Goto, K.^{*3}, Hara-Kudo, Y.: **Evaluation of genetic markers for identifying isolates of the species of the genus *Fusarium***

J. Sci. Food Agr., **91**, 2500-2504 (2011)

Members of the genus *Fusarium* are well-known as one of the most important plant pathogens causing food spoilage and loss worldwide. Moreover, they are associated with human and animal diseases through contaminated foods because they produce mycotoxins. To control fungal hazard of plants, animals and humans, there is a need for a rapid, easy and accurate identification system of *Fusarium* isolates with molecular methods. To specify gene appropriate for identifying isolates of various *Fusarium* species, we sequenced the 18S rDNA gene (rDNA), internal transcribed spacer region 1, 5.8S rDNA, 28S rDNA, β -tubulin gene (β -*tub*), and amino adipate reductase gene (*lys2*), and subsequently calculated the nucleotide sequence homology with pairwise comparison of all tested strains and inferred the ratio of the nucleotide substitution rates of each gene. Inter-species nucleotide sequence homology of β -*tub* and *lys2* ranged from 83.5 to 99.4% and 56.5 to 99.0%, respectively. The result indicated that sequence homologies of these genes against reference sequences in database have a high possibility to identify

unknown *Fusarium* isolates when it is more than 99.0 %, because these genes had no inter-species pairwise combinations that had 100% homologies. Other markers often showed 100% homology in inter-species pairwise combinations. The nucleotide substitution rate of *lys2* was the highest among the six genes. The *lys2* is the most appropriate genetic marker with high resolution for identifying isolates of the genus *Fusarium* among the six genes we examined in this study.

Keywords: *Fusarium*, amino adipate reductase gene, phylogenetic species concept, molecular phylogenetic analysis

^{*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

Watanabe, M., Tsutsumi, F.^{*1}, Konuma, R.^{*2}, Lee, L.^{*3}, Kawarada, K.^{*2}, Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S.^{*3}, Takatori, K.^{*4}, Konuma, H.^{*1}, Hara-Kudo, Y.: **Quantitative analysis of mycoflora on commercial domestic fruits in Japan**
J. Food Prot., **74**, 1488-1499 (2011)

A comprehensive and quantitative analysis of the mycoflora on the surface of the commercial fruit was performed. Nine kinds of fruits grown in Japan were tested. Overall fungal counts on the fruits ranged from 3.1 to 6.5 log cfu/g. The mean percentages of the total yeast counts were higher than that of molds in apples, Japanese pears and strawberries, ranging from 58.5 % to 67.0 %, and were lower than that of molds in the other six fruits, ranging from 9.8 % to 48.3 %. *Cladosporium* was the most frequent genus of fungi and was found in all of the fruits, followed by *Penicillium* found in eight kinds of fruits. The predominant fungal genus with the highest percentage in total fungal count in each fruit was *Acremonium* in cantaloupe melons (47.6 %), *Aspergillus* in grapes (32.2 %), *Aureobasidium* in apples (21.3 %), blueberries (63.6 %) and peaches (33.6 %), *Cladosporium* in strawberries (38.4 %), *Cryptococcus* in Japanese pears (37.6 %), *Penicillium* in mandarins (22.3 %) and *Sporobolomyces* in lemons (26.9 %). These results demonstrated that the mycoflora on the fruit surface mainly consist of common inhabitants on plant or in the environment of pre- and post-harvest, while the fungi which produce mycotoxins or cause market diseases were not prominent in the mycoflora of the healthy tissues of fruits. This study suggested that it is necessary to handle fruits in consideration of mounts of the fungal contaminants including non-pathogenic fungi on fruits, in order to control the quality of fruits and processed fruit foods.

Keywords: mycoflora, fungal contamination, fruit, enumeration

^{*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

Watanabe, M., Yonezawa, T.^{*1}, Lee, K.^{*2}, Kumagai, S.^{*2}, Sugita-Konishi, Y., Goto, K.^{*3}, Hara-Kudo, Y.: **Molecular phylogeny of the higher and lower taxonomy of the *Fusarium* genus and differences in the evolutionary histories of multiple genes**

BMC Evo. Bio., **11**, 322 (2011)

Species of the *Fusarium* genus are important fungi which is associated with health hazards in human and animals. Although many researchers have applied molecular phylogenetic analysis to examine the taxonomy of *Fusarium* species, their phylogenetic relationships remain unclear. We performed phylogenetic analyses based on the nucleotide sequences of the rDNA cluster region (rDNA cluster), and the β -tubulin gene (*β -tub*), the elongation factor 1 α gene (*EF-1 α*), and the aminoacidate reductase gene (*lys2*). Although incongruence of the tree topologies between *lys2* and the other genes was detected, all genes supported the classification of *Fusarium* species into 7 major clades, I to VII. To obtain a reliable phylogeny for *Fusarium* species, we excluded the *lys2* sequences from our dataset, and reconstructed a maximum likelihood (ML) tree based on the combined data of the rDNA cluster, *β -tub*, and *EF-1 α* . Our ML tree indicated some interesting relationships in the higher and lower taxa of *Fusarium* species and related genera. Moreover, we observed a novel evolutionary history of *lys2*. We suggest that the unique tree topologies of *lys2* are not due to an analytical artifact, but due to differences in the evolutionary history of genomes caused by positive selection of particular lineages. This study showed the reliable species tree of the higher and lower taxonomy in the lineage of the *Fusarium* genus. Our ML tree clearly indicated 7 major clades within the *Fusarium* genus. Furthermore, this study reported differences in the evolutionary history among multiple genes within this genus for the first time.

Keywords: *Fusarium* phylogeny, aminoacidate reductase gene, positive selection

^{*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

Kitadokoro, K.^{*1}, Nishimura, K.^{*1}, Kamitani, S.^{*2}, Fukui-Miyazaki, A.^{*2}, Toshima, H.^{*2}, Abe, H.^{*2}, Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y., Yamamoto, S., Karatani, H.^{*1}, Horiguchi, Y.^{*2}: **Crystal structure of *Clostridium perfringens* Enterotoxin Displays Features of β -Pore-forming Toxins**

J. Biol. Chem., **286**, 19549-19555 (2011)

Clostridium perfringens enterotoxin (CPE) is a cause of food poisoning, and considered a pore-forming toxin, which damages target cells by disrupting the selective permeability of the plasma membrane. However, the pore-forming mechanism and the structural characteristics of the pore are not well documented. Here, we present the structure of CPE determined by X-ray crystallography at 2.0 Å. The overall structure of CPE displays an elongated shape, composed of three distinct domains, I, II, and III. Domain I corresponds to the region that was formerly referred to as C-CPE, which is responsible for binding to the specific receptor claudin. Domains II and III comprise a characteristic module, which resembles those of β pore-forming toxins such as aerolysin, *C. perfringens* ϵ -toxin, and *Laetiporus sulphureus* hemolytic pore-forming lectin. The module is mainly made up of β strands each, by which they are distinguished. In addition, domain II has an α helix and preceding β strand demonstrate an alternating pattern of hydrophobic residues that is characteristic of transmembrane domains forming β barrel-made pores. These structural features imply that CPE is a β pore-forming transmembrane domain is inserted into the membrane upon the buckling of the two long β strands spanning the module, a mechanism analogous to that of the cholesterol-dependent cytolysins.

Keywords: *Clostridium perfringens* enterotoxin, crystal structure, pore-forming

^{*1} Graduate School of Science and Technology, Department of Biomolecular Engineering, Kyoto Institute of Technology

^{*2} Department of Molecular Bacteriology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

Wang, L.^{*}, Wakushima, M.^{*}, Kamata, Y., Nishikawa, Y.^{*}: **Exhaustive isolation of diarrhoeagenic *Escherichia coli* by a colony hybridization method using hydrophobic grid-membrane filters in combination with multiplex real-time PCR**

Let. Appl. Microbiol., **53**, 264-270 (2011)

The present study aimed to develop a colony hybridization method for the exhaustive detection and isolation of diarrhoeagenic *Escherichia coli* (DEC) from samples containing numerous coliform bacteria. Digoxigenin-labelled DNA probes were designed to detect seven pathotypes of DEC based on type-specific genes. A total of 615 meat, food and faeces samples identified as DEC-positive by multiple real-time PCR for the virulence genes (*eae*, *stx*, *elt*, *est*, *virB*, *aggR*, *afaB* and *astA*) were analysed by a colony hybridization method, which involved filtering enrichment cultures through hydrophobic grid-membrane filters. DEC were isolated from 72.5% (446/615) of samples by the colony hybridization method but were only detected in 26.3% (162/615) of samples by a conventional culture method. The hybridization method was particularly effective for isolating low-level contaminants, such as enterotoxigenic and Shiga toxin-producing *E. coli*, which were isolated from 51.8% (58/112) of samples identified as positive by PCR for the enterotoxin genes, in contrast to only 4.5% (5/112) of samples analysed by the conventional method. The developed colony hybridization system allows for the efficient and simultaneous isolation of all DEC pathotypes.

Keywords: *Escherichia coli*, colony hybridization, multiplex real-time PCR

* Graduate School of Human Life Science, Osaka City University

Sakuma, H., Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y., Kawakami, H.*: **Method for Determination of Aflatoxin M₁ in Cheese and Butter by HPCL Using Immunoaffinity Column**

Food Hyg. Saf. Sci., **52**, 220-225 (2011)

A rapid, sensitive convenient method for determination of aflatoxin M₁ (AFM₁) in cheese and butter by HPLC was developed and validated. The method employs a safe extraction solution (mixture of acetonitrile, methanol and water) and an immunoaffinity column (IAC) for clean-up. Compared with the widely used method employing chloroform and a Florisil column, the IAC method has a short analytical time and there are no interference peaks. The limits of quantification (LOQ) of the IAC method were 0.12 and 0.14 µg/kg, while those of the Florisil column method were 0.47 and 0.23 µg/kg in cheese and butter, respectively. The recovery and relative standard deviation (RSD) for cheese (spiked at 0.5 µg/kg) in the IAC method were 92% and 7%, respectively, while for the Florisil column method the corresponding values were 76% and 10%. The recovery and

RSD for butter (spiked at 0.5 µg/kg) in the IAC method were 97% and 9%, and those in the Florisil method were 74% and 9%, respectively. In the IAC method, the values of in-house precision (n=2, day=5) of cheese and butter (spiked at 0.5 µg/kg) were 9% and 13%, respectively. The IAC method is superior to the Florisil column method in terms of safety, ease of handling, sensitivity and reliability. A survey of AFM₁ contamination in imported cheese and butter in Japan was conducted by the IAC method. AFM₁ was not detected in 60 samples of cheese and 30 samples of butter.

Keywords: Aflatoxin M₁, HPLC, quantification

* Kyoritsu Women's University

Kadota, T.*^{1,2}, Kimura, M.*³, Hirano, S.*¹, Tajima, O.*¹, Nakajima, T.*⁴, Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y.: **Development of a simultaneous liquid chromatography/- tandem mass spectrometric method for the determination of type B trichothecenes, their derivatives, and precursors in wheat**

Rapid Commun. Mass Spectrom., **25**, 3481-3490 (2011)

A method coupling liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) was developed for the simultaneous quantitative determination of trichothecenes, nivalenol, deoxynivalenol, deoxynivalenol-3-glucoside, fusarenon-X, 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, isotrichodermin, calonecetrin, 3-deacetylcalonecetrin, 15-deacetylcalonecetrin, 3,15-diacetylnivalenol, 4,15-diacetylnivalenol, 3,15-diacetyldeoxynivalenol, and 3,4,15-triacetylnivalenol. The analytical parameters of trichothecenes and their derivatives were optimized to enable their highly sensitive detection. Evaluation of clean-up procedures using Multisep #226 and #227 indicated that Multisep #227 was more suitable for their simultaneous detection in wheat. In performance validation studies using the LC/MS/MS method with Multisep #227 cleanup, good recoveries ranging from 84% to 115% with relative standard deviations from 0.4% to 7.2% were measured. The limits of detection and quantification ranged from 0.03 to 1.4 ng•g⁻¹ and from 0.1 to 4.7 ngng•g⁻¹, respectively. The effect of matrices using matrix-matched calibration was estimated to range from 80% to 117% after Multisep #227 cleanup. Multisep #227 clean-up procedure with matrix-free standard calibration achieved accurate quantification without having a considerable effect on matrix compounds. Using the developed method, several trichothecene derivatives and precursors were detected in fungally inoculated wheat samples. The developed LC/MS/MS method

is a practical technique that can be used for the quantification of trichothecenes in wheat. This study is the first report of an analytical method used for the simultaneous quantification of major trichothecenes, their derivatives and precursors.

Keywords: Trichothecene meco toxins, LS/MS, Determination

^{*1} Food Safety Assurance Center, Kirin Group Office Co., Ltd.

^{*2} United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

^{*3} Plant & Microbial Metabolic Engineering Research Unit, Discovery Research Institute

^{*4} Research Team for Fusarium Head Blight Control, National Agricultural Research Center for Kyushu Okinawa Region

Saka, M.^{*}, Tada, N.^{*}, Kamata, Y.: **The annual ovarian cycle of the reeves' pond turtle *Chinemys reevesii* (Reptilia: Geoemydidae) Based on Seasonal Variations in the serum vitellogenin level and follicular growth**

Current Herpetology, **30**, 103-110 (2011)

To determine the annual ovarian cycle of a multiclutched turtle *Chinemys reevesii*, we quantified vitellogenin (VTG, a yolk-precursor protein) in the serum collected monthly from turtles kept in an outdoor enclosure. We also sacrificed wild adult females (one or two individuals per month) captured from a river site in Kyoto, Japan, and observed oviductal eggs and follicles assigned to five size classes: C1 to C5, in ascending order. The seasonal variation in the serum VTG level showed a sharp peak in late spring and a broad peak during autumn, indicating that vitellogenesis accelerated rapidly in spring, decreased in summer, increased slowly but steadily in autumn, and creased in winter. From May to July, ovulations occurred in succession preceded by the C4-to-C5 growth of follicles, but without substantial growth of C1-C3 follicles. The vernal peak of vitellogenesis would therefore contribute largely to the sequential growth of the follicles prepared for the second and third clutches of the breeding season. In August, when the successive ovulations had been completed, no remarkable growth of C1-C3 follicles was observed anymore, reflecting the ovarian quiescence. Newly-formed C1 follicles appeared in September when C2 and C3 follicles markedly increased in number but C4 and C5 follicles were still absent. In October and November, C4 and C5 follicles were observed again, suggesting that the follicles for the first clutch of the next breeding season reached preovulatory size before hibernation. The production and remarkable growth of follicles occurring from September to November would account for the broad peak of vitellogenesis

in autumn. Thus the observed seasonal variations in the serum VTG level and follicular growth were concordant with each other.

Keywords: Vitellogenin, Annual Change, Follicular growth

^{*} Division of Aquatic Environment, Kyoyo Prefectural Institute of Public Health and Environment

Hosokawa, M.^{*1}, Asakawa, H.^{*2}, Kaido, T.^{*3}, Sugaya, C.^{*3}, Tsunoda, M.^{*3}, Itai, K.^{*4}, Kodama, Y., Sugita-Konishi, Y., Takata, A.^{*5}, Yokoyama, K.^{*1}, Aizawa, Y.^{*3}: **Fluoride in drinking water exacerbates glomerulonephritis and induces liver damage in ICR-derived glomerulonephritis mice**

Toxicol. environ. chem., **93**(10), 2072-2084 (2011)

To evaluate the effects of fluoride on the kidney and the liver of ICR-derived glomerulonephritis (ICGN) mice by using laboratory tests and pathological examinations, fluoride was administered to the ICGN mice at 0, 25, 50, 100, and 150 ppm in drinking water for 4 weeks and to the ICR mice, which have normal kidney function at 0 and 150 ppm. The BUN, creatinine, GOT, and GPT in the serum of each mouse were determined. When a mouse died, the sample from the day closest to the death was assigned for the mean. Pathological changes in the kidney were examined after PAS (periodic acid-Schiff) staining. All of the ICGN mice in the 150 ppm group and one of seven in the 100 ppm group died before the end of week 4, but no ICR mice died. For ICGN mice, the mean value of body weight in the 150 ppm group was significantly lower than those in 0 ppm group and other fluoride-administered groups. The mean values of relative liver and kidney weights in the 100 and 150 ppm groups were significantly lower than those in the control. The mean values of BUN, creatinine, and GPT in the 150 ppm group were significantly higher than those in the control. The thickness of the glomerular capillary wall and the increased mesangial matrix in the kidney were prominent in the fluoride-administered ICGN mice. These results suggested that fluoride severely exacerbated glomerulonephritis and tubular-intestinal changes in ICGN mice.

Keywords: fluoride, glomerulonephritis, mouse, blood urea nitrogen, creatinine

^{*1} Department of Epidemiology and Environmental Health, Faculty of Medicine, Juntendo University

^{*2} Meiji Seika Co., Ltd.

^{*3} Department of Preventive Medicine, Kitasato University

School of Medicine, Kitasato

*⁴ Department of Hygiene and Public Health, School of Medicine, Iwate Medical University

*⁵ Department of Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine

Lee, K.^{*}, Watanabe, M., Sugita-Konishi, Y., Hara-Kudo, Y. and Kumagai, S.^{*}: **Penicillium camemberti and Penicillium roqueforti enhance the growth and survival of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 under mild acidic conditions**

J. Food Sci., **77**, M102-M107 (2012)

The effects of secondary starter molds of common mold-ripened cheeses on the Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 were assessed in 3 model systems. In the 1st model, 8 STEC O157 strains were incubated in the spent culture of *Penicillium camemberti* or *Penicillium roqueforti* under mild acidic conditions at 25 °C. In the spent cultures of the mold at pH 4.8 to 5.0, the lag times of STEC O157 growth were significantly shorter than those observed in fresh medium. Analyses of the spent culture of *P. camemberti* showed that the causative agents of the growth enhancement were produced by the mold in response to an acidic environment and were not fully inactivated in heat treatment. In the 2nd model, *P. camemberti* and STEC O157 were cocultured in acidified milk at 25 °C. The population of STEC O157 reached 108 CFU/mL in the presence of the mold, whereas the population steadily declined in the absence of the mold. Although this growth enhancement was partially attributable to alkalization by the mold, it was observed even when the pH of this model was stabilized. In the 3rd model, 2 STEC O157 strains were incubated in the spent cultures of molds at pH 4.5 at 10 °C. In the spent culture, proportions of injured cells were significantly lower and D values were significantly higher than those in control, except one STEC O157 strain in the spent culture of *P. camemberti*. These results showed that the molds could enhance the growth and survival of STEC O157 by changing the environment.

Keywords: microbial interaction, mold-ripened cheese, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157

* 東京大学大学院

Jones, J. L.^{*1}, Hara-Kudo, Y., Krantz, J. A.^{*1}, Benner, R. A.^{*1}, Smith, A. B.^{*2}, Dambaugh, T. R.^{*2}, Bowers, J. C.^{*3} and DePaola, A.^{*1}: **Comparison of molecular detection methods for *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus***

Food Microbiology, **30**, 105-111 (2012)

Vibrios are a global concern for seafood safety and many molecular methods have been developed for their detection. This study compares some available molecular methods for detection of total and pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* and *V. vulnificus*, in MPN enrichments from oyster tissue and fish intestine samples. This study employed the Dupont Qualicon BAX® System Real Time PCR assay for detection of *V. parahaemolyticus* and *V. vulnificus*. Multiplex real-time PCR detection of total, *tdh+*, and *trh+* *V. parahaemolyticus* was conducted on the Cepheid SmartCycler II. Total and *tdh+* *V. parahaemolyticus* were also detected using LAMP. *V. vulnificus* detection was performed using a real-time PCR method on the SmartCycler and on the AB 7500 Fast. In addition to recommended template preparations, the BAX lysis samples were examined as a suitable template. There was no significant difference in detection of *V. parahaemolyticus* and *V. vulnificus* using the BAX or SmartCycler assays. The AB assay showed no difference from the other methods in detection of *V. vulnificus* unless boiled templates were utilized. There was a significant difference in detection of *tdh+* *V. parahaemolyticus* between the SmartCycler and LAMP assays unless the SmartCycler assay omitted the total *V. parahaemolyticus* gene target; a similar trend was observed for *trh+* *V. parahaemolyticus*.

Keywords: *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, real-time PCR

*¹ FDA, Division of Seafood Science and Technology

*² DuPont Qualicon

*³ FDA, CFSAN

Hiroi, M.^{*1}, Yamazaki, F.^{*2}, Harada, T.^{*1}, Takahashi, N.^{*1}, Iida, N.^{*1}, Noda, Y.^{*1}, Yagi, M.^{*1}, Nishio, T.^{*1}, Kanda, T.^{*1}, Kawamori, F.^{*1}, Sugiyama, K.^{*1}, Masuda, M.^{*1}, Hara-Kudo, Y., Ohashi, N.^{*3}: **Prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in food-producing animals**

J. Vet. Med. Sci., **74**, 189-195 (2012)

To evaluate the diversity of extended-spectrum β-lactamases (ESBL) genes among food-producing animals, 48 isolates of ESBL-producing *Escherichia coli* isolates were obtained from rectal samples of broilers, layers, beef cattle and pigs, at the slaughterhouse level. ESBL-carrying *E. coli* were isolated from 60.0% of individual broiler rectal samples, 5.9% of layers, 12.5% of beef cattle and 3% of pigs. One ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* was isolated from a

broiler. The ESBL-positive *E. coli* isolates from broilers harbored various ESBL genes: *bla*_{SHV-12}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-14}, *bla*_{CTX-M-15} and *bla*_{CTX-M-44}. The plasmid DNAs were analyzed by restriction patterns. Homogeneous band patterns were yielded in those of *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates harboring the *bla*_{CTX-M-2} gene from different farms. No genetic relation between the 2 CTX-M-14 ESBL-producing strains was found by pulsed-field gel electrophoresis, although 2 plasmids in these strains, obtained from different broiler farms, were similar to each other. This study provides evidence that the proliferation of CTX-M-producing *E. coli* is due to the growth of indigenous CTX-M-producing strains and the possible emergence of strains that acquired CTX-M genes by horizontal transfer in different broiler farms. CTX-M-producing coliforms in broilers should be controlled due to the critical importance of cephalosporins and the zoonotic potential of ESBL-producing bacteria.

Keywords: antimicrobial resistance, broiler, *Escherichia coli*

^{*1} Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

^{*2} Shizuoka Prefectural Western Meat Inspection Center

^{*3} University of Shizuoka

Mizutani, N., Sugita-Konishi, Y., Omoe, K.^{*1}, Shinagawa, K.^{*1}, Kawakami, H.^{*2}, Kanno, S., Sugiyama, K., Kamata, Y.: **Advantages of immunoglobulin Y for the detection of Staphylococcal enterotoxin A in a double-antibody-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay**

Int. J. Food Sci. Technol., **47**, 155-159 (2012)

To determine the amounts of staphylococcal enterotoxin A (SEA), a novel and sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was developed. Protein A, which is produced by *Staphylococcus aureus*, interferes with the reaction between SEA and anti-SEA immunoglobulin G (IgG), resulting in a false-positive reaction. Chicken IgY was introduced as a capture antibody in the sandwich ELISA system, since IgY binds less efficiently to protein A. When the anti-SEA IgG antibody was used as the capture and detection antibodies (IgG-IgG ELISA), the background levels of protein A increased, thus resulting in a false-positive reaction. A 0.01 ng/ml concentration of protein A significantly increased the absorbance value of the blank wells. When the anti-SEA IgY antibody was used as the capture antibody, 1,000 ng/ml of protein A did not affect the absorbance value. The ELISA system using anti-SEA IgY as a capture antibody and anti-SEA IgG as a detection antibody (IgY-IgG ELISA) showed a detection limit of less than 0.25 ng/ml and a creditability of

R²=0.98. These findings demonstrate the advantage of chicken IgY for the detection of SEA by means of double antibody sandwich ELISA.

Keywords: Staphylococcal enterotoxin, IgY, ELISA

^{*1} Iwate University

^{*2} Kyoritsu Woman's University

Kawai, T.^{*1}, Sekizuka, T.^{*2}, Yahatac, Y.^{*2}, Kuroda, M.^{*2}, Kumeda, Y.^{*1}, Iijima, Y.^{*3}, Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y., Ohnishi, T.: **Identification of *Kudoa septempunctata* as the causative agent of novel food poisoning outbreaks in Japan by consumption of *Paralichthys olivaceus* in raw**
Clin. Infect. Dis., **54**, 1046-1052 (2012)

BACKGROUND: Outbreaks of an unidentified food-borne illness associated with the consumption of raw fish have increased in Japan since 2003. Those affected with this illness develop diarrhea and emesis within 2-20 hours after a meal including raw fish. No known causative agents such as bacteria, viruses, bacterial toxins, or toxic chemicals have been detected in the foods that were ingested. Fortunately, this illness is self-limiting with good prognosis in all cases.

METHODS: We conducted an epidemiological analysis of outbreaks that occurred during 2008 and 2010 and analysed a fish sample from one outbreak by metagenomic DNA sequencing, real-time polymerase chain reaction, and direct microscopic observations. The pathogenicity of a putative risk factor identified by these techniques was assessed using the suckling-mouse test and a house musk shrew emetic assay.

RESULTS: The epidemiological analysis of outbreaks in 24 municipalities involving >1300 subjects implicated an olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) as the causative food source. The presence of *Kudoa septempunctata*, a recently-described myxosporean species in *P. olivaceus*, was prevalent in the causative foods. *K. septempunctata* induced watery stools and an elevated fluid accumulation ratio in suckling mice, as well as vomiting in house musk shrews.

CONCLUSIONS: These results identify *K. septempunctata* as the etiological agent of this novel food-borne illness outbreak associated with consumption of raw *P. olivaceus*. This is the first report, to our knowledge, demonstrating the human pathogenicity of *Kudoa* spores.

Keywords: *Kudoa septempunctata*, Flounder, Food poisoning

^{*1} 大阪府公衆衛生研究所

^{*2} 国立感染症研究所

^{*3} 神戸市環境保健研究所

Shoda, T., Fukuhara, K., Goda, Y., Okuda, H.: **Enzyme-assisted synthesis of the glucuronide conjugate of psilocin, an hallucinogenic component of magic mushrooms**

Drug Test Anal., **3**, 594-596 (2011)

An enzyme-assisted synthesis of psilocin glucuronide (PCG), a metabolite excreted in the urine of magic mushroom (MM) users, is described. In the presence of Aroclor 1254 pretreated rat liver microsomes, psilocin and the cofactor UDPGA were incubated for 20 h. Purification by HPLC gave PCG in 19% yield (3.6 mg). The compound structure was characterized by MS and NMR. The milligram amounts of PCG produced by this method will allow the direct identification and quantification of PCG in the urine of MM users.

Keywords: psilocin, glucuronide, enzyme-assisted synthesis

Ohno, A., Oka, K.*, Sakuma, C.*, Okuda, H., Fukuhara, K.: **Characterization of tea cultivated at four different altitudes using ¹H NMR analysis coupled with multivariate statistics**

J. Agric. Food Chem., **59**, 5181-5187 (2011)

The taste of black tea differs according to the different areas in which the tea is grown, even for the same species of tea. A combination of (¹H) NMR spectroscopy and partial least-squares discriminate analysis (PLS-DA) was used to assess the quality differences of tea leaves from four cultivation areas with different elevations, RAN > 1800 m, UDA = 1200 m, MEDA = 600 m, and YATA < 300 m, in Sri Lanka. As a result of a statistical analysis, PLS-DA showed a separation between high- and low-quality black teas derived from the four different tea cultivation areas. RAN from the highest elevation showed characteristic trends in the levels of theaflavin and theaflavin 3,3'-digallate that were found only in RAN, and the levels of theanine and caffeine were higher, and the levels of thearubigins, especially thearubigin 3,3'-digallate, were lower in RAN than in UDA, MEDA, and YATA. The structures of these components were determined by 1D and 2D NMR analyses. These results demonstrate that this method can be used to evaluate black tea quality according to the chemical composition or metabolites, which are characteristic of the tea leaves cultivated in four regions with different elevations in Sri Lanka.

Keywords: black tea, quality, elevation, multivariate analysis

* 東京薬科大学薬学部

Ieda, N.*, Nakagawa, H.*, Horinouchi, T.*, Peng, T.*, Yang,

D.*, Tsumoto, H.*, Suzuki, T.*, Fukuhara, K., Miyata, N.*: **Peroxynitrite generation from a NO-releasing nitrobenzene derivative in response to photoirradiation**

Chem Commun (Camb), **47**, 6449-6451 (2011)

Photocontrollable ONOO(-) generation from a nitrobenzene derivative was demonstrated. The designed compound released NO in response to photoirradiation, and the resulting semiquinone reduced molecular oxygen to generate O(2)•(-); reaction of the two generated ONOO(-), as confirmed with an ONOO(-) fluorescent probe, HKGreen-3.

Keywords: nitric oxide, peroxyxynitrate, nitrobenzene

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Fukuhara, K., Ohno, A., Ando, Y.*, Yamoto, T.*, Okuda, H.: **A ¹H NMR-based metabolomics approach for mechanistic insight into acetaminophen-induced hepatotoxicity**

Drug Metab. Pharmacokinet., **26**, 399-406 (2011)

The widely used analgesic-antipyretic drug acetaminophen (APAP) is known to cause serious liver necrosis at high doses in man and experimental animals. For studies of toxic processes, ¹H NMR spectroscopy of biofluids allows monitoring of endogenous metabolite profiles that alter characteristically in response to changes in physiological status. Herein, a ¹H NMR metabolomics approach was applied to the investigation of APAP toxicity in rats and the effect of phenobarbital (PB) on APAP-induced hepatotoxicity. Metabolite differences due to hepatotoxicity were observed in ¹H NMR spectra of serum and urine, and enhanced APAP hepatotoxicity by pretreatment with PB was clearly shown by a principal components analysis of the spectral data. NMR spectra of APAP-dosed rat urine provided profiles of APAP-related compounds together with endogenous metabolites. By comparison of endogenous and APAP-related metabolite spectra with those from rats pretreated with PB, it was possible to show the importance of oxidative metabolism of APAP to N-acetyl-p-benzoquinone, an essential step in APAP hepatotoxicity.

Keywords: acetaminophene, hepatotoxicity, metabolomics

* 第一三共(株)安全性研究所

Imai, K.*¹, Nakanishi, I.*², Anzai, A.*³, Ozawa, T.*⁴, Miyata, N.*⁵, Urano, S.*¹, Okuda, H., Nakamura, A.*¹, Fukuhara, K.: **Synthesis and enhanced radical scavenging activity of a conformationally constrained epigallocatechin analogue**
Chem. Lett., **40**, 1417-1419 (2011)

The freely rotating single bond between the pyrogallol and chroman substructures in epigallocatechin by reaction of EGC with acetone in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate to prepare the rigidified analog in good yield. The synthesized analog was examined for free radical scavenging activity toward the galvinoxyl radical and was found to be 27-fold more potent than EGC.

Keywords: catechin, antioxidant, oxidative stress

*1 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*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

Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Fukuhara, K.: **A new approach to characterization of insulin derived from different species using 1H-NMR coupled with multivariate analysis**

Chem. Pharm. Bull., **60**, 320-324 (2012)

Most of the active components of polypeptides have a complex molecular structure, large molecular size. Such components may also be structurally heterogeneous. Therefore, development of a method that can confirm the consistency of polypeptides amino-acid sequences for product characterization is desirable. In general, it is extremely difficult to distinguish differences of a few amino acid residues in the 1H-NMR spectrum of polypeptides with molecular weights greater than several thousand. However, we have been able to distinguish between three insulin species differing in one to three amino acid residues using a combination of multivariate statistics and 1H-NMR spectra. These results demonstrate that this methodology could be useful for characterization of polypeptides.

Keywords: insulin, principal component analysis, 1H-NMR

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Sato, Y., Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Effect of one D-Leu residue on right-handed helical -L-Leu-Aib- peptides in the crystal state**

J. Pept. Sci., **17**, 420-426 (2011)

Four diastereomeric -Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib- peptides, Boc-D-Leu-L-Leu-Aib-L-Leu-L-Leu-Aib-Ome (1), Boc-L-Leu-D-Leu-Aib-L-Leu-L-Leu-Aib-Ome (2), Boc-L-Leu-L-Leu-Aib-D-Leu-L-Leu-Aib-Ome (3), and Boc-L-Leu-L-Leu-Aib-L-Leu-D-Leu-Aib-Ome (4), were synthesized. The crystals of the four hexapeptides were characterized by X-ray crystallographic analysis Two diastereomeric hexapeptides 1

and 2 having D-Leu(1) or D-Leu(2) were folded into right-handed (*P*) 3_{10} -helical structures, while peptide 3 having D-Leu(4) was folded into a turn structure nucleated by type III' and I' β -turns, and peptide 4 having D-Leu(5) was folded into a left-handed (*M*) 3_{10} -helical structure.

Keywords: amino acids, peptide, conformation

*1 大阪薬科大学

*2 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Yamagata, N., Nagoya, S., Sato, Y., Doi, M.^{*1}, Tanaka, M.^{*2}, Nagasawa, K.^{*3}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones catalyzed by stapled helical peptides**

Tetrahedron, **67**, 6155-6165 (2011)

Stapled helical L-leucine-based heptapeptides were synthesized and used as catalysts for the enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones. All *N*-terminal free stapled peptides were successfully used as chiral catalysts. Among them, the use of H-*hS*_{3,7}*hS*-10 gave epoxide products with high enantioselectivities of up to 99% ee. Furthermore, the dominant conformations of the *N*-terminal protected stapled peptides *R*_{3,7}*R*-10 and *hS*_{3,7}*hS*-10 were investigated by ¹H NMR, IR, CD spectra, and X-ray crystallographic analysis. The peptide *R*_{3,7}*R*-10 formed a right-handed (*P*) α -helix in solution and in the crystalline state, while *hS*_{3,7}*hS*-10 formed a right-handed (*P*) 3_{10} -helix in solution.

Keywords: stapled peptide, helix, 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., Wakana, D., Kamakura, H., Kurihara, M., Okuda, H., Goda, Y.: **Identification of mutdenafil in a dietary supplement and its subsequent synthesis**

Chem. Pharm. Bull., **59**, 1314-1316 (2011)

We isolated a new illegal sildenafil analogue named mutaprodenafil from a dietary supplement for erectile dysfunction (ED) and proposed that it is an aildenafil derivative containing an imidazole moiety. We subsequently synthesized mutaprodenafil from a thioaildenafil and authenticated its structure.

Keywords: aildenafil prodrug, sildenafil analogue, mutaprodenafil

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Sato, Y., Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H.,

Kurihara, M.: **Screw-sense control of helical oligopeptides containing equal amounts of L- and D-amino acids**

Chem. Eur. J., **17**, 11107-11109 (2011)

The preferred secondary structures of Boc-(L-Leu-D-Leu-Aib)_n-OMe containing equal amounts of L-Leu and D-Leu residues were right-handed (*P*) α -helices in both solution and the crystalline state.

Keywords: peptide, screw-sense control, X-ray crystallographic analysis

*1 大阪薬科大学

*2 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Takahashi, T., Kaneko, F., Sato, Y., Okuda, H., Ochiai, E.^{*}, Horie, K.^{*}, Takagi, K.^{*}, Kakuda, S.^{*}, Takimoto-Kamimura, M.^{*}, Kurihara, M.: **Design, synthesis and X-ray crystallographic study of new nonsecosteroidal vitamin D receptor ligands**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **21**, 6104-6107 (2011)

We designed and synthesized non-secosteroidal vitamin D receptor (VDR) ligands that formed H-bonds with six amino acid residues (Tyr143, Ser233, Arg270, Ser274, His301, and His393) of the VDR ligand-binding domain. The ligand YR335 exhibited potent transcriptional activity, which was comparable to those of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and YR301. The crystal structure of the complex formed between YR335 and the VDR ligand-binding domain was solved, which revealed that YR335 formed H-bonds with the six amino acid residues mentioned above.

Keywords: vitamin D receptor, non-secosteroidal ligand, X-ray crystallographic analysis

* 帝人ファーマ(株)

Sugiyama, T.^{*1}, Imamura, Y.^{*2}, Demizu, Y., Kurihara, M., Takano, M.^{*3}, Kittaka, A.^{*3}: **β -PNA: Peptide nucleic acid (PNA) with a chiral center at the β -position of the PNA backbone**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **21**, 7317-7320 (2011)

Peptide nucleic acid (PNA) monomers with a methyl group at the β -position have been synthesized. The modified monomers were incorporated into PNA oligomers using Fmoc chemistry for solid-phase synthesis. Thermal denaturation and circular dichroism (CD) studies have shown that PNA containing the S-form monomers was well suited to form a hybrid duplex with DNA, whose stability was comparable to that of unmodified PNA — DNA duplex, whereas PNA con-

taining the R-form monomers was not.

Keywords: peptide nucleic acid, preorganization, chirality, helicity

*1 東京大学

*2 工学院大学

*3 帝京大学薬学部

Demizu, Y., Doi, M.^{*1}, Kurihara, M., Maruyama, T.^{*2}, Suemune, H.^{*3}, Tanaka, M.^{*4}: **One-handed helical-screw direction of homopeptide-foldamer exclusively induced by cyclic α -amino acid side-chain chiral centers**

Chem. Eur. J., **18**, 2430-2439 (2012)

Chiral cyclic α,α -disubstituted amino acids, (3*S*,4*S*)- and (3*R*,4*R*)-1-amino-3,4-(dialkoxy)cyclopentanecarboxylic acids ((*S,S*)- and (*R,R*)-Ac₃c^{dOR}, R: methyl, methoxymethyl), were synthesized from dimethyl L-(+)- or D-(-)-tartrate, and their homochiral homooligomers were prepared by solution-phase methods. The preferred secondary structure of the (*S,S*)-Ac₃c^{dOMe} hexapeptide was a left-handed (*M*) ₃₁₀ helix, whereas those of the (*S,S*)-Ac₃c^{dOMe} octa- and decapeptides were left-handed (*M*) α helices, both in solution and in the crystal state. The octa- and decapeptides can be well dissolved in pure water and are more α helical in water than in 2,2,2-trifluoroethanol solution. The left-handed (*M*) helices of the (*S,S*)-Ac₃c^{dOMe} homochiral homopeptides were exclusively controlled by the side-chain chiral centers, because the cyclic amino acid (*S,S*)-Ac₃c^{dOMe} does not have an α -carbon chiral center but has side-chain γ -carbon chiral centers.

Keywords: amino acids, chirality, helical structures

*1 大阪薬科大学

*2 徳島文理大学香川薬学部

*3 九州大学薬学部

*4 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Okuhira, K., Motoi, H., Ohno, A., Shoda, T., Fukuhara, K., Okuda, H., Naito, M., Kurihara, M.: **Design and synthesis of estrogen receptor degradation inducer based on a protein knockdown strategy**

Bioorg. Med. Chem. Lett., **22**, 1793-1796 (2012)

We designed and synthesized estrogen receptor (ER) degradation inducers 5, 6, and 7, which crosslink the ER and the cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1). Compounds 5, 6, and 7 induced cIAP1-mediated ubiquitylation of ER α resulting in its proteasomal degradation.

Keywords: protein knockdown, tamoxifen, ubiquitin-proteasome system

Kuriyama, M.^{*1}, Takeuchi, T.^{*1}, Ito, M.^{*2}, Yamasaki, N.^{*2}, Yamamura, R.^{*1}, Demizu, Y., Onomura, O.^{*1}: **Monoallylation of 1,2-diols by Pd/Sn bimetallic catalysis**

Chem. Eur. J., **18**, 2477-2480 (2012)

The selective monoallylation of 1,2-diols was successfully developed with Pd/Sn bimetallic catalysis in good to excellent yields. This process was carried out with high substrate tolerance under mild conditions. The catalyst system achieved the quite high chemoselectivity even in the presence of a 1:1 mixture of the 1,2-diol and mono-ol.

Keywords: allylation, bimetallic catalysis, diol

^{*1} 長崎大学

^{*2} (株)ダイセル

Demizu, Y., Sano, K.^{*}, Terayama, N., Hakamata, W., Sato, Y., Inoue, Y.^{*1}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Solid-phase nucleophilic fluorination**

Synth. Commun., **42**, 1724-1730 (2012)

This study demonstrates solid-phase nucleophilic fluorination. Polymer-bound 1-phenoxy-2-sulfonyloxyethane, as a model compound, is converted to a fluorinated compound in a short time. Furthermore, this method is applied to synthesize a precursor of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose by solid-phase synthesis using a microwave oven.

Keywords: fluorination, microwave, solid-phase synthesis

^{*} 東京薬科大学

Okuhira, K., Ohoka, N., Sai, K., Nishimaki-Mogami, T., Itoh, Y.^{*}, Ishikawa, M.^{*}, Hashimoto, Y.^{*} and Naito, M.: **Specific degradation of CRABP-II via cIAP1-mediated ubiquitylation induced by hybrid molecules that cross-link cIAP1 and the target protein**

FEBS Lett., **585**, 1147-1152 (2011)

Manipulation of protein stability with small molecules is a challenge in the field of drug discovery. Here we show that cellular retinoic acid binding protein-II (CRABP-II) can be specifically degraded by a novel compound, SNIPER-4, consisting of (-)-N-[(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leucine methyl ester and all-trans retinoic acid that are ligands for cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1) and CRABP-II, respectively. Mechanistic analysis revealed that SNIPER-4 induces cIAP1-mediated ubiquityla-

tion of CRABP-II, resulting in the proteasomal degradation. The protein knockdown strategy employing the structure of SNIPER-4 could be applicable to other target proteins.

Keywords: ubiquitin, IAP, protein knockdown

^{*} 東京大学分子細胞生物学研究所

Maejima, T.^{*}, Sugano, T.^{*}, Yamazaki, H.^{*}, Yoshinaka, Y.^{*}, Doi, T.^{*}, Tanabe, S.^{*} and Nishimaki-Mogami, T.: **Pitavastatin increases ABCA1 expression by dual mechanisms: SREBP2-driven transcriptional activation and PPAR α -dependent protein stabilization but without activating LXR in rat hepatoma McARH7777 cells**

J. Pharmacol. Sci., **116**, 107-115 (2011)

Hepatic ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) plays a key role in high-density lipoprotein (HDL) production by apolipoprotein A-I (ApoA-I) lipidation. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, statins, increase ABCA1 mRNA levels in hepatoma cell lines, but their mechanism of action is not yet clear. We investigated how statins increase ABCA1 in rat hepatoma McARH7777 cells. Pitavastatin, atorvastatin, and simvastatin increased total ABCA1 mRNA levels, whereas pravastatin had no effect. Pitavastatin also increased ABCA1 protein. Hepatic ABCA1 expression in rats is regulated by both liver X receptor (LXR) and sterol regulatory element-binding protein (SREBP2) pathways. Pitavastatin repressed peripheral type ABCA1 mRNA levels and its LXR-driven promoter, but activated the liver-type SREBP-driven promoter, and eventually increased total ABCA1 mRNA expression. Furthermore, pitavastatin increased peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and its downstream gene expression. Knockdown of PPAR α attenuated the increase in ABCA1 protein, indicating that pitavastatin increased ABCA1 protein via PPAR α activation, although it repressed LXR activation. Furthermore, the degradation of ABCA1 protein was retarded in pitavastatin-treated cells. These data suggest that pitavastatin increases ABCA1 protein expression by dual mechanisms: SREBP2-mediated mRNA transcription and PPAR α -mediated ABCA1 protein stabilization, but not by the PPAR-LXR-ABCA1 pathway.

Keywords: ABCA1, hepatic expression, statin

^{*} 興和(株)東京創薬研究所

Inoue, J.^{*1}, Yamasaki, K.^{*1}, Ikeuchi, E.^{*1}, Satoh, S.I.^{*1}, Fujiwara, Y.^{*2}, Nishimaki-Mogami, T., Shimizu, M.^{*1} and

Sato, R.^{*1}: **Identification of MIG12 as a mediator for stimulation of lipogenesis by LXR activation**

Mol. Endocrinol., **25**, 995-1005 (2011)

Liver X receptor (LXR) α and LXR β belong to the nuclear receptor superfamily and play central roles in the transcriptional control of lipid metabolism. We describe a novel LXR target, midline-1-interacting G12-like protein (MIG12), which has been recently identified as an acetyl-coenzyme A carboxylase-binding protein. The binding causes the induction of de novo fatty acid (FA) synthesis through the activation of acetyl-coenzyme A carboxylase (a rate-limiting enzyme for de novo FA synthesis). Luciferase reporter gene assays using the MIG12 gene promoter revealed the existence of a LXR-responsive element (LXRE) and carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)-responsive element named LXRE3 and carbohydrate response element 1, respectively. Deletion and mutation of LXRE3 and carbohydrate response element 1 abolished LXR and ChREBP responsiveness, respectively. Electrophoretic mobility shift assays demonstrated that the LXR α /retinoid X receptor α complex was bound to LXRE3. Treatment with high glucose concentration, which leads ChREBP activation, or LXR activator stimulated MIG12 expression in rat primary hepatocytes, and combined treatment further stimulated MIG12 expression. Furthermore, hepatic expression of MIG12 in mice was induced by refeeding. Overexpression of MIG12 stimulated and knockdown of MIG12 attenuated LXR ligand-stimulated de novo FA synthesis and triacylglycerol accumulation. These results indicate that MIG12 is a mediator for stimulation of lipogenesis by LXR activation in the liver.

Keywords: LXR, lipogenesis, MIG12

^{*1} 東京大学農学生命科学研究科

^{*2} お茶の水女子大学

Matsumura, T.^{*1}, Kinoshita, H.^{*1}, Ishii, N.^{*1}, Fukuda, K.^{*1}, Motoshima, H.^{*1}, Senokuchi, T.^{*1}, Taketa, K.^{*2}, Kawasaki, S.^{*1}, Nishimaki-Mogami, T., Kawada, T.^{*1}, Nishikawa, T.^{*1} and Araki, E.^{*1}: **Telmisartan exerts antiatherosclerotic effects by activating peroxisome proliferator-activated receptor- $\{\gamma\}$ in macrophages**

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **31**, 1268-1275 (2011)

OBJECTIVE: Telmisartan, an angiotensin type I receptor blocker (ARB), protects against the progression of atherosclerosis. Here, we investigated the molecular basis of the antiatherosclerotic effects of telmisartan in macrophages and apolipoprotein E-deficient mice. METHODS AND RESULTS:

In macrophages, telmisartan increased peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) activity and PPAR ligand-binding activity. In contrast, 3 other ARBs, losartan, valsartan, and olmesartan, did not affect PPAR γ activity. Interestingly, high doses of telmisartan activated PPAR α in macrophages. Telmisartan induced the mRNA expression of CD36 and ATP-binding cassette transporters A1 and G1 (ABCA1/G1), and these effects were abrogated by PPAR γ small interfering RNA. Telmisartan, but not other ARBs, inhibited lipopolysaccharide-induced mRNA expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and tumor necrosis factor- α , and these effects were abrogated by PPAR γ small interfering RNA. Moreover, telmisartan suppressed oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation through PPAR γ activation. In apolipoprotein E (-/-) mice, telmisartan increased the mRNA expression of ABCA1 and ABCG1, decreased atherosclerotic lesion size, decreased the number of proliferative macrophages in the lesion, and suppressed MCP-1 and tumor necrosis factor- α mRNA expression in the aorta. CONCLUSION: Telmisartan induced ABCA1/ABCG1 expression and suppressed MCP-1 expression and macrophage proliferation by activating PPAR γ . These effects may induce antiatherogenic effects in hypertensive patients.

Keywords: Atherosclerosis, ABCA1, PPAR γ

^{*1} 熊本大学医学研究科

^{*2} 京都大学農学生命研究科

Ohoka, N., Okuhira, K., Cui, H., Wu, W., Sato, R.^{*}, Naito, M. and Nishimaki-Mogami, T.: **HNF4 α increases liver-specific human ATP-binding cassette transporter A1 expression and cholesterol efflux to apolipoprotein A-I in response to cholesterol depletion**

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **32**, 1005-1014 (2012)

OBJECTIVE: Hepatic ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) plays the major role in maintaining plasma high-density lipoprotein levels by producing cholesterol-accepting nascent high-density lipoprotein, whereas peripheral ABCA1 is responsible for releasing cellular cholesterol. We previously reported that in rodents, cholesterol depletion reduces ABCA1 expression in peripheral but not hepatic cells by increasing a liver-specific ABCA1 transcript via the sterol regulatory element-binding protein-2 system. However, the regulatory element is not conserved in humans. Here we investigated the mechanism of sterol-regulated human hepatic ABCA1 gene expression. METHODS AND RESULTS: ABCA1 mRNA

variant type L3 is a novel and human-liver-specific transcript accounting for $\approx 25\%$ of total ABCA1 mRNA in the liver and is induced by cellular cholesterol depletion. Specific knock-down or forced expression revealed that type L3 produces functional ABCA1 protein in cholesterol efflux. We identified a regulatory enhancer element for L3 expression lying within intron 3 of the human ABCA1 gene, to which hepatocyte nuclear factor (HNF) 4 α binds in response to cholesterol depletion. HNF4 α knockdown abolished induction of liver-specific L3 and L2b transcripts (and consequently the liver-type response of ABCA1 expression to cellular cholesterol status) and diminished cholesterol efflux activity. CONCLUSIONS: These findings indicate that HNF4 α regulates human hepatic ABCA1 expression in response to cholesterol depletion.

Keywords: ABCA1, HNF4 α , liver

* 東京大学農学生命科学研究科

Itoh, Y.* , Kitaguchi, R.* , Ishikawa, M.* , Naito, M. and Hashimoto, Y.* : **Design, synthesis and biological evaluation of nuclear receptor-degradation inducers**

Bioorg. Med. Chem., **19**, 6768-6778 (2011)

Compounds that regulate the function(s) of nuclear receptors (NRs) are useful for biological studies and as candidate therapeutic agents. Most such compounds are agonists or antagonists. On the other hand, we have developed specific protein degradation inducers, which we designated as SNIPERs (Specific and Nongenetic IAPs-dependent Protein ERasers), for selective degradation of target proteins. SNIPERs are hybrid molecules consisting of an appropriate ligand for the protein of interest, coupled to a ligand for inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), which target the bound protein for polyubiquitination and proteasomal degradation. We considered that protein knockdown with SNIPERs would be a promising alternative approach for modulating NR function. In this study, we designed and synthesized degradation inducers targeting retinoic acid receptor (RAR), estrogen receptor (ER), and androgen receptor (AR). These newly synthesized RAR, ER, and AR SNIPERs, 9, 11, and 13, respectively, were confirmed to significantly reduce the levels of the corresponding NRs in live cells.

Keywords: ubiquitin, protein knockdown, nuclear receptor

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Itoh, Y.* , Ishikawa, M.* , Kitaguchi, R.* , Sato, S.* , Naito, M.

and Hashimoto, Y.* : **Development of target protein-selective degradation inducer for protein knockdown**

Bioorg. Med. Chem., **19**, 3229-3241 (2011)

Our previous technique for inducing selective degradation of target proteins with ester-type SNIPER (Specific and Nongenetic Inhibitor-of-apoptosis-proteins (IAPs)-dependent Protein ERaser) degrades both the target proteins and IAPs. Here, we designed a small-molecular amide-type SNIPER to overcome this issue. As proof of concept, we synthesized and biologically evaluated an amide-type SNIPER which induces selective degradation of cellular retinoic acid binding protein II (CRABP-II), but not IAPs. Such small-molecular, amide-type SNIPERs that induce target protein-selective degradation without affecting IAPs should be effective tools to study the biological roles of target proteins in living cells.

Keywords: ubiquitin, protein knockdown, ATRA

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Satoh, R.*¹, Nakamura, R., Komatsu, A.*², Oshima, M.*², Teshima, R.: **Proteomic analysis of known and candidate rice allergens between non-transgenic and transgenic plants**

Regul. Toxicol. Pharmacol., **59**, 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, Allergen, Proteomics

^{*1} National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} National Institute of Crop Science

佐藤里絵*, 中村里香, 手島玲子: イムノプロテオミクス手法を用いたソバIgE結合タンパク質の網羅的検出

日本食品化学学会誌, **18**, 103-109 (2011)

To comprehensive IgE-binding capacities of proteins (allergenome) in buckwheat seeds were examined using immunoproteomic techniques. Salt-soluble proteins were extracted from buckwheat seeds, separated using one- and two-dimensional electrophoresis, and analyzed using western blotting with buckwheat-allergic patients' sera revealed some IgE-binding proteins, and multiple spots containing known and novel IgE-binding proteins were detected using two-dimensional immunoblotting. Some spots were newly identified as 13S globulin protein subunits or isoforms. Some spots that were homologous to vicillin-like proteins indicated the presence of newly identified vicillin-like proteins in buckwheat. These results obtained from an immunoproteomic analysis may contribute not only to construction of a comprehensive IgE-binding protein map of buckwheat, but also the detection of isoforms of IgE-binding proteins in buckwheat variants.

Keywords: Buckwheat, Allergen, Immune-proteomics

^{*} National Agriculture and Food Research Organization

Shindo, T.^{*1}, Kanazawa, Y.^{*2}, Saito Y.^{*1}, Kojima, K.^{*1}, Ohsawa, M.^{*1}, Teshima, R.: **Effective induction of oral anaphylaxis to ovalbumin in mice sensitized by feeding of the antigen with aid of oil emulsion and salicylate**
J. Toxicol. Sci., **37**, 307-315 (2012)

It is important to evaluate the ability of novel proteins in food crops and products to elicit potentially harmful immunologic responses, including allergic hypersensitivity. We developed a novel mouse model of food allergy involving an oral challenge of a protein antigen after feeding of the antigen in combination with modulating factors often ingested in daily life, namely, dietary oil emulsion and salicylate. In the model, BALB/c mice were sensitized orally for three weeks with ovalbumin (OVA) in linoleic acid/lecithin emulsion, followed immediately by intraperitoneal injection of sodium salicylate. At the end of the sensitization, the incidence of mice positive

for serum OVA-specific IgG1 but not IgE had significantly increased in the combined-sensitization group. After the 3-week sensitization, a single or double oral challenge with OVA effectively and significantly caused severe anaphylaxis, as compared with the groups sensitized with OVA in the emulsion or the vehicle alone. Moderate increase of plasma histamine and intestinal abnormality in histology was found only in the combined-sensitization group. Anaphylaxis symptoms in the sensitized mice were induced more by oral challenge than by intravenous challenge, suggesting a critical role for the mucosal system. This is the first model for successful induction of oral anaphylaxis in mice sensitized by feeding of food protein without adjuvant. It will be useful to elucidate the mechanism of food allergy and to detect modulating factors of oral allergy at sensitization using this model, which simulates real life conditions.

Keywords: Anaphylaxis, Dietary oil emulsion, Salicylic acid

^{*1} Food and Drug Safety Center

^{*2} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

中村里香, 中村亮介, 手島玲子: 古代米(赤米・黒米)のアレルゲン発現プロテオミクス解析
日本食品化学学会誌, **18**, 143-149 (2011)

The levels and features of the allergenic proteins in six cultivars of red or black rice were compared with those in white rice. The two major allergens of rice, the RAG2 family allergenic protein isoforms and the glyoxalase I protein, were targeted so as to compare their contents in the cultivars using immunoblotting and two-dimensional different gel electrophoresis (2D-DIGE), as a proteomic analytical methods. The immunoblotting results showed that the amounts of RAG2 isoforms were lower in some cultivars of the red and black rice than those of the white rice, while all the cultivars contained similar levels of glyoxalase I. The results of 2D-DIGE showed that some cultivars contained significantly fewer RAG2 isoforms (including RAG1 [RA17], RAG2 [RA14], and allergenic protein [18 kDa]) than white rice. Similar to the immunoblotting results, the contents of glyoxalase I protein were similar among all the cultivars. The differences in the composition of the allergen proteins among the cultivars may have been dependent not on the color of the bran but on the genetic background of the cultivars based on a pattern analysis. Here, we present the differences in the contents of the isoforms of the allergenic proteins in ancient rice cultivars using the 2D-DIGE method.

Keywords: Allergen, Rice, Proteomics

Kondo, K., Obitsu, S., Teshima, R.: **α -Synuclein aggregation and transmission are enhanced by leucine-rich repeat kinase 2 in human neuroblastoma SH-SY5Y cells**

Biol. Pharm. Bull., **34**, 1078-1083 (2011)

Formation of α -Synuclein aggregates is a key step in Parkinson's disease pathogenesis although the etiology remains elusive. α -Synuclein is accumulated in degenerating neurons, leading to the production of filamentous inclusions such as Lewy bodies. However, the in vitro overexpression of α -synuclein alone failed to induce inclusion bodies consisting of phosphorylated α -synuclein. The seeded aggregates-initiated polymerization of α -synuclein and tau has been reported elsewhere. What molecule is an initiator of filamentous inclusions remains to be defined. Here, we report that leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)-cotransfection together with α -synuclein enhance the aggregate formation, phosphorylation, release to extracellular media of α -synuclein, and the cell to-cell transmission into neighboring cells in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. In cells transfected with α -synuclein alone, the proteins were distributed in the cytosol and did not form inclusions. On the other hand, the inclusions and phosphorylation of α -synuclein were formed in cells cotransfected with α -synuclein and LRRK2 G2019S mutant together. LRRK2 G2019S-cotransfected PC12 cells also induced the aggregates. Furthermore, the cell-to-cell transmission of α -synuclein and the cell toxicity were also enhanced by either LRRK2 wild type or G2019S mutant, whereas the cell viability was not decreased in cells transfected with α -synuclein alone. These results suggest that overexpression of LRRK2, especially G2019S mutant, whose functions remain unclear, initiate the aggregate formation, release and transmission of α -synuclein, resulting in the propagation of α -synuclein to neighboring cells and reduction of cell viability.

Keywords: α -Synuclein, Leucine-rich repeat kinase-2, Aggregation

Nakamura, K., Akiyama, H., Ohmori, K.^{*1}, Takahashi, Y.^{*2}, Takabatake, R.^{*3}, Kitta, K.^{*3}, Nakazawa, H.^{*2}, Kondo, K., Teshima, R.: **Identification and detection method for genetically modified papaya resistant to papaya ringspot virus YK strain**

Biol. Pharm. Bull., **34**, 1648-1651 (2011)

Unauthorized genetically modified (GM) papaya (*Carica papaya* LINNAEUS) was detected in a commercially processed product, which included papaya as a major ingredient, in Japan. We identified the transgenic vector construct gener-

ated based on resistance to infection with the papaya ringspot virus (PRSV) YK strain. A specific detection method to qualitatively monitor papaya products for contamination with the GM papaya was developed using the real-time polymerase chain reaction.

Keywords: Genetically modified organism, Papaya, Polymerase chain reaction

^{*1} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Hoshi University

^{*3} National Food Research Institute

Ohashi-Suzuki, M.^{*1}, Yabu, Y.^{*1}, Ohshima, S.^{*1}, Nakamura, K., Kido, Y.^{*2}, Sakamoto, K.^{*2}, Kita, K.^{*2}, Ohta, N.^{*1}, Suzuki, T.^{*1}: **Differential kinetic activities of glycerol kinase among African trypanosome species: Phylogenetic and therapeutic implications**

J. Vet. Med. Sci., **73**, 615-621 (2011)

African trypanosome species are causative agents for sleeping sickness in humans and nagana disease in cattle. *Trypanosoma brucei* can generate ATP via a reverse reaction with glycerol kinase (GK) when alternative oxidase (AOX) is inhibited; thus, GK is considered to be a crucial target for chemotherapy combined with AOX. However, the energy metabolism systems of African trypanosome species other than *T. brucei* are poorly understood. Thus, GK genes were surveyed from genome databases and cloned by PCR from *T. vivax* and *T. congolense*. Then, recombinant GK proteins (rGK) of *T. vivax*, *T. congolense* and *T. brucei* were expressed and purified. Kinetic analysis of these rGK proteins revealed that the $K(m)$ values of *T. congolense* rGK for ADP and G-3-P substrates were lower than those of *T. vivax* and *T. brucei*. The expression level of GK molecules was highest in *T. congolense* cells and lowest in *T. vivax* cells. Based on these results, effective combination dosages of ascofuranone, a specific inhibitor of AOX, and glycerol, an inhibitor of the GK reverse reaction, were determined by using in vitro-cultured trypanosome cells.

Keywords: Ascofuranone, Glycerol, Glycerol kinase

^{*1} Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

^{*2} University of Tokyo

Nakamura, K., Ohtsuki, T.^{*1}, Mori, H.^{*2}, Hoshino, H.^{*1}, Hoque, A.^{*1}, Oue, A.^{*1}, Kanou, F.^{*3}, Sakagami, H.^{*3}, Tanamoto, K.^{*4}, Ushijima, H.^{*5}, Kawasaki, N., Akiyama, H., Ogawa, H.^{*3}: **Novel anti-HIV-1 activity produced by**

conjugating unsulfated dextran with poly L-lysine

Antiviral Res., **94**, 89-97 (2012)

A conjugate of poly L-lysine (PLL) with unsulfated dextran produced by reductive amination was found to have remarkable anti-HIV-1 activity against both the macrophage-tropic R5 virus Ba-L and T-cell line tropic X4 virus IIIB strains, although neither PLL nor dextran has such activity. The conjugate is a pseudoproteoglycan (pseudoPG) that simulates the structure of a proteoglycan. Conjugation with dextran was found to produce an antiviral effect in three kinds of assay systems including a human CD4(+) T-cell line, and the pseudoPG synthesized using 10kDa PLL and 10kDa dextran showed EC(50) 4-40 times lower than that of sulfated dextran or heparin against Ba-L and EC(50) equal to that against IIIB, indicating that PLL-dextran (PLL-Dex) was more effective against R5 virus than sulfated polysaccharides. PLL-Dex significantly suppressed a clinically isolated R5 virus from primary peripheral blood mononuclear cells. PLL-Dex interacted with the virus during adsorption to the cell and also decreased virus entry into the cell, suggesting PLL-Dex has multiple preventive mechanisms against HIV-1.

Keywords: Unsulfated glycan, Dextran, poly L-lysine

*1 Gunma University

*2 Osaka Prefectural Institute of Public Health

*3 Ochanomizu University

*4 Musashino University

*5 Aino University

Matemu, A. O.^{*}, Nakamura, K., Kayahara, H.^{*}, Murasawa, H.^{*}, Katayama, S.^{*}, Nakamura, S.^{*}: **Enhanced antiviral activity of soybean β -conglycinin-derived peptides by acylation with saturated fatty acids**

J. Food Sci., **76**, M299-304 (2011)

Peptide mixtures prepared from soybean β -conglycinin (7S-peptides) were acylated with saturated fatty acids of different chain length (6C-18C) in order to improve their antiviral activity against *Feline calicivirus* (FCV) strain F9 which is a typical norovirus surrogate. Among the fatty acids varieties, it was revealed that 7S-peptides acylated with myristic and palmitic acids potently inhibited FCV replication. Myristoylation and palmitoylation of 7S-peptides kept host cells viability at 91.51% and 98.90%, respectively. The infectivity of FCV on Crandell-Reese feline kidney cells was further determined after exposure of initial titer of 10(6.47) TCID(50)/mL. Myristoylated and palmitoylated 7S-peptides significantly ($P < 0.006$) reduced FCV infectivity as com-

pared to native 7S-peptides. Native 7S-peptides showed 25% FCV inhibitory activity while myristoylated and palmitoylated 7S-peptides exhibited 98.59% and 99.98% reduction in FCV infectivity, respectively. Myristoylated and palmitoylated 7S-peptides demonstrated higher anti-FCV activity in a wide range of concentration with complete reduction at 25 μ g/mL. Surface hydrophobicity was significantly ($P < 0.05$) increased after attachment of long hydrocarbon fatty acids to 7S-peptides as supported by changes in fluorescence intensity. Enzymatic hydrolysis together with acylation will give an insight into surface and physiological functional lipopeptides derived from soy β -conglycinin.

Keywords: Antiviral activity, *Feline calicivirus*, Myristoylation

* Shinshu University

Taguchi, H.^{*1}, Watanabe, S.^{*1}, Temmei, Y.^{*1}, Hirao, T.^{*1}, Akiyama, H., Sakai, S., Adachi, R., Sakata, K., Urisu, A.^{*2}, Teshima, R.: **Differential detection of shrimp and crab for food labeling using polymerase chain reaction**
J. Agric. Food Chem., **59**, 3510-3519 (2011)

Shrimp and crab are well-known as allergenic ingredients. According to Japanese food allergy labeling regulations, shrimp species (including prawns, crayfishes, and lobsters) and crab species must be differentially declared when ≥ 10 ppm (total protein) of an allergenic ingredient is present. However, the commercial ELISA tests for the detection of crustacean proteins cannot differentiate between shrimp and crab. Therefore, two methods were developed to discriminate shrimp and crab: a shrimp-PCR method with postamplification digestion and a crab-PCR method that specifically amplifies a fragment of the 16S rRNA gene. The sensitivity and specificity of both PCR methods were verified by experiments using DNA extracted from 15 shrimp species, 13 crab species, krill, mysid, mantis shrimp, other food samples (cephalopod, shellfish, and fish), incurred foods, and commercial food products. Both PCR methods could detect 5 pg of DNA extracted from target species and 50 ng of genomic DNA extracted from incurred foods containing 10 ppm (μ g/g) total protein of shrimp or crab. The two PCR methods were considered to be specific enough to separately detect species belonging to shrimp and crab. Although false-positive and false-negative results were obtained from some nontarget crustacean species, the proposed PCR methods, when used in conjunction with ELISA tests, would be a useful tool for confirmation of the validity of food allergy labeling and

management of processed food safety for allergic patients.

Keywords: Food allergy, PCR, Crustaceans

^{*1} House Foods Corporation

^{*2} Fujita Health University

Watanabe, S.^{*1}, Taguchi, H.^{*1}, Temmei, Y.^{*1}, Hirao, T.^{*1}, Akiyama, H., Sakai, S., Adachi, R., Urisu, A.^{*2}, Teshima, R.: **Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction**

J. Agric. Food Chem., **60**, 2018-2015 (2012)

Two PCR methods were developed for specific detection of the trnS-trnG intergenic spacer region of *Prunus persica* (peach) and the internal transcribed spacer region of *Malus domestica* (apple). The peach PCR amplified a target-size product from the DNA of 6 *P. persica* cultivars including 2 nectarine and 1 flat peach cultivar, but not from those of 36 nontarget species including 6 *Prunus* and 5 other Rosaceae species. The apple PCR amplified a target-size product from the DNA of 5 *M. domestica* cultivars, but not from those of 41 nontarget species including 7 Maloideae and 9 other Rosaceae species. Both methods detected the target DNA from strawberry jam and cookies spiked with peach and apple at a level equivalent to about 10 µg of total soluble proteins of peach or apple per gram of incurred food. The specificity and sensitivity were considered to be sufficient for the detection of trace amounts of peach or apple contamination in processed foods.

Keywords: Food allergy, Peach, Apple

^{*1} House Foods Corporation

^{*2} Fujita Health University

Sheila Galloway, S.^{*1}, Lorge, E.^{*2}, Aardema, M. J.^{*3}, Eastmond, D.^{*4}, Fellows, M.^{*5}, Heflich, R.^{*6}, Kirkland, D.^{*7}, Levyh, D. D.^{*6}, Lynch, A. M.^{*8}, Marzin, D.^{*9}, Morita, T., Schuler, M.^{*10}, Speit, G.^{*11}: **Workshop summary: Top concentration for in vitro mammalian cell genotoxicity assays; and report from working group on toxicity measures and top concentration for in vitro cytogenetics assays (chromosome aberrations and micronucleus)**

Mutat. Res., **723**, 77-83 (2011)

The selection of maximum concentrations for in vitro mammalian cell genotoxicity assays was reviewed at the 5th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT), 2009. Currently, the top concentration recommended when toxicity is not limiting is 10 mM or 5 mg/ml, whichever is

lower. The discussion was whether to reduce the limit, and if so whether the 1 mM limit proposed for human pharmaceuticals was appropriate for testing other chemicals. The consensus was that there was reason to consider reducing the 10 mM limit, and many, but not all, attendees favored a reduction to 1 mM.

Keywords: *In vitro tests, Chromosome aberrations, Upper concentration limit*

^{*1} Merck Research Laboratories

^{*2} Servier Group

^{*3} The Procter and Gamble Co

^{*4} University of California

^{*5} AstraZeneca

^{*6} US Food and Drug Administration

^{*7} Kirkland Consulting

^{*8} GlaxoSmithKline R&D

^{*9} Institut PASTEUR de Lille

^{*10} PGRD Pfizer Inc,

^{*11} Universitat Ulm

Morita, T., Honma, M., Morikawa, K.: **Effect of reducing the top concentration used in the in vitro chromosomal aberration test in CHL cells on the evaluation of industrial chemical genotoxicity**

Mutat. Res., **741**, 32-56 (2012)

A current concern with in vitro mammalian cell genotoxicity testing is the high frequency of false or misleading positive results caused in part by the past use of excessively high test concentrations. A dataset of 249 industrial chemicals used in Japan and tested for genotoxicity was analyzed. After an exhaustive review, we conclude 2 mM or 1 mg/mL, whichever is higher, would be an appropriate top concentration limit for testing industrial chemicals for chromosome damage.

Keywords: *Chromosome aberration test, CHL cells, Test concentration limit*

Morita, T., Morikawa, K.: **Expert Review for GHS Classification of Chemicals on Health Effects**

Ind. Health, **49**, 559-565 (2011)

The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) provides a framework for hazard communication on chemicals using labelling or safety data sheets. However, the GHS does not provide any information on the required level of expertise of the Classifiers, definition of who qualifies as an expert, evaluation methods of

WOE or data quality, and the timing of expert judgment and the need for updating/re-classification as new information becomes available. In this paper, key methods and issues in expert reviews are discussed.

Keywords: *GHS, Expert review, Weight of evidence*

Nakaoka, S.^{*1}, Ishizaki, T.^{*1}, Urushihara, H.^{*2}, Satoh, T.^{*3}, Ikeda, S.^{*4}, Morikawa, K., Nakayama, T.^{*1}: **Adherence in performing echocardiography to detect valvulopathy associated with the use of ergot-derived dopamine agonists in patients with Parkinson's disease**

Internal Medicine, **50**, 687-694 (2011)

The ergot-derived dopamine agonists, cabergoline and pergolide, are associated with valvulopathy risk. In Japan, product labelings were revised in April 2007 to recommend periodic echocardiography for patients taking them, however, physicians' adherence is unknown. This study assessed changes in echocardiography evaluation of patients with Parkinson's disease (PD) taking cabergoline or pergolide before and after the labeling revision and examined factors related with performance of echocardiography. Medical claim data from January 2005 to December 2008 were used. A total of 222 subjects (C-P group (prescribed either cabergoline or pergolide), 73; reference group (prescribed other anti-PD drugs), 149) were assessed. The proportion of C-P patients undergoing echocardiography increased from 4.8% to 27.9% after revision of product labels ($p = 0.001$), which was higher than those in the reference group following label revisions (11.0%) ($p = 0.014$). Although echocardiography evaluations increased, more than 70% of PD patients prescribed cabergoline or pergolide did not undergo such assessment despite the product labeling notification.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine agonist, safety information

^{*1} Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health

^{*2} Department of Pharmacoepidemiology, Kyoto University School of Public Health

^{*3} Kitasato Clinical Research Center, Kitasato University School of Medicine

^{*4} Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, International University and Health Welfare

Kubota, K., Kasuga, F., Iwasaki, E.^{*1}, Inagaki, I.^{*2}, Sakurai, Y.^{*3}, Komatsu, M.^{*3}, Toyofuku, H.^{*4}, Angulo, F.J.^{*5}, Scallan, E.^{*6}, Morikawa, K.: **Estimating the Burden of Acute**

Gastroenteritis and Foodborne Illness Caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by Using Population-Based Telephone Survey Data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006

Journal of Food Protection, **74**(10), 1592-1598 (2011)

Most cases of acute gastroenteritis and foodborne disease are not ascertained by public health surveillance because the ill person does not always seek medical care and submit a stool sample for testing, and the laboratory does not always test for or identify the causative organism. We estimated the total burden of acute gastroenteritis in Miyagi Prefecture, Japan, using data from two 2-week cross-sectional, population-based telephone surveys conducted in 2006 and 2007. To estimate the number of acute gastroenteritis illnesses caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* in Miyagi Prefecture, we determined the number of cases for each pathogen from active laboratory-based surveillance during 2005 to 2006 and adjusted for seeking of medical care and submission of stool specimens by using data from the population-based telephone surveys. Monte Carlo simulation was used to incorporate uncertainty. The prevalence of acute gastroenteritis in the preceding 4 weeks was 3.3% (70 of 2,126) and 3.5% (74 of 2,121) in the winter and summer months, yielding an estimated 44,200 episodes of acute gastroenteritis each year in this region. Among people with acute gastroenteritis, the physician consultation rate was 32.0%, and 10.9% of persons who sought care submitted a stool sample. The estimated numbers of *Campylobacter*-, *Salmonella*-, and *V. parahaemolyticus* - associated episodes of acute gastroenteritis were 1,512, 209, and 100 per 100,000 population per year, respectively, in this region. These estimates are significantly higher than the number of reported cases in surveillance in this region. Cases ascertained from active surveillance were also underrepresented in the present passive surveillance, suggesting that complementary surveillance systems, such as laboratory-based active surveillance in sentinel sites, are needed to monitor food safety in Japan.

Keywords: Burden of foodborne illness, Telephone Survey

^{*1} Health and Prevention Policy Institute, Miyagi, Japan

^{*2} Tohoku Regional Bureau of Health and Welfare, Miyagi, Japan

^{*3} Miyagi Medical Association, Miyagi, Japan

^{*4} National Institute of Public Health, Japan

^{*5} Centers for Disease Control and Prevention, USA

^{*6} Colorado School of Public Health, USA

天沼 宏, 窪田邦宏, 森川 馨: O157以外の血清群の志賀毒素産生性大腸菌(STEC): 海外における流行の状況

日本食品微生物学会雑誌, 29(1), 18-23(2012)

下痢原性大腸菌の1種で志賀毒素を産生する志賀毒素産生性大腸菌(STEC)は, 出血性下痢症や溶血性尿毒症症候群などの重篤な症状の原因となる, 公衆衛生上, 懸念すべき食品・水媒介性の病原性細菌の1つである. STECとしては血清型O157:H7が最も良く知られるが, それ以外にも非常に多種類のO血清群が存在しnon-O157 STECと総称されている. これらのSTECの病原性の強さは様々で, O157と同程度の強さを示すものも知られている. 海外でどのO血清群のnon-O157 STECが流行しているかを知ることが基礎, 応用の両面で有益な情報を与えると考え, 公表されている報告書や原著論文による調査を行った. EU, アイルランド, ドイツ, スイス, 米国FoodNet 10州, 全米, ミネソタ州, コネチカット州, およびオーストラリアを対象地域とした. 2009年以前に対象地域において患者から検出される頻度が高かったnon-O157 STEC O血清群を文献より抽出した. その結果, 高頻度で検出されるO血清群の多くは, 地域によらず共通していた. すなわち, O26, O103, O145, およびO111は欧米に共通して高頻度で検出され, O26, O111はオーストラリアでも代表的なO血清群であった. 一方, 地域に特徴的なO血清群もあり, O91は主に欧州で, O121およびO45は主に米国で高頻度に検出されていた. 日本でもO26, O103, O145, O111は高頻度に検出されるO血清群に数えられ, さらにO91とO121もこれらに含まれていた. 世界各地で高頻度に検出されるO血清群の多くが地域を越えて共通であることから, 海外でのnon-O157 STECの流行の状況を把握することは国内での流行の防止対策に重要な情報を提供すると考えられた.

Keywords: non-O157志賀毒素産生性大腸菌(STEC), 海外

Maekawa, K., Hamaguchi, T.^{*1}, Saito, Y., Tatewaki, N., Kurose, K., Kaniwa, N., Eguchi Nakajima, T.^{*1}, Kato, K.^{*1}, Yamada, Y.^{*1}, Shimada, Y.^{*1}, Yoshida, T.^{*1}, Kamatani, N.^{*2}, Ura, T.^{*3}, Saito, M.^{*3}, Muro, K.^{*3}, Fuse, N.^{*4}, Yoshino, T.^{*4}, Doi, T.^{*4}, Otsu, A.^{*4}, Saijo, N.^{*4}, Sawada, J., Okuda, H., Matsumura, Y.^{*4}: **Genetic Variation and Haplotype Structures of the Glutathione S-transferase Genes GSTA1 and GSTA2 in Japanese Colorectal Cancer Patients** *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **26**, 646-658 (2011)

Glutathione S-transferases (GSTs) play a vital role in phase II biotransformation of many chemicals, including anticancer drugs. In this study, to elucidate the haplotype structures of

the two closely related alpha-class genes, GSTA1 and GSTA2, we screened genetic variation in 214 Japanese colorectal cancer patients who received oxaliplatin-based chemotherapy. By direct resequencing of the 5'-flanking region, all the exons, and their flanking introns for 107 patients, 29 and 27 variants were identified in GSTA1 and GSTA2, respectively. The known functional single nucleotide polymorphisms (SNPs), -567T>G, -69C>T, and -52G>A in GSTA1*B, were found at allele frequencies of 0.140. Of four major GSTA2 allelic variants reported previously (GSTA2*A, *B, *C, and *E), only GSTA2*B (frequencies = 0.154), *C (0.706), and *E (0.140) were detected. Following linkage disequilibrium analysis, haplotypes of both genes were separately estimated. Then, rapid genotyping methods for 7 and 6 SNPs tagging common haplotypes of GSTA1 and GSTA2, respectively, were developed using the single-base extension assay, and an additional 107 patients were genotyped. Finally, haplotype combinations of both genes were classified into 3 major types: GSTA1*A-GSTA2*C, GSTA1*A-GSTA2*B, and GSTA1*B-GSTA2*E. These findings would be useful in pharmacogenomic studies on xenobiotics including anticancer drugs.

Keywords: glutathione-S-transferase, haplotype, genotyping

*1 国立がん研究センター

*2 (独)理化学研究所

*3 愛知がんセンター

*4 国立がんセンター東病院

Hanioka, N.^{*}, Matsumoto, K.^{*}, Saito, Y. and Narimatsu, S.^{*}: **Influence of CYP2C8*13 and CYP2C8*14 alleles on amiodarone N-deethylation**

Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., **108**, 359-362 (2011)

We expressed two variant CYP2C8 enzymes with amino acid substitutions (CYP2C8.13 and CYP2C8.14) found in a Japanese population as well as wild-type CYP2C8 (CYP2C8.1) in yeast cells, and the kinetics of amiodarone N-deethylation were determined. The Km and Vmax values of CYP2C8.14 were significantly high and low compared with the respective values of CYP2C8.1; as a result, the CLint value was markedly lower than that of CYP2C8.1. In contrast, the Km, Vmax and CLint values of CYP2C8.13 were comparable to those of CYP2C8.1. These findings may mean that the genetic polymorphism of the CYP2C8*14 allele influences the clinical response to amiodarone, although there is no information on the relationship between CYP2C8*14 allele and the pharmacokinetics of amiodarone at present.

Keywords: genetic polymorphisms, CYP2C8, amiodarone

* 岡山大学

Okiyama, Y.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*2}, Yamada, H.^{*3}, Mochizuki, Y.^{*3}, Nakano, T., Tanaka, S.^{*4}: **Counterpoise-corrected interaction energy analysis based on the fragment molecular orbital scheme**

Chem. Phys. Lett., **509**, 67-71 (2011)

Basis set superposition error (BSSE) correction with counterpoise (CP) procedure under the environmental electrostatic potential is newly introduced to interfragment interaction energy (IFIE), which is important for interaction analysis in the fragment molecular orbital method. The CP correction for IFIE is applied to a stacked dimer of base pair and a protein-ligand complex of estrogen receptor and 17 β -estradiol with scaled third-order Møller-Plesset perturbation theory. The BSSEs amount to about quarter of IFIE for hydrogen-bonding and electrostatic interactions and half or even more for dispersion interactions. Estimation of IFIE with the CP correction is therefore preferred for the quantitative discussion.

Keywords: FMO, Counterpoise

*1 東京大学

*2 みずほ情報総研(株)

*3 立教大学

*4 神戸大学

Mochizuki, Y.^{*1}, Yamashita, K.^{*2}, Nakano, T., Okiyama, Y.^{*3}, Fukuzawa, K.^{*4}, Taguchi, N.^{*1} and Tanaka, S.^{*5}: **Higher-order correlated calculations based on fragment molecular orbital scheme**

Theor. Chem. Acc., **130**, 515-530 (2011)

We have developed a new module for higher order correlated methods up to coupled-cluster singles and doubles with perturbative triples (CCSD(T)). The matrix-matrix operations through the DGEMM routine were pursued for a number of contractions. This code was then incorporated into the ABINIT-MPX program for the fragment molecular orbital (FMO) calculations. Intra-fragment processings were parallelized with OpenMP in a node-wise fashion, whereas the message passing interface (MPI) was used for the fragment-wise parallelization over nodes. Our new implementation made the FMO-based higher-order calculations applicable to realistic proteins. We have performed several benchmark tests on the Earth Simulator (ES2), a massively parallel computer. For example, the FMO-CCSD(T)/6-31G job for the HIV-1

protease (198 amino acid residues) - lopinavir complex was completed in 9.8 h with 512 processors (or 64 nodes). Another example was the influenza neuraminidase (386 residues) with oseltamivir calculated at the full fourth-order Møller-Plesset perturbation level (MP4), of which job timing was 10.3 h with 1024 processors. The applicability of the methods to commodity cluster computers was tested as well.

Keywords: FMO-CC

*1 立教大学

*2 NECソフト(株)

*3 東京大学

*4 みずほ情報総研(株)

*5 神戸大学

Okiyama, Y.^{*1}, Nakano, T., Mochizuki, Y.^{*2}, Yamashita, K.^{*3}, Fukuzawa, K.^{*4}, Tsukamoto, T.^{*4}, Watanabe, C.^{*5}, and Tanaka, S.^{*5}: **Development of ABINIT-MP(X) program for processing fragment molecular orbital calculations**

Proceeding of International Conference on Modeling and Simulation Technology, 102-104 (2011)

The ABINIT-MP(X) program, which processes the fragment molecular orbital (FMO) calculations for large biomolecules, has several advantages in running on massively-parallel computer systems. First, written in Fortran language using standard MPI and SMP techniques with basic mathematical libraries, this program successfully works on desktop workstations, PC clusters and vector computers. Next, electron correlation effects are efficiently taken into account with the direct algorithm and thus large-scale calculations are easily performed with high accuracy including dispersion force that is important for interaction analysis in biomolecules. Further development would make this program more attractive for studying large molecular systems with the FMO method.

Keywords: FMO, ABINIT-MP(X)

*1 東京大学

*2 立教大学

*3 NECソフト(株)

*4 みずほ情報総研(株)

*5 神戸大学

Nakano, T., Mochizuki, Y.^{*1}, Katsumi, Y.^{*2}, Watanabe, C.^{*3}, Fukuzawa, K.^{*4}, Segawa, K., Okiyama, Y.^{*2}, Tsukamoto, T.^{*3}, Tanaka, S.^{*4}: **Development of the four-body corrected fragment molecular orbital (FMO4) method**

Chem. Phys. Lett., **523**, 128-133 (2012)

The four-body corrected fragment molecular orbital (FMO4) method was implemented at the second-order Møller–Plesset perturbation (MP2) level. A series of accuracy tests relative to the previous twobody and three-body treatments were performed. As expected, FMO4 provided better accuracy in total energies in comparison with the reference values by regular MO calculations. A nonconventional fragmentation by separating main and side chains in amino acid residues was examined for Ala-pentamer and Chignolin, where the four-body corrections were shown to be substantial. A large complex of HIV-1 protease (total 198 residues) with lopinavir was calculated as well. Furthermore, this new FMO scheme was successfully applied to adamantane-shaped clusters with three-dimensional bonding framework.

Keywords: FMO4

^{*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

Tsukamoto, T.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*2}, Watanabe, N.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*1}, Nakano, T.: **Partial geometry optimization with FMO-MP2 gradient: Application to TrpCage**
Chem. Phys. Lett., **535**, 157-162 (2012)

The reliability of protein structure is a critical concern to grasp the insights with respect to residue–residue and residue–ligand interactions by computational methods. In such calculations, the molecular geometries are usually prepared by the optimization of experimental structure with empirical molecular mechanics (MM) parameters. As an alternative to MM methods, we have developed a partial geometry optimization with the fragment molecular orbital (FMO) scheme at the second-order Møller–Plesset perturbation (MP2) level. The TrpCage miniprotein was used as a demonstrative example. The geometries of the central region were partially optimized at the FMO-MP2 and Hartree – Fock (FMO-HF) levels, and the former with the correlation correction showed reasonable agreement with the experimental structure.

Keywords: Partial geometry optimization, FMO-MP2, TrpCage

^{*1} みずほ情報総研(株)

^{*2} 立教大学

Fujiki, R.^{*1}, Hashiba, W.^{*1}, Sekine, H.^{*1}, Yokoyama, A.^{*1}, Chikanishi, T.^{*1}, Ito, S.^{*1}, Imai, Y.^{*1}, Kim, J.^{*2}, He, HH.^{*3},

Igarashi, K., Kanno, J., Ohtake, F.^{*1}, Kitagawa, H.^{*1}, Roeder, RG.^{*2}, Brown, M.^{*3}, Kato, S.^{*1}: **GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination**
Nature, **480**(7378), 557-560 (2011)

Chromatin reorganization is governed by multiple post-translational modifications of chromosomal proteins and DNA. These histone modifications are reversible, dynamic events that can regulate DNA-driven cellular processes. However, the molecular mechanisms that coordinate histone modification patterns remain largely unknown. In metazoans, reversible protein modification by O-linked N-acetylglucosamine (GlcNAc) is catalysed by two enzymes, O-GlcNAc transferase (OGT) and O-GlcNAcase (OGA). However, the significance of GlcNAcylation in chromatin reorganization remains elusive. Here we report that histone H2B is GlcNAcylated at residue S112 by OGT in vitro and in living cells. Histone GlcNAcylation fluctuated in response to extracellular glucose through the hexosamine biosynthesis pathway (HBP). H2B S112 GlcNAcylation promotes K120 monoubiquitination, in which the GlcNAc moiety can serve as an anchor for a histone H2B ubiquitin ligase. H2B S112 GlcNAc was localized to euchromatic areas on fly polytene chromosomes. In a genome-wide analysis, H2B S112 GlcNAcylation sites were observed widely distributed over chromosomes including transcribed gene loci, with some sites co-localizing with H2B K120 monoubiquitination. These findings suggest that H2B S112 GlcNAcylation is a histone modification that facilitates H2BK120 monoubiquitination, presumably for transcriptional activation.

Keywords: Chromatin reorganization, Histone modification, GlcNAcylation

^{*1} Institute of Molecular and Cellular Biosciences, University of Tokyo

^{*2} Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, The Rockefeller University

^{*3} Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School

Matsukura, H.^{*}, Aisaki, K., Igarashi, K., Matsushima, Y., Kanno, J., Muramatsu, M.^{*}, Sudo, K.^{*}, Sato, N.^{*}: **Genistein promotes DNA demethylation of the steroidogenic factor 1 (SF-1) promoter in endometrial stromal cells**
Biochem. Biophys. Res. Commun., **412**(2), 366-372 (2011)

It has recently been demonstrated that genistein (GEN), a phytoestrogen in soy products, is an epigenetic modulator in various types of cells; but its effect on endometrium has not yet been determined. We investigated the effects of GEN on

mouse uterine cells, in vivo and in vitro. Oral administration of GEN for 1 week induced mild proliferation of the endometrium in ovariectomized (OVX) mice, which was accompanied by the induction of steroidogenic factor 1 (SF-1) gene expression. GEN administration induced demethylation of multiple CpG sites in the SF-1 promoter; these sites are extensively methylated and thus silenced in normal endometrium. The GEN-mediated promoter demethylation occurred predominantly on the luminal side, as opposed to myometrium side, indicating that the epigenetic change was mainly shown in regenerated cells. Primary cultures of endometrial stromal cell colonies were screened for GEN-mediated alterations of DNA methylation by a high-resolution melting (HRM) method. One out of 20 colony-forming cell clones showed GEN-induced demethylation of SF-1. This clone exhibited a high proliferation capacity with continuous colony formation activity through multiple serial clonings. We propose that only a portion of endometrial cells are capable of receiving epigenetic modulation by GEN.

Keywords: DNA demethylation, Steroidogenic factor 1, Genistein

* Department of Molecular Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

Baba, A.^{*1}, Ohtake, F.^{*1}, Okuno, Y.^{*1}, Yokota, K.^{*1}, Okada, M.^{*1}, Imai, Y.^{*1}, Ni, M.^{*2}, Meyer, CA.^{*2}, Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M.^{*2}, Kato, S.^{*1}: **PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B** *Nat. Cell Biol.*, **13**(6), 668-675 (2011)

Reversible histone methylation and demethylation are highly regulated processes that are crucial for chromatin reorganization and regulation of gene transcription in response to extracellular conditions. However, the mechanisms that regulate histone-modifying enzymes are largely unknown. Here, we characterized a protein kinase A (PKA)-dependent histone lysine demethylase complex, PHF2-ARID5B. PHF2, a *jmjC* demethylase, is enzymatically inactive by itself, but becomes an active H3K9Me2 demethylase through PKA-mediated phosphorylation. We found that phosphorylated PHF2 then associates with ARID5B, a DNA-binding protein, and induce demethylation of methylated ARID5B. This modification leads to targeting of the PHF2-ARID5B complex to its target promoters, where it removes the repressive H3K9Me2 mark. These findings suggest that the PHF2-ARID5B complex is a signal-sensing modulator of histone methylation and gene transcription, in which phosphorylation

of PHF2 enables subsequent formation of a competent and specific histone demethylase complex.

Keywords: Histone methylation, Protein kinase A, PHF2-ARID5B complex

^{*1} Institute of Molecular and Cellular Biosciences, University of Tokyo

^{*2} Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School

Aisaki, K.^{*}, Tsuboi, I.^{*}, Harada, T.^{*}, Oshima, H.^{*}, Yamashita, A.^{*}, Hirabayashi, Y., Kanno, J., Inoue, T., Aizawa, S.^{*}: **Neopterin, inflammation-associated product, prolongs erythropoiesis suppression in aged SAMP1 mice due to senescent stromal-cell impairment**

Exp. Biol. Med. (Maywood), **237**, 279-286 (2012)

Anemia induced by inflammation is well known to be more serious in the elderly than in non-elderly adults; however, the reason why this is so remains unclear. Neopterin produced by monocytes during inflammation promotes myelopoiesis but suppresses B-lymphopoiesis and erythropoiesis, by activating stromal cells in mice. Here, age-related changes in the erythropoietic response to neopterin were determined using senescence accelerated mice (SAMP1) with senescence stromal-cell impairment. Intravenous injection of neopterin into young mice (8-12 weeks old) resulted in a decrease in erythroid progenitor cell number in the bone marrow (BM), concomitant with an increase in myeloid progenitor cell number over one week. Intravenous injection of neopterin into aged mice (30-36 weeks old) resulted in a prolonged decrease in erythroid progenitor cell number in the BM over three weeks and a limited increase in myeloid progenitor cell number over one day. Neopterin treatment induced a decrease in serum erythropoietin concentrations in young mice but not in aged mice. The gene expression of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), a negative regulator of erythropoiesis, was up-regulated in the BM of both young and aged mice, and the degree of TNF-alpha up-regulation was the same in both groups. The gene expression of interleukin (IL)-11, a positive regulator of erythropoiesis, was also up-regulated over one day in both young and aged mice. However, IL-11 gene expression remained up-regulated thereafter in young mice, whereas it was rapidly down-regulated in aged mice. These data suggest that prolonged suppression of erythropoiesis in aged mice may be due to a decrease in the production of positive regulators rather than to an increase in the production of negative regulators. Our combined data suggest that age-related impairment of stromal cells induces serious anemia in

the elderly during inflammation.

Keywords: aging, erythropoiesis, neopterin

* Nihon University School of Medicine

Hokari, T.^{*}, Tsuboi, I.^{*}, Harada, T.^{*}, Oshima, H.^{*}, Hirabayashi, Y., Kanno, J., Inoue, T., Aizawa, S.^{*}: **Mast cell development and biostresses: different stromal responses in bone marrow and spleen after treatment of myeloablative, 5-fluorouracil, and inflammatory stressor, lipopolysaccharide**

Biol. Pharm. Bull., **34**, 1533-1541 (2011)

Mast-cell-development in the bone-marrow (BM) and the spleen is restrictedly controlled by stromal-cells which produce positive-regulators such as stem cell factor (SCF), and negative-regulators such as transforming growth factor-beta (TGF-beta). How the balance between positive- and negative-regulation is achieved or maintained by stromal-cells is not well understood. We intravenously injected 5-fluorouracil (5-FU) and lipopolysaccharide (LPS) into C3H/HeN mice to disrupt mast-cell-development in order to reveal mechanisms of mast-cell-regulation. 5-FU treatment induces a rapid decrease in the number of mast-cell-progenitor (colony-forming unit (CFU)-mast) cells in the BM and spleen, followed by rapid recovery of CFU-mast numbers. Expression of the SCF gene is one-fiftieth the level of that of TGF-beta during the steady-state in BM and spleen. After 5-FU treatment, SCF mRNA levels in the BM markedly increased, approaching TGF-beta mRNA levels, whereas SCF levels in the spleen showed limited oscillations whose increases paralleled those in TGF-beta levels. In contrast, LPS treatment induces a rapid decrease in CFU-mast number in the BM and a rapid increase in of CFU-mast number in the spleen. After LPS treatment, SCF mRNA levels in the BM markedly decreased, whereas SCF levels in the spleen remained unchanged. These results suggest that regulation of mast-cell-development is dominated by negative-signals in the BM and spleen during the steady-state, and, under biostress-conditions such as 5-FU and LPS treatment, the balance between positive- and negative-regulation can be changed in the BM but not in the spleen. The difference in the regulation of mast-cell-development in the BM versus the spleen probably reflects the different roles of tissue-specific stromal-cells.

Keywords: mast cell, stem cell factor, transforming growth factor-beta

* Nihon University School of Medicine

Sato, K., Kuriwaki, J., Takahashi, K., Saito, Y.^{*1}, Oka, J.^{*1}, Otani, Y.^{*2}, Sha, Y.^{*2}, Nakazawa, K., Sekino, Y., Ohwada, T.^{*2}: **Discovery of a tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without Interaction with estrogen receptors**

ACS Chem. Neurosci., **3**, 105-113 (2012)

We recently found that tamoxifen suppresses L-glutamate transport activity of cultured astrocytes. Here, in an attempt to separate the L-glutamate transporter-inhibitory activity from the estrogen receptor-mediated genomic effects, we synthesized several compounds structurally related to tamoxifen. Among them, we identified two compounds, 1 (YAK01) and 3 (YAK037), which potently inhibited L-glutamate transporter activity. The inhibitory effect of 1 was found to be mediated through estrogen receptors and the mitogen-activated protein kinase (MAPK)/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway, though 1 showed greatly reduced transactivation activity compared with that of 17 β -estradiol. On the other hand, compound 3 exerted its inhibitory effect through an estrogen receptor-independent and MAPK-independent, but PI3K-dependent pathway, and showed no transactivation activity. Compound 3 may represent a new platform for developing novel L-glutamate transporter inhibitors with higher brain transfer rates and reduced adverse effects.

Keywords: Tamoxifen, astrocyte, L-glutamate transporter

^{*1} Tokyo University of Science

^{*2} University of Tokyo

Shuvaev, A.N.^{*1}, Horiuchi, H.^{*1}, Seki, T.^{*2}, Goenawan, H.^{*1}, Irie, T., Iizuka, A.^{*1}, Sakai, N.^{*2}, Hirai, H.^{*1}: **Mutant PKC γ in Spinocerebellar Ataxia Type 14 Disrupts Synapse Elimination and Long-Term Depression in Purkinje Cells In Vivo**

J. Neurosci., **31**, 14324-14334 (2011)

Cerebellar Purkinje cells (PCs) express a large amount of the γ isoform of protein kinase C (PKC γ) and a modest level of PKC α . The PKC γ is involved in the pruning of climbing fiber (CF) synapses from developing PCs, and PKC α plays a critical role in long-term depression (LTD) at parallel fiber (PF)-PC synapses. Moreover, the PKC signaling in PCs negatively modulates the nonselective transient receptor potential cation channel type 3 (TRPC3), the opening of which elicits slow EPSCs at PF-PC synapses. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) is caused by mutations in PKC γ . To clarify the pathology of this

disorder, mutant (S119P) PKC γ tagged with GFP was lentivirally expressed in developing and mature mouse PCs in vivo, and the effects were assessed 3 weeks after the injection. Mutant PKC γ -GFP aggregated in PCs without signs of degeneration. Electrophysiology results showed impaired pruning of CF synapses from developing PCs, failure of LTD expression, and increases in slow EPSC amplitude. We also found that mutant PKC γ colocalized with wild-type PKC γ , which suggests that mutant PKC γ acts in a dominant-negative manner on wild-type PKC γ . In contrast, PKC α did not colocalize with mutant PKC γ . The membrane residence time of PKC α after depolarization-induced translocation, however, was significantly decreased when it was present with the mutant PKC γ construct. These results suggest that mutant PKC γ in PCs of SCA14 patients could differentially impair the membrane translocation kinetics of wild-type γ and α PKCs, which would disrupt synapse pruning, synaptic plasticity, and synaptic transmission.

Keywords: Purkinje cells, protein kinase C, long-term depression

^{*1} Gunma University Graduate School of Medicine

^{*2} Hiroshima University

Kanda Y., Hinata T.^{*1}, Kang, S.W.^{*2}, Watanabe, Y.^{*1}:
Reactive oxygen species mediate adipocyte differentiation in mesenchymal stem cells

Life Sciences, **89**, 250-258 (2011)

AIMS: Mesenchymal stem cells (MSC) have the potential to differentiate into various cell lineages, including adipocytes and osteoblasts. The formation of adipose tissue involves the commitment of MSC to the preadipocyte lineage and the differentiation of preadipocytes into mature adipocytes. In the present study, we investigated the involvement of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte differentiation from MSC.

MAIN METHODS: ROS signaling was evaluated by the effects of antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) or shRNA against NAD(P)H oxidase in the multipotent mesenchymal stem cell line 10T1/2 cells. Intracellular ROS was measured using an H2DCF dye.

KEY FINDINGS: We found that NAC blocked adipocyte differentiation in MSC. An H2DCF assay revealed that differentiation-inducing agents induced ROS generation. These data suggest that ROS is involved in adipocyte differentiation in MSC. Next, we examined the source of ROS. Knockdown of NAD(P)H oxidase 4 (Nox4) by RNA

interference inhibited ROS production and adipocyte differentiation by differentiation-inducing agents. Furthermore, treatment with NAC blocked the transcriptional activation of CREB, and the expression of dominant-negative mutants of CREB inhibited adipocyte differentiation.

SIGNIFICANCE: The findings suggest that the increase in the intracellular ROS level via Nox4 mediates adipocyte differentiation through CREB in MSC. This data will provide new insight into the drug development for obesity.

Keywords: adipogenesis, CREB, mesenchymal stem cells, NAD(P)H oxidase

^{*1} National Defense Medical College

^{*2} Ewha Womans University

Tanaka, M.^{*}, Nagai, T.^{*}, Usami, M., Hasui, K.^{*}, Takao, S.^{*}, Matsuyama, T.^{*}: **Phenotypic and functional profiles of CRIg (Z39Ig)-expressing macrophages in the large intestine**

Innate Immun., **18**, 258-267 (2011)

Intestinal macrophages (M) play significant roles in maintaining homeostasis by the efficient elimination of foreign particles in the large intestine. However, functional complement receptors have not been fully identified. In this study, we showed that a complement receptor of the Ig superfamily (CRIg, also known as Z39Ig), a receptor for complement fragments (C3b and iC3b), was expressed on a subset of intestinal M in murine and human large intestine. When abilities of uptake of antigens of murine CRIg(+) M were examined, intestinal CRIg(+) M displayed less endocytic and similar phagocytic abilities compared to resident peritoneal F4/80(+) CRIg(+) M and F4/80(+) CRIg(+) M. Additionally, we found that a significant portion of C3b-dependent phagocytosis by large intestinal M involves CRIg, emphasizing the importance of efficient mechanisms to eliminate foreign particles in the large intestine. On the other hand, intestinal M from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-treated mice had decreased CRIg expression but increased CD11b expression, implying some contribution to the removal of immune complexes. This study will shed new light on opsonization and phagocytosis by large intestinal M.

Keywords: intestinal macrophage, CRIg, complement fragments

^{*} 鹿児島大学

Kano, S.^{*}, Todo, H.^{*}, Furui, K.^{*}, Sugie, K.^{*}, Tokudome, Y.^{*},

Hashimoto, F.^{*}, Kojima, H., Sugibayashi, K.^{*}: **Comparison of Several Reconstructed Cultured Human Skin Models by Microscopic Observation: Their Usefulness as an Alternative Membrane for Skin in Drug Permeation Experiments**

Altern. Animal Test. Experiment, **16**, 51-58 (2011)

Several reconstructed cultured human skin models (RSMs) are already utilized as membrane alternatives to human and animal skin in skin corrosive/irritation tests. They are also utilized in skin permeation experiments from the viewpoint of animal welfare; however, different permeation profiles of chemicals were found between RSMs and excised human or animal skin. RSMs and excised human skin were morphologically evaluated by a light microscope and a transmission electron microscope. In the results, the micromorphology of all RSMs differed from that of human skin. In particular, the lamellar layer between corneocytes in RSMs was much narrower than that in the human stratum corneum. The lamella layer affects not only the diffusion and partition properties of chemical compounds in RSMs but also the concentration-distance profile of chemicals in the models. Furthermore, esterase distribution in RSMs was different to that in human skin. This difference would certainly affect the permeation of both parent ester compounds and their metabolites through RSMs. Evaluation of the morphological and enzymatic differences between RSMs and human skin would be helpful to understand the differences in the chemical permeation profiles between RSMs and human skin.

Keywords: reconstructed cultured human skin model, skin permeation, skin morphology, lamella layer

^{*} Josai University

Kojima, H., Ando, Y.^{*1}, Idehara, K.^{*2}, Kato, M.^{*3}, Kosaka, T.^{*4}, Miyaoka, E.^{*5}, Shinoda, S.^{*6}, Suzuki, T.^{*7}, Yamaguchi, Y.^{*8}, Yoshimura, I.^{*5}, Yuasa, A.^{*9}, Watanabe, Y.^{*10}, Omori, T.^{*11}: **Validation Study of the In Vitro Skin Irritation Test with the LabCyte EPI-MODEL24**

Altern Lab Anim., **40**, 1-18 (2012)

Based on the United Nation-Globally Harmonised System (UN-GHS) classification for assessing the skin irritation potential of a chemical, 12 irritants and 13 non-irritants described in the ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) performance standards and the statement by ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee) were validated by 7 laboratories. Validation studies were performed using Japanese Reconstructed human Epidermis

(RhE) and LabCyte EPI-MODEL24 developed by Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC), using an optimized protocol. Cells were exposed to chemicals for 15 min and incubated for 42 h using LabCyte EPI-MODEL24. After that, IL-1_β levels in conditioned medium and tissue viabilities were measured using the MTT assay. The results of the MTT assay using LabCyte EPI-MODEL24 demonstrated high reliability within and between laboratories, and acceptable reliability of the positive control (100%) and accuracy (77.5% overall accuracy, 82.3% overall sensitivity, 72.6% overall specificity) for use as a stand-alone assay to distinguish between skin irritants and non-irritants.

Keywords: Skin irritation, reconstructed human epidermis, validation, in vitro

^{*1} Aiken Co., Ltd.

^{*2} Daicel Chemical Co.

^{*3} Japan Tissue Engineering Co. Ltd.

^{*4} The Institute of Environmental Toxicology

^{*5} Tokyo University of Science

^{*6} Drug Safety Testing Center Co., Ltd.

^{*7} Fancel Corp.

^{*8} KOBAYASHI Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*9} FUJIFILM Corporation

^{*10} Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*11} Kyoto Univ.

Kobayashi-Yamazaki, C.^{*}, Shirao, T.^{*}, Sasagawa, Y.^{*}, Maruyama, Y.^{*}, Akita, H.^{*}, Saji, M.^{*}, Sekino, Y.: **Lesions of the supramammillary nucleus decrease self-grooming behavior of rats placed in an open field**

The Kitakanto Medical Journal, **61**, 287-292 (2011)

Although subcortical regions send numerous efferent fibers to the hippocampus, their involvement in hippocampal functions has not been fully elucidated. The aim of this study was to determine the effect of the supramammillary nucleus (SuM) on the hippocampus. Methods: Neurons within the SuM of rats were destroyed by local injections of an excitotoxin, ibotenic acid, and the effects of the SuM-lesion on behaviors in an open field were investigated. Results: SuM lesions increased distance traveled, movement time and latency to start grooming, while they decreased time spent grooming. SuM lesions had no effect on rearing frequency or immobility time. Conclusion: Prolonged exploration and decrease in the total time spent grooming observed in the SuM-lesioned rats were consistent with the behavioral characteristics of hippocampal - lesioned rats of the previous reports, sug-

gesting that the SuM is involved in the establishment of spatial memory by hippocampus during the initial exploration of a novel environment. In addition, the reduction of grooming in the SuM-lesioned animal suggests that SuM may be involved in emotion, such as anxiety. The results of this study show the involvement of the SuM in hippocampal function and in anxiety perceived in a novel environment.

Keywords: supramammillary nucleus, self-grooming behavior

* 群馬大学

Hur, K.^{*1}, Niwa, T.^{*1}, Toyoda, T., Tsukamoto, T.^{*2}, Tate-matsu, M.^{*2}, Yang, H.K.^{*3} and Ushijima, T.^{*1}: **Insufficient role of cell proliferation in aberrant DNA methylation induction and involvement of specific types of inflammation**

Carcinogenesis, **32**, 35-41 (2011)

Chronic inflammation is deeply involved in induction of aberrant DNA methylation, but it is unclear whether any type of persistent inflammation can induce methylation and how induction of cell proliferation is involved. In this study, Mongolian gerbils were treated with five kinds of inflammation inducers [*Helicobacter pylori* with cytotoxin-associated gene A (CagA), *H. pylori* without CagA, *Helicobacter felis*, 50% ethanol (EtOH) and saturated sodium chloride (NaCl) solution]. Two control groups were treated with a mutagenic carcinogen that induces little inflammation (20 p.p.m. of *N*-methyl-*N*-nitrosourea) and without any treatment. After 20 weeks, chronic inflammation with lymphocyte and macrophage infiltration was prominent in the three *Helicobacter* groups, whereas neutrophil infiltration was mainly observed in the EtOH and NaCl groups. Methylation levels of eight CpG islands significantly increased only in the three *Helicobacter* groups. By Ki-67 staining, cell proliferation was most strongly induced in the NaCl group, demonstrating that induction of cell proliferation is not sufficient for methylation induction. Among the inflammation-related genes, *Il1b*, *Nos2* and *Tnf* showed increased expression specifically in the three *Helicobacter* groups. In human gastric mucosae infected by *H. pylori*, *NOS2* and *TNF* were also increased. These data showed that inflammation due to infection of the three *Helicobacter* strains has a strong potential to induce methylation, regardless of their CagA statuses, and increased cell proliferation was not sufficient for methylation induction. It was suggested that specific types of inflammation characterized by expression of specific inflammation-related genes, along with increased cell proliferation, are necessary for methylation

induction.

Keywords: *Helicobacter pylori*, methylation, inflammation

^{*1} National Cancer Center Research Institute

^{*2} Aichi Cancer Center Research Institute

^{*3} Seoul National University

Fujimoto, H., Woo, G-H., Inoue, K., Takahashi, M., Hirose, M.^{*1}, Nishikawa, A. and Shibutani, M.^{*2}: **Impaired oligodendroglial development by decabromodiphenyl ether in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation**

Reprod. Toxicol., **31**, 86-94 (2011)

Pregnant Sprague-Dawley rats were given diet containing decabromodiphenyl ether (DBDE) either at 0, 10, 100, or 1000 ppm from gestation day (GD) 10 until day 20 after delivery (PND 20). No significant alterations were observed in maternal and offspring reproductive parameters. At PND 20, serum triiodothyronine concentrations examined in males were slightly reduced at 1000 ppm (84.2% of the control value), and incidence of thyroid follicular cell hypertrophy was increased in both sexes with significant difference in males at 1000 ppm. Diffuse liver cell hypertrophy accompanying increased relative liver weight and increased cytoplasmic eosinophilia of the renal proximal tubules were observed in both sexes with significant difference from 10 ppm in males and females, respectively. At postnatal week 11, serum thyroxine concentrations examined in males were slightly reduced at 1000 ppm (85.9% of the control value), and the incidence of thyroid follicular cell hypertrophy was non-significantly increased from 10 ppm in males. There were reductions in the corpus callosum area and density of 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase-immunoreactive oligodendrocytes in the cingulate deep cortex in males from 100 ppm. Conversely, NeuN-immunoreactive neuronal distribution in the hippocampal CA1 was unchanged. This suggests that developmental DBDE-exposure caused irreversible white matter hypoplasia targeting oligodendrocytes from 100 ppm, accompanied with developmental hypothyroidism. The lowest-observed-adverse-effect level of DBDE was determined to be 10 ppm (0.7-2.4 mg/kg-body weight-d).

Keywords: decabromodiphenyl ether, developmental toxicity, maternal exposure

^{*1} Food Safety Commission

^{*2} Tokyo University of Agriculture and Technology

Kawamoto, K.^{*1,2}, Sato, I.^{*1}, Tsuda, S.^{*1}, Yoshida, M., Yae-gashi, K.^{*3}, Saito, N.^{*3}, Liu, W.^{*4} and Jin, Y.^{*4}: **Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS)**

J. Toxicol. Sci., **36**, 55-62 (2011)

Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is one of the persistent organic pollutants distributed widely in the global environment. We have found that a single oral administration of PFOS induced tonic convulsion in mice and rats when a brief ultrasonic stimulus was applied to the animals. The aim of this study is to examine whether the neurotoxicity is caused by subchronic dietary exposure to PFOS. Rats were treated with dietary PFOS at 0, 2, 8, 32 and 128 ppm for 13 weeks. Animals were carefully observed for pharmacotoxic signs and responses to the ultrasonic stimulus applied biweekly. PFOS increased liver weight and decreased food consumption and body weight. PFOS concentrations in the serum, brain, liver and kidney were increased almost proportional to its total dose, although the ratios of PFOS concentrations in tissues to total doses in the group treated with the highest concentration were a little lower. The ranges of relative concentrations in the brain, liver and kidney to serum concentration were 0.13 to 0.24, 2.7 to 6.3 and 0.82 to 1.6, respectively. PFOS alone did not cause any neurotoxic symptoms; however, 5 rats out of 6 showed tonic convulsion in the 6th week when ultrasonic stimulus was applied to the 128 ppm rats with the total PFOS dose of 338 mg/kg. The ultrasonic stimulus did not cause convulsion in the other groups. Histopathological examination including electron microscopic examination could not detect any abnormality in the brain. Because the acute oral dose of PFOS causing the convulsion was 250 mg/kg (Sato et al., 2009), the convulsion induced by PFOS seemed to depend on its total dose regardless of treatment schedule.

Keywords: PFOS, neurotoxicity, convulsion

^{*1} Iwate University

^{*2} Gifu University

^{*3} Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture

^{*4} Dalian University

Yoshida, M., Takahashi, M., Inoue, K., Nakae, D.^{*} and Nishikawa, A.: **Lack of chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administrated catechin mixture in Wistar Hannover GALAS rats**

J. Toxicol. Sci., **36**, 297-311 (2011)

Chronic toxicity and carcinogenicity of catechin mixture

were examined in Wistar Hannover GALAS rats. Administration was in the diet at concentrations of 0, 0.02, 0.3, 1 or 3%. Slight increases in relative liver weight and centrilobular hypertrophy of hepatocytes associated with induction of CYP3A2 were found at the 3% in males of both studies. However, because there were no signs indicative of hepatotoxicity on serum biochemical and histopathological examinations, the changes observed in the liver were regarded as adaptation, and not adverse effects. The slight depressions of body weights at the 3% in females of the chronic toxicity study and in both sexes of the carcinogenicity study were observed. These decreases were because the diet at the highest concentration was frangible and nominal food consumption may not have reflected the actual food consumption resulting in decrease in caloric intake, rather than toxic effects. Thus it was concluded that catechin mixture had no toxicity. In addition, tumor incidences and types were comparable between treated and control groups. Based on the results, the no observed adverse effect levels estimated from the chronic toxicity study were 3% in both sexes equal to 1922.9 in males and 2525.7 mg/kg/day in females. Catechin mixture has no carcinogenic potential in male and female rats.

Keywords: catechin mixture, chronic toxicity, carcinogenicity

^{*} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Nemoto, K.^{*1}, Tanaka, T.^{*1}, Ikeda, A.^{*1}, Ito, S.^{*1}, Mizukami, M.^{*1}, Hikida, T.^{*1}, Gamou, T.^{*2}, Habano, W.^{*2}, Ozawa, S.^{*2}, Inoue, K., Yoshida, M., Nishikawa, A. and Degawa, M.^{*1}: **Super-induced gene expression of the N-methyl-D-aspartate receptor 2C subunit in chemical-induced hypertrophic liver in rats**

J. Toxicol. Sci., **36**, 507-514 (2011)

To identify gene expression that can be closely involved in chemical-induced hepatocellular hypertrophy, the hepatic gene expression profile was assessed by cDNA microarray analysis in male F344 rats fed for 3 days, 4 weeks, and 13 weeks a diet containing a hepatocellular hypertrophy inducer, either phenobarbital (500 ppm), clofibrate (2,500 ppm), or piperonyl butoxide (20,000 ppm). The results showed that, in all treatment groups, the increased expressional rate of the Grin2c gene, which encodes the N-methyl-D-aspartate receptor 2C subunit (NR2C), was the highest among those of all the genes tested, as compared with the corresponding gene expression in rats fed a normal diet. Moreover, real-time RT-PCR analysis showed that the expression levels of the Grin2c gene in rats fed with each chemical clearly increased in a chemical

treatment period-dependent fashion, and that the increased rate was closely correlated with the grade of hypertrophy of hepatocytes rather than with the increased rate in liver weight. These results suggest the possibility that chemical-induced NR2C expression relates to the development of hepatocellular hypertrophy.

Keywords: hepatocellular hypertrophy, non-genotoxic hepatocarcinogen, NMDA receptor

*¹ University of Shizuoka

*² Iwate Medical University

Ozawa, S.^{*1}, Gamou, T.^{*1}, Habano, W.^{*1}, Inoue, K., Yoshida, M., Nishikawa, A., Nemoto, K.^{*2} and Degawa, M.^{*1}: **Altered expression of GADD45 genes during the development of chemical-mediated liver hypertrophy and liver tumor promotion in rats**

J. Toxicol. Sci., **36**, 613-623 (2011)

The purpose of our study was to examine the altered gene expression associated with nongenotoxic chemical-mediated liver hypertrophy and successive liver tumor promotion. Five-week-old male rats were fed a basal diet or a diet containing phenobarbital (PB) or clofibrate (CF) for 3 days, 4 weeks, and 13 weeks. Hepatic expression profiling of cell growth- and stress-related genes, as well as those involved in xenobiotic metabolism, was performed by DNA microarray and/or real time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. The induction of liver hypertrophy and hepatic cytochrome P450 (CYP) isoforms (CYP2B1/2B2 for PB and CYP4A1 for CF) by PB and CF were clearly observed at all the treatment periods examined. Genes encoding DNA damage-inducible 45 (GADD45) family proteins, in particular GADD45g (GADD45 gamma) were down-regulated by treatment with either PB or CF for 4 and 13 weeks. The chemical-mediated development of liver hypertrophy, induction of hepatic CYPs, and suppression of hepatic GADD45g gene at week 13 disappeared at 4 weeks following cessation of the chemical treatment. Additionally, DNA microarray data indicated that cell cycle-related genes such as cyclins CCNB1 and CCNA2 and cyclin-dependent kinase inhibitor CDKN3 were also down-regulated by treatment with either PB or CF at 13 weeks. Since GADD45 functions as a chemical and radiation stress sensor by interacting with cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors, the decrease in the gene expression of GADD45g mRNA observed in this study, may be associated with nongenotoxic chemical-induced tumor promotion of hepatocarcinogenesis rather than liver hypertrophy.

Keywords: liver tumor promotion, liver hypertrophy, GADD45

*¹ Iwate Medical University

*² University of Shizuoka

Hasumura, M., Imai, T.^{*1}, Cho, Y.-M., Ueda, M., Hirose, M.^{*2}, Nishikawa, A. and Ogawa, K.: **Toxic effects of a horseradish extract and allyl isothiocyanate in the urinary bladder after 13-week administration in drinking water to F344 rats**

J. Toxicol. Sci., **36**, 763-774 (2011)

Subchronic toxicity of a horseradish extract (HRE), consisting mainly of a mixture of allyl isothiocyanate (AITC) and other isothiocyanates, was investigated with administration at concentrations of 0, 0.0125, 0.025 and 0.05% of HRE in drinking water for 13 weeks to male and female F344 rats. For comparison, treatment with 0.0425% of AITC was similarly performed. Body weight gain was reduced in the 0.05% HRE and AITC males as compared to the 0% controls, and the cause was considered at least partly related to decreased water consumption due to the acrid smell of the test substance and decreased food consumption. Serum biochemistry demonstrated increased urea nitrogen in 0.025 and 0.05% HRE and AITC males and 0.0125-0.05% HRE and AITC females, along with decreased total cholesterol in 0.0125-0.05% HRE females. On histopathological assessment, papillary/nodular hyperplasia of bladder mucosa was observed in 0.05% HRE and AITC males and females, in addition to simple mucosal hyperplasia found in all treated groups. Based on the above findings, no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) were estimated to be below 0.0125% of HRE for both males and females, corresponding to 9.4 and 8.0 mg/kg body weight/day, respectively, and there appeared to be comparable toxicological properties of HRE to AITC, such as the inductive effect of significant proliferative lesions in the urinary bladder.

Keywords: horseradish extract, bladder toxicity, F344 rats

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Food Safety Commission

Shimamoto, K.^{*}, Hayashi, H.^{*}, Taniai, E.^{*}, Morita, R.^{*}, Imaoka, M.^{*}, Ishii, Y., Suzuki, K.^{*}, Shibutani, M.^{*} and Mitsumori, K.^{*}: **Antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) supplementation reduces reactive oxygen species (ROS)-mediated hepatocellular tumor promotion of indole-3-carbinol (I3C) in rats**

J. Toxicol. Sci., **36**, 775-786 (2011)

Indole-3-carbinol (I3C) has a liver tumor promoting activity in rats, and is also known as a cytochrome p450 1A (CYP1A) inducer. The generation of reactive oxygen species (ROS) resulting from CYP1A induction due to I3C, is probably involved in the tumor promotion. To clarify whether ROS generation contributes to I3C's induction of hepatocellular altered foci, partially hepatectomized rats were fed a diet containing 0.5% of I3C for 8 weeks with or without 0.3% *N*-acetyl-*L*-cysteine (NAC), an antioxidant, in their drinking water after *N*-diethylnitrosamine (DEN) initiation. Immunohistochemical analysis showed that the glutathione-*S*-transferase placental form (GST-P) positive foci promoted by I3C were suppressed by the administration of NAC. The mRNAs of members of the phase II nuclear factor, erythroid derived 2, like 2 (Nrf2) gene batteries, whose promoter region is called as antioxidant response element (ARE), were down-regulated in the DEN-I3C-NAC group compared to the DEN-I3C group, but Cyp1a1 was not suppressed in the DEN-I3C-NAC group compared to the DEN-I3C group. There was no marked difference in production of microsomal ROS and genomic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as an oxidative DNA marker between the DEN-I3C-NAC and DEN-I3C groups, while mapkapk3 and Myc were decreased by the NAC treatment. These results indicate that oxidative stress plays an important role for I3C's tumor promotion, and NAC suppresses induction of hepatocellular altered foci with suppressed cytoplasmic oxidative stress.

Keywords: indole-3-carbinol, reactive oxygen species, *N*-acetyl-*L*-cysteine

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Taketa, Y.^{*1}, Inomata, A.^{*1}, Hosokawa, S.^{*1}, Sonoda, J.^{*1}, Hayakawa, K.^{*1}, Nakano, K.^{*1}, Momozawa, Y.^{*1}, Yamate, J.^{*2}, Yoshida, M., Aoki, T.^{*1} and Tsukidate, K.^{*1}: **Histopathological characteristics of luteal hypertrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether with a comparison to normal luteal morphology in rats**

Toxicol. Pathol., **39**, 372-380 (2011)

Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) is a known reproductive toxicant that induces luteal hypertrophy in rat ovaries. In this study, we characterized the histopathological features of corpora lutea (CL) from EGME-treated rats and compared them with normal CL formation and regression. Normally cycling female Sprague-Dawley rats were treated with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) intraperitoneally on

the morning of estrus and their ovaries were examined 1 (metestrus), 4 (estrus), 8 (estrus), or 12 (estrus) days later to observe the transition of BrdU-labeled cells within in the CL. CL at each time point of estrus stage were classified into 4 types: Type I (newly formed CL), Type II (mature CL), Type III (regressing CL), and Type IV (residual CL). CL almost fully regressed within 4 estrus cycles. In contrast, in female rats given EGME orally (30, 100, or 300 mg/kg for 2 or 4 weeks), luteal cells were hypertrophic with abundant cytoplasm. Although the size of CL varied, all CL in EGME-treated rats had histological features similar to Type II CL, but they were more hypertrophic with less apoptosis. These results suggest that EGME has a luteal hypertrophic effect on all CL phases, including regression.

Keywords: ethylene glycol monomethyl ether, corpora lutea, 5-bromo-2'-deoxyuridine

^{*1} Eisai Co. Ltd.

^{*2} Osaka Prefecture University

Yoshida, M., Takahashi, M., Inoue, K., Hayashi, S., Maekawa, A.* and Nishikawa, A.: **Delayed adverse effects of neonatal exposure to diethylstilbestrol and their dose dependency in female rats**

Toxicol. Pathol., **39**, 823-834 (2011)

Neonatal exposure to estrogenic chemicals causes irreversible complex damage to the hypothalamus-pituitary-gonadal axis and reproductive system in females. Some lesions are noted after maturation as delayed adverse effects. We investigated the characteristics and dose dependence of delayed effects using female rats neonatally exposed to diethylstilbestrol (DES). Female Donryu rats were subcutaneously injected with a single dose of DES of 0 (control), 0.15, 1.5, 15, 150, or 1,500 µg/kg bw after birth. All except the lowest dose had estrogenic activity in a uterotrophic assay. All rats at 1500 µg/kg and some at 150 µg/kg showed abnormal morphologies in the genital tract, indicating they were androgenized before maturation. Although no morphological abnormalities were noted at 15 µg/kg or lower, onset of persistent estrus was significantly accelerated in the 1.5, 15, and 150 µg/kg groups with dose dependency, and the latest onset was from seventeen to twenty-one weeks of age at 1.5 µg/kg. The neonatal exposure to DES increased uterine adenocarcinoma development only at 150 µg/kg, although uterine anomalies were detected at 1,500 µg/kg. These results indicate that neonatal exposure to DES, which exerts estrogenic activity in vivo, induces delayed adverse effects in female rats in a dose-

dependent manner. Early onset of persistent estrus appears to be the most sensitive parameter.

Keywords: delayed adverse effect, neonatal exposure, DES

* National Institute of Technology and Evaluation

Iwasaki, Y.^{*}, Hirasawa, T.^{*}, Maruyama, Y.^{*}, Ishii, Y., Ito, R.^{*}, Saito, K.^{*}, Umemura, T., Nishikawa, A. and Nakazawa, H.^{*}: **Effect of interaction between phenolic compounds and copper ion on antioxidant and pro-oxidant activities** *Toxicol. In Vitro*, **25**, 1320-1327 (2011)

Phenolic compounds are widely used in food and cosmetics to prevent undesirable oxidation. On the other hand, phenolic compounds are also strong reducing agents and under in vitro conditions and in the presence of copper ion, they can act as pro-oxidants. In this study, we conducted electron spin resonance (ESR) measurements for the increase in reactive oxygen species (ROS) in relation to their structure and interaction with transition metals. Moreover, the antioxidant activity was assessed with the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) assay, and the pro-oxidant effect of phenolic compounds on DNA damage was assessed by measuring 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), which is effectively formed during oxidative damage. In conclusion, ortho-dihydroxyl groups that can chelate with Cu(2+) induce the greatest pro-oxidant activity. Moreover, the interaction between phenolic compounds and copper induced to H(2)O(2). The obtained results indicated that ROS participated in oxidative DNA damage induced by phenolic compounds in the presence of Cu(2+).

Keywords: antioxidant, electron spin resonance, DNA damage

* Hoshi University

Cho, Y-M., Hasumura, M., Takami, S., Imai, T.^{*1}, Hirose, M.^{*2}, Ogawa, K. and Nishikawa, A.: **A 13-week subchronic toxicity study of hinokitiol administered in the diet to F344 rats**

Food Chem. Toxicol., **49**, 1782-1786 (2011)

Myocarditis has been reported in male F344 rats given a diet containing hinokitiol (HT). A subchronic toxicity study was here performed to re-evaluate toxic effects of HT in both sexes of F344 rats with dietary administration at concentrations of 0%, 0.02%, 0.07% and 0.2% for 13 weeks. Significant reduction of body weight gain was noted in 0.2% males and 0.07% and above females. Significant decrease in RBC counts, hemoglobin and hematocrit was detected in 0.07% and

0.2% females. Significant increase in MCV was observed in 0.07% and above males and 0.2% females. In the rats given 0.07% and 0.2%, significant increase in total protein and albumin were detected in males, and in total cholesterol in females. Significant increases in total cholesterol, urea nitrogen and creatinine were also detected in the 0.2% males. Significant increase in relative liver weights was detected in the 0.07% and above males and females. Absolute and relative heart weights were significantly decreased in the 0.07% and above males. Based on the above findings the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of HT for both male and female rats was estimated to be 0.02%, translating into 12.7 and 14.8mg/kg b.w./day, respectively. Myocarditis was not evident in the present study.

Keywords: hinokitiol, F344 rats, subchronic toxicity

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Food Safety Commission

Ishii, Y., Suzuki, Y., Hibi, D., Jin, M., Fukuhara, K., Umemura, T. and Nishikawa, A.: **Detection and quantification of specific DNA adducts by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the livers of rats given estragole at the carcinogenic dose** *Chem. Res. Toxicol.*, **24**, 532-541 (2011)

Estragole (ES) is a natural constituent of several herbs and spices that acts as a carcinogen in the livers of rodents. Given that the proximal electrophilic form of ES with a reactive carbocation is generated by cytochrome P450 and a sulfotransferase metabolizing pathway, there is a possibility that the resultant covalent adducts with DNA bases may play a key role in carcinogenesis. The existence of ES-specific deoxyguanosine (dG) and deoxyadenosine (dA) adducts has already been reported with the precise chemical structures of the dG adducts being confirmed. In the present study, we examined ES-specific dA adduct formation using LC-ESI/MS after the reaction of dA with 1'-acetoxy-ES produced by a sulfotransferase metabolic pathway mimic. Although two peaks were observed in the LC-ESI/MS chromatogram, the identification of ES-3'-N(6)-dA as the measurable peak was determined by NMR analysis. To confirm ES-specific dG and dA adduct formation in vivo, an isotope dilution LC-ESI/MS/MS method applicable to in vivo samples for ES-3'-N(6)-dA together with the two major dG adducts, that is, ES-3'-C8-dG and ES-3'-N(2)-dG, was developed using selected ion recording. The limit of quantification was 0.2 fmol on column for ES-3'-C8-dG and ES-3'-N(2)-dG and 0.06 fmol on

column for ES-3'-N(6)-dA, respectively. Using the developing analytical method, we attempted to measure adduct levels in the livers of rats treated with ES at a possible carcinogenic dose (600 mg/kg bw) for 4 weeks. ES-3'-C8-dG, ES-N(2)-dG, and ES-3'-N(6)-dA were detected at levels of 3.5 ± 0.4 , 4.8 ± 0.8 , and $20.5 \pm 1.6/10(6)$ dG or dA in the livers of ES-treated rats. This quantitative data and newly developed technique for adduct observation in vivo might be helpful for ES hepatocarcinogenesis investigations.

Keywords: DNA adduct, estragole, hepatocarcinogenesis

Kemmochi, S.^{*1}, Fujimoto, H., Woo, G-H., Hirose, M.^{*2}, Nishikawa, A., Mitsumori, K.^{*1} and Shibutani, M.^{*1}: **Preventive effects of calcitriol on the development of capsular invasive carcinomas in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model**

J. Vet. Med. Sci., **73**, 655-664 (2011)

We have shown phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt signaling activation in thyroid capsular invasive carcinomas (CICs), which are highly induced by promotion with sulfadimethoxine (SDM) in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model. To examine the potency of calcitriol, a synthetic vitamin D(3) analog, on the development or progression of CICs, male F344 rats were injected with calcitriol (0.1 μ /kg body weight) three times a week intraperitoneally, during an entire period of SDM-promotion for 13 weeks (Experiment 1) or during the last 2 weeks of a 15-week SDM-promotion (Experiment 2). Initiation with N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine preceded all treatments. In Experiment 1, long-term calcitriol treatment reduced the multiplicity of CICs, while cell proliferation activity, estimated by Ki-67 cell index in the induced CICs, was unchanged with SDM-promotion alone. Considering the strong dependency of promotion with SDM during the early stages on thyroid-stimulating hormone, the reduced multiplicity in Experiment 1 may be due to the effect on an early stage of neoplastic proliferation. Although the magnitude was mild, cell proliferation activity was decreased in existing CICs after short-term calcitriol treatment in Experiment 2, which was associated with a mild decrease in cyclin-dependent kinase-2-positive cells, cytoplasmic immunolocalization of phosphorylated, inactive, Rb protein and a mild increase in nucleocytoplasmic expression of p27 (kip1). Although the effect was mild at the late stage of SDM-promotion in this hypothyroidism-related thyroid carcinogenesis model, our results suggest that calcitriol targets cell proliferation via inhibition of a molecular cascade downstream of PI3K/Akt signaling, controlling G1/S transition.

Keywords: calcitriol, PI3K/Akt signaling, thyroid carcinogenesis

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Food Safety Commission

Kemmochi, S.^{*1}, Fujimoto, H., Woo, G-H., Inoue, K., Takahashi, M., Mitsumori, K.^{*1}, Hirose, M.^{*2}, Nishikawa, A. and Shibutani, M.^{*1}: **Involvement of PTEN/Akt signaling in capsular invasive carcinomas developed in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model after promotion with sulfadimethoxine**

J. Cancer Res. Clin. Oncol., **137**, 723-732 (2011)

Rat thyroid follicular cell carcinomas invading into the thyroid capsule are highly produced by promotion with sulfadimethoxine (SDM) in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model. In this study, we investigated the participation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) signaling pathway that is associated with malignant phenotypes of many cancers on the development of SDM-induced capsular invasive carcinomas. Thyroid proliferative lesions developed 10 or 15 weeks after promotion with SDM in male F344 rats initiated with N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine were immunohistochemically analyzed with regard to cellular distribution of phosphatase and tensin homolog (PTEN) and Akt isoforms, as well as their downstream molecules. Increased expression of PI3K signaling molecules was evident in association with the development of lesion stages from the early focal hyperplasia to the late carcinomas. Capsular carcinomas, and the less frequent parenchymal carcinomas, exclusively expressed phosphorylated, inactive PTEN, and active Akt isoforms, as did their downstream molecules. Among the Akt isoforms, enhanced expression of Akt1 was more prominent than that of Akt2 in both capsular and parenchymal carcinomas. Activation of the PI3K pathway through phosphorylation of PTEN promotes the high production of capsular carcinomas as well as the development of less frequent parenchymal carcinomas.

Keywords: thyroid follicular cell carcinomas, PI3K pathway, sulfadimethoxine

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Food Safety Commission

Takami, S., Ogawa, K., Umemura, T., Hibi, D., Ishii, Y., Okamura, T., Tasaki, M., Inoue, T., Suzuki, Y., Jin, M., Cho, Y-M. and Nishikawa, A.: **Uterine carcinosarcoma in a**

2-year-old female Wistar Hannover GALAS rat

J. Toxicol. Pathol., **24**, 63-67 (2011)

Carcinosarcomas are rare tumors in humans as well as rats and most commonly occur in the uterus. Recently, we observed a case of incidental carcinosarcoma of the uterus in a female Wistar Hannover GALAS [BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)] rat at 2 years of age. Histopathologically, the tumor was characterized by an admixture of malignant epithelial and nonepithelial elements. The carcinomatous components represented a type of endometrial carcinoma, consisting of glandular and solid proliferation of large-sized tumor cells. Prominent mitoses and tumor cell invasion were observed. The sarcomatous components were characterized by multifocal proliferation of severe atypical cells with cartilage matrix and were diagnosed as chondrosarcoma. Transitions between carcinomatous and sarcomatous components were observed, and many tumor cells in the solid lesion showed immunohistochemical reactivity with both cytokeratin and vimentin. Based on these findings, this tumor was diagnosed as a uterine carcinosarcoma. This is the first report of uterine carcinosarcoma in Wistar Hannover GALAS [BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)] rats.

Keywords: carcinosarcoma, uterus, Wistar Hannover GALAS rat

Toyoda, T., Tsukamoto, T.^{*1}, Cho, Y.-M., Onami, S., Takasu, S., Shi, L.^{*2}, Saito, A.^{*1}, Matsuo, S., Tatematsu, M.^{*3}, Nishikawa, A. and Ogawa, K.: **Undifferentiated sarcoma of the salivary gland in a Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*)**

J. Toxicol. Pathol., **24**, 173-177 (2011)

A subcutaneous mass was found in the lower ventral neck region of a 55-week-old male Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Histopathologically, the mass involved salivary glands and featured diffuse proliferation of pleomorphic neoplastic cells with large necrotic foci. The lesion was well demarcated from the surrounding tissue, although invasive growth to fibrous septa was occasionally observed. The neoplastic cells were mainly arranged in irregular sheets with severe cellular atypia, round to oval nuclei and varying amounts of eosinophilic cytoplasm. Mitotic figures and multinucleated giant cells were frequent. Immunohistochemical analysis revealed that the neoplastic cells were strongly positive for vimentin and S-100 and negative for NSE, cytokeratin, α -SMA, c-kit, factor VIII, CD34, α -1-antitrypsin, lysozyme and MSR-A. Based on the results, the mass was diagnosed as an undifferentiated sarcoma of the

salivary gland. To the best of our knowledge, this is the first report of such a tumor in Mongolian gerbils.

Keywords: undifferentiated sarcoma, salivary gland, Mongolian gerbil

^{*1} Mie University

^{*2} Mitsui Chemical Inc.

^{*3} Japan Bioassay Research Center

Pitchakarn, P.^{*1}, Suzuki, S.^{*1}, Ogawa, K., Pompimon, W.^{*2}, Takahashi, S.^{*1}, Asamoto, M.^{*1}, Limtrakul, P.^{*3} and Shirai, T.^{*1}: **Induction of G1 arrest and apoptosis in androgen-dependent human prostate cancer by Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf**

Cancer Lett., **306**, 142-150 (2011)

In this study, we focused on the effects of a bitter melon (*Momordica charantia*) leaf extract (BMLE) and a purified component, Kuguacin J (KuJ), on androgen-dependent LNCaP human prostate cancer cells. Both treatments exerted growth inhibition through G1 arrest and induction of apoptosis. In addition, KuJ markedly decreased the levels of cyclins (D1 and E), cyclin-dependent kinases (Cdk2 and Cdk4) and proliferating cell nuclear antigen, and caused an increase in p21 and p27 levels. Its induction of apoptosis was accompanied by an increase in cleavage of caspase-3 and poly (ADP-ribose) polymerase, attributable to augment of Bax/Bcl-2 and Bad/Bcl-xL and reduction of survivin levels. BMLE and KuJ also reduced the expression of androgen receptor (AR), prostate-specific antigen (PSA) while induced P53 protein level. Down-regulation of p53 by RNA interference indicated that BMLE and KuJ inhibited cell growth partly through p53-dependent cell cycle arrest and apoptotic pathways. Both BMLE and KuJ caused less toxicity in a normal prostate cell line, PNT1A. Our results suggest that BMLE and a purified component, KuJ, from its diethyl ether fraction could be promising candidate new antineoplastic and chemopreventive agents for androgen-dependent prostate cancer and carcinogenesis.

Keywords: prostate cancer, bitter melon, Kuguacin J

^{*1} Nagoya City University

^{*2} Lampang Rajabhat University

^{*3} Chiang Mai University

Shimamoto, K.^{*}, Dewa, Y.^{*}, Ishii, Y., Kemmochi, S.^{*}, Taniyai, E.^{*}, Hayashi, H.^{*}, Imaoka, M.^{*}, Morita, R.^{*}, Kuwata, K.^{*}, Suzuki, K.^{*}, Shibutani, M.^{*} and Mitsumori, K.^{*}: **Indole-**

3-carbinol enhances oxidative stress responses resulting in the induction of preneoplastic liver cell lesions in partially hepatectomized rats initiated with diethylnitrosamine

Toxicology, **283**, 109-117 (2011)

The liver tumor-promoting effects of indole-3-carbinol (I3C), a cytochrome P450 (CYP) 1A inducer found in cruciferous vegetables, were investigated using a medium-term hepatocarcinogenesis model in rats. Six-week-old male F344 rats received an intraperitoneal injection of N-diethylnitrosamine (DEN) and were fed a diet containing 0 (DEN-alone), 0.25, 0.50 or 1.0% of I3C for 8 weeks from 2 weeks after DEN-initiation. The number and area of liver cell foci positive for glutathione S-transferase placental form (GST-P) significantly increased in the livers of rats given 0.5% I3C or more, compared to those in the DEN-alone group. The number of GST-P positive foci also increased in the 0.25% I3C group. The number of liver cells positive for proliferating cell nuclear antigen (PCNA) significantly increased in all I3C groups compared to that in the DEN-alone group. Real-time RT-PCR analysis showed that I3C increased transcript levels of not only Cyp1a1 but also aryl hydrocarbon receptor (AhR) and/or nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) gene batteries, such as Cyp1a2, Cyp1b1, Ugt1a6, Nrf2, Nqo1, Gsta5, Gstm2, Ggt1 and Gpx2. Reactive oxygen species (ROS) in the microsomal fraction significantly increased in all I3C-treated groups compared to the DEN-alone group, and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) levels and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) content significantly increased in all of the I3C-treated groups and 1.0% I3C group, respectively. These results suggest that I3C is an AhR activator and enhances microsomal ROS production resulting in the upregulation of Nrf2 gene batteries, but the oxidative stress generated overcomes the antioxidant effect of Nrf2-related genes. Such 'a redox imbalance' subsequently induces liver tumor-promoting effects by enhancing cellular proliferation in rats.

Keywords: indole-3-carbinol, reactive oxygen species, hepatocarcinogenesis

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Jin, M., Kijima, A., Suzuki, Y., Hibi, D., Inoue, T., Ishii, Y., Nohmi, T., Nishikawa, A., Ogawa, K. and Umemura, T.:

Comprehensive toxicity study of safrole using a medium-term animal model with *gpt* delta rats

Toxicology, **290**, 313-322 (2011)

In order to investigate a medium-term animal model using reporter gene transgenic rodents in which general toxicity, genotoxicity and carcinogenicity are evaluated, F344 *gpt* delta rats were given a diet containing 0.1% and 0.5% (a carcinogenic dose) safrole for 13 weeks. Serum biochemistry and histopathological examinations revealed overt hepatotoxicity of safrole, in line with previous reports. In the current study, safrole treatment possibly resulted in renal toxicity in male rats. In the in vivo mutation assays, an increase or a tendency to increase of the *gpt* mutant frequencies (MFs) was observed in both sexes at the carcinogenic dose. The number and area of foci of glutathione S-transferase placental form (GST-P) positive hepatocytes, ratio of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive hepatocytes and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels in liver DNA were significantly increased in both sexes of the 0.5% group. The overall data suggested that the present model might be a promising candidate for investigating comprehensive toxicities of the agents. In addition, data demonstrating the base modification and cell proliferation due to exposure to safrole could contribute to understanding safrole-induced hepatocarcinogenesis, which imply expanding in application of this model.

Keywords: medium-term animal model, *gpt* delta, safrole

Dewa, Y.* , Nishimura, J.* , Jin, M., Kawai, M.* , Saegusa, Y.* , Kenmochi, S.* , Shimamoto, K.* , Harada, T.* , Shibutani, M.* and Mitsumori, K.* : **Immunohistochemical analyses at the late stage of tumor promotion by oxfendazole in a rat hepatocarcinogenesis model**

Arch. Toxicol., **85**, 155-162 (2011)

The present study was performed to characterize immunohistochemically the expression levels of molecules related to not only xenobiotic and antioxidant functions but also cell proliferation and apoptosis in neoplastic lesions induced by the benzimidazole anthelmintic, oxfendazole (OX), at the late stage of its tumor promotion in a rat hepatocarcinogenesis model. Male F344 rats were initiated with an intraperitoneal injection of 200 mg/kg N-diethylnitrosamine, and 2 weeks later they were fed a diet containing 0% (basal diet) or 0.05% OX for 26 weeks. All animals were subjected to a two-thirds partial hepatectomy at week 3 and killed at week 28. Histopathologically, OX increased the incidence and multiplicity of altered foci (4.0- and 3.6-fold, respectively) and hepatocellular adenomas (HCAs) (3.0- and 5.5-fold, respectively). OX treatment induced 5.2- and 5.6-fold increases in the number of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive cells and single-stranded DNA (ssDNA)

-positive cells in HCAs compared with the surrounding tissue, respectively. Staining for the cell cycle regulators P21 and C/EBP β and the AhR-regulated CYP1A1 molecules decreased but increased reactivity of the Nrf2-regulated, detoxifying/antioxidant molecules aldo-keto reductase 7 (AKR7) and glutathione peroxidase 2 (GPX2) were also seen in HCAs compared with the surrounding hepatocytes. These results suggest that dysregulation of cell proliferation and apoptosis and escape from oxidative stress elicited by OX treatment play an important role in OX-induced hepatocarcinogenesis in rats.

Keywords: oxfendazole, oxidative stress, hepatocarcinogenesis

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Ogawa, B.^{*}, Ohishi, T.^{*}, Wang, L.^{*}, Takahashi, M., Taniai, E.^{*}, Hayashi, H.^{*}, Mitsumori, K.^{*} and Shibutani, M.^{*}: **Disruptive neuronal development by acrylamide in the hippocampal dentate hilus after developmental exposure in rats**

Arch. Toxicol., **85**, 987-994 (2011)

To examine whether developmental exposure to acrylamide (AA) impairs neuronal development, pregnant Sprague-Dawley rats were treated with AA at 0, 25, 50 or 100 ppm in drinking water from gestational day 6 until weaning on postnatal day 21. Offspring were immunohistochemically examined at the end of exposure. We investigated the expression of Reelin (a molecule regulating neuronal migration and positioning) in the hilus of the hippocampal dentate gyrus. As a positive control for direct exposure, AA (50 mg/kg body weight) was administered to pups by intraperitoneal injection 3 times per week during the lactation period. As well as pups directly injected with AA, maternally exposed offspring decreased body weight at 100 ppm; increased dose-dependently the number of Reelin-immunoreactive cells (from 25 ppm AA) and glutamic acid decarboxylase 67-immunoreactive cells (from 50 ppm AA), confirming an increase in γ -aminobutyric acid-ergic interneurons. We also noted decreased apoptosis in the neuroblast-producing subgranular zone of the dentate gyrus of maternally exposed pups at 100 ppm, as well as in directly AA-injected pups. These results suggest that a compensatory regulatory mechanism exists to correct impaired neurogenesis and mismigration caused by maternal exposure to AA during neuronal development. The lowest-observed-adverse-effect level of AA was determined to be 25 ppm (3.72 mg/kg body weight/day).

Keywords: acrylamide, developmental neurotoxicity, dentate gyrus

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Takahashi, M., Inoue, K., Koyama, N., Yoshida, M., Irie, K., Morikawa, T., Shibutani, M.^{*}, Honma, M. and Nishikawa, A.: **Life stage-related differences in susceptibility to acrylamide-induced neural and testicular toxicity**

Arch. Toxicol., **85**, 1109-1120 (2011)

In order to assess age-dependence of susceptibility to acrylamide (ACR)-induced neural and testicular toxicity, 3- and 7-week-old male SD rats were given ACR at 0, 50, 100, or 200 ppm in the drinking water for 4 weeks, and the nervous and male reproductive systems were examined histopathologically. Testicular genotoxicity was evaluated with the comet assay and the micronucleus (MN) test. Glutathione S-transferase (GST) activity and glutathione (GSH) content in the liver and testis were also measured. In both young and adult animals, neurotoxicity was evident from 100 ppm and increased in proportion to ACR intake per body weight. In the testis, marked degeneration and exfoliation, mainly of spermatids, were observed from 100 ppm limited to young animals. The comet assay revealed ACR to significantly induce DNA damage from 100 ppm in both life stages, while MNs were found only in young rats from 100 ppm. The level of GST activity in the testis of young rats at the end of experiment was significantly lower than that of adult animals, regardless of the ACR treatment. There were no life stage-related differences in GSH contents in the liver and testis. These results suggest that susceptibility to neurotoxicity might not differ between young and adult rats when exposure levels are adjusted for body weight. Regarding testicular toxicity, young animals around puberty proved more susceptible than adult animals, possibly due to their lower level of testicular GST activity than that in adult animals.

Keywords: acrylamide, neurotoxicity, testicular toxicity

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Morita, R.^{*1}, Shimamoto, K.^{*1}, Ishii, Y., Kuwata, K.^{*1}, Ogawa, B.^{*1}, Imaoka, M.^{*1}, Hayashi, S.^{*2}, Suzuki, K.^{*1}, Shibutani, M.^{*1} and Mitsumori, K.^{*1}: **Suppressive effect of enzymatically modified isoquercitrin on phenobarbital-induced liver tumor promotion in rats**

Arch. Toxicol., **85**, 1475-1484 (2011)

To investigate the effect of enzymatically modified

isoquercitrin (EMIQ) on hepatocellular tumor promotion induced by phenobarbital (PB), male rats were administered a single intraperitoneal injection of 200 mg/kg N-diethylnitrosamine (DEN) and then fed with a diet containing PB (500 ppm) for 8 weeks, with or without EMIQ (2,000 ppm) in the drinking water. One week after PB administration, rats underwent a two-thirds partial hepatectomy. The PB-induced increase in the number and area of glutathione S-transferase placental form-positive foci and the proliferating cell nuclear antigen-positive ratio was significantly suppressed by EMIQ. Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction analysis revealed increases in mRNA expression levels of Cyp2b2 and Mrp2 in the DEN-PB and DEN-PB-EMIQ groups compared with the DEN-alone group, while the level of Mrp2 decreased in the DEN-PB-EMIQ group compared with the DEN-PB group. There were no significant changes in microsomal reactive oxygen species (ROS) production and oxidative stress markers between the DEN-PB and DEN-PB-EMIQ groups. Immunohistochemically, the constitutive active/androstane receptor (CAR) in the DEN-PB group was clearly localized in the nuclei, but its immunoreactive intensity was decreased in the DEN-PB-EMIQ group. These results indicate that EMIQ suppressed the liver tumor-promoting activity of PB by inhibiting nuclear translocation of CAR, and not by suppression of oxidative stress.

Keywords: enzymatically modified isoquercitrin, phenobarbital, reactive oxygen species

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

*2 San-Ei Gen F.F.I. Inc.

Taketa, Y., Yoshida, M., Inoue, K., Takahashi, M., Sakamoto, Y., Watanabe, G.^{*1}, Taya, K.^{*1}, Yamate, J.^{*2} and Nishikawa, A.: **Differential stimulation pathways of progesterone secretion from newly formed corpora lutea in rats treated with ethylene glycol monomethyl ether, sulphiride, or atrazine**

Toxicol. Sci., **121**, 267-278 (2011)

Ethylene glycol monomethyl ether (EGME), sulphiride, and atrazine are known ovarian toxicants, which increase progesterone (P4) secretion and induce luteal cell hypertrophy following repeated administration. The aim of this study was to define the pathways by which these compounds exerted their effects on the ovary and hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. In the ovary, changes in the steroidogenic activity of new and old corpora lutea (CL) were addressed. EGME (300 mg/kg), sulphiride (100 mg/kg), or atrazine (300

mg/kg) were orally given daily for four times from proestrus to diestrus in normal cycling rats. Treatment with all chemicals significantly increased serum P4 levels, and EGME as well as sulphiride induced increases in prolactin (PRL) levels. In new CL, at both the gene and the protein levels, all three chemicals upregulated the following steroidogenic factors: scavenger receptor class B type I, steroidogenic acute regulatory protein, P450 cholesterol side-chain cleavage, and 3 β hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) and downregulated the luteolytic gene, 20 α -HSD. Coadministration of EGME and bromocriptine, a D2 agonist, completely inhibited PRL but not P4 secretion. Additionally, steroidogenic factor expression levels were upregulated, and 20 α -HSD level was downregulated in new CL. These results suggest that EGME both directly and indirectly stimulates P4 production in luteal cells, whereas sulphiride elevates P4 through activation of PRL secretion in the pituitary. Atrazine may directly activate new CL by stimulating steroidogenic factor expressions. The present study suggests that multiple pathways mediate the effects of EGME, sulphiride, and atrazine on the HPG axis and luteal P4 production in female rats in vivo.

Keywords: progesterone, ethylene glycol monomethyl ether, sulphiride

*1 Eisai Co. Ltd.

*2 Osaka Prefecture University

Hibi, D., Suzuki, Y., Ishii, Y., Jin, M., Watanabe, M., Sugita-Konishi, Y., Yanai, T.^{*}, Nohmi, T., Nishikawa, A. and Umemura, T.: **Site-specific in vivo mutagenicity in the kidney of *gpt* delta rats given a carcinogenic dose of ochratoxin A**

Toxicol. Sci., **122**, 406-414 (2011)

Ochratoxin A (OTA) can induce renal tumors that originate from the S3 segment of the proximal tubules in rodents, but the results of conventional mutagenicity tests have caused controversy regarding the role of genotoxic mechanisms in the carcinogenesis. Human exposure to OTA from various foods is unavoidable. Therefore, an understanding of OTA-induced renal carcinogenesis is necessary for accurate estimates of the human risk hazard. In the present study, a 13-week exposure of *gpt* delta rats to OTA at a carcinogenic dose induced karyomegaly and apoptosis at the outer stripe of the outer medulla of the kidney, but failed to affect the reporter gene mutations in DNA extracted from whole kidneys. This site-specificity resulting from the kinetics of specific transporters might be responsible for the negative outcome of in vivo

mutagenicity. The kidney was then macroscopically divided, based on anatomical characteristics, into the cortex, the outer and inner medullae, each of which was histopathologically confirmed. Spi(-) mutant frequencies (MFs), but not *gpt* MFs in the outer medulla after a 4-week exposure to OTA were significantly higher than in controls despite the absence of cortical changes. There were also no changes in 8-hydroxydeoxyguanosine levels in kidney DNA. These results strongly suggest the involvement of a genotoxic mechanism, with the exception of oxidative DNA damage in OTA-induced renal carcinogenesis. In addition, the reporter gene mutation assay using DNA from target sites could be a more powerful tool to investigate *in vivo* genotoxicities.

Keywords: *gpt* delta, mutagenicity, ochratoxin A

* Gifu University

Iwasaki, Y.* , Nomoto, M.* , Oda, M.* , Mochizuki, K.* , Nakano, Y.* , Ishii, Y., Ito, R.* , Saito, K.* , Umemura, T., Nishikawa, A. and Nakazawa, H.* : **Characterization of nitrated phenolic compounds for their anti-oxidant, pro-oxidant, and nitration activities**

Arch. Biochem. Biophys., **513**, 10-18 (2011)

Coffee is one of the most widely consumed beverages worldwide. Evidence of the health benefits and the important contribution of coffee brew to the intake of anti-oxidants in the diet has increased coffee consumption. Chlorogenic acid (ChA) and caffeic acid (CaA) are the major phenolic compounds in coffee. However, phenolic compounds, which are generally effective anti-oxidants, can become pro-oxidants in the presence of Cu(2+) to induce DNA damage under certain conditions. On the other hand, sodium nitrite (NaNO(2)) is widely used as a food additive to preserve and tinge color on cured meat and fish. It is possible that phenolic compounds react with NaNO(2) under acidic conditions, such as gastric juice. In this study, we identified compounds produced by the reaction between ChA or CaA in coffee and NaNO(2) in artificial gastric juice. The identified phenolic compounds and nitrated phenolic compounds were assessed for their anti-oxidant, pro-oxidant, and nitration activities by performing an *in vitro* assay. The nitrated phenolic compounds seemed to show increased anti-oxidant activity and decreased pro-oxidant activity. However, one nitrated CaA compound that has a furoxan ring showed the ability to release NO(2)(-) in the neutral condition.

Keywords: chlorogenic acid, caffeic acid, sodium nitrite

* Hoshi University

Tatematsu, K.* , Koide, A.* , Hirose, M., Nishikawa, A. and Mori, Y.* : **Effect of cigarette smoke on mutagenic activation of environmental carcinogens by cytochrome P450 2A8 and inactivation by glucuronidation in hamster liver**

Mutagenesis, **26**, 323-330 (2011)

To elucidate the mechanism underlying suppression of N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)-induced hamster pancreatic carcinogenesis by cigarette smoke (CS), hepatic levels of microsomal cytochrome P450 (CYP) enzymes, mutagenic activation of environmental carcinogens and three types of uridine diphosphate-glucuronyltransferase (UDPGT) and sulphotransferase (ST) activities were assayed in male Syrian golden hamsters and F344 rats exposed to CS. Immunoblot analyses of microsomal CYP proteins revealed induction of constitutive CYP1A2 (2.6-fold increase) and 2A8 (4.0-fold increase) and induction of CYP1A1 and constitutive CYP1A2 (3.9-fold increase) in rats following exposure to CS for 4 weeks using a Hamburg type II smoking machine. CS exposure enhanced mutagenicities of four heterocyclic amines in the presence of liver S9 in both species, whereas the mutagenicities of aflatoxin B(1) (AFB(1)), 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (MeAαC) and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) were significantly increased by CS in hamsters but not in rats. However, no CS-induced alterations in the mutagenic activities of other carcinogens, including BOP and other pancreatic carcinogens, were observed in either species. Application of several CYP inhibitors revealed that the mutagenic activities of MeAαC, AFB(1) and NNK in the hamster liver S9 were partly associated with CYP2A8, whereas those of the three pancreatic carcinogens were selectively associated with CYP2B. CS enhanced UDPGT activities towards 4-nitrophenol (4-NP) (1.9- to 2.0-fold) but did not affect those of bilirubin, testosterone UDPGTs and three STs in both species. Together with the previous findings that BOP does not induce tumorigenesis in rats and that the glucuronidation of β-oxypropylnitrosamines is higher in rats than in hamsters, suppression of BOP-induced pancreatic carcinogenesis by CS might be attributed to increased detoxification by 4-NP UDPGT and not decreased CYP2B activation. This is the first demonstration of the induction of CYP2A protein by CS; CYP2A protein polymorphisms have been associated with oral and pulmonary carcinogenesis in smokers.

Keywords: cigarette smoke, mutagenicity, cytochrome P450

* Gifu Pharmaceutical University

Masumura, K., Sakamoto, Y., Ikeda, M., Asami, Y., Tsukamoto, T.^{*1}, Ikehata, H.^{*2}, Kuroiwa, Y., Umemura, T., Nishikawa, A., Tatematsu, M.^{*1}, Ono, T.^{*2}, Nohmi, T.: **Antigenotoxic effects of p53 on spontaneous and ultraviolet light B-induced deletions in the epidermis of *gpt* delta transgenic mice**

Environ. Mol. Mutagen., **52**, 244-252 (2011)

Tumor development in the skin may be a multistep process where multiple genetic alterations occur successively. The p53 is involved in genome stability and thus is referred to as “the guardian of the genome.” To better understand the antigenotoxic effects of p53 in ultraviolet light B (UVB)-induced mutagenesis, mutations were measured in the epidermis of UVB-irradiated p53 (+/+) and p53 (-/-) *gpt* delta mice. In the mouse model, point mutations and deletions are separately identified by the *gpt* and Spi (-) assays, respectively. The mice were exposed to UVB at single doses of 0.5, 1.0, or 2.0 kJ/m². The mutant frequencies (MFs) were determined 4 weeks after the irradiation. All doses of UVB irradiation enhanced *gpt* MFs by about 10 times than that of unirradiated mice. There were no significant differences in *gpt* MFs and the mutation spectra between p53 (+/+) and p53 (-/-) mice. The predominant mutations induced by UVB irradiation were G:C to A:T transitions at dipyrimidines. In contrast, in unirradiated p53 (-/-) mice, the frequencies of Spi (-) large deletions of more than 1 kb and complex-type deletions with rearrangements were significantly higher than those of the Spi (-) large deletions in p53 (+/+) counterparts. The specific Spi (-) mutation frequency of more than 1 kb deletions and complex types increased in a dose-dependent manner in the p53 (+/+) mice. However, no increase of such large deletions was observed in irradiated p53 (-/-) mice. These results suggest that the antigenotoxic effects of p53 may be specific to deletions and complex-type mutations induced by double-strand breaks in DNA.

Keywords: UVB, epidermis, p53

^{*1} 愛知県がんセンター

^{*2} 東北大学大学院

Honma, M. and Hayashi, M.^{*}: **Comparison of *in vitro* micronucleus and gene mutation assay results for p53-competent versus p53-deficient human lymphoblastoid cells**

Environ. Mol. Mutagen., **52**, 373-384 (2011)

The high frequency of false or irrelevant positive results in *in vitro* mammalian cell genotoxicity tests is a critical concern for regulators. Here, we tested whether such results may be due to the mammalian cells used in the tests being deficient in p53, which is involved in the maintenance of genomic stability. We compared the *in vitro* responses of two human lymphoblastoid cell lines derived from the same progenitor cell-p53-competent (TK6) and p53-deficient (WTK-1) cells in a micronucleus (MN) test and a thymidine kinase gene (TK) mutation assay. We tested 14 chemicals including three mutagens and 11 clastogens and spindle poisons. The three mutagens evoked clear positive responses in both assays in both cell lines. The responses to the clastogens and spindle poisons, on the other hand, depended on the assay endpoint and/or the cell line. Most of clastogens and spindle poisons were positive in the MN test in both cell lines. In the TK mutation assay, on the other hand, WTK-1 cells but not TK6 cells detected spindle poisons, which may have been due to the disturbance of the spindle checkpoint and lack of apoptosis in the p53-deficient cells. Some chemicals that induced chromosome aberrations in rodent cells were negative in both TK6 and WTK-1 cells, indicating that a species-specific factor rather than p53 status was associated with the response. In conclusion, the p53 status did not seriously influence the MN test results but it did influence the TK mutation assay results.

Keywords: p53, micronucleus, gene mutation

* (財)食品農医薬安全性評価センター

Yamamoto, A., Sakamoto, Y., Masumura, K., Honma, M., Nohmi, T.: **Involvement of mismatch repair proteins in adaptive responses induced by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine against γ -induced genotoxicity in human cells**

Mutat. Res., **713**, 56-63 (2011)

As humans are exposed to a variety of chemical agents as well as radiation, health effects of radiation should be evaluated in combination with chemicals. To explore combined genotoxic effects of radiation and chemicals, we examined modulating effects of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG), a direct-acting methylating agent, against genotoxicity of γ -radiation. Human lymphoblastoid TK6 cells and its mismatch-deficient derivative, i.e., MT1 cells, were treated with MNNG for 24h before they were exposed to γ -irradiation at a dose of 1.0 Gy, and the resulting genotoxicity was examined. In TK6 cells, the pretreatments with MNNG at

low doses suppressed frequencies of the thymidine kinase (TK) gene mutation and micronucleus (MN) formation induced by γ -irradiation and thus the dose responses of TK and MN assays were U-shaped along with the pretreatment doses of MNNG. In contrast, the genotoxic effects of MNNG and γ -irradiation were additive in MT1 cells and the frequencies of TK mutations and MN induction increased along with the doses of MNNG. Apoptosis induced by γ -radiation was suppressed by the pretreatments in TK6 cells, but not in MT1 cells. The expression of p53 was induced and cell cycle was delayed at G2/M phase in TK6, but not in MT1 cells, by the treatments with MNNG. These results suggest that pretreatments of MNNG at low doses suppress genotoxicity of γ -radiation in human cells and also that mismatch repair proteins are involved in the apparent adaptive responses.

Keywords: mismatch repair, γ -radiation, adaptive response

Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y.,^{*1,2}, Muramatsu, M.^{*3}, Masumura, K., Takamune, M., Yamada, M., Ohta, T.^{*3}, Tanaka, T.^{*1,4}, Nohmi, T.: **Chemopreventive effects of silymarin against 1,2-dimethylhydrazine plus dextran sodium sulfate-induced inflammation-associated carcinogenicity and genotoxicity in the colon of *gpt* delta rats** *Carcinogenesis*, **32**, 1512-1517 (2011)

Silymarin, a natural flavonoid from the seeds of milk thistle, is used for chemoprevention against various cancers in clinical settings and in experimental models. To examine the chemopreventive mechanisms of silymarin against colon cancer, we investigated suppressive effects of silymarin against carcinogenicity and genotoxicity induced by 1,2-dimethylhydrazine (DMH) plus dextran sodium sulfate (DSS) in the colon of F344 *gpt* delta transgenic rats. Male *gpt* delta rats were given a single subcutaneous injection of 40 mg/kg DMH and followed by 1.5% DSS in drinking water for a week. They were fed diets containing silymarin for 4 weeks, starting 1 week before DMH injection and samples were collected at 4, 20 and 32 weeks after the DMH treatment. Silymarin at doses of 100 and 500 ppm. suppressed the tumor formation in a dose-dependent manner and the reduction was statistically significant. In the mutation assays, DMH plus DSS enhanced the *gpt* mutant frequency (MF) in the colon, and the silymarin treatments reduced the MFs by 20%. Silymarin also reduced the genotoxicity of DMH in a dose-dependent manner in bacterial mutation assay with *Salmonella typhimurium* YG7108, a sensitive strain to alkylating agents, and the maximum reduction was >80%. These results suggest that silymarin is chemopreventive against DMH/DSS-induced

inflammation-associated colon carcinogenesis and silymarin might act as an antigenotoxic agent, in part.

Keywords: Silymarin, chemoprevention, *gpt* delta transgenic rat

^{*1} 金沢医科大学

^{*2} 酪農学園大学

^{*3} 東京薬科大学

^{*4} (株)東海細胞研究所

Hakulinen, P., Yamamoto, A., Koyama, N., Kumita, W., Yasui, M., Honma, M.: **Induction of TK mutations in human lymphoblastoid TK6 cells by the rat carcinogen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX)**

Mutat. Res., **725**, 43-49 (2011)

3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX), a chlorine disinfection by-product in drinking water, is carcinogenic in rats and genotoxic in mammalian cells *in vitro*. In the current study, the mechanism of genotoxicity of MX in human lymphoblastoid TK6 cells was investigated by use of the Comet assay, the micronucleus test, and the thymidine kinase (TK) gene-mutation assay. MX induced a concentration-dependent increase in micronuclei and TK mutations. The lowest effective concentrations in the MN test and the TK gene-mutation assay were 37.5 μ M and 25 μ M, respectively. In the Comet assay, a slight although not statistically significant increase was observed in the level of DNA damage induced by MX in the concentration range of 25-62.5 μ M. Molecular analysis of the TK mutants revealed that MX induced primarily point mutations or other small intragenic mutations (61%), while most of the remaining TK mutants (32%) were large deletions at the TK locus, leading to the hemizygous-type loss-of-heterozygosity (LOH) mutations. These findings show that aside from inducing point mutations, MX also generates LOH at the TK locus in human cells and may thus cause the inactivation of tumour-suppressor genes by LOH.

Keywords: MX, drinking water, genotoxicity

Toyoda-Hokaiwado, N., Yasui, Y.^{*1}, Takamune, M., Yamada, M., Muramatsu, M.^{*2}, Masumura, K., Ohta, T.^{*2}, Tanaka, T.^{*3}, Nohmi, T.: **Modulatory Effects of Capsaicin on N-diethylnitrosamine (DEN)-induced Mutagenesis in *Salmonella typhimurium* YG7108 and DEN-induced Hepatocarcinogenesis in *gpt* Delta Transgenic Rats** *Genes & Environ.*, **33**, 160-166 (2011)

Capsaicin from the red chili pepper is a prospective chemopreventive agent. To explore the possible antigenotoxic effects of capsaicin on *N*-diethylnitrosamine (DEN)-induced mutagenesis *in vitro*, we conducted bacterial mutation assays with *Salmonella typhimurium* YG7108, a sensitive strain to mutagenic alkylating agents. Capsaicin was not mutagenic either with or without S9 activation. Unexpectedly, it enhanced the mutagenicity of DEN in the presence of S9 activation significantly. To examine whether capsaicin modulates DEN-induced mutagenesis and hepatocarcinogenesis *in vivo*, we took advantage of *gpt* delta rats, transgenic rodents that carry reporter genes for mutations. Female *gpt* delta rats were given drinking water containing 40 ppm DEN for five weeks. They were fed diets containing capsaicin at doses of 0, 100 or 500 ppm for seven weeks, starting one week before the DEN treatment. Samples were collected at weeks 7 and 32, respectively, for mutagenicity and carcinogenicity assays. DEN enhanced *gpt* mutant frequency more than 200 fold in the liver. However, capsaicin displayed no modulating effects on the mutagenesis. Rather, it reduced the number of liver neoplasms, especially liver cell adenomas, in a dose-dependent manner although the reduction in hepatocellular carcinoma was statistically insignificant. These results suggest that chemopreventive effect of capsaicin against DEN-induced hepatocarcinogenesis is slight and that the effect is not due to antimutagenesis.

Keywords: Capsaicin, chemoprevention, *gpt* delta transgenic rat

*1 金沢医科大学

*2 東京薬科大学

*3 (株)東海細胞研究所

Kimoto, T.^{*1}, Chikura, S.^{*1}, Suzuki, K.^{*1}, Kobayashi, X.^{*1}, Itano, Y.^{*1}, Horibata, K., Honma, M., Dobrovolsky, V.N.^{*2}, Heflich, R.H.^{*2}, Miura, D.^{*1}, Kasahara, Y.^{*1}: **Further Development of the Rat Pig-a Mutation Assay: Measuring Rat Pig-a Mutant Bone Marrow Erythroids and a High Throughput Assay for Mutant Peripheral Blood Reticulocytes**

Environ. Mol. Mutagen., **52**, 774-783 (2011)

Recent studies indicate that the Pig-a assay is a promising tool for evaluating *in vivo* mutagenicity. We have developed novel rat Pig-a assays that facilitate measuring mutant frequencies in two early arising populations of blood cells, bone marrow erythroids (BMEs) and peripheral blood (PB) reticulocytes (RETs). In these assays, bone marrow cells of

erythroid origin and PB red blood cells (RBCs) were identified using an antibody against rat erythroid-specific marker HIS49. In addition, RETs were selectively enriched from PB using magnetic separation of cells positive for CD71, a transferrin receptor expressed on the surface of BMEs and RETs, but not on the surface of mature RBCs. With magnetic enrichment, more than 1×10^6 CD71-positive RETs could be evaluated by flow cytometry for Pig-a mutant frequency within 5 to 8 min. CD59-deficient RET and BME frequencies of more than 100×10^{-6} and 80×10^{-6} were detected 1 week after treating rats with 40 mg/kg *N*-ethyl-*N*-nitrosourea; by comparison, the frequency of CD59-deficient total RBCs in these rats was 13.2×10^{-6} . The frequency of spontaneous Pig-a mutant RETs and BMEs was less than 5×10^{-6} and 15×10^{-6} , respectively. Since approximately 98% of nucleated cells in the BME fraction were erythroblasts, it should be possible to use BMEs to determine the spectrum of CD59-deficient Pig-a mutations in cells of erythroid lineage. Conducting concurrent Pig-a assays on RETs and BMEs may be useful for evaluating the *in vivo* mutagenicity of chemicals, especially when prolonged mutant manifestation is not feasible or when the confirmation of mutation induction is necessary.

Keywords: Pig-a assay, *in vivo* genotoxicity, reticulocyte

*1 Teijin Pharma Ltd.

*2 FDA/NCTR

Kawamura, Y.^{*1}, Hayashi, H.^{*1}, Tajima, O.^{*2}, Yamada, S.^{*2}, Takayanagi, T.^{*3}, Hori, H.^{*3}, Fujii, W.^{*3}, Masumura, K., Nohmi, T.: **Evaluation of the genotoxicity of aristolochic acid in the kidney and liver of F344 *gpt* delta transgenic rat using a 28-day repeated-dose protocol: A collaborative study of the *gpt* delta transgenic rat mutation assay**

Genes & Environ., **34**, 18-24 (2012)

Transgenic rat gene-mutation assays can be used to assess genotoxicity of chemicals in target organs for carcinogenicity. However, few studies have been conducted to examine the suitability of the assays in repeat-dose treatment protocols. We treated *gpt* delta rats with aristolochic acid at 0.3 and 1 mg/kg by gavage daily for 28 days, and autopsied the rats 3 days after the final treatment, which is a protocol recommended by the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). Aristolochic acid exists in herbs and some other plants, and is carcinogenic in the kidney, bladder and stomach in rats. The mutant frequency in both the kidney and the liver increased significantly in a dose-dependent manner when the rats were

treated with aristolochic acid. We concluded that the *gpt* delta rat assay is sensitive enough to detect gene mutations induced by aristolochic acid and also that the 28-day repeated-dose protocol is suitable for assessing genotoxicity of chemicals.

Keywords: Aristolochic acid, genotoxicity, *gpt* delta transgenic rat

^{*1} Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

^{*2} Kirin Group Office Co., Ltd.

^{*3} Suntory Business Expert Ltd.

Sui, H.^{*1}, Ohta, R.^{*1}, Shiragiku, T.^{*2}, Akahori, A.^{*3}, Suzuki, K.^{*3}, Nakajima, M.^{*3}, Hayashi, H.^{*4}, Masumura, K., Nohmi, T.: **Evaluation of *in vivo* mutagenicity by 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene in liver of F344 *gpt* delta transgenic rat dosed for 28 days: A collaborative study of the *gpt* delta transgenic rat mutation assay**

Genes & Environ., **34**, 25-33 (2012)

The transgenic rodent (TGR) assay has been widely used to study *in vivo* gene mutations by chemicals or radiation. The International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) strongly recommends a repeated-dose regimen for the TGR assay protocol for regulatory safety assessment as follows: a treatment period of 28 days and a sampling time of 3 days following the final treatment. In this study, TGR assays using F344 *gpt* delta transgenic rats were conducted at three laboratories to evaluate the validity of the IWGT protocol, as part of a collaborative study of the transgenic rat mutation assay. Male F344 *gpt* delta transgenic rats were orally treated with 2,4-diaminotoluene (2,4-DAT; hepatic carcinogen in rodents; 10 and 30 mg/kg/day) or 2,6-diaminotoluene (2,6-DAT; non-carcinogen in rodents; 60 mg/kg/day) once daily for 28 days. Rats were euthanized 3 days after the last dosing, and then mutant frequencies (MFs) of the *gpt* gene in the livers were studied. As a result, a significant increase in the MF was observed at 30 mg/kg in the 2,4-DAT-treated group, but not in the 2,6-DAT-treated group. These results indicate that 2,4-DAT induces gene mutation in the liver of *gpt* delta rats, but 2,6-DAT does not. These results also indicate that the F344 *gpt* delta transgenic rat mutation assay can distinguish differences in the *in vivo* mutagenic potential between a hepatic carcinogen and a non-carcinogen. Thus, these results demonstrate that the IWGT protocol for the TGR assays is valid, and show that consistent results are obtained among different laboratories.

Keywords: 2,4-diaminotoluene, 2,6-diaminotoluene, *gpt* delta transgenic rat

^{*1} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

^{*2} Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*3} Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

^{*4} Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Kamigaito, T.^{*1}, Noguchi, T.^{*1}, Narumi, K.^{*2}, Takashima, R.^{*2}, Hamada, S.^{*2}, Sanada, H.^{*3}, Hasuko, M., Hayashi, H.^{*4}, Masumura, K., Nohmi, T.: **Evaluation of the *in vivo* mutagenicity of nickel subsulfide in the lung of F344 *gpt* delta transgenic rats exposed by intratracheal instillation: A collaborative study for the *gpt* delta transgenic rat mutation assay**

Genes & Environ., **34**, 34-44 (2012)

This study was conducted to evaluate the effectiveness of a transgenic rat mutation assay using F344 *gpt* delta rats. We investigated the mutagenic potential in the lung of nickel subsulfide (Ni₃S₂), an insoluble fine-crystalline-metallic compound and a carcinogen in the rodent and human lung. Ni₃S₂ carcinogenicity has been proposed to act via both genotoxic and non-genotoxic mechanisms. Ni₃S₂ was intratracheally instilled into male *gpt* delta rats at doses of 0.5 and 1 mg/animal once a week for four weeks; these doses of Ni₃S₂ are high enough to induce inflammation in the lung. Following a period of 28 and 90 days after the first administration, the *gpt* mutant frequencies (MFs) in lung were determined in four independent laboratories, and Spi⁻ selection for larger deletion mutations was done in one laboratory. The *gpt* MFs of the rats treated with Ni₃S₂ were not increased: all four laboratories obtained similar results with no statistical differences. The Spi⁻ MFs were also not increased by exposure to Ni₃S₂. These results indicate that intratracheally instilled Ni₃S₂ is non-mutagenic in the lung of *gpt* delta transgenic rats; however, whether Ni₃S₂ is non-mutagenic in the lung or it induces mutations which are not detectable by transgenic rodent mutation assays requires further investigation.

Keywords: nickel subsulfide, mutagenicity, *gpt* delta transgenic rat

^{*1} Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association

^{*2} Mitsubishi Chemical Medicine Corporation

^{*3} Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

Yatagai, F.^{*1}, Honma, M., Ukai, A., Ohmori, K.^{*2}, Suzuki, H.^{*3}, Shimizu, T.^{*3}, Takahashi, A.^{*4}, Ohnishi, T.^{*5}, Dohmae,

N.^{*1}, Ishioka, N.^{*2}: **Preliminary results of space experiment: Implications for the effects of space radiation and microgravity on survival and mutation induction in human cells**

Advance in Space Research, **49**, 479-485 (2012)

In view of the concern for the health of astronauts that may one day journey to Mars or the Moon, we investigated the effect that space radiation and microgravity might have on DNA damage and repair. We sent frozen human lymphoblastoid TK6 cells to the International Space Station where they were maintained under frozen conditions during a 134-day mission (14 November 2008 to 28 March 2009) except for an incubation period of 8 days under 1G or μ G conditions in a CO₂ incubator. The incubation period started after 100 days during which the cells had been exposed to 54 mSv of space radiation. The incubated cells were then refrozen, returned to Earth, and compared to ground control samples for the determination of the influence of microgravity on cell survival and mutation induction. The results for both varied from experiment to experiment, yielding a large SD, but the μ G sample results differed significantly from the 1G sample results for each of 2 experiments, with the mean ratio of μ G to 1G being 0.55 for the concentration of viable cells and 0.59 for the fraction of thymidine kinase deficient (TK⁻) mutants. Among the mutants, non-loss of zygoty events (point mutations) were less frequent (31%) after μ G incubation than after 1G incubation, which might be explained by the influence of μ G on cellular metabolic or physiological function. Additional experiments are needed to clarify the effect of μ G interferes on DNA repair.

Keywords: International Space Station (ISS), radiation, microgravity, mutation

^{*1} RIKEN Institute

^{*2} Japan Aerospace Exploration Agency

^{*3} Japan Space Forum

^{*4} Gunma Univ.

^{*5} Nara Med. Univ.

Mekenyan, O.G.^{*1}, Petkov, P.I.^{*1}, Kotov, S.V.^{*1}, Stoeva, S.^{*1}, Kamenska, V.B.^{*1}, Dimitrov, S.D.^{*1}, Honma, M., Hayashi, M.^{*2}, Benigni, R.^{*3}, Donner, E.M.^{*4}, Patlewicz, G.^{*4}: **Investigating the relationship between *in vitro* - *in vivo* genotoxicity: Derivation of mechanistic QSAR models for *in vivo* liver genotoxicity and *in vivo* bone marrow micronucleus formation which encompass metabolism**
Chem. Res. Toxicol., **25**, 277-296 (2012)

Strategic testing as part of an integrated testing strategy (ITS) to maximize information and avoid the use of animals where possible is fast becoming the norm with the advent of new legislation such as REACH. Genotoxicity is an area where regulatory testing is clearly defined as part of ITS schemes. Under REACH, the specific information requirements depend on the tonnage manufactured or imported. Two types of test systems exist to meet these information requirements, *in vivo* genotoxicity assays, which take into account the whole animal, and *in vitro* assays, which are conducted outside the living mammalian organism using microbial or mammalian cells under appropriate culturing conditions. Clearly, with these different broad experimental categories, results for a given chemical can often differ, which presents challenges in the interpretation as well as in attempting to model the results *in silico*. This study attempted to compare the differences between *in vitro* and *in vivo* genotoxicity results, to rationalize these differences with plausible hypothesis in concert with available data. Two proof of concept (Q) SAR models were developed, one for *in vivo* genotoxicity effects in liver and a second for *in vivo* micronucleus formation in bone marrow. These "mechanistic models" will be of practical value in testing strategies, and both have been implemented into the TIMES software platform (<http://oasis-lmc.org>) to help predict the genotoxicity outcome of new untested chemicals.
Keywords: (Q) SAR, micronucleus test, *in vivo* genotoxicity

^{*1} Bourgas Univ., Bulgaria

^{*2} Biosafety Research Center, Japan

^{*3} Istituto Superiore di Sanita', Italy

^{*4} DuPont, USA

Xing, G.^{*1,2}, Qia, X., Chen, M.^{*1,2}, Wu, Y.^{*1,2}, Yao, J.^{*1,2}, Gong, L.^{*1}, Nohmi, T., Luan, Y.^{*1}, Ren, J.^{*1}: **Comparison of the mutagenicity of aristolochic acid I and aristolochic acid II in the *gpt* delta transgenic mouse kidney**
Mutat. Res., **743**, 52-58 (2012)

Aristolochic acid (AA) is known to be a potent mutagen and carcinogen. Aristolochic acid I (AAI) and aristolochic acid II (AAII), the two major components of AA, differ from each other by a single methoxy group. However, their individual mutagenic characteristics *in vivo* are unclear. In the present study, we compared their DNA adduct formation and mutagenicities in the *gpt* delta transgenic mouse kidney. The dA-AAI, dG-AAI, dA-AAII and dG-AAII were identified in the kidney two days after intragastric administration of AAI or AAII at 5mg/kg. The concentration of DNA adducts formed

by AAI was approximately 2.5-fold higher than that formed by AAI ($p < 0.05$). The mutant frequency induced by AAI was nearly two-fold higher than that induced by AAI ($p < 0.05$) following administration of 5mg/kg AAI or AAI, five times per week for six weeks. Investigation of the mutation spectra showed no statistically significant difference between AAI- and AAI-treated mice ($p > 0.05$). A:T to T:A transversion was the predominant type of mutation in both treated groups, the GC-associated mutation rates, however, differed between the AAI and AAI treatments. The *in vivo* metabolic pathways of AAI and AAI are different, and this may affect their mutagenicity. In the present study, we measured the levels of AAI and AAI in the kidney and plasma of *gpt* delta transgenic mice at multiple time points after a single intragastric dose of 1 or 5mg/kg of either component. Our results showed that the levels of AAI in both kidney and plasma were considerably higher than those of AAI ($p < 0.01$). The present study indicated that AAI showed more carcinogenic risk than AAI *in vivo*, and this may be, at least partly, the result of its increased levels in kidney and plasma.

Keywords: Aristolochic acid, DNA adduct, mutagenicity

*1 Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences

*2 Graduate School of the Chinese Academy of Sciences

Hirose, A., Yamazaki, T.*1, Sakamoto, T.*1, Sunaga, K.*1, Tsuda, T.*1, Mitsumoto, A.*2, Kudo, N.*1 and Kawashima, Y.*1: **Clofibrilic Acid Increases the Formation of Oleic Acid in Endoplasmic Reticulum of the Liver of Rats** *J. of Pharmacological Sciences*, **116**, 362-372 (2011)

The effects of 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid (clofibrilic acid) on the formation of oleic acid (18:1) from stearic acid (18:0) and utilization of the 18:1 formed for phosphatidylcholine (PC) formation in endoplasmic reticulum in the liver of rats were studied *in vivo*. [¹⁴C]18:0 was intravenously injected into control Wistar male rats and rats that had been fed on a diet containing 0.5% (w/w) clofibrilic acid for 7 days; and the distribution of radiolabeled fatty acids among subcellular organelles, microsomes, peroxisomes, and mitochondria, was estimated on the basis of correction utilizing the yields from homogenates of marker enzymes for these organelles. The radioactivity was mostly localized in microsomes and the radiolabeled fatty acids present in microsomes were significantly increased by the treatment of rats with clofibrilic acid. The formation of

radiolabeled 18:1 in microsomes markedly increased and incorporations of the formed [¹⁴C]18:1 into PC and phosphatidylethanolamine in microsomes were augmented in response to clofibrilic acid. The [¹⁴C]18:1 incorporated into PC was mostly located at the C-2 position, but not the C-1 position, of PC, and the radioactivity in 18:1 at the C-2 position of PC was strikingly increased by clofibrilic acid. These results obtained from the *in vivo* experiments directly link the findings that clofibrilic acid treatment induces microsomal stearoyl-CoA desaturase and 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase in the liver and the findings that the treatment with the drug elevated absolute mass and mass proportion of 18:1 at the C-2 position, but not the C-1 position, of PC in the liver together.

Keywords: clofibrilic acid, oleic acid, endoplasmic reticulum

*1 城西大学

*2 城西国際大学

Hirata-Koizumi, M., Fujii, S.*, Ono, A., Hirose, A., Imai, T., Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A.: **Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats** *Food Chem. Toxicol.*, **49**, 1948-1959 (2011)

Aluminium ammonium sulfate (AAS) was tested for reproductive/developmental toxicity in a two-generation study. Male and female rats were continuously given AAS in drinking water at 0, 50, 500 or 5000 ppm. Water consumption was decreased in all AAS-treated groups, and the body weight of parental animals transiently decreased in the 5000 ppm group. In either generation, no compound-related changes were found in estrous cyclicity, sperm parameters, copulation, fertility and gestation index, number of implantations and live birth pups, sex ratios of pups or viability during the preweaning period. Male and female F1 pups in the 5000 ppm group showed a lower body weight on postnatal day 21, while there were no differences in the birth weight of F1 and F2 pups between the control and AAS-treated groups. Preweaning body weight gain in F2 males and females indicated a similar decreasing tendency at 5000 ppm. In F1 and F2 weanlings, the weight of the liver, spleen and thymus decreased at 5000 ppm, but no histopathological changes were found in these organs. In F1 females in the 5000 ppm group, vaginal opening was delayed slightly. There were no compound-related changes in male preputial separation or in other developmental landmarks. In behavioral tests conducted for F1 animals at 4 – 6 weeks of age, no compound-related changes were found in

spontaneous locomotor activity and performance in a water-filled multiple T-maze. In conclusion, the NOAEL of AAS for two-generation reproductive/developmental toxicity was considered to be 500 ppm in rats. Considering the aluminium content in the basal diet, the total ingested dose of aluminium from drinking water and food in this 500 ppm group was calculated to be 5.35 mg Al/kg bw/day.

Keywords: Aluminium ammonium sulfate, Food additive, Two-generation reproductive/developmental toxicity

* (株)化合物安全性研究所

Hirata-Koizumi, M., Fujii, S.^{*}, Furukawa, M.^{*}, Ono, A. and Hirose, A.: **Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorooctadecanoic acid in rats**

J. Toxicol. Sci., **37**, 63-79 (2012)

Male and female rats were given perfluorooctadecanoic acid (PFOdA) by gavage at 40, 200 or 1000 mg/kg/day, and each female was mated with a male in the same dose group after 14-day administration. Males were dosed for 42 days and females were dosed throughout the gestation period until day 5 of lactation. One female given 1000 mg/kg/day was euthanized on day 18 of gestation due to a moribund condition; however, no other treatment-related clinical signs of toxicity were observed. Body weights fell at 1000 mg/kg/day from day 28 through the administration period in males and throughout gestation and lactation in females. Red blood cell count, hemoglobin level and hematocrit were decreased at 200 and 1000 mg/kg/day in males and activated partial thromboplastin time was prolonged at 1000 mg/kg/day in females. Histopathological examination revealed hepatic changes, such as centrilobular hypertrophy and necrosis, in males given 200 and 1000 mg/kg/day and in females given 1000 mg/kg/day. Pancreatic zymogen granule was decreased in both sexes at 1000 mg/kg/day. As for reproductive and developmental toxicity, there were decreases in the number of corpora lutea, implantation, total number of pups born and the number of live pups on postnatal days 0 and 4 at 1000 mg/kg/day. At this dose, birth weights of pups were decreased and postnatal body weight gain was inhibited. Based on these findings, the NOAEL of PFOdA was considered to be 40 mg/kg/day for repeated dose toxicity and 200 mg/kg/day for reproductive/developmental toxicity.

Keywords: perfluorooctadecanoic acid, repeated dose toxicity, reproductive and developmental toxicity

* (株)化合物安全性研究所

Fujitani, T.^{*}, Ohyama, K.^{*}, Hirose, A., Nishimura, T., Nakae, D.^{*} and Ogata, A.: **Teratogenicity of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) in ICR mice**

J. Toxicol. Sci., **37**, 81-89 (2012)

A possible teratogenicity of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) was assessed using ICR mice. MWCNTs were suspended in 2% carboxymethyl cellulose and given intraperitoneally or intra-tracheally to pregnant ICR mice on day 9 of the gestation. All fetuses were removed from the uterus on day 18 of the gestation, and were examined for external and skeletal anomalies. In the intraperitoneal study, various types of malformation were observed in all MWCNT-treated groups (2, 3, 4 and 5 mg/kg body weight, intraperitoneal). In contrast, such malformations were observed in groups given 4 or 5 mg/kg body weight, but not in that treated with 3 mg/kg in the intratracheal study. In either study, the number of litters having fetuses with external malformation and that of litters having fetuses with skeletal malformations were both increased in proportion to the doses of MWCNT. The present results are the first to report that MWCNT possesses the teratogenicity at least under the present experimental conditions. Mechanism(s) to result such malformations is yet unclear and further experiment is necessary.

Keywords: Multi-wall carbon nanotube, Nanomaterial, Teratogenicity

* 東京都健康安全研究センター

Uehara, T.^{*1,2}, Minowa, Y.^{*2}, Morikawa, Y.^{*2}, Kondo, C.^{*1}, Maruyama, T.^{*1}, Kato, I.^{*1}, Nakatsu, N.^{*2}, Igarashi, Y.^{*2}, Ono, A., Hayashi, H.^{*3,4}, Mitsumori, K.^{*3}, Yamada, H.^{*2}, Ohno, Y. and Urushidani, T.^{*5}: **Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat hepatocarcinogens using a large-scale toxicogenomics database**

Toxicol. Appl. Pharmacol., **255**, 297-306 (2011)

The present study was performed to develop a robust gene-based prediction model for early assessment of potential hepatocarcinogenicity of chemicals in rats by using our toxicogenomics database, TG-GATEs (Genomics-Assisted Toxicity Evaluation System developed by the Toxicogenomics Project in Japan). The positive training set consisted of high- or middle-dose groups that received 6 different non-genotoxic hepatocarcinogens during a 28-day period. The negative training set consisted of high- or middle-dose groups of 54 non-carcinogens. Support vector machine combined with wrapper-type gene selection algorithms was used for modeling. Consequently, our best classifier yielded prediction

accuracies for hepatocarcinogenicity of 99% sensitivity and 97% specificity in the training data set, and false positive prediction was almost completely eliminated. Pathway analysis of feature genes revealed that the mitogen-activated protein kinase p38- and phosphatidylinositol-3-kinase-centered interactome and the v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog-centered interactome were the 2 most significant networks. The usefulness and robustness of our predictor were further confirmed in an independent validation data set obtained from the public database. Interestingly, similar positive predictions were obtained in several genotoxic hepatocarcinogens as well as non-genotoxic hepatocarcinogens. These results indicate that the expression profiles of our newly selected candidate biomarker genes might be common characteristics in the early stage of carcinogenesis for both genotoxic and non-genotoxic carcinogens in the rat liver. Our toxicogenomic model might be useful for the prospective screening of hepatocarcinogenicity of compounds and prioritization of compounds for carcinogenicity testing.

Keywords: Hepatocarcinogen, Toxicogenomics, Screening

^{*1} 塩野義製薬(株)

^{*2} (独)医薬基盤研究所

^{*3} 東京農工大学

^{*4} 岐阜大学

^{*5} 同志社女子大学

大野泰雄：食品衛生への食品衛生指導員および薬剤師に臨まれる役割

食品衛生研究, 61, 5 (2011)

食に関わる問題で国民の安全を守るためには、国の施策の科学的根拠についての適正な情報提供が欠かせない。そこで、食品中の残留農薬や放射能の基準値の設定方法について簡単に説明した。これに対する理解が無いと、それを少し超えただけでも大騒ぎしたり、基準値内の食品であれば偏った食事をしても良いとの誤解を招いたりする。新たなデータに基づき基準値を変更した場合にも無用の混乱を招く可能性がある。しかし、一般の市民にとって十分に理解することは困難であることから、食品衛生指導員や薬剤師が、専門家と一般人の間につなぐ、国民に啓蒙する役割を担うべきと述べた。

Keywords: Food safety, Pharmacist

大野泰雄：薬理学における動物実験代替法研究の重要性

日本薬理学雑誌, 138, 99-102 (2011)

薬理学研究においてin vitro試験法が広く利用されているが、in vitroで得られた結果が必ずしもin vivoで再現できないことが多く、in vivo動物実験を欠かすことができない。一方、動物実験については、市民による反対運動もあり、3Rsの原則に則り適正に実施することが法的に求められている。また、世界的に代替法の開発・評価を専門的に行う国立の機関も多く構築されている。薬理学が今後も社会のサポートを得、継続して発展していくためには、関連法規制を遵守し、動物実験を行う機関、施設、機材および人材を整備し、代替法について研究者教育を行うとともに、それらの適切性について第三者により評価を受けることが重要であること、また、この対応は一研究者により対応できることではなく、研究機関が組織として対応して初めて達成することが可能であることについて述べた。

Keywords: Pharmacology, animal experiments, alternative methods

大野泰雄：衛生薬学教育について

日本薬剤師会雑誌, 64, 613 (2012)

薬剤師の職責の内には薬事衛生に関することも含まれており、薬学教育カリキュラムには関係する教科が含まれている。しかし、昨今の臨床薬剤師教育偏重の中で、衛生薬学に関する講座が薬学部から減ってきており、教育への影響が懸念される。薬剤師が臨床薬剤師としての職責を果たすために、また、社会から与えられている特権にふさわしい貢献をするためには、それらをおろそかに

にしてはならないことを述べた。

Keywords: Health Science, Education, Pharmacist, Curriculum

熊井俊夫*, 大野泰雄：ヒト組織を用いた臨床薬理学研究の発展

臨床薬理, 43(2), 83-84 (2012)

我が国におけるヒト組織の供給体制と、それを用いた研究利用に関する第32回日本臨床薬理学会シンポジウムにおける発表をまとめた。

Keywords: Human tissue, clinical pharmacology, supply, research

* 聖マリアンナ医科大学

川西 徹：製剤総則の改正概要とその影響

ファームテックジャパン, 27, 15-22 (2011)

日局16において大改正された製剤総則について、改正内容と医薬品規制への影響、および今後整備しなければならない事項について解説した。

Keywords: 薬局方, 剤形, 分類

川西 徹：第16改正日本薬局方の主な改正点

日本薬剤師会雑誌, 62, 87-91 (2011)

第16改正日本薬局方の主な改正点を解説するとともに、特に製剤総則の改正、水各条の改正について詳しく解説を加えた。

Keywords: 日局, 剤形, 製薬用水

川西 徹：日本薬局方の今とこれから

ファルマシア, 48, 119-123 (2012)

品質管理という面から医薬品を取り巻く課題についてまとめるとともに、日本薬局方の現状と将来的な課題について概説した。

Keywords: 日局, 公定書, 品質管理

川西 徹: 第十六改正日本薬局方製剤総則における「経口投与される製剤」および「口腔内に投与する製剤」—口腔内崩壊錠の位置づけ—

ファームテックジャパン, 28, 20-29 (2012)

口腔内崩壊錠特集号の中で、第十六改正日本薬局方の製剤総則において口腔内崩壊錠が分類される製剤群について、どのように整理されているかまとめるとともに、諸外国の規制関連文書において、口腔内崩壊錠がどのように扱われているか概説した。

Keywords: 日局, 剤形, 錠剤

川西 徹：**医薬品の品質を巡る話題 —化学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエンス—**

レギュラトリーサイエンス誌, **2**, 67-73 (2012)

化学合成医薬品の品質関連で、今後レギュラトリーサイエンスの課題と考える話題について概説した。

Keywords：規制科学, 化学医薬品, 品質管理

川西 徹：**画期的医薬品製剤の開発を支えるイメージング技術**

画像ラボ, **23**, 47-50 (2012)

医薬品開発の各段階で用いられるバイオイメージング技術についてまとめるとともに、今後開発が期待されイメージング技術を概説した。

Keywords：創薬, 画像解析, 革新的医薬品

奥田晴宏：**医薬品各条の改正点—② 新規収載及び既収載医薬品**

薬局, **62**, 2667-2674 (2011)

日本薬局方の第16改正に伴い、化学薬品および抗生物質医薬品の概要を解説した。新規及び改正・削除品目の概略、新規収載及び改正に際しての審議方針、および第16改正日本薬局方で取り組まれた医薬品の製法依存的な特性に対する柔軟な対応の例として医療用ガス、残留溶媒および結晶多形の取り扱いに関して解説した。

Keywords：日本薬局方, 化学薬品, 結晶多形

奥田晴宏：**第16改正日本薬局方の主な改正点について**

東京都病院薬剤師会雑誌, **61**, 9-15 (2012)

第16改正日本薬局方では、通則、製剤総則、生薬総則、一般試験法、医薬品各条及び参考情報に関して多くの改正および追加がなされた。特に製剤総則は50年ぶりに大改正され、医療現場で汎用される剤形が多数収載されるとともに、体系的に分類された。本総説では製剤総則を中心に、化学薬品の改正点も含め、解説した。

Keywords：日本薬局方, 製剤総則, 化学薬品

四方田千佳子：**後発医薬品の品質確保を巡るうごきについて**

PHARMASTAGE, **11**, 1-2 (2011)

後発医薬品の品質確保に関わる、「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」に始まる一連の動きを概説し、後発医薬品の品質に対する科学的な裏付けを目的に設置された、ジェネリック医薬品品質情報検討会の最近の活動に言及した。

Keywords：後発医薬品, ジェネリック医薬品品質情報検討会, 品質確保

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)

OD（口腔内崩壊）錠の崩壊試験法の現状について、承認申請書上の崩壊試験法の経緯や、市販OD錠用崩壊試験器の装置の概要、日局におけるOD錠の規格設定の状況について概説した。

Keywords：日本薬局方, 口腔内崩壊錠, 崩壊試験法

四方田千佳子：**最近の理化学試験法の検討状況及び製剤WGの動きについて**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 971-985 (2011)

日本薬局方理化学試験法委員会及び製剤ワーキンググループの最近の話題につき概説した。理化学試験法委員会では、クロマトグラフィー、色差計、導電率測定の間際調和に対応しつつ、種々の試験法改正を行っていること、製剤WGでは、最近の溶出性規格設定における動向、溶出試験における試験法改正について説明した。

Keywords：日本薬局方, 理化学試験法, 溶出性

四方田千佳子：**一般試験法の改正・理化学試験法**

薬局, **62**, 58-64 (2011)

第十六改正日本薬局方における理化学試験法の改正について概説した。15改正以後に修正された一般試験法は、定性反応、液体クロマトグラフィー、ガスクロマトフィー、水分測定法、旋光度測定法、重金属試験法、窒素定量法、プラスチック性医薬品容器試験法、残留溶媒試験法、導電率測定法である。参考情報では、近赤外吸収スペクトル測定法、システム適合性、誘導結合プラズマ発光分光分析である。

Keywords：日本薬局方, 一般試験法, 理化学試験法

四方田千佳子：**医薬品各条の改正点、溶出性の規定について**

薬局, **62**, 109-112 (2011)

第16改正日本薬局方における、溶出性の規格設定に関する基本的方針、最近の動向、別に規定するとした溶出性の品目とその経緯などについて解説した。

Keywords：Pharmacopeia, Dissolution, Specification

柴田寛子, 四方田千佳子：**FDAのドキシソルピシン封入PEGリポソームに対する生物学的同等性試験ガイドライン (案) について**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 990-998 (2011)

製剤機能が特殊な製剤の後発医薬品に対して、FDAで

はどのような対策がとられているのか調査し、特にリポソーム製剤について、FDAが提示している推奨事項をまとめ、設定目的・背景及び測定方法などを概説した。

Keywords : リポソーム製剤, DOXIL, 同等性

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: 凍結乾燥の最高許容温度評価に向けたFDMと熱測定の利用

低温生物工学会誌, **58**, 69-72 (2012)

The purpose of this study was to examine use of freeze-drying microscopy (FDM) analysis to obtain maximum allowable product temperature during primary drying segment of pharmaceutical lyophilization process. FDM analysis of frozen solutions containing non-crystalline lyoprotectants (trehalose, sucrose, PVP 29,000) showed beginning of physical collapse at temperatures (T_c) several degrees higher than their glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solutes (T_g^*) obtained by thermal analysis. The T_c and T_g^* depended on the solute concentration, scanning rate, and cell pressure during the analysis. Loss of the cake structure upon lyophilization of the solutions at the primary drying shelf temperatures above their T_c s indicated relevance of the FDM analysis for the process development.

Keywords: freeze-drying, protein formulation, thermal analysis

^{*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

伊豆津健一: タンパク質凍結乾燥製剤のPATとQbD
PHARM TECH JAPAN, **27**, 2395-2400 (2011)

タンパク質やDDS凍結乾燥製剤の品質確保と工程の効率性を両立するための手法として注目されるPAT技術の活用について、工程の各段階における品質変動要因との関係を中心に解説するとともに、製剤設計の要点を低分子医薬品製剤との比較・紹介した。

Keywords: Freeze-drying, PAT, QbD

宮崎玉樹, 阿曾幸男: 熱分析による非晶質医薬品の結晶化の評価

熱分析, **38**, 125-131 (2011)

医薬品候補化合物は半数が水に溶けにくいと言われている。水に溶けにくい医薬品の溶解性を改善する方法として、非晶質化が注目されている。非晶質化した医薬品は保存中に、より安定な結晶状態に変化する可能性があり、非晶質医薬品の結晶化を評価することは医薬品開発

において重要である。本解説においては熱分析 (DSC, IMC) を用いて非晶質医薬品の結晶化を評価した例を紹介し、これらの手法の有用性について述べる。また、非晶質医薬品の結晶化評価における最近のトピックを紹介する。

Keywords : 熱分析, 非晶質, 結晶化

香取典子: 日本のバイオアナリシスの現状
PHARM TECH JAPAN, **28**, 21-24 (2012)

生体試料中の薬物定量分析は、医薬品開発において安全性有効性を判定する上で重要であり、高い信頼性が要求されるため、分析法バリデーション (Bioanalytical Method Validation, BMV) が重要となる。しかし、日本はBMVに関するガイドライン等はなく、このままの状態を続けることは、医薬品開発における安全性有効性を担保するという見地からも、好ましくないと考えられる。今後は日本版BMVガイドラインが早急に制定されることを期待したい。

Keywords: Bioanalysis, bioanalytical method validation, Japanese guideline

坂本知昭, 中山幸治^{*1}, 笹倉大督^{*2}, 檜山行雄, 川西 徹: NIR光を用いた製錠プロセスにおける品質特性解析アプローチの一例

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**, 910-918 (2011)

The product quality characteristics of pharmaceutical granules made by three kinds of production processes (direct compaction, shear granulation and fluidized-bed granulation) were examined using near-infrared, mid-infrared and far-infrared/terahertz spectroscopies. The samples contain 10 w/w% of theophylline as an active pharmaceutical ingredient (API). There were significant differences of C-H stretching and CH₂ deformation absorption in the mid-infrared region among the products of the three production processes, and these appeared to be due to differences in the interaction between the API and the binding agent. We suggest that vibrational analysis in the infra-red region would contribute not only to an understanding of the product quality attributes of pharmaceutical production processes but may also be applicable for quality control of pharmaceutical products.

Keywords: NIR, Granulation process, PAT

^{*1} 東和薬品 (株) 研究開発本部

^{*2} スペクトリス (株) マルバーン事業部

小出達夫: 化学薬品の最新の特性解析技術

Pharmstage, **11**, 1-2 (2012)

近年の医薬品製剤開発では、より信頼性の高い品質保証を行うためにQbD (Quality by Design) アプローチによる製剤開発を採用するケースが増加している。QbDアプローチを行うためには、製剤及びその製造工程を理解してCQA (Critical Quality Attribute: 重要品質特性) をより適切に把握する必要がある、そのためにはより高度な特性解析技術が必要とされる。そこで製剤及びその製造工程を理解してCQAを把握するための最新の特性解析技術について、特に最近注目されている製剤の物理的及び化学的情報の視覚化技術、いわゆるイメージング技術を中心に記述した。

Keywords: Quality by Design, Critical Quality Attribute, Chemical Imaging

小出達夫, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏: PATによる医薬品品質管理の課題と展望

PHARM TECH JAPAN, **28**, 7-10 (2012)

PAT (Process Analytical Technology) は、「最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム」(ICH Q8 (R2) ガイドラインより)である。PATは2002年のFDAの「Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century: A Risk-Based Approach」に取り上げられたころから、日本でも注目されるようになった。現在ではQbD (Quality by Design) アプローチを行うための重要なツールの一つとして製剤開発、製造工程管理に活用されるようになったが、これまでに実際にPATを医薬品品質管理に採り入れていく過程において様々な問題点が浮かび上がってきた。そこでPATによる医薬品品質管理における課題及び展望について記述した。

Keywords: Quality by Design, Process Analytical Technology, Chemical Imaging

加藤くみ子: ナノメディシンに関する最近の動向

ファルマシア, **40**, 329-333 (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において議論されたナノメディシンの評価と開発動向、さらに今後の課題について記述した。

Keywords: ナノメディシン, DDS製剤, 評価

加藤くみ子, 鈴木 亮*: 第1回DDS製剤臨床応用フォーカスグループ合宿討論会報告

薬剤学, **72**, 128-129 (2012)

DDS製剤臨床応用フォーカスグループ (FG) は日本薬剤学会の支援のもと立ち上げられた産官学のメンバーからなるFGである。DDS製剤の開発環境の向上により日本発の優れたDDS製剤研究が臨床応用へ結実するための課題を明らかにすることを目的としている。メンバーの様々な経験や知識を共有化して当FGの活動を円滑に進めることを目指し、第1回DDS製剤フォーカスグループ合宿討論会を開催し、その概要を記載した。今回の討論会では「評価手法」と「医療機器との融合」をテーマとして設定した。

Keywords: DDS製剤, 臨床応用, 評価

* 帝京大学薬学部

加藤くみ子: DDS製剤評価の動向と今後の課題

HUMAN SCIENCE, **23**, 28-31 (2012)

DDS製剤の主要技術となりつつあるナノテクノロジーを利用したDDS製剤 (ナノDDS製剤) を中心に、その評価の動向や今後の課題について考察した。特に、FDA, EMAにおける最近の規制動向や我が国において開始されたナノDDS製剤の評価に関する議論・研究について概説した。

Keywords: ナノDDS, 体内動態, FDA, EMA

遊佐敬介, 山口照英, 川崎ナナ: ヒトに感染が疑われているレトロウイルスとウイルス安全性

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**(5), 444-447 (2011)

最近ある種のレトロウイルスが前立腺癌や慢性疲労症候群の患者群で高率に感染しているという報告が米国であった。ヒトの疾患とウイルスの因果関係を即断するには、注意深さが必要である。過去にはウイルスとの関係を疑われるものの、その後確認することができず、結局否定された事例が過去にいくつもあるからである。

Keywords: レトロウイルス, 慢性疲労症候群, 前立腺癌

石井明子, 橋井則貴, 鈴木琢雄, 川崎ナナ: ヘパリン製剤の品質確保に関する国際的動向

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**(5), 448-464 (2011)

2007年から2008年にかけて起こった異物混入事故を機に、ヘパリン製剤の品質確保のための研究が世界中で精力的に行われている。本稿では、ヘパリン製剤の品質確保に関する国際的動向として、2010年にロンドンで開催されたヘパリンワークショップでの報告の中から、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、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を紹介した。また、ヘパリンのように、原材料の調達に国際的な情勢が大きく影響することに加え、原薬製造を海外の製造業者に依存している生物薬品の品質確保の方策について考察した。

Keywords : ヘパリン, 品質, 薬局方

川崎ナナ : バイオシミラーとは
透析療法ネクスト, **XI**, 13-21 (2011)

我が国におけるバイオ後続品に対する考え方, 承認要件, 名称, 及び日本で承認されたエポエチン アルファ後続品に関して概説した。

Keywords : バイオ後続品, エポエチン アルファ後続品

石井明子 : バイオシミラー医薬品の各国ガイドライン
について
透析療法ネクスト, **XI**, 22-36 (2011)

日本, EU, WHO, カナダにおけるバイオシミラーの位置づけと各極のガイドラインの内容, 及び, 米国におけるバイオシミラーの規制に関する法案について概説した。また, 各論として, 承認品目の審査経験を踏まえて改訂されたエリスロポエチンのバイオシミラー製品に関するEMAのガイドライン, 及び, 最近, EMAとFDAの対応の違いが鮮明になった低分子量ヘパリン後続品/後発品の評価に関して解説した。さらに, バイオシミラーの評価における今後の課題として, 先行品と後続品の同等性/同質性評価における品質比較試験の充実, 構造活性相関情報の蓄積, 安全性予測法確立の重要性を考察した。

Keywords : バイオシミラー, ガイドライン, 国際比較

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4

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**(9),
818-826 (2011)

タンパク質医薬品のリスクを基にした様々な免疫原性の評価方法, 免疫原性の評価において留意すべき点及びこれらの点を踏まえた非臨床及び臨床における免疫原性の評価の戦略の例について概説した。

Keywords : リスク評価, 安全性, 中和抗体

* 日本大学総合科学研究所

橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ : バイオ医薬品の物理
的・化学的性質解析の現状

PHARM TECH JAPAN, **27**(13), 99-104 (2011)

バイオ医薬品の物理的・化学的性質解析のための最新技術を, 分析例を紹介しながら概説した。

Keywords : バイオ医薬品, 物理的・化学的性質, 高次構造

鈴木琢雄, 多田 稔, 石井明子 : バイオ医薬品の生物
学的性質・免疫化学的性質解析の現状

PHARM TECH JAPAN, **28**(1), 57-64 (2012)

バイオ医薬品の生物学的性質・免疫学的性質解析について, 各種バイオ医薬品の評価に用いられる解析法を中心に解説した。

Keywords : バイオ医薬品, 生物学的性質, 特性解析

新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ : バイオ医薬品の不純
物の評価 (1)

PHARM TECH JAPAN, **28**(3), 43-48 (2012)

バイオ医薬品の不純物のなかで目的物質由来不純物を取り上げ, 分析と評価について実例を紹介しながら概説した。

Keywords : 凝集体, 目的物質由来不純物, 分子変異体

新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ : バイオ医薬品の不純
物の評価 (2)

PHARM TECH JAPAN, **28**(4), 113-119 (2012)

バイオ医薬品の不純物のなかで製造工程由来不純物を取り上げ, 分析と評価について実例を紹介しながら概説した。

Keywords : 製造工程由来不純物, HCP, 宿主細胞由来DNA

Maeda, Y.^{*1}, Yoshimura, K.^{*2}, Miyamoto, F.^{*3}, Kodama, E.^{*3}, Harada, S.^{*2}, Yuan, Y.^{*4}, Harada, S.^{*1} and Yusa, K.: **In vitro and In vivo Resistance to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry Inhibitors**

J. AIDS Clinic. Res., **S2**, 004 (2011)

Viral entry is one of the most important targets for the efficient treatment of HIV-1-infected patients. The entry process consists of multiple molecular steps: attachment of viral gp120 to CD4, interaction of gp120 with CCR5 or CXCR4, and gp41-mediated fusion of the viral and cellular membranes. The sequential steps of the entry process have enabled the production of various antiviral drugs to block each step. Currently, the CCR5 inhibitor maraviroc, and the fusion inhibitor enfuvirtide are clinically available. However, the emergence of HIV-1 strains resistant to entry inhibitors, which is commonly observed with other classes of antiviral agents,

is a serious problem.

Keywords: HIV-1, entry inhibitor, antiviral drugs

*¹ 熊本大学大学院

*² 熊本大学エイズ学センター

*³ 東北大学大学院

*⁴ Institute of Blood Transfusion, China

山口照英, 内田恵理子: **第16改正日本薬局方の改正点一般試験法(参考情報を含む)の改正② 生物薬品関連試験**, 薬局, **62**(6), 2633-2638 (2011)

第十六改正に向けて生物薬品委員会で, 審議を行った生物薬品に関連する一般試験法と参考情報試験法について概説した。

Keywords: 国際調和試験法, マイコプラズマ試験, 質量分析法

山口照英: **生物薬品, 特集・第十六改正日本薬局方の改正点一医薬品各条の改正点④**

薬局別冊, **62**(6), 2681-2686 (2011)

第十六局方の生物薬品の改正方針に基づき, 追加した各条及び改正各条について概説した。

Keywords: 生物薬品, ヘパリンナトリウム

中澤志織*, 橋井則貴, 鈴木琢雄, 多田 稔, 石井明子, 川崎ナナ: **バイオ医薬品の品質・安全性に関する最近の話題**

レギュラトリーサイエンス学会誌, **2**(1), 21-30 (2012)

バイオ医薬品の開発, 製造, 及び臨床試験の安全性確保における特性理解の重要性とそれに関連した我々の取り組みについて解説した。

Keywords: バイオ医薬品, 品質, 重要品質特性

* 北海道大学大学院生命科学院

合田幸広, 袴塚高志: **医薬品各条の改正点-5 生薬等** 薬局, **62**(6), 120-126 (2011)

第16改正日本薬局方の生薬等の各条とそれに関連する生薬総則, 製剤総則および生薬の微生物限度試験法の改正点等について概説した。重要事項は以下の通りである。15局と比較して, 生薬の新規収載は17品目, 漢方処方エキスの新規収載は16品目である。局方収載された漢方処方エキス22品目の市場シェアの合計は60%程度である。TLCを利用した確認試験法とHPLCを利用した定量試験法の充実がはかられた。重金属とヒ素の限度値が, 多数の生薬において設定された。味及びにおいに関する表現と基原植物等の学名の見直しが行われた。製剤総則で生

薬関連製剤として, エキス剤, 丸剤, 酒剤, 浸剤・煎剤, 茶剤, チンキ剤, 芳香水剤, 流エキス剤がまとめられた。

Keywords: 第十六改正日本薬局方, 生薬等各条, 製剤総則

合田幸広: **漢方製剤と生薬製剤の違いを知る**

調剤と情報, **17**, 1723-1726 (2011)

日本で流通している漢方製剤と生薬製剤の違いについて概説した。日本の伝統医学である漢方医学の考え方に基づき生薬を組み合わせた処方漢方処方であり, この処方に合わせて製剤を作ったものが, 漢方(処方)製剤となる。一方, 狭義の生薬製剤は, 漢方処方に基かない単味製剤や民間薬的な処方により作られたものであり, ビタミンCなどの化学薬品を同時に含むものも存在する。さらに, 広義に生薬製剤と言う場合には, 狭義の生薬製剤だけでなく, 漢方処方製剤, 化学薬品や添加物など生薬以外の混合物を含むが生薬を主薬として使用する製剤全てを表すことになる。

Keywords: 漢方製剤, 生薬製剤, 一般用漢方製剤承認基準

合田幸広: **生薬・漢方分野での最近の話題**

PHARMSTAGE, **11**(4), 1-2 (2011)

生薬・漢方分野の2011年の話題として, 二点, 一般用漢方製剤承認基準の改正及び, 生薬製剤一般用配合剤のリスク区分の改訂についての現状を紹介した。

Keywords: 一般用漢方製剤承認基準, 生薬製剤一般用配合剤, 生薬及び動植物成分のリスク区分

袴塚高志: **漢方処方エキスの日本薬局方収載と一般用漢方製剤承認基準の見直し**

ファルマシア, **47**(5), 413-418 (2011)

漢方処方エキスの日本薬局方収載と一般用漢方製剤承認基準の30数年ぶりの見直しは, 近年の漢方関連分野における二大トピックスであり, 漢方薬が現に保健医療上重要な医薬品として一般に認められていることを法令に明記し, そして, 漢方薬が今後も医薬品であり続けるための枠組みを行政文書に示したものであり, 漢方薬の品質を確保し, 我が国の医薬分野における漢方の立ち位置を再確認し, ひいては国際社会における漢方医学の独自性を堅持する上で非常に重要な出来事であった。

Keywords: 日本薬局方, 一般用漢方製剤承認基準, 漢方処方エキス

袴塚高志: **西洋ハーブの有効性・安全性を担保する品質評価に関する研究**

Aromatopia, **20**, 8-10 (2011)

健康維持, 老化防止, 美容促進, 嗜好追求等の多様な目的により, 西洋ハーブを含む健康食品は現代の日本人の生活に溶け込みつつある. 多くの西洋ハーブは欧州において単味の医薬品として十分な使用実績を有しているが, 日本国内では明確な法的定義を持たないままに「いわゆる健康食品」として流通しているため, 安全性や品質保証の面においてやや不安視されている. 本稿では, ブラックコホシ市場品に関する調査研究について紹介し, 天然物由来製品の品質確保のあり方について考察した.

Keywords: 西洋ハーブ, 品質評価, 遺伝子鑑定

袴塚高志: 一般用漢方製剤の「承認基準」

調剤と情報, **17**(13), 31-35 (2011)

約30年ぶりに見直された一般用漢方製剤承認基準について, その見直しの経緯と主な変更点についてまとめ, 同時に, その解説書である一般用漢方処方の手引きの改訂における留意点等について解説した.

Keywords: 一般用医薬品, 漢方製剤, 承認基準

内田恵理子: 遺伝子治療の動向と課題

ヒューマンサイエンス, **22**, 28-32 (2011)

遺伝子治療薬開発の現状, 日本及び欧米における遺伝子治療薬規制の現状と動向及び今後の課題, ICH遺伝子治療専門家会議の活動など, 遺伝子治療の最新の動向と課題について規制的な観点から紹介した.

Keywords: 遺伝子治療, 指針, ICH

杉本直樹: 分析対象の有機化合物の純度は大丈夫ですか? ~定量NMRによる絶対純度測定法の開発~

日本薬理学雑誌, **137**, 232-236 (2011)

従来の手法では, 有機化合物の絶対純度を簡単に測定することが困難であった. 定量核磁気共鳴法(定量NMR: quantitative NMR (qNMR))は計量学的に信頼性の高い定量値または純度値を求めることができる強力なツールとして注目を集め始めている. $^1\text{H-NMR}$ は, 特に有機化合物の構造決定のための代表的な定性分析法の1つであり, これは官能基上の水素の数と信号強度が比例することを利用しているが, $^1\text{H-NMR}$ スペクトル上に観察される水素の数を示す信号強度は10%を超えるばらつきがあり, 有機化合物の精密な定量分析には不向きであるとされていた. しかし, 近年, 定性的なNMR測定条件を全面的に定量用に最適化することで, $^1\text{H-NMR}$ スペクトル上の化合物の水素の信号強度は結合状態に依存せず分子構造が異なっても等モル量であれば等しく観察されることが見出された. この定量的なNMR現象を利用

することによって, qNMRは他の定量分析法に匹敵する不確かさ約1%以内の定量精度を実現した. さらに, これまでの定量分析技術の常識を覆し, たった1つの純度既知の基準物質を上位標準とするだけで無限の有機化合物の絶対量や絶対純度が国際単位系(SI)にトレーサブルに求められるようになった. 今後, qNMRは多分野の研究に関連する有機化合物の絶対純度決定法として応用がはじまり, 得られた分析値や評価値の信頼性を間接的に裏付けるための必須の分析技術となると考えられる. 本稿では, 有機化合物の純度に関するSIトレーサビリティの重要性, qNMRの原理, 市販標準品や試薬の絶対純度測定への応用例などを紹介した.

Keywords: 定量NMR, qNMR, トレーサビリティ

森本泰夫^{*1}, 堀江祐範^{*1}, 小林憲弘, 篠原直秀^{*2}: 工業用ナノマテリアルの生体影響とリスクアセスメント
産業医学レビュー, **24**, 229-251 (2012)

工業用ナノマテリアルの有害性評価を行うには, できるだけ多くの物理化学的特性を調べた工業用ナノマテリアルを用いて, 有害性試験を行うことが重要である. 本報告では, 今までの工業用ナノ材料の生体影響を評価した報告に加え, NEDO (New Energy and Industrial Technology Development Organization) プロジェクトにおける工業用ナノ材料の生体影響の結果を合わせて報告する. 日本のNEDOプロジェクトでは, 工業用ナノ材料をナノスケールに分散し, その安定性を確保するとともに, 物理化学的特性を特定し, 有害性試験を展開している. ここでは, 二酸化チタン, フラーレン, カーボンナノチューブを中心に, 海外で行われた吸入ばく露や気管内注入試験による知見とともにNEDOプロジェクトで行われた同試験の知見も併せて紹介する. 二酸化チタンでは, 過剰投与でなければ, おおむね気管内注入試験も吸入ばく露試験も一過性の炎症反応であった. フラーレンも同様の傾向であった. 一方, 単層及び多層カーボンナノチューブは, 気管内注入試験で炎症が持続したが, 吸入ばく露試験では, 炎症は認めるも, 低濃度ではほとんどなかった. また, 動物ばく露試験等から, 許容ばく露試験等から, 許容ばく露濃度が算出され, 二酸化チタンでは, 0.3 mg/m^3 , 0.6 mg/m^3 , フラーレンでは, 0.39 mg/m^3 , $44.4 \mu\text{g/m}^3$ および $0.27 \mu\text{g/m}^3$, カーボンナノチューブでは 0.03 mg/m^3 , 0.05 mg/m^3 , 0.007 mg/m^3 と日本国内外で提案されている. 現状では, 許容ばく露濃度は, 重量濃度による提案である. 比表面積が有害性の指標になりえることも報告されているが, 更なる検証が必要である. また, より有害性を反映する物理化学的特性が特定されるならば, その特性に応じた濃度提案もなされるかもしれない. 有害性・リスクを把握し, しいては, ヒトの健康

影響を未然に防ぐ許容濃度提案につながることを信じてやまない。

Keywords: ナノマテリアル, 有害性試験, 許容ばく露濃度

*1 産業医科大学

*2 (独) 産業技術総合研究所

松田りえ子: **分析結果の不確かさとは何か**

食品衛生学雑誌, **52**, J281-J286 (2011)

分析結果に付随する不確かさは、個々の分析値の信頼性を示す値として国際的に合意されている。その概念と定義は国際文書等にも明確に示されているにもかかわらず、分析法の精度のような概念と混同され、また不適切に使用されていることも多い。そこで、不確かさの定義と概念について解説した。食品分析における不確かさの議論では、推定法が最も混乱している分野であるので、概念との関係から適切な推定法を論じた。

Keywords: Measurement uncertainty

渡邊敬浩, 荒木恵美子*: **食品分析結果の信頼性保証～論文区分「妥当性評価」の新設～**

食品衛生学雑誌, **52**, J328-J330 (2011)

食品衛生学雑誌に「妥当性評価 (Validation study)」の論文区分が新設された。本稿では、その背景にある食品分析により得られる結果の信頼性保証 (Quality assurance) への要求や、その実践として重要な取り組みの一つである分析法の妥当評価の意味について、解説した。

Keywords: Validation, Quality assurance, ISO/IEC 17025

* 東海大学海洋学部水産学科

渡邊敬浩: **測定の不確かさをどのように推定するか**

食品衛生学雑誌, **52**, J343-J348 (2011)

測定の不確かさは、ある1つの測定値に付属する。ある1つの測定値は、特定の試料から特定の試験室 (者) により得られる唯一の値である。その測定値に不確かさを加味した範囲のどこかに、真の測定量の値があるはずである。あるいは、その範囲に含まれる測定値が得られたならば、それら全てが真の測定量の候補であるともいえる。その試験室で得る唯一の測定値の信頼性は、その試験室に含まれる要因を十分に考慮した不確かさによって、合理的に表現される。この不確かさの性質について十分に理解しておかないと誤った推定をし、また推定結果を誤って利用することになる。本稿では、測定の不確かさ推定について、食品分析分野での実行性を踏まえ解

説した。

Keywords: Food analysis, Measurement uncertainty, Estimation

河村葉子: **第9版食品添加物公定書の策定に向けて**

JAFAN, **31**, 207-218 (2011)

食品添加物公定書について、食品衛生法における規定、公定書刊行にいたる歴史的経緯、これまでの改定について概説した。次に、現在進行中の第9版食品添加物公定書作成について、その基本方針、通則及び原案作成要領の改正案、さらに、一般試験法、試薬・試液、各条規格の改正要望及び新規収載予定品目についての審議の概要を紹介した。

Keywords: 食品添加物, 公定書, 規格

河村葉子: **器具・容器包装および玩具中の残存化学物質の分析法と溶出挙動に関する研究 (平成23年度日本食品衛生学会賞)**

食品衛生学雑誌, **52**, J321-J323 (2011)

器具・容器包装及び玩具中の残存物質は、食品や唾液に溶出し人を暴露する。そこで、それらの分析法を検討して材質中の残存実態を明らかにするとともに、溶出挙動や食品への移行などについて研究を行った。合成樹脂製品では残存物質の一斉分析法を開発し、市販品の調査によりスチレンダイマー・トリマー、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)、ノニルフェノールなどの残存実態を明らかにした。また、ゴム製品や使い捨て手袋中の未知物質の同定、再生ポリエチレンテレフタレート中の残存物質から安全性評価を行うとともに、再生材判別法を見出した。さらに、瓶詰食品のキャップシーリング中のエポキシ化大豆油、玩具中の有害元素などについても検討した。器具・容器包装や玩具中の残存化学物質の実態を明らかにすることにより、それらの安全性が大きく向上する。

Keywords: 器具・容器包装, 玩具, 残存化学物質

Akiyama, H., Imai, T.* and Ebisawa, M.*: **Japan Food Allergen Labeling Regulation - History and Evaluation**

Adv. Food Nutr. Res., **62**, 139-171 (2011)

According to a national survey of food allergy cases, the food labeling system for specific allergenic ingredients (i.e., egg, milk, wheat, buckwheat, and peanut) in Japan was mandated under law on April 1, 2002. By Japanese law, labeling of allergens is designated as mandatory or recommended based on the number of cases of actual illness and the degree of seriousness. Mandatory labeling is enforced by the ministerial ordinance, and the ministerial notification

recommends that foods containing walnut and soybean be labeled with sub-specific allergenic ingredients. Additional labeling of shrimp/prawn and crab has also become mandatory since 2008. To monitor the validity of the labeling system, the Japanese government announced the official methods for detection of allergens in a November 2002 ministry notification. These official methods, including two kinds of enzyme-linked immunosorbent assay kits for screening, western blotting analyses for egg and milk, and polymerase chain reaction analyses for wheat, buckwheat, peanut, shrimp/prawn and crab as confirmation tests, have provided a means to monitor the labeling system. To standardize the official methods, the Japanese government described the validation protocol criteria in the 2006 official guidelines. The guidelines stipulate that any food containing allergen proteins at greater than 10 mg/kg must be labeled under the Law. This review covers the selection of the specific allergenic ingredients by the Japanese government, the implementation of regulatory action levels and the detection methods to support them, and the assessment of the effectiveness of this approach.

Keywords: food allergy, labeling, detection

* Clinical Research Center for Allergology and Rheumatology, National Hospital Organization, Sagami National Hospital

佐藤恭子：食品中の食品添加物の分析法—ケイ酸マグネシウム—

食品衛生研究, **61**, 21-25 (2011)

「ケイ酸マグネシウム」の新規指定に伴い、平成22年10月20日付け食安基発第1020第4号により、「食品中の食品添加物分析法」の改正が行われ、ケイ酸マグネシウムの分析法が加えられた。ケイ酸マグネシウムは、欧米諸国等において、粉末状または顆粒状食品の固結防止剤、ろ過助剤等として広く使用されている食品添加物であり、国際的に安全性が確認され、かつ、汎用されている添加物として指定に向けた検討が行われた。食品安全委員会の食品健康影響評価では、0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とされたことから、ADIを超えないように、使用基準として油脂のろ過助剤のみに使用を認め、最終食品の完成前に除去することが定められた。そこで、本法では、油脂を乾式灰化後、原子吸光法によりマグネシウムとして定量し、分子量比を乗じてケイ酸マグネシウムの量として求めることとした。試験にあたっては、油脂中に存在する天然のマグネシウムを考慮するとともに、分析時のマグネシウムの混入にも注意が必要である。

Keywords: 食品中の食品添加物分析法, ケイ酸マグネ

シウム, 原子吸光光度法

山崎 壮, 宮田直樹*: 医薬品各条の改正点—①名称, 構造式等

薬局, **62**(6), 92-98 (2011)

第16改正日本薬局方において、医薬品名称委員会が関与して改正事項について解説した。

Keywords: 第16改正日本薬局方, 名称, 構造式

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

山本茂貴：生食用食肉の規格基準の考え方と課題

明日の食品産業, **10**, 6-12 (2011)

焼き肉チェーン店でのユッケによる食中毒発生に伴い生食用食肉の規格基準を設定することとなった。その考え方は、コーデックスの数的指標を取り込んでおり、今回の規格基準は日本で初の試みとなった。規格基準は、牛肉の表面から1cmのところを60°Cで2分間加熱後、残りの生肉の部分を25g25検体検査し、腸内細菌科菌群が陰性であることとした。加工・調理にあたっては専用の場所及び器具が必要となる。

Keywords: Standard for raw beef, Enterobacteriaceae, Microbiological risk management

山本茂貴：生食用食肉の規格基準の考え方と課題

獣医学雑誌, **15**, 110-113 (2011)

焼き肉チェーン店でのユッケによる食中毒発生に伴い生食用食肉の規格基準を設定することとなった。その考え方は、コーデックスの数的指標を取り込んでおり、今回の規格基準は日本で初の試みとなった。規格基準は、牛肉の表面から1cmのところを60°Cで2分間加熱後、残りの生肉の部分を25g25検体検査し、腸内細菌科菌群が陰性であることとした。加工・調理にあたっては専用の場所及び器具が必要となる。

Keywords: Standard for raw beef, Enterobacteriaceae, Codex

山本茂貴：生肉と食中毒

日本調理科学会誌, **44**, 444 (2011)

ユッケによる食中毒が発生し、生食用食肉の規格基準が制定された。牛肉由来の食中毒は腸管出血性大腸菌によるものが多いが、抵抗性の弱い者では、重篤になり死亡することもある。今回の生食用食肉の規格基準はコーデックスの考え方を取り入れた者であり、食中毒発生防止に寄与するすると考える。

Keywords: Food poisoning by raw beef, Enterobacteriaceae, Codex

古茂田恵美子^{*1}, 森田幸雄^{*1}, 田村真理^{*1}, 山本茂貴,
野田雅博^{*2}, 小澤邦壽^{*3}, 木村博一^{*2}: **市販鶏ひき肉中
のArcobacter, Campylobacter, Salmonella汚染状況**

日本家政学会誌, **62**(11), 721-726 (2011)

市販鶏ひき肉50検体中の食中毒菌であるArcobacter, Campylobacter, Salmonellaを検査した。Arcobacter属は26検体(52%)から検出された。A. butzeleriが21検体から, A. cryaerophilus (Group1B)が3検体から, 両方が1検体から, A. skirrowiiが1検体から検出された。C. jejuniは11検体(22%)から, Salmonellaは6検体(12%)から検出された。6検体のSalmonellaの血清型は, 5検体からInfantis, 1検体からYovokomeが検出された。このことから, 鶏ひき肉はArcobacter, Campylobacter, Salmonella食中毒の原因食品となり得ると考えられた。

Keyword: Arcobacter, Campylobacter, Salmonella, Ground chicken meat

^{*1} 東京家政大学

^{*2} 国立感染症研究所

^{*3} 群馬県衛生環境研究所

五十君静信: **リステリア感染症—食中毒概要と妊娠期
の注意**

日本産婦人科医会報, **63**(7), 10-11 (2011)

リステリア感染症は, 食品による集団事例が多数報告されており, 入院が必要とされる重篤なリステリア症の致死率が約20~30%であることから, 海外では食品媒介性の重要な感染症という認識が定着している。リステリアは低温増殖性があり, 食品の低温流通が進み, 食品を長期間保存することが可能になったことが, 食品媒介感染症として注目されるようになった要因の一つであると考えられている。一方, 国内では, 食品媒介感染症であるという認識は低く, 一般消費者はリステリア感染症やその起因菌への関心がほとんど無いのが現状である。リスク評価を基にコーデックスではReady-to-eat (RTE; 非加熱喫食食品, 国内の調理済食品に相当) 食品のガイドラインが作成され, 2009年に最終合意を得たことから, 厚生労働省は国内の食品におけるリステリア基準の検討を開始している。平成23年度には, 食品安全委員会が本格的なリスク評価が行われる予定である。そこで本稿では, リステリア並びにリステリア感染症について概要をまとめた。リステリア感染症では妊婦への感染に伴う胎児への母子感染が重要であり, その情報についてまとめた。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, listeriosis, Food-borne

五十君静信: **リステリア・モノサイトゲネスの微生物**

基準とその試験法

月刊フードケミカル, **7**, 67-70 (2011)

リステリア・モノサイトゲネス(以下リステリア)による感染症は, 海外では食品による集団事例が多数報告されており, 入院が必要とされる重篤な侵襲性リステリア感染症の致死率は約20~30%であることから, 食品媒介性の重要な感染症という認識が定着している。リステリアは低温増殖性があり, 食品の低温流通が進み, 食品を長期間保存することが可能になったことが, 食品媒介感染症として注目されるようになった要因の一つであると考えられている。一方, 国内では, 食品媒介感染症であるという認識は低く, 一般消費者はリステリア感染症やその起因菌への関心がほとんど無いのが現状である。リスク評価を基にコーデックスではReady-to-eat (RTE; 非加熱喫食食品, 国内の調理済食品に相当) 食品のガイドラインが作成され, 2009年に最終合意を得たことから, 厚生労働省は国内の食品におけるリステリア基準の検討を開始した。今後, 食品安全委員会がリステリアの本格的なリスク評価が行われる予定である。そこで本稿では, リステリア・モノサイトゲネスの微生物基準の考え方と, その試験法の概要をまとめた。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, microbiological criteria, detection method

五十君静信: **生食用食肉の規格基準と腸内細菌科菌群
試験法**

食品衛生研究, **61**(12), 15-20 (2011)

2011年10月1日施行された生食用食肉の規格基準は, コーデックス委員会において2007年に策定されたリスク管理のための数的指標(Metrics)を導入し検討された規格基準である。厚生労働省の薬事・食品衛生審議会が死亡者をゼロにするための微生物学的目標値から規格基準案を起案し, 生食用食肉のリスクマネジメント案として食品安全委員会へ示した。それを受けた食品安全委員会では患者数を基にしたリスク評価を行い, 微生物学的目標値が示された。これらの報告書を見ると厚生労働省と食品安全委員会が異なったアプローチによるリスク評価を行ったにもかかわらずほぼ同じ摂食時安全目標値(FSO)に到達したことは大変興味深い。このような検討から得られたFSOを達成するための加工基準の達成目標値(PO)を微生物学的基準(Microbiological Criterion; MC)に反映した結果が, 腸内細菌科菌群試験法を用いて25グラム25検体全て陰性である。国内でこのような検討により食品の規格基準を決定したのは初めてである。また, Metricsを用いて実際に規格基準の策定された例はおそらく世界的に見ても初めてといえるかもしれない。本稿では今回の規格基準における微生物

物学的目標値から実際のMCがどのように決められたかについて、また採用された腸内細菌科菌群試験法についてその背景を含め解説した。

Keywords: Enterobacteriaceae, raw meat, microbiological criteria

百瀬愛佳：食品からのサルモネラ属菌検出のための標準試験法 - 作成の経緯と国際整合性 -

フードケミカル, 27(9), 74-77 (2011)

食品からのサルモネラ属菌検出のための試験法について、国内標準試験法作成の経緯とその特色を概説するとともに、標準試験法の国際整合性に関する最近の動向を紹介した。

Keywords: *Salmonella*, Standard method, Validation

野田 衛：生牡蠣におけるノロウイルス汚染と検査・除去法

日本医事新報, 4584, 55-56 (2012)

生牡蠣によるノロウイルス食中毒の発生予防のための検査法及びウイルス除去法並びに同食中毒が発生した場合の営業者の責任等について解説した。

Keywords: 生牡蠣, 検査法, ウイルス性食中毒

野田 衛, 山下和予：ノロウイルス食中毒の発生動向および調査・検査体制の取り組み

食品衛生研究, 62, 1-19 (2012)

ノロウイルスは冬季の散发性感染性胃腸炎、胃腸炎集団感染および食中毒の主要な原因ウイルスである。近年ノロウイルスによる食中毒は事例数では1位か2位、患者数では最も多く、全食中毒患者数の約半数を占めている。細菌性食中毒が近年減少傾向にあるのに対し、ノロウイルスを主とするウイルス性食中毒は減少傾向を示していない。さらに、1事例当たりの患者数が多く、ひとたび食中毒が発生した場合、患者の被害だけでなく、業者自体の経済的・社会的損失も大きい。これらのことから、ノロウイルスは、食品衛生対策上、最も対策が急がれる病原体の一つと言える。本稿では、近年のノロウイルス食中毒の発生動向、ノロウイルス食中毒の調査・検査における取り組み、および不活化法等について取りまとめた。

Keywords: 食中毒調査, ウイルス検査法, ノロウイルス食中毒

Kumagai, Y.*, Noda, M. and Kasuga, F.: **New Approaches for Tackling Foodborne Infections**

J. Disaster Res., 6, 451-458 (2011)

New challenges have emerged in Japan's foodborne

infections due to the changes in social structure and food distribution system in addition to changing pathogens. This paper introduces new approaches for tackling foodborne infections. There are two types of information concerning foodborne infections. First is the food poisoning statistics compiled based on the findings of food poisoning investigations conducted by Prefectures etc. under the Food Sanitation Law. The other is information collected through the surveillance system of infectious diseases under the Law Concerning the Prevention of Infectious Disease and Medical care for Patients of Infections. Both the notifications of foodborne infections are essential to grasp the actual situation of foodborne infections. In recent years, the Ministry of Health, Labour and Welfare has established a system named the National Epidemiological Surveillance of Foodborne Disease (NESFD). This system supports to detect diffuse outbreaks at an early stage and prevent the expansion of health damages by sharing data of all food poisoning outbreaks in Japan between local governments and the central government. According to the food poisoning statistics between 1954 and 2009, food poisoning by unknown causes have largely decreased, but cases in which implicated food is not identified are on the increasing trend. There is a need to progress the epidemiological estimation method for getting the attribution rate of foodborne diseases to food obtained. Moreover, there is a possibility that new causative agents of food poisoning could be found by analyzing the information of cases of complaints about symptoms or attention-catchy information obtained in the food poisoning investigation undertaken by Prefectures etc. Therefore there is a need for the officials in charge of the government administration and research institutions to strengthen collaboration. Furthermore, Japan has been cooperating in the approach of the Foodborne Disease Epidemiology Reference Group (WHO/FERG) to promote "the disability-adjusted life years (DALYs)" as a metric of public health impact. This is developing the appropriate epidemiological surveillance system for estimating the human health burden of foodborne diseases in Japan.

Keywords: food poisoning statistics, surveillance system of infectious diseases, National Epidemiological Surveillance of Foodborne Disease

* 東京大学大学院

小西良子：国内外のマイコトキシン規制の動向

月刊フードケミカル, 27(5), 19-21 (2011)

地球温暖化が社会的問題となって久しいが、近年温暖

化の影響がマイコトキシンにも及んでいる。国内外のマイコトキシン規制について解説した。

Keywords : マイコトキシン, 規制

小西良子 : **UJNR有毒微生物専門部会第45回日米合同部会 II 科学会議8 食用多糖類ペクチンゲル化によるデオキシニバレノール腸管吸収抑制効果, 9 動物試験のin vitro代替法**

食品衛生研究, **61**(5), 13-15 (2011)

UJNR有毒微生物専門部会第45回日米合同部会 II 科学会議で発表されたカビ毒および動物代替法2題について概要を紹介した。

Keywords : UJNR, 食用多糖類ペクチンゲル化, デオキシニバレノール

小西良子 : **カビ毒の食品汚染と規制を巡る最近の動向**
食品衛生研究, **61**(6), 7-14 (2011)

21世紀に入り, 国際的にもカビ毒の毒性評価および規格基準設定の動きが活発になってきた。食品を汚染する主要なカビ毒を対象に, わが国での食品汚染実態と規制に係る最近の動向を紹介する。

Keywords : カビ毒, 食品汚染, 規制

小西良子 : [特集] **新たな食中毒の究明について 病因物質不明有症事例—提言までの道のり—**

食品衛生研究, **61**(11), 7-12 (2011)

本年6月, 新たに2種の寄生虫が食中毒の病因物質として取り扱われることとなったヒラメに寄生するクドア属粘液胞子虫の*Kudoa septempunctata* 及び馬に寄生する住肉胞子虫の*Sarcocystis fayeri* についてその発見までに行った経緯を紹介した。

Keywords : 新たな食中毒, *Kudoa septempunctata*, *Sarcocystis fayeri*

大西貴弘 : ***Kudoa septempunctata*を原因微生物とする食中毒**

食品衛生研究, **61**, 13-20 (2011)

これまでの研究成果をもとに, *K. septempunctata*による新しい食中毒の背景, 発症機構, 検査法などについて概説した。

Keywords : *Kudoa*, 寄生虫

渡辺麻衣子, 鎌田洋一 : **室内環境のマイコトキシン産生菌とマイコトキシン**

クリーンテクノロジー, **21**, 25-28 (2011)

近年, 室内環境の空気およびハウスダストから, マイコトキシン産生性のカビまたはマイコトキシンの検出の

報告が急増し, 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つつある。そこで, 本稿では, *Stachybotrys chartarum*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.といった室内環境を汚染するマイコトキシン産生菌およびマイコトキシンについて述べ, それらがヒトへどのような健康危害を引き起こす可能性があるのかについて解説した。

Keywords : 室内環境, カビ汚染, マイコトキシン

鎌田洋一 : **UJNR有毒微生物専門部会第45回日米合同部会 II 科学会議11食中毒発生の隠れたピークを見る : 散発性事例の解析から明らかになった, 認知の難しかった食中毒**

食品衛生研究, **61**(5), 16 (2011)

我が国における最近10年間の食中毒事例を分析した, 腸管出血性大腸菌についてのPFGE試験により, 散発事例の解析等, 隠れていた情報を解析できるようになった。ノロおよびA型肝炎ウイルス症の情報収集のため, Virus-Netを設置した。

Keywords : 食中毒傾向, PFGE試験, Virus-Net

鎌田洋一 : **UJNR有毒微生物専門部会第45回日米合同部会 II 科学会議12 病原体を指定した調査リソースネットワーク (PATRN)**

食品衛生研究, **61**(5), 16-17 (2011)

Pathogen Annotated Tracking Resource Network: PATRNを開発し, 病原体ごとに情報収集し, 疾病流行を調査することを容易にした。

Keywords : 病原体調査, ネットワーク, データベース

小西良子 : **新しい寄生虫性食中毒—パラサイトトキシンの提唱**

獣医疫学雑誌, **15**(2), (2012)

ヒラメに寄生するクドア属粘液胞子虫の*Kudoa septempunctata*及び馬に寄生する住肉胞子虫の*Sarcocystis fayeri*についてその毒性メカニズムであるパラサイトトキシンを解説した。

Keywords : 新しい寄生虫性食中毒, パラサイトトキシン, *Kudoa septempunctata*, *Sarcocystis fayeri*

小西良子, 仲間晶子* : **原因不明下痢症と寄生虫—これまでの研究成果と今後の課題—**

日本食品微生物学会雑誌, **29**(1), 42 (2012)

平成23年10月に行われた日本食品微生物学会での「原因不明下痢症と寄生虫シンポジウム」における演題に関する解説。

Keywords : 原因不明下痢症, 寄生虫

* 東京都健康安全研究センター

工藤由起子：肉の生食と感染症・食中毒

公衆衛生, 76, 11-18 (2012)

日本では刺身など魚介類の生食は以前から親しまれているが、近年では牛、馬、豚、鶏などの食肉を生食することを好む消費者が増えている。また、イノシン、シカなどの野生動物の肉も捕獲地域では刺身などとして生食される機会があることが知られている。しかし、それらの動物が人に危害をもたらす微生物を保菌する場合があります。感染例や食中毒が報告されている。2007年に行われた肉や卵の生食についての喫食実態調査では、鶏肉または牛肉を生食または生に近い状態で食べる機会のあると20%以上の方が回答し、内臓肉でも約10%の人が生食の機会があると答えている。また、豚肉と豚内臓肉では、鶏肉と牛肉よりも低くはあるが数%の人が生食する結果であった。加熱不十分な場合にでも、そのまま喫食する人が牛肉で40%以上とかなり多かった。さらに、卵については90%以上の方が生卵と半熟卵を喫食すると回答し、日本では卵の生食または加熱不十分での調理が好まれていることがわかる。鶏卵を使った食品でのサルモネラ食中毒は多数発生しており、多くは生か加熱不十分であることが原因とされるが、卵の喫食方法の嗜好が食中毒のリスクを高めているのかもしれない。

肉や卵の生食によって、食中毒を起こす危害微生物は多数知られているが、微生物によっても関連する食品に特徴がみられる。ここでは、サルモネラ属菌 (*Salmonella*) およびエルシニア属菌 (*Yersinia*) について解説する。

Keywords: 生食, 食中毒, サルモネラ属菌

大野彰子：アスピリンの抗腫瘍効果：NSAIDsへの期待

ファルマシア, 47(7), 669-670 (2011)

アスピリンによるがん予防効果への英国の研究チームによるヒトに対する臨床試験結果のメタ分析について概説した。有効量や投与期間についての検証結果から、アスピリンは消化器系のがんの予防に特に有効である。アスピリンは、他の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) と異なる阻害機構で抗炎症作用を示すことから、今後、がん治療への新たな創薬研究へのシーズとして期待される。

Keywords: アスピリン, 抗腫瘍効果, 創薬

福原 潔：天然抗酸化物質をシーズとした生活習慣病予防薬の開発

ファルマシア, 48(1), 37-42 (2012)

抗酸化物質はフリーラジカルを消去して生体内における酸化的ストレスを抑制することにより、癌や心臓病、脳疾患などの生活習慣病を予防する。しかしながら、抗酸化剤の医薬品としての利用は合成抗酸化物質であるエダラボンが脳梗塞時の神経細胞毒性の抑制薬として利用されているにすぎない。天然抗酸化物質は抗酸化作用の他にも多様な生物活性を有していることが多く、有機化学的手法を利用して特定の活性のシャープな増強や、体内動態の制御ができれば優れた予防薬や医薬品の開発につながる。本稿では天然抗酸化剤をシーズとした近年の創薬研究について紹介した。

Keywords: 抗酸化剤, 酸化ストレス, 創薬

手島玲子：我が国の食物アレルギー対策と検査法

月刊フードケミカル, 27, 19-22 (2011)

現在、日本では少なくとも300万人が何らかの食物アレルギーを持っていると考えられている。アレルギー物質を含む食品に関して、表示による情報提供の必要性が高まったことから、日本において、平成14年から、本格的にアレルギー物質を含む食品に関する表示制度が施行され、この制度に基づき、アレルギーを引き起こす可能性のある食品については原材料表示が義務付けられることとなった。本稿では、日本の食物アレルギー対策、特にアレルギー物質を含む食品の表示制度について述べ、次いでアレルギー物質を含む食品の検査法について述べる。表示制度開始後9年になり、アレルギー患者にとってのQOL向上に貢献していると思われるが、今後も患者がより安全に食品を選択できるようなわかりやすいアレルギー表示制度となることが期待される。

Keywords: Food allergy, Labeling, Detecting method

手島玲子：アレルゲン検査の現状と課題

日本小児アレルギー学会誌, 25, 57-62 (2011)

平成13年4月よりアレルギー物質を含む食品に関する表示制度が始まった。現在、特定原材料として、卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かこの7品目を含む加工食品が省令により表示義務化されており、表示推奨は、大豆等18品目である。表示制度の制定に伴い、検査法の開発も進められ、特定原材料については検査法が通知されている。表示制度は、大分消費者の間に浸透してきており、アレルギーを持つ患者にとってのQOLの向上に貢献してきていると思われるが、対面販売での情報提供などの、今後の課題もある。

Keywords: Food allergen, Mandatory labeling, Detecting method

手島玲子：経口感作の成立と消化管粘膜免疫機構アレルギー・免疫, **19**, 40-44 (2012)

食物等の経口摂取による免疫応答においては、通常、腸内常在菌叢や食物抗原などの「無害」と考えられる抗原に対する全身性、局所性の過度の炎症反応を抑える経口免疫寛容が存在する。経口感作は、免疫寛容とのバランスにおいて成立するもので、まだ十分解析がすすんでいないが、本稿では、マウスを用いた食物アレルギー感作モデルについて、アナフィラキシーの誘導された事例、腸炎の誘導された事例を述べ、最後にGALTに関する研究の進展について記述した。特に、近年、制御性T細胞の重要性が示されてきている。

Keywords: Oral-immunity, Tolerance, Anaphylaxis

手島玲子：食物と放射能産婦人科の実際, **60**, 2079-2083 (2011)

東日本大震災に伴う東京電力福島第一原子力発電所の事故後、放射性物質による環境汚染が引き起こされたことに伴い、飲食物の放射能汚染が検出された。この総説では、放射能と放射線に関する一般論ならびに食品および飲料水中の放射性物質にかかわる基準値の考え方、汚染実態などについて概説した。

Keywords: Radionuclides, Radiation, Drinking water

蜂須賀暁子：飲食物の放射性物質試験法についてファルマシア, **47**, 672-677 (2011)

日本薬学会が編集している衛生試験法のうちの放射性物質試験法について1965年版より解説した。この分野は放射性物質による飲食物の汚染を調査し、公衆衛生に寄与することを目的として、飲食物中の放射性核種の定量試験法を記載している。放射線分析の一般論及び2011年に暫定規制値が定められた4核種の分析法を紹介した。また周辺情報として、文部科学省の環境放射能調査や今までの食品中放射能の法規制についても解説した。

Keywords: 飲食物, 放射能, 分析

蜂須賀暁子：飲食物中の放射性物質大気環境学会誌, **46**, A95-A99 (2011)

飲食物中の放射能について、放射線の基本、内部被ばくの安全性の考え方、暫定規制値の考え方、放射線測定の概要について解説した。

Keywords: 食品, 放射能, 規制値, 分析

蜂須賀暁子：放射線に関する基礎情報を知るための有用情報サイト食品衛生雑誌, **53**, J-32 (2012)

福島原発事故に関連して、放射線に関する良質でわか

りやすい情報を発信している機関、ホームページ等を紹介した。

Keywords: 放射線, 測定, ホームページ

中村亮介：培養肥満細胞を用いた新規血清検査法アレルギーの臨床, **31**, 67-70 (2011)

血清中IgEの中には、アレルゲンと結合はするものの高親和性IgE受容体 (FcεRI) の架橋を誘導できず、従って肥満細胞の活性化につながらない性質のものが存在し、しばしば診断を困難にさせている。IgEの架橋の可否に関する情報は、通常の免疫生化学的手法では得ることができない。近年、ヒトのFcεRIを発現させたラットの培養肥満細胞株を用いて抗原特異的な脱顆粒を測定する手法が開発され、一定の成果を上げているが、ヒトの補体による傷害性が無視できず、問題となっていた。本稿では、筆者らが開発した新しい培養細胞を用いたIgE試験法「EXiLE法」について解説する。

Keywords: IgE, 肥満細胞, ルシフェラーゼ

安達玲子, 亀山 浩, 手島玲子：アレルギー物質を含む食品の表示制度と検査法保健の科学, **53**, 777-780 (2011)

食物アレルギー患者数の増加に伴い、アレルギー物質を含む食品に関して表示による情報提供の必要性が高まったため、わが国では2002年4月より本格的な表示制度が開始された。本総説では、アレルギー物質を含む食品の表示制度及び検査法についての現状について解説した。

Keywords: 食物アレルギー, 特定原材料, ELISA法

畝山智香子：放射性物質を含めた食品中発がん物質のリスク評価について農業および園芸, **86**(12), 1163-1164 (2011)

食品中に天然に存在する発がん物質のリスク評価についての簡単な概要を説明した。

Keywords: リスク評価, 発がん物質, 食品

畝山智香子：食品の「基準値」の意味を知ろうファルマシア, **47**(10), 929-933 (2011)

食品中の様々な化学物質について設定されている残留基準値或使用基準などの「基準値」の設定方法や意味について解説した。

Keywords: リスク評価, 化学物質, 食品

畝山智香子：食品中遺伝毒性発がん物質のリスク評価についてソフトドリンク技術資料, **163**(1), 53-62 (2011)

食品中に天然または非意図的に生じる遺伝毒性発がん物質について、これまでどのように評価されてきたのかについて解説した。

Keywords : リスク評価, 遺伝毒性, 食品

畝山智香子 : **食品中化学物質のリスクについて**
食品機械装置, **49**, 54-61 (2012)

残留農薬や食品添加物を含む食品中化学物質のリスクをどのように評価しているのかについての概略を説明した。

Keywords : リスク評価, 化学物質, 食品

畝山智香子 : **トランス脂肪酸を含む油脂の摂取と健康影響について**

食品衛生学雑誌, **53**(1), J27-J29 (2012)

消費者庁で検討されていた栄養成分表示に関する検討会の内容をふまえて, トランス脂肪酸などの油脂の健康影響についての概要を説明した。

Keywords : 脂肪酸, 栄養, 消費者庁

畝山智香子 : **油脂の摂取と健康影響について**

健康食品管理士認定協会会報, **7**(1), 18-23 (2012)

海外における栄養成分表示の概要を説明し, 脂肪酸を含む栄養成分の日本と諸外国での推奨摂取量や表示義務などについて比較検討した。

Keywords : 脂肪酸, 栄養, 塩

畝山智香子 : **食品中発がん物質のリスク評価について**

健康食品管理士認定協会会報, **7**(1), 24-28 (2012)

食品中化学物質のリスク評価のなかで特に問題となる遺伝毒性発がん物質の取り扱いについて, 概要を説明した。

Keywords : 食品, 発がん物質, リスク評価

青木良子, 天沼喜美子, 太田有子, 森川 馨 : **WHIホルモン療法試験ーエストロゲン/プロゲステン併用療法介入中止後の長期追跡調査から得られた乳癌リスクに関するエビデンス**

医学のあゆみ, **240**, 187-194 (2012)

閉経後女性の心疾患リスクと骨折リスク低減を目的としたエストロゲン/プロゲステン併用ホルモン療法について, 米国で実施された最大規模のプラセボ対照二重盲検無作為化長期試験 (WHI試験) の概要について紹介した。この試験は乳癌および心血管系のリスク上昇により介入中止となったが, その後も長期追跡調査が行われた。乳癌発生リスクと乳癌死のリスクに焦点をあて, エビデンスをまとめて解説した。

Keywords : WHI試験, ホルモン療法, 乳癌

登田美桜, 畝山智香子, 森川 馨 : **ドイツで発生した動物用飼料のダイオキシン汚染**

食品衛生研究, **62**(2), 19-24 (2012)

ドイツで発生した動物用飼料のダイオキシン汚染について, 汚染の経緯, 検査結果及びリスク評価について, 概要を説明した。

Keywords : 動物用飼料, ダイオキシン汚染, リスク評価

窪田邦宏, 天沼 宏, 森川 馨 : **米国で長期間にわたり患者が発生したサルモネラ食中毒アウトブレイク**

食品衛生研究, **61**(8), 7-15 (2011)

米国で長期間にわたり患者が発生した, 輸入黒コショウと赤コショウを使用したサラミ製品と殻付き卵による2事例に関して, その経緯について解説した。

Keywords : サルモネラ, コショウ, 殻付き卵

窪田邦宏, 天沼 宏, 森川 馨 : **諸外国 (米国, EU) における食中毒関連病原体の感染患者数の状況について**

食品衛生学雑誌, **52**(6), J355-J360 (2011)

米国およびEU各国における食中毒関連病原体のサーベイランスシステムの概要をそれぞれ紹介し, 感染患者数の発生状況とその変動について解説した。

Keywords : 食中毒関連病原体, FoodNet, TESSy

窪田邦宏, 天沼 宏, 森川 馨 : **ドイツなどで発生した志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) O104: H4感染アウトブレイク**

食品衛生研究, **62**(1), 21-32 (2012)

2011年にドイツ等で4,000人近い患者と46人の死亡者が生じた, 志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) O104: H4感染アウトブレイクの経緯やその対応について解説した。

Keywords : 大腸菌O104: H4, スプラウト, フェヌグリーク種子

森田 健 : **化学物質のGHS分類; 概要と分類例**

(財) 安評センター研究所報, **21**, 96-139 (2011)

国連勧告のGHSに基づく化学物質分類の概要を説明するとともに, 分類実施者による分類結果の妥当性について専門家判断に基づく検証を例示した。

Keywords : GHS分類, データの質, 専門家判断

鹿庭なほ子 : **重症薬疹の危険因子**

臨床免疫・アレルギー科, **56**(5), 551-557 (2011)

重症薬疹の発症と関わりのあるHLAのタイプに関して、近年の内外の論文を簡単にまとめるとともに、重症薬疹の遺伝子マーカーの臨床的応用について紹介した。

併せて、日本人の重症薬疹の危険因子に関する探索研究における医薬安全科学部の取り組みを紹介した。

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, human leukocyte antigen (HLA)

斎藤嘉朗：副作用の予測・低減を目指して

薬剤学, 72, 95-100 (2012)

医薬安全科学部にて遂行している、1) 電子医療情報を用いた副作用の発生頻度や患者背景因子の解析、行政施策の反映等に関する調査、2) 重篤副作用のゲノムバイオマーカー探索、3) メタボローム解析による疾患・薬剤応答性バイオマーカー探索、4) シトクロムP450における遺伝子多型影響の基質医薬品依存性に関する研究等に関し、研究内容を概説した。

Keywords: Pharmacoepidemiology, biomarker, metabolomics

Sai, K. and Saito, Y.: **Ethnic differences in the metabolism, toxicology and efficacy of three anticancer drugs**

Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 7, 967-988 (2011)

Recent pharmacogenetic studies have successfully identified distinct ethnic differences in genetic polymorphisms that are potentially involved in efficacies and toxicities of anticancer drugs. This achievement has led to personalized irinotecan therapy, reflecting ethnic differences in *UGT1A1* genotypes, and possible benefits of genetic testing have also been suggested for gemcitabine and tamoxifen therapy, which still requires further validation. The ultimate goal for patients is a high rate or even perfect prediction of efficacies and toxicities of anticancer drugs in each ethnic population. For this challenge, more clinical studies combined with comprehensive omics approaches are necessary to further advance the field.

Keywords: ethnic difference, genetic polymorphism, pharmacogenomics

Kurose, K., Sugiyama, E., Saito, Y.: **Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: Implications in the clinical trials for novel drug development**

Drug Metab. Pharmacokinet., 27, 9-54 (2012)

Drug lag, recently discussed extensively in Japan, can be divided into two phases: clinical development time and

application review time. The former factor is still an important problem that might be improved by promoting multi-regional clinical trials and considering the results from other similar populations with Japanese, such as Koreans and Chinese. In this review, we compare the allelic or genotype frequencies of 30 relatively common functional alleles mainly between Eastern Asians and Europeans as well as among 3 major populations in Eastern Asian countries, Japan, Korea, and China, in 12 pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD)-related genes; *CYP2C9* (*2 and *3), *CYP2C19* (*2, *3 and *17), 13 *CYP2D6* haplotypes including *4, *5 and *10, *CYP3A5* (*3), *UGT1A1* (*28 and *6), *NAT2* (*5, *6 and *7), *GSTM1* and *GSTT1* null genotypes, *SLCO1B1* 521T>C, *ABCG2* 421C>A, and *HLA-A*31: 01* and *HLA-B*58: 01*. In this review, differences in allele frequencies (AFs) or genotype frequencies (GFs) less than 0.1 (in the cases of highest AF (GF) ≥ 0.1) or less than 0.05 (in the cases of lowest AF (GF) < 0.1) were regarded as similar. Between Eastern Asians and Europeans, AFs (or GFs) are regarded as being different for many alleles such as *CYP2C9* (*2), *CYP2C19* (*2, *3 and *17), *CYP2D6* (*4 and *10), *CYP3A5* (*3), *UGT1A1* (*28 and *6), *NAT2* (*5*7), *GSTT1* null and *ABCG2* 421C>A. Among the 3 Eastern Asian populations, however, only AFs of *CYP2C19**3, *CYP2D6**10, *HLA-A*31: 01* and *HLA-B*58: 01* are regarded as dissimilar. For *CYP2C19**3, the total functional impact on CYP2C19 could be small if the frequencies of the two null alleles *CYP2C19**2 and *3 are combined. Regarding *CYP2D6**10, frequency difference over 0.1 is observed only between Japanese and Chinese (0.147). Although environmental factors should be considered for PK/PD differences, we could propose that among Japan, Korea, and China, genetic differences are very small for the analyzed common PK-related gene polymorphisms. On the other hand, AFs of the two HLA alleles important for cutaneous adverse drug reactions are diverse even among Eastern Asians and thus should be taken into account.

Keywords: genetic polymorphisms, allele frequencies, population differences

佐藤 薫：グリア型グルタミン酸トランスポーター
日本薬理学会誌「キーワード解説」, 138, 127 (2011)

グルタミン酸 (L-Glu) はほ乳類中枢神経系において高次神経機能を担う重要な興奮性神経伝達物質である。しかし一方で、細胞外に高濃度のグルタミン酸が存在すると、興奮毒性によって神経細胞は死に至る。グリア細胞に存在する L-Glu トランスポーターはシナプス終末から放出された L-Glu を速やかに取り込み、正常なシナプ

ス伝達環境を整えている。最近、L-Gluトランスポーターの詳細な構造や機能が明らかとなっており、創薬標的としての可能性、特に炎症との関連が注目されている。

Keywords : グルタミン酸トランスポーター, ALS, 統合失調症

石田誠一：レギュラトリーサイエンスとしての肝細胞研究

Drug Metab. Pharmacokinet. ニュースレター, 17, 19 (2012)

薬理部第三室が取り組んでいる、iPS細胞などから分化誘導された肝細胞の創薬の現場への応用に関して、レギュラトリーサイエンスの観点から紹介した。

Keywords : レギュラトリーサイエンス, 分化誘導肝細胞

Usami, M. and Mitsunaga, K.*: Proteomic analysis and in vitro developmental toxicity tests for mechanism-based safety evaluation of chemicals

Expert. Rev. Proteomics, 8, 153-155 (2011)

Evaluation of: Groebe K, Hayess K, Klemm-Manns M et al. Protein biomarkers for in vitro testing of embryotoxicity. J. Proteome Res. 9(11), 5727-5738 (2010). Mechanism-based safety evaluation and reduction of animal use are important issues in recent developmental toxicology. In vitro developmental toxicity tests with proteomic analysis are the most promising solution to these issues. Groebe et al. systematically applied proteomic analysis to the embryonic stem cell test, a validated in vitro developmental toxicity test, and found protein-expression changes induced by model test chemicals selected from various categories of toxicity. Cluster analysis of all the proteins with expression changes classified the test chemicals into two groups: highly embryotoxic chemicals and non- or weakly embryotoxic chemicals. In addition, some protein biomarker candidates that were known to be involved in normal development were identified. Although further mechanistic investigations are needed, the use of in vitro developmental toxicity tests with proteomic analysis will contribute to mechanism-based safety evaluation with minimal use of animals.

Keywords: proteomics, developmental toxicity, safety evaluation

* 東邦大学

小島 肇：動物実験代替法における国際協調
日本薬理学会誌, 138, 103-107 (2011)

動物実験代替法（以下、代替法と記す）の開発を促すために各国に設立された代替法バリデーションセンターの協調を図るため、2009年に日米欧カナダの参加で、代替試験法協力国際会議（ICATM: International Cooperation on Alternative Test Methods）の覚書が交わされ、代替法の開発に国際協調がより重要視されることになった。さらに、2011年には韓国の追加参加が決まり、新たな覚書が交わされた。このICATMの取り決めに準じた日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）の活動状況及び今後の国際対応についてまとめた。本来なら、ICATMの傘下においてJaCVAMは欧米間での調整役を果たすべきであるが、体制が未熟で層が薄いJaCVAMにはその役割が望まれていない。国際的な位置付けを高めるためにも、日本の技術力を利用して、より多くの画期的な試験法をテストガイドラインに提案していくために、日本人専門家の協力が不可欠であると考えている。

Keywords : 動物実験代替法, ICATM, JaCVAM

小島 肇：第8回国際動物実験代替法会議参加記

COSME TECH JAPAN, 1(5), 29-33 (2011)

平成22年（2011年）8月21日～25日に、カナダ・モントリオールHotel Fairmontにおいて、第8回国際動物実験代替法学会（8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences: WC8）が開催された。

世界52の国から800名程の動物実験の3R（削減、苦痛の軽減、置き換え）に寄与する研究者および動物愛護関係者が参加し、約600の発表（内、ポスター発表：約400）があった。日本からも約35名（同伴者は除く）程の参加があった。6つしかないプレナリーレクチャーにおいて、林真先生（安評センター）が構造活性相関研究の進捗と国際貢献について講演され、日本の面目を保たれた。また、林先生のプレナリーレクチャー後、黒澤努先生（大阪大学：日本動物実験代替法学会会長）が日本を襲った地震や津波の被害状況を報告された。加えて、展示コーナーには、日本動物実験代替法学会のブースがあり、その活動を報告するとともに、東日本大震災の被害状況を伝えていた。

Keywords : 動物実験の3R, 動物実験代替法

Pfuhler, S.*¹, Fellows, M.*², Van Benthem, J.*³, Corvi, R.*⁴, Curren, R.*⁵, Dearfield, K.*⁶, Fowler, P.*⁷, Frötschl, R.*⁸, Elhajouji, A.*⁹, Le Hégarat, L.*¹⁰, Kasamatsu, T.*¹¹, Kojima, H., Ouédraogo, G.*¹², Scott, A.*¹³, Speit, G.*¹⁴: In vitro genotoxicity test approaches with better predictivity: Summary of an IWGT workshop
Mutat. Res., 723, 101-107 (2011)

Improving current in vitro genotoxicity tests is an ongoing task for genetic toxicologists. Further, the question on how to deal with positive in vitro results that are demonstrated to not predict genotoxicity or carcinogenicity potential in rodents or humans is a challenge. These two aspects were addressed at the 5th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) held in Basel, Switzerland, on August 17-19, 2009. The objectives of the working group (WG) were to make recommendations on the use of cell types or lines, if possible, and to provide evaluations of promising new approaches.

Results obtained in rodent cell lines with impaired p53 function (L5178Y, V79, CHL and CHO cells) and human p53-competent cells (peripheral blood lymphocytes, TK6 and HepG2 cells) suggest that a reduction in the percentage of non-relevant positive results for carcinogenicity prediction can be achieved by careful selection of cells used without decreasing the sensitivity of the assays. Therefore, the WG suggested using p53-competent - preferably human - cells in in vitro micronucleus or chromosomal aberration tests. The use of the hepatoma cell line HepaRG for genotoxicity testing was considered promising since these cells possess better phase I and II metabolizing potential compared to cell lines commonly used in this area and may overcome the need for the addition of S9. For dermally applied compounds, the WG agreed that in vitro reconstructed skin models, once validated, will be useful to follow up on positive results from standard in vitro assays as they resemble the properties of human skin (barrier function, metabolism). While the reconstructed skin micronucleus assay has been shown to be further advanced, there was also consensus that the Comet assay should be further evaluated due to its independence from cell proliferation and coverage of a wider spectrum of DNA damage.

Keywords: in vitro genotoxicity testing, predictive capacity, misleading positive results, reduction animal use

*1 Procter and Gamble Co., Miami Valley Innovation Center

*2 AstraZeneca, Safety Assessment

*3 Rapporteur, National Institute for Public Health and the Environment

*4 In vitro Method Unit/ ECVAM, Institute for Health and Consumer Protection, European Commission Joint Research Centre

*5 Institute for In Vitro Sciences, Inc.

*6 U.S. Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service

*7 Covance Laboratories Limited, Otley Road, Harrogate,

HG3 1PY, England

*8 BfArM, Federal Institute for Drugs and Medical Devices

*9 Novartis Institutes for Biomedical Research, Translational Sciences, Preclinical Safety, Genetic Toxicology and Safety Pharmacology

*10 Anses, French Agency for Food, Environmental and occupational health Safety, Toxicology of contaminants unit

*11 Kao Corporation, Global R&D Safety Science

*12 L'Oreal Life Sciences Research

*13 Unilever, Colworth Science Park, Safety and Environmental Assurance Centre

*14 Universität Ulm, Institut für Humangenetik

小島 肇：技術講座 安全性評価試験 (1)，安全性評価について

COSME TECH JAPAN, 1(6), 10-13 (2011)

化粧品の安全性評価の考え方をまとめた。

Keywords：安全性，化粧品

小島 肇：技術講座 安全性評価試験 (2)，安全性評価試験法

COSME TECH JAPAN, 1(7), 18-22 (2011)

化粧品の安全性評価試験法について国際比較を通して論じた。

Keywords：安全性，化粧品，試験法

小島 肇：技術講座 安全性評価試験 (3)，バリデーション

COSME TECH JAPAN, 2(1), 73-77 (2012)

化粧品の安全性試験の中で主流になりつつある動物実験代替法の基礎知識として、バリデーションについて説明した。

Keywords：バリデーション，動物実験代替法，化粧品

小島 肇：技術講座 安全性評価試験 (4)，バリデーションセンター

COSME TECH JAPAN, 2(2), 65-69 (2012)

化粧品の安全性試験の中で主流になりつつある動物実験代替法の基礎知識として、バリデーションセンターの活動について説明した。

Keywords：バリデーション，動物実験代替法，化粧品

小島 肇：技術講座 安全性評価試験 (5)，動物実験代替法を巡る動向2011-12年 -1-

COSME TECH JAPAN, 2(3), 44-49 (2012)

動物実験代替法に関する最近の動向をまとめた。

Keywords：動物実験代替法，化粧品

Honma, M.: **Cytotoxicity measurement in *in vitro* chromosome aberration test and micronucleus test**

Mutat. Res., **724**, 86-87 (2011)

We need to pay attention to actual cell counts at the beginning and end of experiments to assess whether it is a good experiment with appropriate growth in controls and whether it is accepted into a situation where RPD or RICC can appropriately estimate cytotoxicity. It could be important to avoid false-positive as well as false-negative in *in vitro* chromosome aberration test and micronucleus test.

Keywords: cytotoxicity, chromosome aberration test, micronucleus test

Lynch, A.M.^{*1}, Sasaki, J.C.^{*2}, Elespuru, R.^{*3}, Jacobson-Kram, D.^{*3}, Thybaud, V.^{*4}, De Boeck, M.^{*2}, Aardema, M.J.^{*5}, Aubrecht, J.^{*6}, Benz, R.D.^{*3}, Dertinger, S.D.^{*7}, Douglas, G.R.^{*8}, White, P.A.^{*8}, Escobar, P.A.^{*9}, Fornace, A. Jr.^{*10}, Honma, M., Naven, R.T.^{*5}, Rusling, J.F.^{*11}, Schiestl, R.H.^{*12}, Walmsley, R.M.^{*13}, Yamamura, E.^{*14}, Van Benthem, J.^{*15}, Kim, J.H.^{*16}: **New and emerging technologies for genetic toxicity testing**

Environ. Mol. Mutagen., **52**, 205-223 (2011)

The International Life Sciences Institute (ILSI) Health and Environmental Sciences Institute (HESI) Project Committee on the Relevance and Follow-up of Positive Results in In Vitro Genetic Toxicity (IVGT) Testing established an Emerging Technologies and New Strategies Workgroup to review the current State of the Art in genetic toxicology testing. The aim of the workgroup was to identify promising technologies that will improve genotoxicity testing and assessment of *in vivo* hazard and risk, and that have the potential to help meet the objectives of the IVGT. As part of this initiative, HESI convened a workshop in Washington, DC in May 2008 to discuss mature, maturing, and emerging technologies in genetic toxicology. This article collates the abstracts of the New and Emerging Technologies Workshop together with some additional technologies subsequently considered by the workgroup. Each abstract (available in the online version of the article) includes a section addressed specifically to the strengths, weaknesses, opportunities, and threats associated with the respective technology. Importantly, an overview of the technologies and an indication of how their use might be aligned with the objectives of IVGT are presented. In particular, consideration was given with regard to follow-up testing of positive results in the standard IVGT tests (i.e., *Salmonella* Ames test, chromosome aberration assay, and mouse lymphoma assay) to add weight of evidence

and/or provide mechanism of action for improved genetic toxicity risk assessments in humans.

Keywords: *in vitro* genotoxicity, weight of evidence (WOE), mode of action (MOA)

^{*1} GlaxoSmithKline R&D

^{*2} Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development

^{*3} US Food and Drug Administration

^{*4} Sanofi-aventis

^{*5} The Procter & Gamble Co.

^{*6} Pfizer Inc.

^{*7} Litron Laboratories

^{*8} Health Canada

^{*9} Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

^{*10} Georgetown University

^{*11} University of Connecticut

^{*12} UCLA Schools of Medicine and Public Health

^{*13} The University of Manchester

^{*14} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*15} National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

^{*16} ILSI Health and Environmental Sciences Institute

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

PHARMA STAGE, **11**, 1-2 (2011)

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、それら不純物に遺伝毒性が疑われた場合は問題である。一般に遺伝毒性には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による健康影響は否定できず、何らかのリスク評価と管理が必要である。

Keywords：不純物，遺伝毒性，ICH

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

(財)安評センター研究所報, **21**, 1-41 (2011)

2006年、欧州医薬品庁 (EMA) は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを

を受けて2010年から日本、欧州、米国による国際的ガイドライン (ICH-M7 guideline) の策定が開始された。このガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特徴を明らかにし、そのリスクの軽減と管理のための様々な方法を取り入れる予定である。ICHでは、ここで扱う化学物質を「DNA反応性 (変異原性) 不純物」と定義した。これら物質は低用量でもDNAに損傷を与え、突然変異を誘発する可能性がある。また、不純物は微量しか存在せず、実際のエームス試験を実施するために単離、精製するには多大な費用と、労力を要する。この場合、コンピュータトキシコロジーによる構造活性相関 (QSAR) を用いたアプローチによりエームス試験を予測 (判定) することを推奨する。QSARの研究はここ数年急速に発展し、毒性評価にはこれまで探索研究等で用いられてきたが、ガイドライン化はこれが最初である。ICHでは、その手法やデータベースの標準化等が議論される。

Keywords : 不純物, 遺伝毒性, ICH

本間正充 : 安全性に関するトピックの動向 : M7 : 遺伝毒性不純物

医薬品医療機構レギュラトリーサイエンス, 42, 812-815 (2011)

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品 (原薬および製剤) の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、それら不純物に遺伝毒性が疑われた場合はややつかいである。一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による突然変異や染色体異常等の影響は否定できない。従って、ICH-Q3ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。2006年、欧州医薬品庁 (EMA) は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際的ガイドライン (ICH-M7 guideline) の策定が開始された。このガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特徴を明らか

にし、そのリスクの軽減と管理のための様々な方法を取り入れる予定である。

Keywords : 不純物, 遺伝毒性, ICH

村田勝敬^{*1}, 荻田香苗^{*2}, 堀口兵剛^{*1}, 岩田豊人^{*1}, 広瀬明彦 : ベンチマークドース法の臨床的基準をもつ健康影響指標への適用

産業衛生学雑誌, 53, 67-77 (2011)

目的 : 欧州食品安全機関 (EFSA) は「リスク評価におけるベンチマークドース法の利用」を発表し、これまで伝統的に用いられてきた無毒性量の代わりに、ベンチマークドース (BMD) 法が健康指針値や曝露マージンの基準点を決定する選択肢として使用されるべきと勧告した。またBMD法は全ての化学物質、さらには疫学データの量-反応評価にも広く適用可能であると述べている。BMD法が初めて提唱された時、BMD法は低レベルではあるが測定可能な標的臓器影響を引き起こす量 (臨界濃度) を推定する手法として期待されていた。本稿は、上述のBMD法が臨床的基準をもつ健康影響指標に適用可能かどうか検討した。方法 : 臨床的基準のある疫学データを用いて、上のBMD法と古典的BMD法 (Hybrid法) の比較を行った。結果 : EFSAが推奨するBMDの95%信頼下限値はHybrid法のそれよりもかなり低い傾向がある。また、前者の方法は、交絡因子の影響を調整することは難しいが、既報の量-反応データにも容易に適用可能である。一方、Hybrid法で計算される健康影響指標のカットオフ値は臨床的基準とほぼ一致する。結論 : EFSAが推奨するBMD法を用いて得られる有害物質のより低い基準点によって、ヒトへの安全性は大いに保証されよう。しかし、臨床的基準に照らすと疫学データへのBMD法の適用は必ずしも毒性学的意義を反映しているとは言えない。

Keywords: Benchmark dose approach, Epidemiological data, European Food Safety Authority (EFSA)

^{*1} 秋田大学大学院医学系研究科

^{*2} 杏林大学医学部

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, 広瀬明彦 : OECD化学物質対策の動向 (第17報) - 第28回 OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2009年パリ) 化学生物総合管理, 7, 47-54 (2011)

第28回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 28) が2009年4月にフランス・パリで開催され、日本が担当した3物質 (2- (1-メチルエトキシ) エタノール : CAS番号109-59-1, 2- (2'-ヒドロキシ-3'-tert-ブチル-5'-メ

チルフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール(別名ブメトリアゾール):CAS番号3896-11-5, C.I.フルオレセントブライトナー 271: CAS番号41267-43-0)のSIAPについて合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれら3物質の初期評価文書について紹介する。

Keywords: OECD, HPVプログラム, SIDS初期評価会議

*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

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, 広瀬明彦: **OECD化学物質対策の動向(第18報) - 第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2009年ハーグ)** 化学生物総合管理, 7, 86-91 (2011)

第29回OECD高生産量化学物質初期評価会議(SIAM 29)が2009年10月にオランダ・ハーグで開催され, 日本が担当した2物質(4-メトキシベンズアルデヒド: CAS番号123-11-5, 4-(1-メチルエテニル)フェノール: CAS番号4286-23-1)の初期評価結果(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2物質の初期評価文書について紹介する。

Keywords: OECD, HPVプログラム, SIDS初期評価会議

*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30回初期評価会議概要**

化学生物総合管理学会誌, 7, 92-98 (2011)

第30回のOECD高生産量化学物質初期評価会議は, 2010年4月20-22日にフランスのパリで開催予定だったが, 自然災害による航空機欠航等を理由に電話会議で行われた。今回の電話会議では計31物質(初期評価: 26物質; 選択的初期評価: 5物質)について審議され, 30物質の初期リスク評価結果(初期評価: 25物質; 選択的初期評価: 5物質)に合意が得られた。日本は, 政府が原案を作成した4-aminophenol (CAS: 123-30-8) および n-undecane (CAS: 1120-21-4) の計2物質の初期評価文書と triphenylmethyl chloride (CAS: 76-83-5), acenaphthylene, 1,2-dihydro- (CAS: 83-32-9) および anthraquinone, 2-ethyl- (CAS: 84-51-5) の計3物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。本稿では, 第30回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keywords: 経済協力開発機構, 高生産量化学物質, SIDS初期評価会議

*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

- 大野泰雄：“新しい薬学事典”，笠原 忠，木津純子，諏訪俊男編，マイクロドーズ臨床試験，安全性薬理試験，トキシコキネティクス，ICH，(株)朝倉書店，東京 (2012)，pp.331-333，pp.334-335，pp.336-337，pp.338-339
- 奥田晴宏：“薬事法における一変と軽微変更に関する課題”，承認申請書記載事項について－厚生労働科学研究を実施した立場から，(一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編，(株)じほう，東京 (2012)，pp.39-53
- 四方田千佳子：“The DDS -薬学が語るDDSの世界-”，DDSの安全性と有効性，米谷芳枝編，京都廣川書店，東京 (2011)，pp.207-226
- 四方田千佳子：“口腔内崩壊錠ハンドブック”，口腔内崩壊錠の崩壊試験，PLCM (耕薬) 研究会編，(株)じほう，東京 (2012)，pp.26-29
- 四方田千佳子：“日本薬局方技術情報2011”，(株)じほう，東京 (2011)，pp.119-120，pp.227-234 他
- 四方田千佳子：“日本薬局方試験法ガイド”，定性反応，溶出試験法他，(一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編，(株)じほう，東京 (2011)
- 伊豆津健一：“医薬品開発における結晶多形の制御と評価”，凍結乾燥製剤における結晶多形，川上亘作編，(株)シーエムシー出版，東京 (2011)，pp.129-136
- 坂本知昭：“3極申請対応をふまえた不純物の規格設定と不純物プロファイル管理”，3章 不純物管理と理化学的試験 - 不純物試験結果の評価，信頼性確保 - ，サイエンス&テクノロジー，東京 (2011)，pp.17-26
- 小出達夫：“〈三極への対応〉試験検査室管理実践資料集”，試験検査室管理とQトリオ，(株)情報機構，東京 (2011)，pp.295-297
- 新見伸吾：“医薬品の品質管理とウイルス安全性”，第6章 ウイルス除去，不活化2) 抗体医薬品製造におけるプラットフォーム精製工程によるウイルスクリアランス，(株)文光堂，東京 (2011)，pp. 222-236
- 川崎ナナ：“日本薬局方技術情報2011 (JPTI 2011)”，(株)じほう，東京 (2011)，pp.307-311，pp.728-730，pp.731-734
- 川崎ナナ，橋井則貴，石井明子，新見伸吾：“バイオ医薬品CMC申請のための品質評価と申請書作成 実学集”，第1章 申請に必要な品質評価試験項目設定でのポイントの第1節と第2節，(株)技術情報協会，東京 (2011)，pp.3-18，pp19-35
- Hayakawa, T., Ishii-Watabe, A.: “Detection and quantification of antibodies to biopharmaceuticals”, John Wiley & Sons, Inc., New York (2011), pp.57-79
- 山口照英：“次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略”，第1章バイオ医薬品開発初期での品質・安全性確保，森下真莉子監修，(株)シーエムシー出版，東京 (2011)，pp.67-77
- 山口照英：“医薬品の品質管理とウイルス安全性”，第2章2) バイオ医薬品の薬事法改正におけるウイルス安全性確保および関連する国内外の情報，日本医薬品等ウイルス安全性研究会編集，(株)文光堂，東京 (2011)，pp.42-52
- 内田恵理子：“医薬品の品質管理とウイルス安全性”，第2章3) バイオ医薬品・生物製品のウイルス安全性に関する国際動向，日本医薬品等ウイルス安全性研究会編集，(株)文光堂，東京 (2011)，pp.53-63
- 鈴木孝昌：“個別化医療の世界的動向を踏まえた開発・事業戦略”，個別化医療のためのバイオマーカーの探索・バリデーションと活用手法，(株)技術情報協会，東京 (2011)，pp.77-89
- 渡邊敬浩，松田りえ子：“食品分析結果の正しさ - 信頼性保証の実践とその意味 - ”，林純薬工業 (株)，大阪 (2011)
- 穂山 浩：“食品免疫・アレルギー辞典”，(株)朝倉書店，東京 (2011)，pp.169-173
- 小西良子 (分担執筆)：“微生物孢子-制御と対策-”，第4節カビ毒，(株)サイエンスフォーラム，東京 (2011)，pp.155-161
- 小西良子 (分担執筆)：“獣医微生物学 第3版第1刷”，

文永堂出版(株)，東京 (2011)，pp.289-297

小西良子 (分担執筆)：“**食品の腐敗と微生物 初版第1刷**”，(株)幸書房，東京 (2012)，pp.63-72

手島玲子：“**食品免疫・アレルギーの事典**”，II-2.4.10 食品アレルギー，そば，日本食品免疫学会編，(株)朝倉書店，東京 (2011)，pp.183-185

畷山智香子：“**「安全な食べもの」ってなんだろう？**”，日本評論社，東京 (2011)，pp.1-229

窪田邦宏：“**獣疫学 (第2版) —基礎から応用まで—**”，近代出版，東京 (2011)，pp.196-201

簾内桃子：“**最新 動物実験代替法の技法ノウハウ**”，トキシコキネティクス，代謝試験の実験手法，(株)技術情報協会，東京 (2011)，pp.262-270

小島 肇：“**次世代経皮吸収型製剤の開発と応用**”，経皮吸収と安全性，(株)シーエムシー出版，東京 (2011)，pp.157-164

小島 肇：“**最新 動物実験代替法の技法ノウハウ**”，監修および序章，動物実験代替法と動物実験の住み分け，第1章第2節 日本における各種承認申請に必要な安全性試験と代替法の受理の現状，第1章第3節 REACH.GHSなどの各種規制との違い，第2章 皮膚腐食性試験の実験手法，第4章 眼刺激性試験代替法の実験手法，(株)技術情報協会，東京 (2011)，pp.3-9，pp.19-23，pp.24-29，pp.33-43，pp.71-87

本間正充：“**第9章 ほ乳類培養細胞を用いた遺伝毒性試験とその実験手法**”，最新動物実験代替法の技法ノウハウ，小島 肇監修，(株)技術情報協会，東京 (2011)，pp.192-220

行政報告

Scientific Reports to Governmental Agencies

医薬品等一斉取り締まり試験報告；ケトプロフェンを含有する貼付剤：四方田千佳子，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23年4月～平成24年3月），平成24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

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：四方田千佳子，伊豆津健一

後発医薬品品質確保対策事業費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

登録検査機関精度管理等適正化事業；ファモチジン錠を用いた試験検査機関間比較による技能試験：四方田千佳子，香取典子，伊豆津健一，柴田寛子，吉田寛幸

厚生労働省庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成23年10月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品等一斉取り締まり試験報告；ベニジピン塩酸塩，リシノプリル水和物を含有する内用剤の定量試験：阿曾幸男，宮崎玉樹

後発品品質確保対策事業費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

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；日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案の参照スペクトル作成：香取典子，坂本知昭

厚生労働省庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成23年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の規格及び試験方法原案の作成及びその検証に関する研究：川崎ナナ，橋井則貴，石井明子，鈴木琢雄，高久明美

医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

ケイヒを含む漢方処方製剤の分析試験：合田幸広，鎌倉浩之

医療用後発医薬品品質確保対策事業経費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

健康食品及び無承認無許可医薬品買上調査報告（瘦身用健康食品）：合田幸広，鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費健康食品及び無承認無許可医薬品買上調査経費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

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23年12月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について-ムタプロデナフィルの迅速分析法-：合田幸広，最所和宏

医薬品審査等調査研究費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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23年4月～平成24年2月），平成23年10月及び平成24年2月（インド産あへん107検体），平成23年10月（国産あへん8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-分析マニュアル策定について-：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

厚生労働省庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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，緒方潤

医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月）、平成24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23年4月～平成24年3月）、平成24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について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等（平成23年4月～平成23年6月）、平成23年6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について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等（平成23年4月～平成23年10月）、平成23年10月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（大阪府薬務課）に報告

違法ドラッグの分析について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等（平成23年4月～平成23年10月）、平成23年10月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（広島県立総合技術研究所保健環境センター）に報告

違法ドラッグの分析について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等（平成23年4月～平成23年10月）、平成23年10月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（中国四国厚生局麻薬取締部）に報告

違法ドラッグの分析について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等（平成23年4月～平成23年12月）、平成23年12月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（広島県立総合技術研究所保健環境センター）に報告

違法ドラッグの分析について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等（平成23年4月～平成24年2月）、平成24年2月厚生労働省医薬食品

局監視指導・麻薬対策課（中国四国厚生局麻薬取締部）に報告（3件）

平成23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23年4月～平成24年3月）、平成24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23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23年4月～平成24年3月）、平成24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23年度活動機能回復装置審査ワーキンググループ報告書：赤居正美*，松岡厚子，靄島由二，植松美幸

医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月）、平成24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

* 国立障害者リハビリテーションセンター

平成23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

環境省環境保全費（平成23年4月～平成24年3月）、平成24年5月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

平成23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

家庭用品等試験調査費（平成23年4月～平成24年3月）、平成24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23年度室内空気環境汚染化学物質調査：神野透人，香川聡子

室内環境汚染全国実態調査（平成23年4月～平成24年3月）、平成24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23年度一斉監視指導検査報告書 日焼け止め等の紫

外線対策を謳う化粧品及び医薬部外品中の紫外線吸収剤オクトクリレンの分析：五十嵐良明，西村哲治
医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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23年度「化粧品成分の分析法に関する研究」報告書化粧品の鉛の分析に関する基礎的検討：五十嵐良明，西村哲治
医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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，小林憲弘
食品等試験研究費水道安全対策費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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，小林憲弘
食品等試験研究費水道安全対策費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省健康局水道課に報告

未規制物質等検査法設定検討調査：杉本直樹，久保田領志，小林憲弘
食品等試験研究費水道安全対策費（平成23年12月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省健康局水道課に報告

トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の改定試験法のラウンドロビント：河上強志，伊佐間和郎，西村哲治，松岡厚子，中島晴信^{*1}，吉田 仁^{*1}，大嶋智子^{*2}，大野浩之^{*3}，上村 仁^{*4}，塩田寛子^{*5}，菊地洋子^{*5}
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

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*2} 大阪市立環境科学研究所

^{*3} 名古屋市衛生研究所

^{*4} 神奈川県衛生研究所

^{*5} 東京都健康安全研究センター

冷却ジェル製品中のイソチアゾリン系防腐剤の実態調査：河上強志，伊佐間和郎，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7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

繊維製品ならびに家庭用品毛糸中のヘキサクロルエポキシオクタヒドロエンドキソジメタノナフタリン（別名：ディルドリン）分析法の検討：河上強志，伊佐間和郎，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金属製品から溶出する重金属のフォローアップ調査：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23年4月～平成24年3月），平成24年2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

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：LC-MSによる茶に残留する農薬等の成分である物質の一斉試験法開発：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23年4月～平成24年3月），平成24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：食品に残留する農薬等の成分である物質（ピンドン）の試験法開発〔ピンドン試験法（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23年4月～平成24年3月），平成24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：畜水産物に残留する農薬等の成分である物質の新規一斉試験法開発（畜水産物中の農薬等新規一斉試験法開発）：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23年4月～平成24年3月），平成24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：食品に含有されるヒドロコルチゾン調査（魚介類中のヒドロコルチゾン含有量実態調査）：坂井隆敏，坂井英里，齊藤静夏，根本 了，松田りえ子

食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成

24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 生あん中のシアン化合物

：松田りえ子，足立利華，堤 智昭
食品等試験検査費（平成23年4月～平成23年11月），平成23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

乳児用食品等精密検査測定法開発事業

：鍋師裕美，堤智昭，松田りえ子
食品等試験検査費（平成23年5月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品からの放射性物質の摂取量推定に係る試験検査

：鍋師裕美，堤 智昭，渡邊敬浩，松田りえ子，蜂須賀暁子
食品等試験検査費（平成23年12月～平成24年3月），平成24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，渡邊敬浩，片岡洋平
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

トランス脂肪酸表示に係る分析法開発及び性能評価手法並びに性能評価規準値設定に関する検討

：松田りえ子，渡邊敬浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月消費者庁食品表示課に報告

第9版食品添加物公定書の策定に関わる検討

：稲山 浩，佐藤恭子，山崎 壮
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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の指定に向けた調査研究

：建部（佐々木）千絵，古庄紀子，大槻 崇，久保田浩樹，佐藤恭子，稲山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

純度試験法の検討：建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，大槻 崇，佐藤恭子，稲山 浩

食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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：久保田浩樹，河崎裕美，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，大槻 崇，佐藤恭子，稲山 浩

食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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－食品中の鉄クロロフィリンナトリウム並びに，銅クロロフィル及び銅クロロフィリンナトリウムの分析法の改良

：久保田浩樹，大槻 崇，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，稲山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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（アルミニウム）の一日摂取量調査

：佐藤恭子，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻 崇，稲山 浩
食品等試験検査費（平成23年12月～平成24年3月），平成24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

食品及び食品添加物中の臭素酸塩分析法の確立

：久保田浩樹，大槻 崇，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，稲山 浩
食品等試験検査費（平成24年2月～平成24年3月），平成24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－公定書新規収載及び規格改正候補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，稲山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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確保のための研究

：多田敦子，山崎 壮，稲山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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—添加物としての使用が新たに確認された25品目に関する調査：山崎 壮，秋山卓美，多田敦子，伊藤裕才，石附京子，穂山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

ポリスチレンの告示試験法改正に関する検討：六鹿元雄，阿部 裕，穂山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成23年7月），平成23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

合成樹脂製器具・容器包装に係る安全性調査・分析—AS樹脂，ABS樹脂及びPAN製器具・容器包装及びおもちゃからの溶出物の調査：阿部 裕，山口未来，六鹿元雄，穂山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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—AS樹脂，ABS樹脂及びPANの個別規格設定および試験法に関する検討：阿部 裕，山口未来，六鹿元雄，穂山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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—ナイロン製品中のオリゴマーの調査：六鹿元雄，阿部 裕，山口未来，穂山 浩
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

合成樹脂に使用される化学物質の実態調査及びリスト作成：六鹿元雄，阿部 裕，山口未来，穂山 浩
食品等試験検査費（平成23年12月～平成24年3月），平成24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

合成樹脂用添加剤のガスクロマトグラフィー分析における各種微極性カラムの比較検討：六鹿元雄，阿部 裕，山口未来，穂山 浩
食品等試験検査費（平成24年1月～平成24年3月），平成24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

食品中の微生物試験法に係る試験検査：五十君静信，百瀬愛佳，江川智哉，梶田和彌，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23年4月～平成24年3月），平成24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

生食用食肉に係る規格基準設定に係る試験検査：五十君静信，朝倉 宏，百瀬愛佳，岡田由美子，春日文子，山本茂貴
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究：杉山圭一，小西良子
医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

日本薬局方微生物限度試験法等に関する研究「微生物限度試験の迅速化の検討」：宮原美知子，菊池 裕，小西良子
医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

***Sarcocystis fayeri*の試験法確立**：鎌田洋一
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中のカビ毒に係る試験検査（フモニシン類の実態調査，分析法の妥当性確認試験及びアセチル化デオキシニバレノールの分析法の妥当性確認試験）：小西良子，大西貴弘，吉成知也
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中のかび毒に係る試験検査（麦類およびとうもろこし加工品中のアセチル体DONの実態調査と生体内代謝およびオクラトキシンAの遺伝毒性確認試験）：小西良子，大西貴弘，吉成知也，梅村隆志
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中のカビ毒に係る試験検査（トータルアフラトキシンの分析法のコラボラティブスタディ（綿実等））：小西良子，大西貴弘，吉成知也

食品等試験検査費（平成23年4月～平成23年8月），平成24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

輸入食品等モニタリング計画に関する試験検査（*Kudoa septempunctata*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23年11月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中の腸管出血性大腸菌O111の試験法の検討：小西良子，工藤由起子

食品等試験検査費（平成23年11月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中の腸管出血性大腸菌O104の試験法の検討：小西良子，工藤由起子

食品等試験検査費（平成23年11月～平成24年3月），平成24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調査（遺伝子組換えトウモロコシDAS-59132系統）：野口秋雄，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23年4月～平成24年3月），平成24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：中村公亮，近藤一成，野口秋雄，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23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と妥当性確認試験：野口秋雄，中村公亮，近藤一成，手島玲子
支出委任費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月内閣府消費者庁に報告

アシタバ製品中のフロクマリン類の光毒性試験：近藤一成，酒井信夫，野口秋雄，中村公亮，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23年4月～平成24年3月），平成24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

クロレラ製品中フェオフォルバイトの含有量調査：近藤一成，野口秋雄，中村公亮，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23年4月～平成24年3月），平成24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

プロポリス含有食品中に含まれるウルシオール類の実態調査：近藤一成，野口秋雄，中村公亮，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23年4月～平成24年3月），平成24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

即時型食物アレルギーによる健康被害の全国実態調査：手島玲子，安達玲子

食品表示に関する試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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，森川 馨，鎌田洋一，渡辺麻衣子，五十君静信，岡田由美子，朝倉 宏，百瀬愛佳，野田 衛，上間 匡

食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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

輸出国における遺伝子組換え技術を用いた添加物の承認状況等調査の実施について：畝山智香子，登田美桜，森川 馨

食品等試験検査費（平成24年1月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：森田健，森川 馨

医薬品審査等業務庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室に報告

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，飯田有香，黒瀬光一，斎藤嘉朗
遺伝子多型探索調査事業庁費（平成23年4月～平成24年3月），平成24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，花

谷忠昭, 東雄一郎, 長谷川隆一, 斎藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費 (平成23年4月～平成24年3月),
平成24年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

日中韓規制調査対策事業 報告書: 花谷忠昭, 佐井君
江, 前川京子, 斎藤嘉朗
医薬品承認審査等推進費 (平成23年6月～平成24年3月),
平成24年4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 ラットにおける急性経口投与毒性試験 (4,4'-ジヒドロキシビフェニル): 菅野 純, 関田清司, 高橋祐次
医薬品審査等業務庁費 (平成21年4月～平成22年3月),
平成23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

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 ラットにおける急性経皮投与毒性試験 (4,4'-ジヒドロキシビフェニル, 4-クロロ-3-メチルフェノール): 菅野 純, 関田清司, 高橋祐次
医薬品審査等業務庁費 (平成21年4月～平成22年3月),
平成23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

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: ヒト皮膚3次元モデルin vitro腐蝕性試験 (4,4'-ジヒドロキシビフェニル, 4-クロロ-3-メチルフェノール): 菅野 純, 関田清司, 高橋祐次
医薬品審査等業務庁費 (平成21年4月～平成22年3月),
平成23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

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 ラットにおける急性経皮投与毒性試験 (オルト-ジクロロベンゼン): 菅野 純, 大久保佑亮, 高橋祐次
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

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: ヒト皮膚3次元モデルin vitro腐蝕性試験 (オルト-ジクロロベンゼン, 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン): 菅野 純, 大久保佑亮, 高橋祐次
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

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μ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. マスチック, 2. ドクダミ抽出物, 3. 食用赤色102号: 菅野 純, 北嶋 聡, 相崎健一
食品等業務庁費 (平成22年4月～平成23年3月), 平成23年6月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

新規試験法提案書 単回投与毒性試験代替法: 小島 肇
試験研究費 (平成22年4月～平成23年3月), 平成23年6月厚生労働省医薬食品局審査管理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

医薬部外品の安全性評価に用いる新規試験法のバリデーション研究について: 小島 肇
委託研究費 (平成23年4月～平成24年3月), 平成24年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

医薬品の安全性評価に用いるin vitro発熱性物質試験のバリデーション試験について: 小島 肇
委託研究費 (平成23年4月～平成24年3月), 平成24年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

化学物質に係る試験調査等の実施について (コメントアッセイバリデーションで得られた病理標本の評価): 小島 肇
委託研究費 (平成23年4月～平成24年3月), 平成24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

添加物の安全性に関する試験 (ラット90日間反復投与毒性試験) 平成23年度最終報告書 (1. グレープフルーツ種子抽出物, 2. ブドウ果皮抽出物, 3. 鉄クロロフィリンナトリウム, 4. コンドロイチン硫酸ナトリウム): 小川久美子, 梅村隆志, 吉田 緑, 曹 永晩, 石井雄二, 高須伸二, 井上 薫, 高橋美和, 豊田武士
食品等試験検査費 (平成22年4月～平成24年3月), 平成24年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

添加物の安全性に関する試験 (ラット90日間反復投与毒性試験) 平成23年度中間報告書 (1. 高度さらし粉, 2. DL-酒石酸水素カリウム, 3. ビタミンA脂肪酸エステル, 4. クエン酸鉄, 5. Piperonyl butoxide, 6. ポリブ

テン)：小川久美子，梅村隆志，吉田 緑，曹 永晩，石井雄二，高須伸二，井上 薫，高橋美和，豊田武士
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

24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

ラットにおけるドクダミ抽出物の慢性毒性／発がん性併合試験（平成23年度最終報告書）：梅村隆志，木島綾希，石井雄二，高須伸二，小川久美子
食品等試験検査費（平成20年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

マッシュクのラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験（平成23年度最終報告書）：梅村隆志，木島綾希，石井雄二，高須伸二，小川久美子
食品等試験検査費（平成20年4月～平成24年3月），平成24年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

セイヨウワサビ抽出物のF344ラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験（平成22年度最終報告書）：曹 永晩，今井俊夫，高見成昭，広瀬雅雄，西川秋佳
食品等試験検査費（平成19年4月～平成23年3月），平成23年5月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

塩酸セミカルバジドのB6C3F₁マウスにおけるがん原性試験（平成22年度中間報告書）：曹 永晩，水田保子，豊田武士，高見成昭，前田真智子，西川秋佳，小川久美子
食品等試験検査費（平成19年4月～平成23年3月），平成23年5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23年4月～平成24年3月），平成24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23年4月～平成24年3月），平成24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

フタル酸エステル代替物質毒性調査：広瀬明彦，平田睦子，高橋美加，松本真理子
食品等試験検査費（平成23年4月～平成24年3月），平成

Ohno, Y.: **Japanese regulation for food safety and role of National Institute of Health Sciences**

1st Pan Asia Conference on Food & Drug Safety Assessment Policies and Regulations in Different Countries I (2011.4)

大野泰雄: **ICH M3 (R2) ガイドラインへの経緯**
日本毒性学会 (2011.7)

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検証結果**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*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病態生理学教室

中津則之^{*}, 山田 弘^{*}, 漆谷徹郎^{*}, 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38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*} (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

上原健城^{*1-3}, Low, Y.^{*3,4}, 箕輪洋介^{*2}, Sedykh, A.^{*4}, Muratov, E.^{*4}, Fourches, D.^{*4}, Zhu, H.^{*4}, Rusyn, I.^{*3}, Troposha, A.^{*4}, 山田 弘^{*2}, 大野泰雄, 漆谷徹郎^{*2,5}: **定量的構造活性相関及びトキシコゲノミクス手法を用いた薬剤誘発性肝障害の予測モデル**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所

^{*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 (TGP2)

^{*3} ノースカロライナ大学チャペルヒル校公衆衛生学部

^{*4} ノースカロライナ大学チャペルヒル校薬学部

^{*5} 同志社女子大学薬学部

大野泰雄: **レギュラトリーサイエンスと国立衛研**
名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品質保証学分野・医薬品安全性評価学分野発足公開シンポジウム (2011.7)

大野泰雄: **医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期とヒト初回投与について**

国立精神・神経センター (2011.7)

山田 弘^{*1}, 漆谷徹郎^{*1,2}, 大野泰雄: **大規模トキシコゲノミクスデータベースの構築と公開**
トーゴの日シンポジウム2011 (2011.10)

^{*1} (独) 医薬基盤研究所創薬基盤研究部トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

^{*2} 同志社女子大学薬学部病態生理学教室

大野泰雄: **MD試験および探索的INDをめぐる最近の国際的動向**
APDD シンポジウム (2011.12)

大野泰雄: **安全性評価における動物実験とin vitro代替法の利点および問題点, その現状について**
東京都健康安全研究センター技術懇話会 (2011.12)

Ohno, Y.: **Reliability of Data for New Drug Application in Japan - Non-GLP Tests -**

2nd Global Quality Assurance Conference (2011.11)

大野泰雄: **医薬品行政への毒性病理の貢献と今後に期待するもの**
日本毒性病理学会特別講演 (2012.2)

大野泰雄: **薬学における衛生化学教育について**
薬学教育協議会衛生薬学担当教員会議 (衛生化学分野) (2012.3)

天ヶ瀬葉子^{*1}, 森田華奈子^{*1}, 池永真帆^{*1}, 山本有寿^{*1}, 小野 敦, 山田 弘^{*2}, 大野泰雄: **NADEの肝臓癌への関与に関する検討**
第85回日本薬理学会年会 (2012.3)

^{*1} 同志社女子大学薬学部

^{*2} (独) 医薬基盤研究所

水川裕美子^{*1}, 森川裕二^{*1}, 中津則之^{*2}, 小野 敦, 山田弘^{*2}, 大野泰雄, 漆谷徹郎^{*1}: **ラット肝トランスクリプトームデータベースを用いたペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α アゴニストの検出とその検証**
第85回日本薬理学会年会 (2012.3)

^{*1} 同志社女子大学薬学部

^{*2} (独) 医薬基盤研究所

大野泰雄：レギュラトリーサイエンスの普及に向けて、
薬学会出身者が活躍する医療機器産業及び行政でのレギュラトリーサイエンスの実践

日本薬学会第132年会シンポジウム (2012.3)

川西 徹：日本薬局方の第16改正と今後の課題
製剤機械技術研究会特別講演会 (2011.4)

川西 徹：日本薬局方の国際調和とこれから
薬剤学会第26年会シンポジウム (2011.5)

川西 徹：第16改正日本薬局方の改正のポイントと国際
調和

クロマトグラフィー科学会第18回クロマトグラフィーシン
ポジウム (2011.6)

川西 徹：医薬品原薬を巡る環境の変化と規制の方向
第4回日本ジェネリック医薬品学会シンポジウム (2011.
6)

川西 徹：第16改正日本薬局方における製剤総則改正に
ついて

日本薬剤学会第36回製剤セミナー (2011.7)

川西 徹：抗体医薬の体内動態を考える
薬物動態懇話会1月例会 (2012.1)

川西 徹：革新的医薬品の開発環境整備のためのレギュ
ラトリーサイエンスを考える
第85回年会日本薬理学会シンポジウム (2012.3)

四方田千佳子：難溶性薬物を含む製剤の溶出性に関する
話題

日本薬学会関東支部第36回学術講演会 (2011.12)

柴田寛子, 川西 徹, 四方田千佳子：ドキシソルビシン封
入リポソームのin vitro薬物放出におけるpH, 温度, 超
音波の影響

日本薬剤学会第26年会 (2011.5)

柴田寛子, 齋藤はる奈, 川西 徹, 四方田千佳子：シク
ロスポリンマイクロエマルジョン製剤の製剤評価：粒子
径及びラット体内動態の比較

日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 (2011.6)

Shibata, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: Effect of pH,
temperature, and ultrasound on drug-release from doxo-

rubicin-encapsulated liposome

American Association of Pharmaceutical Scientists (2011.10)

柴田寛子, 四方田千佳子, 川西 徹：逆相HPLC-蒸発
光散乱検出器を用いたリポソーム製剤中の脂質成分定量
法の検討

日本薬学会第132年会 (2012.3)

吉田寛幸, 川西 徹, 四方田千佳子：吸入剤の溶出挙動
の評価を目的としたin vitro肺胞表面モデルの作製

日本薬剤学会第26年会 (2011.5)

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

日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会 (2011.6)

Yoshida, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: Establishment of in
vitro model of lung surface membrane for studying disso-
lution profiles of inhaled drug

2011 AAPS Annual Meeting and Exposition (2011.10)

吉田寛幸, 奥田晴宏, 四方田千佳子：吸入ステロイド製
剤の溶出性に与える肺サーファクタントの影響の評価

日本薬学会第132年会 (2012.3)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西 徹：凍結溶液のアニ
リングによる高分子と二糖類の相分離

日本薬剤学会第26年会 (2011.5)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西 徹：タンパク質医薬
品の安定性向上に関する検討：凍結乾燥過程の熱処理の
影響

日本蛋白質科学会第11年会 (2011.6)

八巻琢哉^{*2}, 吉橋泰生^{*1}, 米持悦生^{*1}, 寺田勝英^{*1}, 森山
広思^{*2}, 伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西 徹：凍結乾
燥の最高許容温度評価に向けたFDMと熱測定を活用

低温生物工学会第56年会 (2011.7)

^{*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., Okuda, H., Kawanishi, T.: Impact of
heat treatment (annealing) on the miscibility of disaccha-
rides and proteins in frozen solutions

2011 Colorado Protein Stability Conference (2011.7)

Yonemochi, C.^{*}, Izutsu, K., Terada, K.^{*}: **Optimization for freeze drying formulation using thermal analysis and freeze drying microscopy**

6th International & 8th Japan-China Joint Symposium on Calorimetry and Thermal Analysis Conference (2011.8)

^{*} 東邦大学大学院薬学研究科

伊豆津健一, 四方田千佳子, 奥田晴宏, 川西 徹: **凍結水溶液の溶質混合性を左右する2つの相分離機構: 高分子医薬品の製剤開発に向けた検討**

第1回ソフトマター研究会 (2011.8)

中台枝里子^{*1}, 八巻琢哉^{*2}, 伊豆津健一, 吉橋泰生^{*1}, 米持悦生^{*1}, 寺田勝英^{*1}: **凍結乾燥顕微鏡を用いたアミノ酸系タンパク質安定化剤のコラプス現象評価**

第55回日本薬学会関東支部会 (2011.10)

^{*1} 東邦大学大学院薬学研究科

^{*2} 東邦大学大学院理学研究科

Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Kawanishi, T.: **Phase separation of proteins and disaccharides in heat-treated frozen solutions**

Peptalk: The Protein Science Week 2012 (2012.1)

Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Kawanishi, T.: **Phase Separation of Non-crystalline Concentrated Solutes in Frozen Solutions**

Phase Transition Dynamics in Soft Matter: Bridging Micro-scale and Mesoscale (2012.2)

米持悦生^{*1}, 八巻琢哉^{*2}, 吉橋泰生^{*1}, 寺田勝英^{*1}, 森山広思^{*2}, 伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西 徹: **凍結乾燥工程の制御に向けた多成分製剤の最高許容温度評価**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 東邦大学大学院薬学研究科

^{*2} 東邦大学大学院理学研究科

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏: **ケルダール法によるコムギデンプン中の「総たん白質含量」試験法の検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

阿曾幸男, 宮崎玉樹, 奥田晴宏: **¹³C-固体高分解能NMRによる市販製剤中のジヒドロピリジン系医薬品の存在状態の検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

Aso, Y., Miyazaki, T. and Kawanishi, T.: **Crystallinity of ground lactose hydrate determined by ¹³C-NMR**

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting and Exposition (2011.10)

阿曾幸男, 宮崎玉樹, 川西 徹: **等温マイクロ熱量計による非晶質ニフェジピン粉砕物の物理的安定性の評価**

日本薬剤学会第26年会 (2011.5)

Katori, N., Koide, T., Hiyama, Y., Kawanishi, T., Okuda, H.: **Large sample size test for uniformity of dosage units – applicability of pharmacopeial test criteria for real time release testing**

8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)

坂本知昭, 中山幸治^{*1}, Portieri, A.^{*2}, Arnone, D.^{*2}, Taday, P.^{*2}, 笹倉大督^{*3}, Zeitler, A.^{*4}, 川西 徹, 檜山行雄: **錠剤コーティング工程解析手法としてのテラヘルツ波技術の導入研究**

日本薬剤学会第26年会 (2011.5)

^{*1} (株)東和薬品研究開発本部

^{*2} Tera View Ltd.

^{*3} マルバーンインストルメンツ

^{*4} ケンブリッジ大学

Sakamoto, T., Nakayama, K.^{*1}, Sasakura, D.^{*2}, Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Vibrational spectroscopic analysis of pharmaceuticals and tablet process understanding using near-, mid-, and far-infrared/terahertz spectroscopy**

IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011 (ICAS 2011) (2011.5)

^{*1} Towa Pharmaceuticals

^{*2} Bruker Optics

Sakamoto, T., Nakayama, K.^{*1}, Portieri, A.^{*2}, Arnone, D.^{*2}, Sasakura, D.^{*3}, Taday, P.^{*2}, Zeitler, A.^{*4}, Kawanishi, T., Hiyama, Y.: **Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging**

36th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (2011.10)

^{*1} Towa Pharmaceutical

^{*2} TeraView

^{*3} Malvern

^{*4} University of Cambridge

坂本知昭：医薬品評価科学への近赤外分光法の導入研究
日本分光学会近赤外部会シンポジウム（2012.1）

坂本知昭：医薬品品質評価科学への遠赤外／テラヘルツ
分光法及びイメージング技術の導入と将来への課題
テラヘルツテクノロジーフォーラムビジネスセミナー
2012（2012.1）

坂本知昭：医薬品評価科学へのテラヘルツ波技術の導入
研究
(独)日本学術振興会テラヘルツ波科学技術と産業開拓第
182委員会（2012.2）

坂本知昭：医薬品製造工程管理ツールとしてのSFCへの
期待
第6回SFC研究会（2012.2）

Sakamoto, T., Watanabe, H., Katori, N., Okuda, H.:
**Simultaneous determination of aminoglycosides using high-
performance liquid chromatography equipped with ELSD**
The Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and
Applied spectroscopy（2012.3）

坂本知昭，長門琢也^{*1}，細野哲矢^{*1}，Zeitler, A.^{*2}，香取典
子，奥田晴宏：テラヘルツパルスイメージングによるコ
ーティング欠陥の検出
日本薬学会第132年会（2012.3）

^{*1} (株)パウレック

^{*2} ケンブリッジ大学

坂本知昭，藤巻康人^{*1}，小金井誠司^{*1}，村山広大^{*2}，小宮
山 誠^{*2}，香取典子，檜山行雄，奥田晴宏：高速透過含
量測定と分光分析バリデーションアプローチ
日本薬学会第132年会（2012.3）

^{*1} (独)東京都立産業技術研究センター

^{*2} 横河電機(株)イノベーション本部センシング研究所

坂本知昭，渡邊英俊，香取典子，奥田晴宏：ハイスルー
ットODSカラムを用いたプロプラノロールのワンポ
ットーツーステップ合成工程のリアルタイム解析
日本薬学会第132年会（2012.3）

坂本知昭，渡邊英俊，香取典子，奥田晴宏：HPLC-蒸
発光散乱検出器を用いたアミドグリコシド系抗生物質の
一斉分析
日本薬学会第132年会（2012.3）

笹倉大督^{*}，坂本知昭：粉末吸収製剤キャリア粒子の統
計的粒子イメージング法による多角的評価
日本薬学会第132年会（2012.3）

^{*} マルバーンインスツルメンツ

藤巻康人^{*1}，安田敬史^{*2}，秋山高一郎^{*2}，中尾節男^{*3}，上
田志津代^{*4}，寺山暢之^{*5}，坂本知昭，基 昭夫^{*6}：テラヘ
ルツ波分光測定によるDLC膜特性の評価
日本化学会第92春季年会（2012.3）

^{*1} (独)東京都立産業技術研究センター

^{*2} 浜松ホトニクス(株)

^{*3} (独)産業総合技術研究所

^{*4} (株)不二越

^{*5} 神港精機(株)

^{*6} (株)パナテック

山本佳久^{*1}，深水啓朗^{*2}，中島 恵^{*2}，小出達夫，檜山行
雄，香取典子，鈴木豊史^{*2}，伴野和夫^{*2}：顕微赤外分光
法を利用した液滴分散型ステロイド軟膏における主薬お
よび添加物の分布に関する評価
第21回日本医療薬学会年会（2011.10）

^{*1} 平成帝京大学薬学部

^{*2} 日本大学薬学部

阿南雅仁^{*}，吉橋泰生^{*}，米持悦生^{*}，寺田勝英^{*}，小出達
夫：錠剤中の医薬品の分散状態のイメージングによる溶
解メカニズムの検討
第55回日本薬学会関東支部大会（2011.10）

^{*} 東邦大学薬学部

Koide, T., Sanada, N.^{*}, Tozu, M.^{*}, Katori, N., Kawanishi, T.,
Hiyama, Y.: **Study on Evaluation of solid dosage forms
using TOF-SIMS chemical mapping and NIR chemical
imaging techniques**
2011 AAPS Annual Meeting and Exposition（2011.10）

^{*} アルバック・ファイ(株)

Koide, T., Katori, N., Hiyama, Y., Okuda, H.: **NIR and ATR-IR Chemical Imaging Techniques for Evaluation of Homogeneity and Content Uniformity of Low-Content API Tablets**

8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)

小出達夫, 眞田則明*, 戸津美矢子*, 香取典子, 川西徹, 檜山行雄: **飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた固形製剤におけるステアリン酸マグネシウム分布の解析**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* アルバック・ファイ (株)

山本佳久^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 中島 恵^{*2}, 小出達夫, 檜山行雄, 香取典子, 鈴木豊史^{*2}, 伴野和夫^{*2}: **顕微全反射赤外分光法によるステロイド軟膏製剤のイメージング評価—主薬と添加物の分布について—**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 平成帝京大学薬学部

^{*2} 日本大学薬学部

加藤くみ子, 水端美保, 大島裕希, 兵頭健治*, 石原比呂之*, 菊池 寛*, 川西 徹: **ナノメディシンのサイズ・表面物性評価法の検討**

日本薬剤学会第26年会 (2011.5)

* エーザイ (株)

加藤くみ子, 石倉恵子, 水端美保, 西山伸宏^{*1}, 片岡一則^{*1,2}, 川西 徹: **ドキシソルビシン結合高分子ミセルの細胞内動態に関する評価研究**

第27回日本DDS学会学術集会 (2011.6)

^{*1} 東京大学大学院医学系研究科

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

運 敬太, 加藤くみ子, 奥田晴宏: **リポソーム製剤のP-糖タンパク質 (P-gp) を介した膜透過特性評価**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

Niimi, S.: **Concerns of the Japanese Regulatory Agency regarding Immunogenicity of Monoclonal Antibody in Relation to their Efficacy and Safety**

1st Immunogenicity-Determinants and Correlates Conference

(2011.5)

中澤志織*, 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: **ヒトインスリンアナログの水素/重水素交換反応性と薬物動態の相関性**

第11回日本蛋白質科学会年会 (2011.6)

* 北海道大学大学院生命科学院

後藤洋子^{*1}, 石塚保行^{*2}, 松浦知和^{*3}, 新見伸吾: **ラクトース修飾絹フィブロインスポンジを用いた肝細胞のスフェロイド培養**

第18回肝細胞研究会 (2011.6)

^{*1} (独) 農業生物資源研究所

^{*2} (株) エーシーバイオテクノロジーズ

^{*3} 東京慈恵会医科大学

伊達公恵^{*1}, 川崎ナナ, 橋井則貴, 楽 娜^{*1}, 小川温子^{*1,2}: **膵臓 α -アミラーゼの十二指腸糖タンパク質への糖鎖特異的結合はGlc吸収を調節する**

第30回日本糖質学会年会 (2011.7)

^{*1} お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学

^{*2} お茶の水女子大学大学院糖鎖科学教育研究センター

横山三紀^{*1}, 新野睦子^{*2}, 寺澤和恵^{*1}, 橋井則貴, 蛭田葉子, 川崎ナナ, 脇山素明^{*2}, 白水美香子^{*2}, 横山茂之^{*2,3}, 柳下正樹^{*1}: **リンパ球表面抗原CD38の四量体化を反映したN型糖鎖プロセッシング**

第30回日本糖質学会年会 (2011.7)

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} (独) 理化学研究所生命分子システム

^{*3} 東京大学大学院理学系研究科

野村一也^{*1}, 野村和子^{*1}, 林 康広^{*2}, 村田大輔^{*1}, 出嶋克史^{*1}, 水口惣平^{*1}, 安藤恵子^{*3}, 中臺枝里子^{*3}, 三谷昌平^{*3}, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 中島 紫, 伊東 信^{*4}, 平林義雄^{*5}: **細胞分裂を制御する線虫糖鎖遺伝子の同定**

第30回日本糖質学会年会 (2011.7)

^{*1} 九州大学大学院理学研究院

^{*2} 帝京大学薬学部

^{*3} 東京女子医科大学

^{*4} 九州大学大学院農学研究院

^{*5} (独) 理化学研究所脳科学総合研究センター

日向須美子*, 白石真純*, 日向昌司, 合田幸広, 花輪壽彦*: **麻黄湯と構成生薬の麻黄によるHGF-c-Metシグナルの阻害**

第28回和漢医薬学会学術大会 (2011.8)

* 北里大学東洋医学総合研究所

白石真純*, 日向須美子*, 日向昌司, 花輪壽彦*: **抗癌剤耐性ヒト肝臓癌細胞を用いた漢方薬のMDR-1に対する効果の解析**

第28回和漢医薬学会学術大会 (2011.8)

* 北里大学東洋医学総合研究所

栗林亮佑, 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: **カラムスイッチング法を用いたLC/MSによるバイオ医薬品の糖鎖不均一性解析技術の開発**

レギュラトリーサイエンス学会第1回学術大会シンポジウム (2011.9)

原園 景, 橋井則貴, 栗林亮佑, 川崎ナナ: **質量分析によるエポエチン先行品と後続品のグリコフォームプロファイルの比較**

レギュラトリーサイエンス学会第1回学術大会シンポジウム (2011.9)

橋井則貴, 原園 景, 栗林亮佑, 中澤志織*, 川崎ナナ: **液体クロマトグラフィー／質量分析及び主成分分析による糖鎖プロファイルのデータマイニング法の評価**

第59回質量分析総合討論会 (2011.9)

* 北海道大学大学院生命科学院

多田 稔, 石井明子, 鈴木琢雄, 川崎ナナ: **抗原-抗体複合体形成様式に着目した抗TNF α 抗体医薬品の生物活性評価に関する研究**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

栗林亮佑, 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: **カラムスイッチング法を用いた液体クロマトグラフィー／質量分析による抗体医薬品の糖鎖不均一性解析法の開発**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

中澤志織*, 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: **水素／重水素交換質量分析法によるヒトインスリンアナログ製剤の多量体安定性の解析**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* 北海道大学

秦 敬子*¹, 和田 正*^{1,3}, 橋井則貴, 川崎ナナ, 塩崎一弘*², 山口壹範*³, 高橋耕太*¹, 森谷節子*¹, 細野雅祐*¹, 仁田一雄*¹, 宮城妙子*¹: **形質膜シアリダーゼNEU3の膜トポロジーに関する研究**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

*¹ 東北薬科大学

*² 鹿児島大学水産学部

*³ 宮城県立がんセンター研究所

鈴木琢雄, 石井明子, 多田 稔, 宮崎ちひろ, 加藤くみ子, 山口照英, 川西 徹, 川崎ナナ: **抗体医薬品類のFcRn親和性の違いと生体内分布への影響に関する研究**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

橋井則貴, 黄 笑宇, 栗林亮佑, 川崎ナナ: **糖鎖プロファイルによる間葉系幹細胞の分化初期における細胞の識別**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

豊田淑江, 石井明子, 鈴木琢雄, 多田 稔, 水口裕之*, 川崎ナナ, 山口照英: **血管内皮前駆細胞のin vitro管腔形成におけるoccludinの役割**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* 大阪大学大学院薬学系研究科

原島 瑞*, 日向昌司, 長岡陽子*, 齊藤千恵子*, 布留川みな子*, 関泰一郎*, 川崎ナナ, 新見伸吾: **初代培養ラット幹細胞におけるデキサメサゾン依存的な特異的遺伝子のmRNAレベルの増加のプロテアソーム阻害剤による制御機構の解明**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* 日本大学生物資源科学部

Yusa, K., Yuan, Y.*, Maeda, Y.*, Terasawa, H.*, Harada, S.*: **A combination of polymorphic mutations in V3 loop of HIV-1 gp120 can confer noncompetitive resistance to maraviroc**
International Union Microbiological Societies 2011 congress (2011.9)

* 熊本大学大学院医学薬学研究部

Harazono, A., Hashii, N., Kawasaki, N.: **Comparison of mass spectrometric glycoform profiles of innovator and bio-similar erythropoietin products**

Science & Standards Symposium on Biologics & Biotechnology: Advancing Quality Standards through Analytics and Assays (2011.10)

遊佐敬介：バイオ医薬品のウイルス安全性について
バイオインダストリー協会会議室 (2011.10)

橋井則貴：ヘパリン製剤の品質及び安全性確保を目的とした薬局方一部改正と国際的動向
第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

新見伸吾：生物薬品の免疫原性と安全性
第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

原田恵嘉*, 濱治有希*, 遊佐敬介, 松下修三*, 吉村和久*: **抗HIV剤がEnv多様性に与える影響**
第25回日本エイズ学会 (2011.11)

* 熊本大学エイズ学研究センター

中野雄介*, 前田洋助*, 遊佐敬介, 原田信志*: **抗コレステロール阻害剤によるCCR5のoligomerization増強に関するCCR5領域の解析**
第25回日本エイズ学会 (2011.11)

* 熊本大学大学院

川崎ナナ：バイオ医薬品開発動向と課題
日本薬学会第132年会 (2012.3)

石井明子：抗体医薬品の評価科学
日本薬学会第132年会 (2012.3)

石井明子, 鈴木琢雄, 小林 哲, 西村和子, 多田 稔, 柳原繁弘^{*1}, 西 基宏^{*1}, 佐古好美^{*1}, 塩原靖幸^{*2}, 森啓太郎^{*2}, 川崎ナナ：**表面プラズモン共鳴法を用いた抗体医薬品のFcRn結合親和性と試験法の標準化**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 協和発酵キリン(株)

^{*2} アステラス製薬(株)

多田 稔, 石井明子, 鈴木琢雄, 川崎ナナ：**Fcγ受容体発現細胞を用いた抗体医薬品のADCC活性評価系の開発**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

鈴木琢雄, 石井明子, 多田 稔, 宮崎ちひろ, 加藤くみ子, 川西 徹, 山口照英, 奥田晴宏, 川崎ナナ：**抗体医薬品類のFcRn親和性と生体内分布に関する蛍光イメージング解析**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

栗林亮佑, 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ：**カラムスイッチング法を用いた液体クロマトグラフィー/質量分析法による抗体医薬品の糖鎖不均一性解析：プロセス解析工学 (PAT) への応用**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

中澤志織*, 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ：**水素/重水素交換質量分析法 (HDX/MS) によるインスリンアナログ製剤の多量体安定性の解析**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 北海道大学大学院生命科学院

原園 景, 橋井則貴, 栗林亮佑, 高久明美, 柳原繁弘^{*1}, 西 基宏^{*1}, 岡本寿美子^{*2}, 津田祐理子^{*2}, 中島和幸^{*3}, 森 啓太郎^{*4}, 筑紫周子^{*4}, 佐藤貴之^{*5}, 四方 靖^{*6}, 村上弘次^{*7}, 掛樋一晃^{*8}, 木下充弘^{*8}, 神末和哉^{*8}, 阿部碧^{*9}, 川崎ナナ：**抗体医薬品の糖鎖試験法の検討**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 協和発酵キリン(株)

^{*2} 中外製薬(株)

^{*3} (財)化学及血清療法研究所

^{*4} アステラス製薬(株)

^{*5} 大日本住友製薬(株)

^{*6} エーザイ(株)

^{*7} (株)ベネシス

^{*8} 近畿大学薬学部

^{*9} 住友ベークライト(株)

橋井則貴, 原園 景, 栗林亮佑, 中澤志織*, 川崎ナナ：**液体クロマトグラフィー/質量分析及び主成分分析によるエリスロポエチン製剤先行品及び後続品の糖鎖プロファイル類似性評価**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 北海道大学大学院生命科学院

日向須美子*, 白石真純*, 日向昌司, 合田幸広, 花輪

壽彦* : **c-Met**発現ヒト癌細胞のHGFにより誘導される細胞運動, 細胞分散, 及び細胞増殖に対する麻黄湯の抑制効果

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 北里大学東洋医学総合研究所

白石真純*, 日向須美子*, 日向昌司, 花輪壽彦* : **MDR-1**高発現ヒト肝臓癌細胞Pac-1を用いた漢方薬の薬剤耐性に対する効果の解析

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 北里大学東洋医学総合研究所

Kuribayashi, R., Hashii, N., Harazono, A., Kawasaki, N.: **Assessment of the glycan heterogeneity of monoclonal antibodies by LC/MS with a column-switching system : application for process analytical technology**

8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)

Nakazawa, S.*, Hashii, N., Kawasaki, N.: **Analysis of the oligomeric stability of insulin analogs by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry (HDX/MS)**

8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)

* 北海道大学大学院生命科学院

Hashii, N., Harazono, A., Kuribayashi, R., Nakazawa, S.*, Kawasaki, N.: **Comparison of glycan profiles of innovator and biosimilar erythropoietin products by liquid chromatography/mass spectrometry and principal component analysis**

8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)

* 北海道大学大学院生命科学院

合田幸広 : **天然物の基原と品質**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広 : **電子たばこカートリッジ内容物中のニコチン等の分析法及び吸入蒸気中のニコチンの簡易分析法**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

袴塚高志, 遠藤明仁, 勢ヶ康代, 森田英利*, 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 (10) ブラックコホシュによる腸内細菌遺伝子発現変動のDNAマイクロアレイ解析**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

* 麻布大学獣医学部

Kikura-Hanajiri, R.: **Drug control in Japan — designated substances —**

First international multidisciplinary forum on new drugs (2011.5)

Kikura-Hanajiri, R.: **Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan**

First international multidisciplinary forum on new drugs (2011.5)

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Saisho, K., Goda, Y.: **Rapid extraction methods for methylphenidate and its ethanol transesterification metabolite, ethylphenidate in hair samples by ultrasound-assisted enzymatic hydrolysis**

IUPAC International Congress on Analytical Science 2011 (2011.5)

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の同定 (2)**

日本法中毒学会第30年会 (2011.6)

丸山卓郎 : **生薬の品質評価のための新たな手法の確立**

第28回和漢医薬学会学術大会 (2011.8)

鄭 美和 : **更年期婦人病治療薬としての当帰芍薬散**

第28回和漢医薬学会学術大会 (2011.8)

鄭 美和, 柴原直利*¹, 花輪壽彦*², 中田敬吾*³, 雨谷栄*⁴, 糸数七重*⁴, 伏見 環*⁵, 一般用漢方製剤委員会*⁶, 袴塚高志, 合田幸広 : **一般用漢方製剤「防風通聖散」の使用実態調査 — 漢方処方安全性と有効性に関する研究1—**

第28回和漢医薬学会学術大会 (2011.8)

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所研

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 聖光園細野診療所

*⁴ 日本薬科大学

*5 (社)細菌製剤協会

*6 日本漢方生薬製剤協会

堀井周文*, 小此木 明*, 大窪敏樹*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 葛根湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 第28回和漢医薬学会学術大会 (2011.8)

* クラシエ製薬(株)漢方研究所

合田幸広: 日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会について

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

袴塚高志, 江村尚剛, 坂上祐香, 末弘庸子, 合田幸広: 新規漢方処方の品質規格に関する基礎的検討 (12) マクロファージのサイトカイン生産に影響を及ぼす漢方処方 日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

何 敬愉*¹, 朱 姝*¹, 小松かつ子*¹, 合田幸広, 神谷洋*², 横倉胤夫*³: 参の基原と品質に関する研究 (3) — *Codonopsis*属植物及び党参のITS領域の塩基配列

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*² (株)ウチダ和漢薬

*³ 日本粉末薬品(株)

若菜大悟, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 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 (第2報) 日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

*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

桑田幸恵, 丸山卓郎, 若菜大悟, 鎌倉浩之, 合田幸広: シャタバリ (*Asparagus racemosus*) を原料とするいわゆる健康食品の基原種について

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

河野徳昭*¹, 吉松嘉代*¹, 川原信夫*¹, 丸山卓郎, 合田幸広, 小松かつ子*²: 市場流通生薬の遺伝子情報による安全性・品質確保に関する研究—黄芩について—

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

*¹ (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

*² 富山大学和漢医薬学総合研究所

柳沢朋美*, 山口恭加*, 小暮紀行*, 北島満里子*, 花尻瑠璃, 緒方 潤, 合田幸広, 高山廣光*: ミソハギ科 *Heimia salicifolia*含有新規アルカロイドの探索 日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

* 千葉大学大学院薬学研究科

鄭 美和, 柴原直利*¹, 花輪壽彦*², 中田敬吾*³, 雨谷栄*⁴, 糸数七重*⁴, 伏見 環*⁵, 一般用漢方製剤委員会*⁶, 袴塚高志, 合田幸広: 一般用漢方製剤「防風通聖散」の使用実態調査 —漢方処方の安全性と有効性に関する研究2—

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所研

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 聖光園細野診療所

*⁴ 日本薬科大学

*⁵ (社)細菌製剤協会

*⁶ 日本漢方生薬製剤協会

中田麻美*, 金田利夫*, 平澤祐介*, 森田博史*, 川崎洋子, 合田幸広: アカネ科 *Rubia tinctorum* に含有する抗炎症性成分 mollugin に関する研究

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

* 星薬科大学

松屋 亮*¹, 平澤祐介*¹, 森田博史*¹, Khozirah, S.*², Nordin, HL.*², 内山奈穂子, 合田幸広: ヒカゲノカズラ科 *Huperzia goebelii* より単離した新規アルカロイドの構造

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

*¹ 星薬科大学

*² プトラマレーシア大学

天倉吉章*¹, 武田理沙*¹, 好村守生*¹, 吉田隆志*¹, 淵野裕之*², 川原信夫*², 合田幸広: 薬用植物総合データベース構築のための基盤整備に関する研究 —ソウジュツについて—

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

*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

谷口さゆり*, 平島晴生*, 稲垣真輔*, 関 俊哲*, 轟木
堅一郎*, 豊岡利正*, 花尻瑠理, 合田幸広: **フェネチル
アミン系乱用薬物の光学異性体分離分析**

日本分析化学会第60年会 (2011.9)

* 静岡県立大学薬学部

Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Shoda, T., Fukuhara, K.,
Okuda, H., Goda, Y.: **Determination of a synthetic canna-
binoid, JWH-018, and its metabolites in rat urine and hair
samples using UPLC-MS/MS**

The 2011 Joint SOFT-TIAFT International Conference
(2011.9)

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Goda, Y.:
**Identification of newly distributed designer drugs, syn-
thetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan**

The 2011 Joint SOFT-TIAFT International Conference
(2011.9)

合田幸広: **食薬区分について**

日本薬学会第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Matsumoto, N.*, Huang,
Z.L.*, Goda, Y., Urade, Y.*: **Effects of synthetic cannabinoids,
cannabicyclohexanol and JWH-018, on electroencephalo-
gram power spectra and locomotor activity in rats**

WorldSleep 2011 (2011.10)

* (公財)大阪バイオサイエンス研究所

合田幸広: **生薬・漢方薬分野の最近の話題**

日本生薬学会関西支部平成23年度秋期講演会 (2011.11)

内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広:
**違法ドラッグ買い上げ製品の流通実態調査—合成カンナ
ビノイドを中心に—**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: **平成22年度無
承認無許可医薬品の買い上げ調査について—強壮用健康
食品—**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

小金澤 望*, 鎌倉浩之, 最所和宏, 合田幸広, 武口 裕*,
水嶋好清*, 三觜 雄*: **平成22年度無承認無許可医薬品
の買い上げ調査結果について—札幌市における検出事例**

—

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

* 札幌市衛生研究所

熊坂謙一*, 渡邊裕子*, 羽田千香子*, 宮澤真紀*, 小
島 尚*, 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広:

最近の違法ドラッグの検査状況について

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

*¹ 神奈川県衛生研究所

*² 帝京科学大学生命環境学部

花尻 (木倉) 瑠理: **違法ドラッグを取り巻く国内外にお
ける現状と規制について**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

鎌倉浩之, 合田幸広: **生薬中のヒ素, 水銀, 鉛及びカド
ミウムについて (第4報)**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

堀井周文*, 小此木 明*, 大窪敏樹*, 鎌倉浩之, 合田幸
広: **エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* クラシエ製薬(株)漢方研究所

若菜大悟, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 山本 豊*, 合田幸
広: **¹H-NMRスペクトルを用いた甘草のメタボローム解
析**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* (株) 栃本天海堂

山路誠一*, 金井哲朗*, 坂本啓輔*, 木村孟淳*, 若菜
大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司*, 飯
田 修*: **Sida属植物を含むアオイ科植物の組織形態学
的研究 (2)**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 日本薬科大学

*² (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

平倉一弘*, 神本敏弘*, 余村かおり*, 菊地祐一*, 勝
原孝雄*, 西村浩昭*, 森下勇夫*, 碓井公利*, 牧野文
昌*, 橋本和則*, 若菜大悟, 川原信夫*, 合田幸広, 木
内文之*: **TLCによる炙甘草と甘草の化学的識別**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*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 慶応大学薬学部

糸田幸恵, 丸山卓郎, 蔡 少青*, 合田幸広: **DNA情報
を利用したアキョウの基原動物種鑑別法の検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 北京大学医学部

天倉吉章*¹, 瀧野裕之*², 山上沙織*¹, 好村守生*¹, 吉田
隆志*¹, 合田幸広, 川原信夫*²: **HPTLCによる国内流通
生薬の成分比較**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*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

星野達郎*, 河原悠喜*, 山崎正人*, 成川佑次*, 木内文
之*, 舘島由二, 合田幸広: **ゴシツの新規硫酸化サポニ
ン成分**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 慶応大学薬学部

瀧野裕之*¹, 大根谷章浩*¹, 川原信夫*¹, 赤木謙一*², 寺
林 進*³, 合田幸広, 高橋 豊*⁴: **薬用植物総合情報デ
ータベース構築のための基盤整備に関する研究—オウゴ
ン, サンシシ, オウレン市場流通品の成分比較について**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

*² (独) 医薬基盤研究所共用機器実験室

*³ 横浜薬科大学

*⁴ エムエス・ソリューションズ (株)

安食菜穂子*^{1,2}, 伏見裕利*³, 伏見直子*^{2,4}, 池崎秀和*¹,
御影雅幸*², 川原信夫*⁵, 合田幸広: **生薬「滑石」の基
原について: X線粉末回折及び味認識用脂質膜センサに
よる識別**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*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 (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

河野徳昭*¹, 丸山卓郎, 合田幸広, 小松かつ子*², 吉松
嘉代*¹, 川原信夫*¹: **漢方薬に使用される薬用植物の遺
伝子鑑別に関する研究-黄連について-**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

*² 富山大学和漢医薬学総合研究所

内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広:
**2011年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規
流通デザイナードラッグ成分の同定**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広:
**GC-MS及びLC-MSを用いた合成カンナビノイドの各種
異性体の識別**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

内山奈穂子, 大久保 敬*, 花尻 (木倉) 瑠理, 福原
潔, 福住俊一*, 合田幸広: **N-OH-MDMAのアルカリ溶
液中における分解反応機構について**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 大阪大学大学院工学研究科

緒方 潤, 阿久津 守*, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広:
大麻における26S-18SnrDNA IGS領域による系統解析

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 厚生労働省関東信越厚生局麻薬取締部

袴塚高志, 中村高敏, 合田幸広, 羽田紀康*, 竹田忠
紘*, 木内文之*: **漢方製剤の品質評価に関する基礎的検
討 (4) 第16改正日本薬局方に記載された漢方処方エ
キス収量**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 慶應義塾大学薬学部

小木美恵子*, 西脇基晃*, 桜井貴裕*, 内田恵理子, 會澤
康治*, 得永嘉昭*: **新規遺伝子導入法としてのレーザ誘
起応力波の開発**

第56回音波と物性討論会 (2011.7)

* 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RNAの核酸増幅検査 (NAT) 用参照パネルの作製**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

^{*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

古田美玲, 内田恵理子, 中西真人*, 西村 健*, 大高真奈美*, 山口照英: **gp91phox搭載持続発現型センダイウイルスベクターによるX-CGDモデルマウス細胞の機能回復**

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

* (独)産業技術総合研究所

Kuramochi, T., Satoh, M.^{*1}, Atsuki, H., Yasuda, S., Hayakawa, T.^{*2}, Suzuki, K., Sato, Y.: **Modes of action of genes facilitating ischemia-induced VEGF secretion in human mesenchymal stem cells**

第85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

Hayakawa, T.^{*1}, Aoi, T.^{*2}, Umezawa, A.^{*3}, Ozawa, K.^{*4}, Sato, Y., Sawa, Y.^{*5}, Matsuyama, A.^{*6}, Yamanaka, S.^{*2}, Yamato, M.^{*7}: **Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human stem cells**

World Conference on Regenerative Medicine (2011.11)

^{*1} 近畿大学薬学総合研究所

^{*2} 京都大学iPS細胞研究所

^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Hayakawa, T.^{*1}, Aoi, T.^{*2}, Umezawa, A.^{*3}, Ozawa, K.^{*4}, Sato, Y., Sawa, Y.^{*5}, Matsuyama, A.^{*6}, Yamanaka, S.^{*2}, Yamato, M.^{*7}: **Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human somatic stem cells**

World Stem Cell Summit 2011 (2011.11)

^{*1} 近畿大学薬学総合研究所

^{*2} 京都大学iPS細胞研究所

^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Hayakawa, T.^{*1}, Aoi, T.^{*2}, Umezawa, A.^{*3}, Ozawa, K.^{*4}, Sato, Y., Sawa, Y.^{*5}, Matsuyama, A.^{*6}, Yamanaka, S.^{*2}, Yamato, M.^{*7}: **Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human pluripotent stem cells**

World Stem Cell Summit 2011 (2011.11)

^{*1} 近畿大学薬学総合研究所

^{*2} 京都大学iPS細胞研究所

^{*3} (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

^{*4} 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

^{*5} 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

^{*6} (財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Sato, Y., Atsuki, H., Satoh, M.^{*1}, Tanabe, S., Yamaguchi, T., Hayakawa, T.^{*2}, Suzuki, K.: **Genes associated with ischemia-induced VEGF secretion of human bone marrow mesenchymal stem cells**

International Society for Stem Cell Research 9 th Annual Meeting (2011.6)

^{*1} 東邦大学薬学部

^{*2} 近畿大学薬学総合研究所

Yasuda, S., Hasegawa, T., Hosono, T., Satoh, M.^{*}, Yamaguchi, T., Suzuki, K. and Sato, Y.: **Identification of genes that regulate cardiomyogenesis in mouse pluripotent embry-**

onic cells

International Society for Stem Cell Research 9 th Annual Meeting (2011.6)

* 東邦大学薬学部

佐藤陽治：**核酸医薬品の品質・安全性の確保**
第3回日本RNAi研究会 (2011.8)

佐藤陽治：**ヒトiPS (様) 細胞を加工して製造される分化細胞の品質**
第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2011.9)

Sato, Y.: **Update on the Regulation and Development of Cell/Tissue-Based Products in Japan**
2011 International Convention of the Pharmaceutical Society of Korea (2011.11)

佐藤陽治：**細胞治療・再生医療の規制の国際比較**
第12回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2012.2)

鈴木孝昌：**植物由来発癌物質“アリストロキア酸”の強力な変異原性とオミックスアプローチによるバイオマーカー探索**
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

鈴木孝昌, 押澤 正, 宮澤明史*, 佐藤陽治, 降旗千恵, 鈴木和博：**次世代シークエンサーを用いた間葉系幹細胞における突然変異検出とゲノム安定性の検討**
日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* 星薬科大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌：**Genetic instability of human mesenchymal stem cells**
インド環境変異原学会 (変異原と環境ストレスに対するヒトの健康の分子基盤に関する国際シンポジウム) (2012.1)

鈴木孝昌：**Biomarker discovery by the shotgun proteome analysis on the urine from arsenic exposed residents in west Bengal**
International Conference on Frontiers in Biological Researches (2012.1)

鈴木孝昌, ラマダン・アリ*, 小原有弘, 本間正充, 林真, 菊池 裕：**バルカン腎症の原因物質と考えられるオ**

クラトキシニンAおよびアリストロキア酸のマウスに対する遺伝子傷害性の比較
日本マイコトキシン学会第70回学術講演会 (2012.1)

* Ain-Sham University

田邊思帆里, 伊藤雅方*, 中瀬古寛子*, 佐藤陽治, 杉山篤*, 赤羽悟美*：**Stard10/PCTP-Lノックアウトマウスを用いた機能解析**
日本ケミカルバイオロジー学会第6回年会 (2011.5)

* 東邦大学医学部

田邊思帆里, 佐々木博己^{*1}, 青柳一彦^{*1}, 横崎 宏^{*2}, 鈴木孝昌：**マイクロアレイによる幹細胞及びがん細胞の発現遺伝子解析**
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*1} (独) 国立がん研究センター研究所

^{*2} 神戸大学大学院医学研究科

東 隆^{*1}, 許 家群^{*2}, 植松美幸, 坂本 怜^{*2}, 市橋琢弥^{*2}, 梅津光生^{*2}, 中村亮一^{*3}, 鈴木孝司^{*4}, 村垣善浩^{*4}, 伊関 洋^{*4}, 山崎健二^{*1}：**ステントグラフト挿入術を支援する自動血管輪郭表示システムの有用性**
第39回日本血管外科学会 (2011.4)

^{*1} 東京女子医科大学心臓血管外科

^{*2} 早稲田大学理工学術院

^{*3} 千葉大学大学院工学研究科人工システム科学専攻

^{*4} 東京女子医科大学先端生命医科学研究科先端工学外科学分野

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}：**大血管ステントグラフト留置のための血管位置同定システム**
日本生体医工学会大会 (2011.4)

^{*1} 早稲田大学大学院先進理工学研究科生命理工学専攻

^{*2} 早稲田大学大学院創造理工学研究科総合機械工学専攻

^{*3} 早稲田大学創造理工学部総合機械工学科

^{*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人工システム科学専攻

^{*7} 東京女子医科大学先端生命医科学研究科先端工学外科学分野

Matsuoka, A., Kodama, Y., Yoshida, M., Isama, K., Inoue, K., Kawakami, T., Nishikawa, A.: **In Vitro and Vivo Toxicity Studies of Nanomaterials Used in Household Products**
ICAMT 2011 (2011.6)

矢野一男^{*1}, 上野紘機^{*2}, 上崎勇一^{*3}, 古田光子^{*4}, 山本芳子^{*5}, 中村晃忠^{*6}, 土屋利江, 松岡厚子: **新しく発行された医療機器臨床試験の国際規格 (ISO 14155 : 2011) とISO/TC 194/WG 4活動報告**
第1回レギュラトリーサイエンス学会 (2011.9)

^{*1} 旭化成メディカル(株)

^{*2} 東レ(株)

^{*3} 元(株) カネカ

^{*4} 厚生労働省医薬食品局審査管理課

^{*5} 元スリーエムヘルスケア(株)

^{*6} 元国立医薬品食品衛生研究所療品部部長

Matsuoka, A., Kodama, Y., Yoshida, M., Isama, K., Inoue, K., Kawakami, T., Nishikawa, A.: **Toxicological Studies of Nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide**
24th European Conference on Biomaterials (2011.9)

松岡厚子: **医療機器の生物学的安全性試験法 (平成15年発出) の見直しについて**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

靄島由二, 長谷川千恵, 柚場俊康^{*1}, 田上昭人^{*2}, 松岡厚子: **赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

^{*1} 川澄化学(株)

^{*2} (独)国立成育医療研究センター

靄島由二, 長谷川千恵, 田中 賢^{*1}, 長部真博^{*2}, 上野良之^{*2}, 棚橋一裕^{*2}, 松岡厚子: **高分子材料表面への蛋白質吸着挙動と血液適合性の相関性評価に関する研究**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

^{*1} 山形大学

^{*2} 東レ(株)

宮島敦子, 加藤玲子, 酒井恵子, 松岡厚子: **チタン系金属, 合成高分子等の医用材料上で培養したCHL細胞の細胞毒性および遺伝毒性**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

加藤玲子, 靄島由二, 長谷川千恵, 松岡厚子: **異なる表面処理を施したチタンプレート上で培養したヒト間葉系幹細胞のタンパク質発現解析**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

迫田秀行, 松岡厚子: **ガンマ線架橋超高分子量ポリエチレンの酸化劣化に対する熱処理の影響**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

澤田留美, 松岡厚子: **チタンディスク上で培養したヒト間葉系幹細胞の遺伝子発現に関する網羅的解析**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

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 (4): 初期細胞接着と細胞間連絡機能変化に関する検討**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

植松美幸, 中野達也, 瀬川勝智, 靄島由二, 中岡竜介, 松岡厚子: **分子動力学的シミュレーションを用いた医用高分子材料表面の水和状態の可視化**
第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

酒井恵子, 宮島敦子, 加藤玲子, 岡田恵里, 尾崎正康^{*}, 松岡厚子: **ナノ材料の安全性評価におけるA549細胞とCHL細胞の感受性の比較**
日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

^{*} キヤノン(株)

迫田秀行, 松岡厚子: **デラミネーションの再現と内部クラック観察**
第38回日本臨床バイオメカニクス学会 (2011.11)

迫田秀行, 京本政之^{*}, 井上祐貴^{*}, 石原一彦^{*}, 松岡厚子: **人工関節摺動面用材料の形状変化による摩耗量評価の可能性の検討**
第38回日本臨床バイオメカニクス学会 (2011.11)

^{*} 東京大学大学院工学研究科

植松美幸, 坂本 怜^{*1}, 市橋琢弥^{*1}, 梅津光生^{*2}, 松岡厚子, 青見茂之^{*3}, 飯村 浩^{*4}, 中村亮一^{*5}, 鈴木孝司^{*6}, 村垣善浩^{*6}, 伊関 洋^{*6}: **大血管手術用TAAANavigatorの構築と臨床に向けた評価**
日本コンピュータ外科学会 (2011.11)

*¹ 早稲田大学大学院創造理工学研究科

*² 早稲田大学理工学術院

*³ 東京女子医科大学心臓血管外科

*⁴ 東京女子医科大学病院画像診断部

*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先端工学外科学分野

河野 健: **TRIM5遺伝子型とHIV-1感染サルモデルの開発**

第25回日本エイズ学会学術集会・総会 (2011.12)

市橋琢弥*¹, 許 家群*², 坂本 怜*¹, 梅津光生*³, 植松美幸, 松岡厚子, 東 隆*⁴, 山崎健二*⁴, 鈴木孝司*⁵, 村垣善浩*⁵, 伊関 洋*⁵: **術野・術中画像の統合的利用によるステントグラフト留置支援システムの開発**

第24回バイオエンジニアリング講演会 (2012.1)

*¹ 早稲田大学大学院創造理工学研究科総合機械工学専攻

*² 早稲田大学大学院先進理工学研究科生命理工学専攻

*³ 早稲田大学理工学術院

*⁴ 東京女子医科大学心臓血管外科

*⁵ 東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科学分野

迫田秀行, 松岡厚子: **人工関節用超高分子量ポリエチレンのデラミネーション破壊特性評価**

第42回日本人工関節学会 (2012.2)

此枝央人*¹, 植松美幸, 上内洋輝*², 佐藤生馬*³, 正宗賢*², 櫻井裕之*¹: **穿通枝皮弁 (DIEP flap) 挙上時の血管走行可視化の試み**

第17回日本形成外科手術手技学会 (2012.2)

*¹ 東京女子医科大学形成外科

*² 東京大学大学院情報理工学系研究科

*³ 千葉大学大学院工学研究科

Miyajima, A., Kato, R., Sakai, K., Okada, E., Matsuoka, A.: **Cytotoxicity studies in A549 cells cultured on 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymers**

The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

Sawada, R., Haishima, Y., Isama, K., Matsuoka, A.: **Effect of surface-modified titanium by chemical treatment on the gene expression profile in osteogenic differentiation of**

human mesenchymal stem cells

The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

Kato, R., Haishima, Y., Hasegawa, C., Matsuoka, A.: **Comparison of protein expression profiles in human mesenchymal stem cells cultured on surface-modified titanium with chemical treatments**

The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

齋島由二, 河上強志, 伊佐間和郎, 福井千恵, 柚場俊康*¹, 田上昭人*², 松岡厚子: **PVC製血液バッグの安全性及び有効性の再評価に関する研究**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 川澄化学(株)

*² (独)国立成育医療研究センター

宮島敦子, 酒井恵子, 河上強志, 加藤玲子, 松岡厚子, 尾崎正康*, 宇佐見 誠, 伊佐間和郎: **A549細胞を用いたナノマテリアルのin vitro生体影響評価系の検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* キヤノン(株)

杉本直樹, 久保田領志, 田原麻衣子, 小林憲弘, 清水久美子, 西村哲治: **LC/MSによるハロ酢酸の直接分析法の検討**

第62回全国水道研究発表会 (2011.5)

Jinno, H., Ohkawara, S.*¹, Furukawa, Y., Nishimura, T., Tanaka-Kagawa, T.: **Activation of nociceptive transient receptor potential channels by phosphate ester flame retardants/plasticizers**

Indoor Air 2011 (2011.6)

* Musashino University

Jinno, H., Furukawa, Y., Nishimura, T., Tanaka-Kagawa, T.: **Screening of semi-volatile organic compounds (SVOCs) emission from household products by micro-chamber/thermal extractor method**

Indoor Air 2011 (2011.6)

Tanaka-Kagawa, T., Ohkawara, S.*¹, Furukawa, Y., Nishimura, T., Jinno, H.: **Activation of nociceptive transient**

receptor potential channels by texanol and TXIB

Indoor Air 2011 (2011.6)

* Musashino University

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Kobayashi, N., Obama, T., Sugimoto, N., Suzuki, T.*: **Attempt to health risk assessment of pharmaceuticals in drinking water**

PharmSciFair 2011 (2011.6)

* 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: **アクリル酸エステル類及びメタクリル酸エステル類によるヒト侵害刺激受容体TRPA1及びTRPV1の活性化**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

* 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: **重金属類によるヒト侵害刺激受容体TRPA1及びTRPV1の活性化**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

* 武蔵野大学薬学部

五十嵐良明, 内野 正, 西村哲治: **酸化チタンナノ粒子の皮膚感作性反応に及ぼす影響**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

坂本義光*, 小縣昭夫*, 前野智和*, 西村哲治, 広瀬明彦, 大山謙一*, 中江 大*: **腹腔内投与によるラット中皮腫の誘発性に対して多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の性状が及ぼす影響**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

* 東京都健康安全研究センター

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: **家庭用品に用いられるナノ粒子の安全性評価**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

小林憲弘, 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: **新たに水道水質管理目標設定項目の検**

討対象となる農薬類のGC/MS一斉分析法の検討

第20回環境化学討論会 (2011.7)

宮脇 崇^{*1}, 唐木千明^{*2}, 大窪かおり^{*3}, 高橋浩司^{*1}, 杉本直樹, 門上希和夫^{*2}: **LC/TOF-MSによる全自動同定・定量データベースシステムの開発 - 基礎的検討 (3) -**

第20回環境化学討論会 (2011.7)

*¹ 福岡県保健環境研究所*² 北九州市立大学国際環境工学部*³ 佐賀県衛生薬業センター

唐木千明^{*1}, 岩村幸美^{*2}, 宮脇 崇^{*3}, 大窪かおり^{*4}, 杉本直樹, 門上希和夫^{*1}: **LC-TOF-MS用全自動同定・定量データベースシステムの開発**

第20回環境化学討論会 (2011.7)

*¹ 北九州市立大学国際環境工学部*² 北九州市環境科学研究所*³ 福岡県保健環境研究所*⁴ 佐賀県衛生薬業センター

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20回環境化学討論会 (2011.7)

* 熊本大学大学院

飛石和大^{*1}, 田中義人^{*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: **LC/MS/MSを用いたマイクロキスチン測定法の改良**

第20回環境化学討論会 (2011.7)

*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

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-標識マイクロキスチン類の調製とLC/MS分析への応用**

第20回環境化学討論会 (2011.7)

*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

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 西村哲治: **家庭用品および乾燥剤中に含有されるフマル酸ジメチルおよび関連化合物の分析**

第20回環境化学討論会 (2011.7)

Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Tahara, M., Obama, T., Sano, T.^{*}, Takagi, H.^{*}, Nishikawa, M.^{*}, Sugimoto, N.: **Evaluation of cytotoxicity of microcyatin-LR and its variants in rat primary hepatocytes**

Micropol & Ecohazard 2011 (2011.7)

* National Institute of Environmental Studies

高橋淳子^{*1}, 竹熊美貴子^{*2}, 香川(田中)聡子, 古川容子, 泉山信司^{*3}, 倉文 明^{*3}, 神野透人: **レジオネラ属菌対策における消毒副生成物に関する暴露評価**

日本防菌防黴学会第38回年次大会 (2011.8)

*¹ 桐生大学

*² 埼玉県衛生研究所

*³ 国立感染研究所

Uchino, T., Takezawa, T.^{*}, Ikarashi, Y., Nishimura, T.: **Development of for skin sensitization test using a three-dimensional human skin model consisting of dendritic cells, keratinocytes and fibroblasts on collagen vitrigel membrane for applying to cosmetic products**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

* National Institute of Agrobiological Sciences

Nishimura, T., Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Obama, T., Hirose, A., Sugimoto, N.: **Bio-distribution of C₆₀ fullerene injected into the rat tail vein**

5th International Symposium on Nanotechnology (2011.8)

Nishimura, T., Shimizu, K., Kubota, R., Kobayashi, N., Tahara, M., Obama, T., Hirose, A., Sugimoto, N.: **Generation and toxicities of halogenated benzo[a]pyrene**

The 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2011.8)

Kawakami, T., Isama, K., Jinno, H., Matsuoka, A., Nishimura, T.: **Transfer of phthalic acid diesters from model PVC**

sheet to skin surface

The 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2011.8)

Kubota, R., Tahara, M., Shimizu, K., Kobayashi, N., Sugimoto, N., Hirose, A., Nishimura, T.: **Time-dependent biodistribution of C₆₀ in rat after tail-vein administration**

47th Congress of the European Societies of Toxicology (2011.8)

中森俊輔^{*}, 佐藤千明^{*}, 池田 香^{*}, 千葉弘太郎^{*}, 小林義典^{*}, 香川(田中)聡子, 神野透人: **医療用漢方製剤 TRPV1活性化能の*in vitro*評価**

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

* 北里大学薬学部

千葉弘太郎^{*}, 中森俊輔^{*}, 小林義典^{*}, 香川(田中)聡子, 神野透人: **TRPV1に対する大黃anthraquinone誘導体の活性評価**

日本生薬学会第58回年会 (2011.9)

* 北里大学薬学部

田原麻衣子, 小林憲弘, 久保田領志, 清水久美子, 杉本直樹, 合田幸広, 西村哲治: **NMRによる環境汚染物質市販標準品の純度評価**

環境科学会2011年会 (2011.9)

小林憲弘, 田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: **水道における農薬類の管理のための分析法の最適化**

環境科学会2011年会 (2011.9)

Isama, K., Kawakami, T., Tsuchiya, T.^{*}, Matsuoka, A.: **Osteoblast compatibility of calcium-incorporated Ti-Zr-Nb alloys**

24th European Conference on Biomaterials (2011.9)

* Osaka University Hospital

Isama, K., Kawakami, T., Matsuoka, A.: **Adsorption behavior of ions on calcium-incorporated titanium in simulated body fluid**

The 3rd Asian Biomaterials Congress (2011.9)

神野透人, 大河原 晋^{*1,2}, 西村哲治, 香川(田中)聡子:

室内環境化学物質による気道刺激性に関する研究・脂肪族アルコール類

フォーラム2011衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

*¹ 武蔵野大学薬学部

*² 九州保健福祉大学薬学部

香川 (田中) 聡子, 大河原 晋^{*1,2}, 西村哲治, 神野透人:
室内環境化学物質による気道刺激性に関する研究・グリコールエーテル類

フォーラム2011衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

*¹ 武蔵野大学薬学部

*² 九州保健福祉大学薬学部

広瀬玲子*, 三浦 高*, 新開泰弘*, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 熊谷嘉人*: **大気親電子物質1,4-ナフトキノンによるタンパク質の化学修飾を検出する免疫化学的手法の開発**

フォーラム2011衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

* 筑波大学人間総合科学研究科

内野 正, 五十嵐良明, 鈴木孝昌, 押澤 正, 鈴木和博, 西村哲治: **バングラディッシュヒ素汚染地域住民の尿中8-OHdG濃度, ヒ素及びヒ素代謝物濃度の変化について**

フォーラム2011衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

西村哲治, 小濱とも子, 鈴木俊也^{*1}, 鱸迫典久^{*2}, 久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 清水久美子, 杉本直樹: **医薬品の環境影響評価手法に関する検討**

フォーラム2011衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² (独) 国立環境研究所

Nishimura, T., Obama, T., Kubota, R., Kobayashi, N., Sugimoto, N., Kosugi, Y., Suzuki, T.: **Attempt to health risk assessment of pharmaceuticals in drinking water**

2011 AAPS Annual Meeting and Exposition (2011.10)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

坂本義光*, 小縣昭夫*, 西村哲治, 広瀬明彦, 中江 大*: **ラットにおける多層カーボンナノチューブの発がん性に対して製品レベルの物理化学的特性が及ぼす影響**
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

* 東京都健康安全研究センター

伊佐間和郎, 河上強志, 松岡厚子: **カルシウム導入したチタンのイオン吸着挙動とアパタイト形成能**
日本金属学会2011年秋期大会 (2011.11)

岩沢こころ*, 田中玄弥*, 小森喜久夫*, 藤井隆夫*, 奥山光作*, 畑中研一*, 迫田章義*, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 酒井康行*: **培養ヒト肺胞上皮モデルと数理モデルによるフタル酸エステルのヒト影響予測**
日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

* 東京大学生産技術研究所

内野 正, 竹澤俊明^{*1}, 山下邦彦^{*2}, 小島 肇, 五十嵐良明, 西村哲治: **ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替モデルの基礎的検討**

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

*¹ 農業生物資源研究所

*² (株) ダイセル

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 古川容子, 西村哲治: **サンプリングバッグ法による家電製品から放散される揮発性有機化合物の定量的評価手法に関する研究**
第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

香川 (田中) 聡子, 神野透人, 古川容子, 西村哲治: **家電製品から放散される揮発性有機化合物に関する研究-大形チャンバー法による評価-**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

竹熊美貴子^{*1}, 野本かほる^{*1}, 柴田 穰^{*1}, 高橋淳子^{*2}, 古川容子, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 西村哲治: **公衆浴場における消毒副生成物の実態調査: 含窒素消毒副生成物とアルデヒド類**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 桐生大学

五十嵐良明, 内野 正, 西村哲治: **洗顔料中の火山灰等不溶性成分の分析**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

小林憲弘, 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 杉本直樹, 西村哲治: **新たに水道水質管理目標設定項目の検討対象となる農薬類の一斉分析法の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

小濱とも子, 久保田領志, 小林憲弘, 杉本直樹, 西村哲治: **環境中に存在する医薬品の環境影響評価について**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

田原麻衣子, 杉本直樹, 久保田領志, 小林憲弘, 清水久美子, 西村哲治: **GC/MSデータベースによるVOCの定量精度に関する研究**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

杉本直樹, 田原麻衣子, 久保田領志, 小林憲弘, 清水久美子, 合田幸広, 西村哲治: **NMRによる汚染物質のモニタリング技術の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 小林憲弘, 杉本直樹, 西村哲治: **SPE-GC/MS法による水道原水・浄水・給水栓水中EDTAの存在実態**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

中島晴信^{*1}, 山崎勝弘^{*2}, 深谷 崇^{*3}, 鹿庭正昭: **欧州規格により乳幼児繊維製品 (玩具及び衣服) に使用が制限されている着色剤のHPLCによる分析調査**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*2} いわき明星大学

^{*3} ジーエルサイエンス (株)

伊佐間和郎, 河上強志, 西村哲治: **小児が誤飲する可能性のある合成樹脂製品からの有害8元素の溶出**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

河上強志, 伊佐間和郎, 西村哲治: **冷却ジェル製品中の防腐剤の分析**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信^{*1}, 吉田 仁^{*1}, 大嶋智子^{*2}, 大野浩之^{*3}, 上村 仁^{*4}, 塩田寛子^{*5}, 菊地洋

子^{*5}, 松岡厚子, 西村哲治: **有害物質含有家庭用品規制法における有機錫化合物試験法改定にむけたラウンドロビンテスト**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*2} 大阪市立環境科学研究所

^{*3} 名古屋市衛生研究所

^{*4} 神奈川県衛生研究所

^{*5} 東京都健康安全研究センター

伊佐間和郎, 河上強志, 松岡厚子: **カルシウム導入したチタンの擬似体液浸漬によるイオン吸着挙動**

第33回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)

Nishimura, T., Hirose, A., Kawamoto, T.^{*1}, Yano, M.^{*1}, Kosugi, Y.^{*2}, Suzuki, T.^{*2}: **Environmental risk assessment of selected human pharmaceuticals in urban rivers in Japan**
SETAC North America 32nd Annual Meeting (2011.11)

^{*1} Hyogo Prefectural Institute of Public Health Consumer Sciences

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Tatarazato, N.^{*1}, Oka, T.^{*1}, Watanabe, H.^{*1}, Suzuki, T.^{*2}, Nishimura, T.: **Effects of pharmaceuticals in environment on aquatic organisms**

SETAC North America 32nd Annual Meeting (2011.11)

^{*1} National Institute of Environmental Studies

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Suzuki, T.^{*}, Kosugi, Y.^{*}, Hosaka, M.^{*}, Yaguchi, K.^{*}, Nakane, D.^{*}, Ogata, A.^{*}, Nishimura, T.: **Occurrence of perfluorinated compounds in the grounds and river water of the Tama region in Tokyo, Japan**

SETAC North America 32nd Annual Meeting (2011.11)

^{*} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 西村哲治: **コンピューターケミストリを利用した家庭用品中化学物質の物性値予測法に関する研究**

平成23年度室内環境学会学術大会 (2011.12)

香川 (田中) 聡子, 大河原 晋^{*}, 西村哲治, 神野透人: **気道刺激性を有する室内環境化学物質の探索 -TRPイオ**

ンチャネルの活性化を指標としたスクリーニング-

平成23年度室内環境学会学術大会 (2011.12)

*九州保健福祉大学薬学部

岡元陽子, 香川 (田中) 聡子, 田中研次, 新井悦恵, 古川容子, 神野透人, 西村哲治: **家庭用品から放散する揮発性有機化合物のスクリーニング試験に関する研究**
平成23年度室内環境学会学術大会 (2011.12)

永津明人^{*1}, 山崎満里奈^{*1}, 仁田朱音^{*1}, 長谷部裕子^{*1}, 田中理恵^{*1}, 水上 元^{*2}, 羽佐田桂子^{*1,2}, 山崎 壮, 杉本直樹, 西村哲治: **qNMRを用いた生薬成分の定量**
第40回生薬分析シンポジウム (2011.12)

^{*1}金城学院大学薬学部^{*2}名古屋市立大学薬学部

内野 正, 仲川清隆^{*}, 五十嵐良明, 西村哲治, 宮澤陽夫^{*}: **スクアレンの酸化修飾部位の違いによる3次元培養ヒト皮膚細胞への影響**
日本過酸化脂質・抗酸化物質学会第19回年会 (2011.12)

*東北大学農学研究科

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 西村哲治: **COSMO-RS法によるピレスロイド系殺虫剤の物理化学的パラメーター予測**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

香川 (田中) 聡子, 大河原 晋^{*}, 西村哲治, 神野透人: **テルペン類酸化生成物によるヒト侵害受容器TRPイオンチャネルの活性化**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

*九州保福大学薬学部

竹熊美貴子^{*}, 吉田栄充^{*}, 野本かほる^{*}, 柴田 穰^{*}, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 西村哲治: **公衆浴場および遊泳用プールにおける消毒副生成物の実態調査**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

*埼玉県衛生研究所

中森俊輔^{*}, 岡村敦子^{*}, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 小林義典^{*}: **Evodiamine及びRutaecarpineのTRPV1活性化能とその種差**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*北里大学薬学部

池田 香^{*}, 香川 (田中) 聡子, 千葉弘太郎^{*}, 神野透人, 小林義典^{*}: **紫根構成成分シコニン誘導体はhTRPA1受容体を活性化する**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

*北里大学薬学部

佐藤千明^{*}, 香川 (田中) 聡子, 千葉弘太郎^{*}, 神野透人, 小林義典^{*}: **良姜辛味成分はhTRPV1受容体を活性化する**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

*北里大学薬学部

杉本豊明^{*}, 金田麻衣^{*}, 千葉弘太郎^{*}, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 小林義典^{*}: **医療用漢方製剤TRPV1活性化能の*In vitro*評価 第2報**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

*北里大学薬学部

五十嵐良明, 内野 正, 西村哲治: **ICP-MSによる化粧品中の鉛の分析**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

内野 正, 竹澤俊明^{*1}, 山下邦彦^{*2}, 小島 肇, 清水久美子, 五十嵐良明, 西村哲治: **ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替モデルの開発**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1}農業生物資源研究所^{*2}(株)ダイセル

清水広介^{*}, 内山安里奈^{*}, 西村哲治, 広瀬明彦, 奥 直人^{*}: **カーボンナノチューブ曝露による生体膜障害性の検討**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

*静岡県立大学薬学研究科

鈴木俊也^{*1}, 小杉有希^{*1}, 保坂三継^{*1}, 小縣昭夫^{*1}, 西村哲治, 川本達彦^{*2}, 矢野美穂^{*2}: **日本の都市河川水中の医薬品の予測および実測濃度の比較**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 兵庫県立健康生活科学研究所健康科学研究センター

伊佐間和郎, 河上強志, 西村哲治: 乳幼児が誤飲する可能性のある金属製アクセサリからの有害8元素の溶出
日本薬学会第132年会 (2012.3)

河上強志, 伊佐間和郎, 西村哲治: 冷却ジェル製品中に使用されている防腐剤の実態調査
日本薬学会第132年会 (2012.3)

Kobayashi, N., Kawabe, M.*, Furukawa, F.*, Kubota, R., Sugimoto, N., Nishimura, T., Hirose, A.: **Toxicity evaluation of multi-wall carbon nanotubes in rats after tail vein administration**
51th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

* DIMS Institute of Medical Science, Inc.

堤 智昭, 石井利華, 高附 巧, 松田りえ子: 豆類に含まれるシアン化合物の分析—ピリジンカルボン酸・ピラゾロン法の検討と性能評価—
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: 農産物中のピンドン試験法の開発
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

高附 巧, 堤 智昭, 坂部 寛^{*1}, 等々力節子^{*2}, 松田りえ子: 熱ルミネッセンス法の標準照射におけるエックス線の利用の検討
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

*¹ (独)農林水産消費安全技術センター

*² (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

片岡洋平, 園部研一*, 井上 誠*, 渡邊敬浩, 松田りえ子: ICP/OESを用いた清涼飲料水中のカドミウム・鉛・ヒ素の同時分析法の検討
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

* (財)日本食品冷凍検査協会

渡邊敬浩, 中田裕二*, 西村 勉*, 松田りえ子: 鉛摂取量推定におけるトータルダイエツト試料調製方法の影響

第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

* (財)日本食品分析センター

松田りえ子: ELISA法によるアレゲン分析における検量線の影響—技能試験結果から—
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

渡邊敬浩, 白政優子, 森下直樹*, 森松文毅*, 松田りえ子: ELISA法により得られる測定値の不確かさの推定
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

* 日本ハム(株)中央研究所

藤田和弘*, 石原三知代*, 伊藤裕信*, 松田高博*, 八津川洋一*, 中村宗知*, 坂井隆敏, 根本 了: LC-MS/MSによる畜水産物中のベダプロフェンの残留分析
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

* (財)日本食品分析センター

小池庸代*, 渡邊文子*, 水越一史*, 中村宗知*, 根本了: HPLC-FLによる農産物中のレピメクチンの分析
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

* (財)日本食品分析センター

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による食品中残留農薬の多成分分析
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

* 愛知県衛生研究所

堤 智昭, 天倉吉章^{*1}, 中村昌文^{*2}, 半田洋士^{*2}, 松田りえ子: 高感度CALUXアッセイによる市販魚中のダイオキシン類分析
第20回環境化学討論会 (2011.7)

*¹ 松山大学

*² (株)日吉

安武大輔^{*1}, 堀 就英^{*1}, 黒川陽一^{*1}, 梶原敦睦^{*1}, 堤智昭, 天倉吉章^{*2}: 誘導体化を必要としない水酸化ポリ塩化ビフェニル (OH-PCBs) 測定が可能なキャピラリーカラムの検討
第20回環境化学討論会 (2011.7)

*¹ 福岡県保健環境研究所

*² 松山大学

所 彩加*, 渡邊文子*, 水越一史*, 中村宗知*, 根本了: **LC-MS/MSによる畜水産物中のグリホサート試験法の開発**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

* (財)日本食品分析センター

石井里枝*, 高橋邦彦*, 松本隆二*, 根本了, 松田りえ子: **LC-MS/MSによる畜水産食品中のハロスルフロメチルの残留分析法**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

* 埼玉県衛生研究所

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: **LC-TOFMSを用いた農産物中残留農薬分析の検討**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 松田りえ子: **フレームレス原子吸光による清涼飲料水中のカドミウム・鉛・ヒ素の分析法の検討**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

坂井隆敏, 坂井英里, 齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: **畜水産物中のヒドロコルチゾン分析法の開発**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

松田りえ子, 渡邊敬浩: **ランダム性が保証されないサンプリング結果の信頼性**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

渡邊敬浩, 小西良子, 渡辺康, 門田智之*, 松田りえ子: **汚染穀類中のDON濃度の分布特性とサンプリングに起因する不確かさの推定**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

* 岐阜大学大学院

菊地博之, 堤智昭, 松田りえ子: **鮮魚および水産加工品に含まれるヒスタミンの分析—フルオレスカミン蛍光誘導体化HPLC法の性能評価—**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

堤智昭, 石井利華, 菊地博之, 高附巧, 松田りえ子: **魚介類及びそれらを使用した弁当からのダイオキシン類摂取量**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

Amakura, Y.^{*1}, Tsutsumi, T., Nakamura, M.^{*2}, Handa, H.^{*2}, Yoshimura, M.^{*1}, Matsuda, R., Yoshida, T.^{*1}: **Characterization of natural AhR ligands in health foods estimated by in vitro reporter gene assay**

The 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2011.8)

*¹ Matsuyama University

*² Hiyoshi Corporation

Yasutake, D.^{*1}, Hori, T.^{*1}, Kurokawa, Y.^{*1}, Kajiwara, J.^{*1}, Tsutsumi, T., Amakura, Y.^{*2}: **The measurement of hydroxylated polychlorinated biphenyls without derivatization using a high-resolution gas chromatograph/high-resolution mass spectrometer**

The 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2011.8)

*¹ Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*² Matsuyama University

Ashizuka, Y.^{*}, Yasutake, D.^{*}, Nakagawa, R.^{*}, Shintani, Y.^{*}, Hori, T.^{*}, Tsutsumi, T., Matsuda, R.: **Improvement of methods for analyzing brominated flame retardant in food**

The 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2011.8)

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

Tsukakoshi, Y.^{*}, Watanabe, T.: **Collection and analysis of sampling designs used in Japan and abroad**

The 3rd MoniQA international conference (2011.9)

* National Agriculture and Food Research Organization

坂井隆敏, 齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: **加工食品中に高濃度に残留する農薬等試験法の検討—Ⅲ**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本了, 松田りえ子: **畜水産物中のブロディファコウム及びワルファリン試験法の開発**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

齊藤静夏, 坂井隆敏, 根本 了, 松田りえ子: **畜水産物中のピンドン試験法の開発**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

石井利華, 堤 智昭, 高附 巧, 松田りえ子: **甘茶に含まれるシアン化合物の分析**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

渡邊敬浩, 片岡洋平, 松田りえ子: **認証標準試料を用いた鉛分析値の変動要因の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 松田りえ子: **清涼飲料水に含まれるカドミウム・鉛・ヒ素の実態調査について**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

高附 巧, 堤 智昭, 松田りえ子: **ESRによる放射線照射食品の検知**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

菊地博之, 根井大介*, 等々力節子*, 高附 巧, 堤 智昭, 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 ~振とう抽出法の検討~**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

* (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, 菊地博之, 蜂須賀暁子, 手島玲子, 松田りえ子: **食品中の放射性物質の調査**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

芦塚由紀*, 安武大輔*, 中川礼子*, 新谷依子*, 堀 就英*, 堤 智昭, 松田りえ子: **食品における臭素系難燃剤分析法の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

* 福岡県保健環境研究所

堀 就英*¹, 安武大輔*¹, 黒川陽一*², 梶原淳睦*², 堤智昭, 天倉吉章*²: **食品中の水酸化PCB分析法の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

*¹ 福岡県保健環境研究所

*² 松山大学

齊藤静夏, 根本 了, 松田りえ子: **LC-MS/MSによる茶中の残留農薬一斉分析の検討**

第34回農薬残留分析研究会 (2011.11)

天倉吉章*¹, 堤 智昭, 中村昌文*², 半田洋士*², 福田寿之*³, 好村守生*¹, 松田りえ子, 吉田隆志*¹: **松の実脱脂エキスに含まれる天然AhR活性成分**

第50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 (2011.11)

*¹ 松山大学

*² (株)日吉

*³ (株)佐藤園食薬研究所

Tsukakoshi, Y.*, Watanabe, T.: **Relation between lot size and sample sizes in sampling plans for food inspection**

5th international symposium on Recent Advances in Food Analysis (RAFA) 2011 (2011.11)

* National Agriculture and Food Research Organization

堤 智昭, 石井利華, 根井大介*, 等々力節子*, 高附巧, 菊地博之, 松田りえ子: **アルキルシクロブタノン法における振とう抽出法の検討**

第47回 日本食品照射研究協議会 (2011.12)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

高附 巧, 堤 智昭, 石井利華, 松田りえ子: **電子スピン共鳴法による放射線照射した乾燥果実および貝の検知**

第47回 日本食品照射研究協議会 (2011.12)

亀谷宏美*, 高附 巧, 堤 智昭, 松田りえ子, 等々力節子*: **ESR法による甲殻類の照射誘導ラジカルの検討**

第47回 日本食品照射研究協議会 (2011.12)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

永山敏廣*¹, 岡 尚男*², 田中敏嗣*³, 寺田久屋*⁴, 根本了, 堀 伸二郎*⁵, 前川吉明*⁶, 松木宏晃*⁷, 村上りつ子*⁸: **アマニチンおよびファロイジンのHPLCによる定性および定量**

日本薬学会第132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 神戸市環境保健研究所

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*6 (財)日本食品分析センター

*7 三得利(中国)投資有限公司品質保証中心

*8 茨城キリスト教大学

河村葉子：器具・容器包装及び玩具中残留化学物質の分析法と溶出挙動に関する研究

第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

河村葉子, 山口未来, 六鹿元雄：合成樹脂製器具・容器包装の蒸発残留物規格における溶出試験条件

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

河村葉子, 江藤政弘*, 平川佳則*, 阿部 裕, 六鹿元雄：国産缶詰食品中のビスフェノールA含有量の実態調査

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* (財)食品環境検査協会

穂山 浩, 牧山太樹, 真野潤一*, 安井修二*, 峯岸恭孝*, 高島玲王奈*, 坂田こずえ, 中村公亮, 橘田和美*, 手島玲子：2009年度産不分別遺伝子組換えトウモロコシ試料中の混入率と系統分析

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

*1 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*2 安井器械(株)

*3 (株)ニッポンジーン

穂山 浩, 坂田こずえ, 松岡英樹, 佐藤恭子, 蜂須賀暁子, 手島玲子：食品添加物用途ナノ粒子のアジュバンド活性評価について (第1報)

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

穂山 浩：食物アレルギーについて

第6回健康長寿長野研究会シンポジウム食の未来のために正しい食の知識を学ぶ食育推進プロジェクト (2012.1)

穂山 浩：遺伝子組換え食品の検査法の動向と課題

日本薬学会第132年会 (2012.3)

穂山 浩, 松岡英樹, 坂田こずえ, 中村里香, 高橋慎吾*, 相澤宏一*, 稲熊隆博*, 戸塚 護*, 手島玲子：β-カロテン強化摂取による食物アレルギー発症の抑制について

日本薬学会生薬天然薬物部会主催 第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

*1 カゴメ(株)総合研究所

*2 東京大学大学院農学生命科学研究科

松岡英樹, 穂山 浩, 坂田こずえ, 中村里香, 高橋慎吾*, 相澤宏一*, 稲熊隆博*, 戸塚 護*, 手島玲子：カロテン強化摂取による経口感作の抑制メカニズムについて

第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

*1 カゴメ(株)総合研究所

*2 東京大学大学院農学生命科学研究科

峯岸恭孝*, 西川知香*, 土肥伸岳*, 金山晋治*, 加藤康夫*, 真野潤一*, 古井 聡*, 橘田和美*, 穂山浩, 手島玲子：ダイズ加工食品からの新規DNA抽出法の開発について

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

*1 (株)ニッポンジーン

*2 富山県立大学

*3 (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

北川麻美子*, 山田千尋*, 中村公亮, 小林武史*, 川上浩*, 穂山 浩, 手島玲子：野菜加工品中の未承認遺伝子組換えトマトの検知法の確立に関する研究 (第一報)

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

*1 カゴメ(株)総合研究所

*2 共立女子大学大学院

吉松嘉代*, 河野徳昭*, 川原信夫*, 穂山 浩, 手島玲子, 西島正弘：非食用遺伝子組換え植物の開発・生産に関する最近の動向

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

* 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター筑波研究部

Kimura, Y.*1, Katayama, S.*1, Teshima, R., Akiyama, H., Nozawa, A.*2, Tozawa, T.*2 and Nakamura, S.*1: Analysis of T cell epitopes of a major buckwheat allergen, Fag e 2, by using cell-free protein synthesis system

The 9th Matsuyama International Symposium on Cell-Free Sciences (2011.9)

*1 Shinshu University

*2 Ehime University

真野潤一^{*1}, 谷中有香^{*1}, 池津陽子^{*1}, 大西真理^{*2}, 布藤聡^{*2}, 峯岸恭孝^{*3}, 二宮健二^{*4}, 四柳雄一^{*4}, 穂山 浩, 手島玲子, 日野明寛^{*1}, 内藤成弘^{*1}, 小岩智宏^{*1}, 高島玲王奈^{*1}, 古井 聡^{*1}, 橘田和美^{*1}: **遺伝子組み換えトウモロコシ混入率評価法グループテストングの効率化の検討**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

^{*1} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

^{*2} (株) ファスマック

^{*3} (株) ニッポンジーン

^{*4} (株) 島津製作所

澤上一美^{*}, 小宮山郁子^{*}, 杉浦水香^{*}, 田島秀二^{*}, 穂山 浩, 中村里香, 手島玲子: **同時多項目検査法の遺伝子組換え食品導入タンパク質検出への応用**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

^{*} プレシジョン・システム・サイエンス (株)

吉松嘉代^{*}, 河野徳昭^{*}, 川原信夫^{*}, 穂山 浩, 手島玲子, 西島正弘: **薬用及び環境浄化用遺伝子組換え植物の開発・生産に関する最近の動向**

第29回日本植物細胞分子生物学会 (2011.9)

^{*} 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター筑波研究部

奥石一郎^{*1}, 荒木陽子^{*1}, 横田あずさ^{*1}, 穂山 浩, 中島翔平^{*2}, 舛田 晋^{*2}, 神田智正^{*3}: **消化管粘膜細胞層バリア機能へのポリフェノール類の影響**

日本薬学会生薬天然薬物部会主催第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

^{*1} 群馬大学大学院保健学研究科

^{*2} アサヒグループHD(株)食の基盤技術研

^{*3} アサヒグループHD(株)食の応用技術研

久木田卓弥^{*1}, 石川えり^{*1}, 片山 茂^{*1}, 中島翔平^{*2}, 舛田 晋^{*2}, 神田智正^{*3}, 穂山 浩, 中村宗一郎^{*1}: **樹状細胞様THP-1細胞を用いた抗原提示能抑制物質の探索**

日本薬学会生薬天然薬物部会主催第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

^{*1} 信州大学大学院農学部

^{*2} アサヒグループHD(株)食の基盤技術研

^{*3} アサヒグループHD(株)食の応用技術研

Yamaguchi, Y.^{*}, Katayama, S.^{*}, Kukita, T.^{*}, Ishikawa, E.^{*}, Akiyama, H. and Nakamura, S.^{*}: **Immune modulation effect of ovalbumin-acidic polysaccharides conjugate**

The 5th Symposium of International Society of Rare Sugars (2011.11)

^{*} Shinshu University

菱形友里^{*}, 穂山 浩, 小川温子^{*}: **コチニールアレルギー及びアシナガバチアレルギーにおける糖鎖修飾と抗原性の関係**

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

^{*} お茶の水女子大学大学院

佐藤恭子, 大迫 勉, 大堀昭男^{*}, 珍田 充^{*}, 古庄紀子, 穂山 浩, 河村葉子: **シリコーン樹脂中の二酸化ケイ素試験法の検討**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

^{*} 信越化学工業(株)

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}, 道関美祐希^{*1}, 三輪大輔^{*1}, 齋藤 寛^{*3}, 柴 和弘^{*1}: **食品添加物の赤外スペクトル測定におけるATR法の適用に関する検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*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

^{*3} 岡山大学薬学部

建部千絵: **増粘安定剤の残留溶媒分析法及びポリソルベート類の分析法に関する研究**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

建部千絵, 鐘 熙寧, 大槻 崇, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山 浩: **アルギン酸類の定量に関する研究**

第25回キチン・キトサンシンポジウム (2011.8)

建部千絵, 大迫 勉, 久保田浩樹, 大槻 崇, 河崎裕美, 佐藤恭子, 穂山 浩, 河村葉子: **フェロシアン化物中のフェリシアン化塩試験法の検討**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

建部千絵, 原 貴彦^{*1}, 飯塚太由^{*1}, 小林千種^{*2}, 植松洋子^{*2}, 杉山あかね^{*3}, 本田俊一^{*3}, 田中麻紀子^{*3}, 松澤百

合絵^{*4}, 吉田美佳^{*4}, 中西 資^{*4}, 芳賀佳彦^{*5}, 佐藤恭子, 穂山 浩, 河村葉子: **食品中の未指定塩基性タール色素の分析法に関する共同実験**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*1} (財)食品環境検査協会

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} (財)日本冷凍食品検査協会

^{*4} (財)日本食品分析センター

^{*5} (財)東京都食品衛生協会東京食品技術研究所

大槻 崇, 佐藤恭子, 杉本直樹, 西村哲治, 河村葉子: **定量NMRを用いた食品中のソルビン酸および安息香酸分析法**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

大槻 崇: **定量NMRの食品添加物分析への応用**

日本分析化学会第60年会特別シンポジウム (2011.9)

大槻 崇, 古庄紀子, 佐藤恭子, 杉本直樹, 穂山 浩: **定量NMRを用いた加工食品中のデヒドロ酢酸分析法の確立**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

古庄紀子, 大槻 崇, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山 浩, 河村葉子: **チアベンダゾールの定量法の検討**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

河崎裕美, 武口 裕^{*1}, 細木伸泰^{*1}, 畠山久史^{*1}, 関根百合子^{*2}, 山田信之^{*2}, 早藤知恵子^{*3}, 宮川弘之^{*3}, 山嶋裕季子^{*3}, 植松洋子^{*3}, 氏家あけみ^{*4}, 西岡千鶴^{*4}, 川原るみ子^{*5}, 酒井國嘉^{*5}, 玉城宏幸^{*6}, 古謝あゆ子^{*6}, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山 浩, 河村葉子: **マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

^{*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

山崎 壮, 関口若菜, 秋山卓美, 多田敦子, 伊藤裕才, 石附京子, 河村葉子, 穂山 浩: **公定書新規収載既存添加物の鉛試験法・ヒ素試験法の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

Akiyama, T., Sekiguchi, W., Yamazaki, T., Kawamura, Y., Akiyama, H.: **Identification and quantification methods of enzymatically hydrolyzed gums for food additive specifications**

125th AOAC Annual Meeting & Exposition (2011.9)

秋山卓美, 山崎 壮, 穂山 浩: **既存添加物 α -アミラーゼのタンパク質分解酵素処理を利用した分類**

日本食品衛生学会第102回学術講演会 (2011.9)

秋山卓美, 関口若菜, 山崎 壮, 河村葉子, 穂山 浩: **公定書新規収載既存添加物の規格試験案の検証**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

Tada, A., Ishizuki, K., Takahashi, K., Sugimoto, N., Iwamura, J. ^{*1}, Mikami, H. ^{*2}, Fujita, I. ^{*3}, Yamazaki, T., Nishimura, Y., Akiyama, H. and Kawamura, Y.: **Development of a quantification method for steviol glycosides in food additives**

125th AOAC Annual Meeting & Exposition (2011.9)

^{*1} Laboratory of Creative Science Co., Ltd.

^{*2} Shimadzu Corp.

^{*3} Morita Kagaku Kogyo Co., Ltd.

多田敦子, 山崎 壮, 河村葉子, 穂山 浩: **既存添加物 γ -オリザノールの公定書規格試験法の検討**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

伊藤裕才, 山崎 壮, 河村葉子: **既存添加物ブドウ種子抽出物の定量における高分子プロアントシアニジン類の除去方法の開発**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

Ito, Y., Sakamoto, Y. ^{*}, Yamazaki, T., Akiyama, H.: **The Analytical Elucidation of Yellow-Orange Pigments from the Dried Outer Scales of Yellow Onion Allium Cepa**

5th International Conference on Polyphenols and Health (2011.10)

^{*} 東京理科大学大学院薬学研究科

伊藤裕才, 坂本祐実^{*}, 山崎 壮, 穂山 浩: **黄色タマネギ乾燥外皮の黄色色素の形成における酸化過程の必須性**

日本農芸化学会2012年度大会 (2012.3)

^{*} 東京理科大学大学院薬学研究科

石附京子, 多田敦子, 山崎 壮, 河村葉子, 穂山 浩 :
既存添加物植物性ステロールの公定書規格試験法の検討
第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

坂本祐実*, 伊藤裕才, 佐野 明, 山崎 壮, 穂山 浩 :
黄色タマネギ乾燥外皮由来の新規キサランチリウム色素の
単離および構造決定
日本農芸化学会2012年度大会 (2012.3)

* 東京理科大学大学院薬学研究所

河野桂子^{*1}, 吉田貴光^{*1}, 杉本直樹, 山崎 壮, 西村哲
治, 永津明人^{*2}, 水上 元^{*1}: qHNMR法による「ベニバ
ナ赤色素」中のcarthaminの定量
日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学系研究科

^{*2} 金城学院大学薬学部

吉田貴光^{*1}, 河野桂子^{*1}, 杉本直樹, 山崎 壮, 西村哲
治, 永津明人^{*2}, 水上 元^{*1}: 定量NMR法による「ベニ
バナ赤色素」中のcarthaminの定量
日本薬学会東海支部大会 (2011.6)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学系研究科

^{*2} 金城学院大学薬学部

Yoshida, T.^{*1}, Hasada, K.^{*1}, Yamazaki, T., Sugimoto, N.,
Nishimura, T., Nagatsu, A.^{*2}, Mizukami, H.^{*1}: **Quantitative
analysis of natural products by qNMR**
Pytochemical Society of North America 50th Anniversary
Meeting (2011.12)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学系研究科

^{*2} 金城学院大学薬学部

山元涼子^{*1}, 石川洋哉^{*1}, 藤原幸江^{*1}, 受田浩之^{*2}, 山崎
壮, 松井利郎^{*3}, 松本 清^{*4}: **Median effect analysis**によ
る抗酸化成分の併用効果の解析
第48回化学関連支部合同大会 (2011.7)

^{*1} 福岡女子大学国際文理学部

^{*2} 高知大学農学部

^{*3} 九州大学大学院農学研究院

^{*4} 崇城大学生物生命学部

山元涼子^{*1}, 石川洋哉^{*1}, 藤原幸江^{*1}, 受田浩之^{*2}, 山崎

壮, 松井利郎^{*3}: **各種抗酸化物のトコフェロール類に対
する併用効果の解析**
日本農芸化学会2011年度大会 (2012.3)

^{*1} 福岡女子大学国際文理学部

^{*2} 高知大学農学部

^{*3} 九州大学大学院農学研究院

六鹿元雄, 河村葉子: **シリコーンゴム製品のカドミウム
および鉛試験法**
日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

六鹿元雄, 山口未来, 阿部 裕, 河村葉子: **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**
第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

六鹿元雄, 佐藤恭子, 平原嘉親, 河村葉子: **食品添加物
規格における二酸化チタンおよびケイ酸塩類中の二酸化
ケイ素等無機酸化物の分析**
第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

六鹿元雄, 河村葉子, 有菌幸司^{*1}, 太田敬司^{*2}, 大野浩
之^{*3}, 尾崎麻子^{*4}, 金子令子^{*5}, 羽石奈穂子^{*5}, 松井秀
俊^{*6}, 三宅大輔^{*7}: **生活用品試験法 器具・容器包装およ
び玩具試験法 シリコーンゴム製品中のカドミウムおよ
び鉛の定量**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 熊本県立大学

^{*2} (財)食品環境検査協会

^{*3} 名古屋市衛生研究所

^{*4} 大阪市立環境科学研究所

^{*5} 東京都健康安全研究センター

^{*6} 東洋製罐(株)

^{*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:
**オープンなどで使用される合成樹脂製およびシリコーン
ゴム製器具中の金属**
日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山 浩, 河村葉子:
**オープンなどで使用される合成樹脂製およびシリコーンゴ
ム製器具中の化学物質**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山 浩, 河村葉子:

オープン・電子レンジ用シリコンゴム製調理器具中の
残存物質

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

山口未来, 六鹿元雄, 阿部 裕, 河村葉子, 穂山 浩 :
合成樹脂用添加剤のGC/MS分析における類似カラムの
比較

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

大野浩之*, 六鹿元雄, 河村葉子 : ポリメタクリル酸メ
チル製食品用器具中の揮発性物質の溶出量調査

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

* 名古屋市衛生研究所

山田恵理奈^{*1}, 服部靖子^{*2}, 井之上浩一^{*1}, 大野浩之^{*3},
阿部 裕, 日野知証^{*1,2}, 岡 尚男^{*1,2}, 河村葉子 : ポリ塩
化ビニル製ラップフィルム中の残存物質に関する検討

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

^{*1} 金城学院大学薬学部

^{*2} 金城学院大学大学院

^{*3} 名古屋市衛生研究所

森田幸雄^{*1}, 古茂田恵美子^{*1}, 田村真理^{*1}, 山本茂貴, 野
田雅博^{*2}, 小澤邦壽^{*3}, 木村博一^{*2} : 市販鶏ひき肉中の
Arcobacter, *Campylobacter*, *Salmonella*汚染状況

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 東京家政大学

^{*2} 国立感染症研究所

^{*3} 群馬県衛生環境研究所

Boonmar, S.^{*1}, Pulsrikarn, C.^{*2}, Chaichana, P.^{*2}, Pomruangwong,
S.^{*2}, 古茂田恵美子^{*3}, 森田幸雄^{*3}, 山本茂貴 : Serotype,
antimicrobial susceptibility, and genotype of *Salmonella*
isolates from swine and pork in rural Thailand

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

^{*1} Thailand MOPH-U.S.CDC

^{*2} WHO National Salmonella and Shigella Center, Thailand

^{*3} 東京家政大学

神奈川芳行^{*1}, 赤羽 学^{*2}, 今村知明^{*2}, 長谷川 専^{*3},
山口健太郎^{*3}, 鬼武一夫^{*4}, 高谷 幸^{*5}, 山本茂貴 : 食品
防御の実用的ガイドライン作成の試み

第70回日本公衆衛生学会総会 (2011.10)

^{*1} 東京大学大学院

^{*2} 奈良県立医科大学

^{*3} (株)三菱総合研究所

^{*4} 日本生活協同組合連合会

^{*5} (社)日本食品衛生協会

山本茂貴, 春日文子, 五十君静信, 朝倉 宏 : 生食用食
肉の規格基準の考え方特別シンポジウム「腸管出血性大
腸菌」

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

Yamamoto, S.: Recent trend of food borne diseases in Japan

The 37th International Conference on Veterinary Science
(2012.2)

Yamamoto, S., Kasuga, F., Igimi, S., Asakura, H.: New
Standard for raw meat in Japan

11th International symposium on toxic microorganisms, "Risk
Control and Food Safety" (2012.3)

山本茂貴 : 食品中の放射性物質の基準値の設定について
シンポジウム「食品と放射能」

第32回獣医疫学会学術集会 (2012.3)

五十君静信 : 損傷菌のVNCと再活性化

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

五十君静信 : 標準試験法導入により食品の微生物検査は
どのようにかわるのか

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

森田英利^{*1}, Tulika, P.^{*2}, 大島健志朗^{*3}, 藤英 博^{*4},
Todd D. Taylor^{*2}, 五十君静信, 服部正平^{*3} : 乳酸菌とビ
フィズス菌における線毛遺伝子群の解析

第6回日本ゲノム微生物学会年会 (2012.3)

^{*1} 麻布大学

^{*2} (独)理化学研究所

^{*3} 東京大学

^{*4} 九州大学

森田英利^{*1}, 藤英 博^{*2}, 中野章代^{*2}, 大島健志朗^{*3},
五十君静信, 服部正平^{*3} : *Lactobacillus casei*グループの
比較ゲノム解析

日本畜産学会第115回大会 (2012.3)

*¹ 麻布大学*² 九州大学*³ 東京大学

Igimi, S., Ishiwa, A.^{*1}, Monden, S., Okada, Y., Asakura, H., Asai, T.^{*2}, Kai, A.^{*3}, Yokoyama, K.^{*3}, Taguchi, M.^{*4}, Ishii, Y.^{*5}, Kuroda, M.^{*1} and Watanabe, H.^{*1}: **Antimicrobial Susceptibility Profiles and PFGE Typing of *Campylobacter jejuni* Isolated from Various Sources in Japan**

16th International Workshop on Campulobacter, Helocobacter and Related Organisms (2011.8)

*¹ 国立感染症研究所*² 動物医薬品研究所*³ 東京都健康安全研究センター*⁴ 大阪府立公衆衛生研究所*⁵ 東邦大学

Amano, F.^{*1}, Tamura, A.^{*1}, Kobayashi, R.^{*1}, Kitahata, K.^{*1}, Fujimori, K.^{*1}, Yamasaki, M.^{*2}, Igimi, S., Saito, N.^{*3}: **Dry-resistance of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar enteritidis is regulated by both Sep22, a novel pathogenicity-related factor of *Salmonella*, and nutrients**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

*¹ 大阪薬科大学*² (公財)微生物化学研究所*³ 国立感染症研究所

Igimi, S., Ishiwa, A.^{*1}, Monden, S., Okada, Y., Asakura, H., Momose, Y., Asai, T.^{*2}, Kai, A.^{*3}, Yokoyama, K.^{*3}, Taguchi, M.^{*4}, Ishii, Y.^{*5}, Kuroda, M.^{*1}, Watanabe, H.^{*1}: **Antimicrobial susceptibility profiles and PFGE typing of *Campylobacter jejuni* and their implications to public health in Japan**

United State-Japan cooperative program on Development and utilization of natural resources (UJNR)-46th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting (2012.3)

*¹ 国立感染症研究所*² 動物医薬品研究所*³ 東京都健康安全研究センター*⁴ 大阪府立公衆衛生研究所*⁵ 東邦大学

Masuda, K. and Igimi, S.: **Establishment of in vitro M cell model and evaluation of genetically modified bacteria as**

vaccine delivery vehicles targeting M cells

1st Biotechnology World Congress Dubai, UAE (2012.3)

Okada, Y., Suzuki, H., Monden, S., Igimi, S., Yamamoto, S., Okada, N.^{*}: **The alternative sigma factor RpoN is associated with the virulence of *Listeria monocytogenes***

111th General Meetings of American Society for Microbiology (2011.5)

* 北里大学

岡田由美子, 門田修子, 仲真晶子*, 鈴木穂高, 五十君静信, 山本茂貴: **輸入食品および国内産食品由来 *Listeria monocytogenes* の薬剤感受性プロファイル**

第152回日本獣医学会 (2011.9)

* 東京都健康安全研究センター

岡田由美子, 百瀬愛佳, 鈴木穂高, 朝倉 宏, 五十君静信: **患者及び食品等由来の血清型4bに属する *Listeria monocytogenes* 菌株の病原性評価**

第85回日本細菌学会 (2012.3)

Okada, Y., Ohnuki, I.^{*}, Suzuki, H., Monden, S., Igimi, S.: **Growth of *Listeria monocytogenes* in refrigerated ready-to-eat foods in Japan**

United State-Japan cooperative program on Development and utilization of natural resources (UJNR)-46th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting (2012.3)

* 栃木県南食肉衛生検査所

朝倉 宏: **生食用食肉の規格基準策定に係る加熱条件の検討**

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

Asakura, H., Okada, Y., Kasuga, F., Ryu, C.H., Yamamoto, S., Igimi, S.: **Prevalence of foodborne *Providencia alcalifaciens* infection in Japan: insights into the novel pathobiology of this pathogen**

United State-Japan cooperative program on Development and utilization of natural resources (UJNR)-46th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting (2012.3)

Asakura, H., Hashii, N.: **Vitamin B6 regulates flagellar biogenesis in *Campylobacter jejuni***

第34回日本分子生物学会学術総会 (2011.12)

朝倉 宏, 江川智哉, 関塚 剛, 黒田 誠, 五十君静信: *Campylobacter jejuni*国内分離株の遺伝学的多様性解析

第4回日本カンピロバクター研究会学術集会 (2011.12)

Asakura, H., Ekawa, T., Igimi, S., Meyer, T.F.*: *Campylobacter jejuni* requires vitamin B6 for flagellar biogenesis and motility-mediated virulence

International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress (2011.9)

* Max Planck Institute for Infection Biology, Germany

鈴木穂高: 下痢性貝毒オカダ酸に対する感受性のマウス系統差

第152回日本獣医学会 (2011.9)

大塚亮一*, 鈴木穂高, 武田真記夫*, 山口 悟*, 小嶋五百合*, 富田真理子*, 大沼 彩*, 高橋尚史*, 桑原真紀*, 吉田敏則*, 中島信明*, 原田孝則*: フェノバルビタール投与によるラット肝臓におけるALTおよびASTの遺伝子発現抑制

第28回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2012.2)

* (一財)残留農薬研究所

鈴木穂高, 山本茂貴: 日本とEU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活用—

第153回日本獣医学会 (2012.3)

Suzuki, H., Yamamoto, S.: **A Comparison of Food-Poisoning Bacterial Contamination on Food between European Countries and Japan**

The 37th International Conference on Veterinary Science (2012.2)

Suzuki, H., Machii, K.: **Mouse Strain Differences in Susceptibility to Diarrhetic Shellfish Poisoning Toxins, in Mouse Bioassay**

The 37th International Conference on Veterinary Science (2012.2)

Momose, Y., Asakura, H., Saito, E.*¹, Sawada, M.*², Yamamoto, A.*¹, Hasegawa, A.*³, Iwahori, J.*⁴, Tsutsui, T.*⁵, Osaka, K.*⁶, Matsushita, T.*³, Kakinuma, M.*³, Motoyama, K.*², Hayama, Y.*⁵, Kitamoto, H.*¹, Kasuga, F.: **Prevalence of**

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in internal organs of cattle distributed for food in Japan

Annual Meeting of International Association for Food Protection (2011.8)

*¹ Hyogo Prefectural Institute of Public Health and Consumer Sciences

*² Hitachi East Japan Solutions

*³ Mitsubishi Research Institute

*⁴ Kochi Medical School

*⁵ National Institute of Animal Health

*⁶ Tohoku University

Momose, Y., Asakura, H., Saito, E.*¹, Ekawa, T., Yamamoto, A.*¹, Kitamoto, H.*¹, Igimi, S., Kasuga, F.: **Inhibitory effects of bacterial flora on the growth and survival of *Escherichia coli* O157:H7 in retailed bovine small intestine**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

*¹ Hyogo Prefectural Institute of Public Health and Consumer Sciences

百瀬愛佳, 江川智哉, 岡田由美子, 朝倉 宏, 春日文子, 五十君静信: **食品からのサルモネラ属菌標準試験法: NIHSJ-01法とISO 6579:2002の同等性確認**

第102回食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

Motomura, M.*¹, Yokoyama, M.*¹, Oka, T.*¹, Katayama, K.*¹, Noda, M., Tanaka, T.*², Sato, H.*¹: **Structural dynamics of norovirus GI.4 genome in nature**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

*¹ 国立感染症研究所

*² 堺市衛生研究所

Ishii, K.*¹, Kiyohara, T.*¹, Yoshizaki, S.*¹, Wakita, T.*¹, Shimada, T.*¹, Nakamura, N.*¹, Tada, Y.*¹ and Noda, M.: **Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

* 国立感染症研究所

Mori, K.*¹, Akiba, T.*¹, Nagano, M.*¹, Emura, S.*¹, Akamatsu, N.*¹,

Iwakoshi, K.^{*}, Hayashi, Y.^{*}, Kai, A.^{*} and Noda, M.: **Prevalence of sapovirus-related community gastroenteritis in Tokyo from April 2008 to March 2011**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*} 東京都健康安全研究センター

Kobayashi, S.^{*}, Fujiwara, N.^{*}, Yasui, Y.^{*}, Yamashita, T.^{*}, Fujiura, A.^{*}, Noda, M., Minagawa, H.: **A foodborne outbreak of sapovirus linked to catered box-lunch in Japan**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*} 愛知県衛生研究所

Noda, M., Uema, M., Aoki, N.^{*1}, Aoki, S.^{*1}, Furuya, Y.^{*2}, Nishio, O.^{*3}, Shibata, S.^{*4}, Kodaira, K.^{*4}, Ishii, K.^{*5}, Yamasita, Y.^{*1}: **Role of imported seafood as a vehicle of hepatitis A virus**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*1} 愛媛県立衛生環境研究所

^{*2} 神奈川県衛生研究所

^{*3} 愛知医科大学

^{*4} 名古屋市衛生研究所

^{*5} 国立感染症研究所

Noda, M., Tada, Y.^{*}, Uema, M., Nakashima, K.^{*}, Shimada, T.^{*}, Nakamura, N.^{*}, Kiyohara, T.^{*} and Ishii, K.: **Food hygienic investigation of hepatitis A cases in the spring of 2010 in Japan**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*} 国立感染症研究所

Saito, H.^{*1}, Toho, M.^{*2}, Noda, M., Tanaka, T.^{*3}, Oka, T.^{*4}, Katayama, K.^{*4}: **Development of a PANTRAP method to detect norovirus from contaminated food**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*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} 堺市衛生研究所

^{*4} 国立感染症研究所

篠原美千代^{*1}, 富岡恭子^{*1}, 峯岸俊貴^{*1}, 鈴木典子^{*1}, 内田和江^{*1}, 島田慎一^{*1}, 河橋幸恵^{*1}, 岸本 剛^{*1}, 吉川悠子^{*2}, 大橋典男^{*2}, 野田 衛: **非晶性リン酸カルシウム微粒子を用いた食品からのウイルス検出法**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 埼玉県衛生研究所

^{*2} 静岡県立大学

上間 匡, 石井孝司^{*1}, 小原真弓^{*2}, 田中俊光^{*3}, 増本久人^{*4}, 入谷展弘^{*5}, 斎藤哲也^{*6}, 吉田徹也^{*7}, 山下育孝^{*8}, 柴田伸一郎^{*9}, 田中智之^{*10}, 内野清子^{*10}, 野田 衛: **A型肝炎ウイルス検出PCRの高感度化の検証**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 富山県衛生研究所

^{*3} 千葉市環境保健研究所

^{*4} 佐賀県衛生薬業センター

^{*5} 大阪市立環境科学研究所

^{*6} 新潟市衛生環境研究所

^{*7} 長野県環境保全研究所

^{*8} 愛媛県立衛生環境研究所

^{*9} 名古屋市衛生研究所

^{*10} 堺市衛生研究所

阿部勝彦^{*}, 山本美和子^{*}, 伊藤文明^{*}, 野田 衛: **広島市におけるノロウイルスGII/4のカプシッド蛋白質のP2ドメインの解析 (2006~2010年)**

第81回日本感染症学会西日本地方学会学術集会 (2011.10)

^{*} 広島市衛生研究所

田中俊光^{*1}, 横井 一^{*1}, 小林圭子^{*1}, 木原顕子^{*1}, 都竹豊茂^{*1}, 中台啓二^{*1}, 大山照雄^{*2}, 西村正樹^{*2}, 山本一重^{*2}, 野田 衛: **寿司店を原因施設とするA型肝炎ウイルス食中毒事例**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 千葉市環境保健研究所

^{*2} 千葉市保健所

野田 衛, 上間 匡, 多田有希^{*1}, 中島一敏^{*1}, 島田智恵^{*1}, 中村奈緒美^{*1}, 清原知子^{*1}, 田中智之^{*2}, 石井孝司^{*1}: **2010年のA型肝炎の分子疫学と食品衛生上の原因**

究明

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 国立感染症研究所

*² 堺市衛生研究所

山下育孝^{*1}, 青木紀子^{*1}, 青木里美^{*1}, 土井光徳^{*1}, 古屋由美子^{*2}, 西尾 治^{*3}, 石井孝司^{*4}, 野田 衛: **A型肝炎の国内発生における輸入生鮮魚介類の関与**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 愛媛県立衛生環境研究所

*² 神奈川県衛生研究所

*³ 愛知医科大学

*⁴ 国立感染症研究所

田村 務^{*}, 渡邊香奈子^{*}, 田澤 崇^{*}, 渡部 香^{*}, 昆美也子^{*}, 野田 衛: **牛血清アルブミンとポリエチレングリコールを使用した水性二相分配法によるノロウイルスの濃縮**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* 新潟県保健環境科学研究所

溝口嘉範^{*1,2}, 上間 匡, 木田浩司^{*1}, 葛谷光隆^{*1}, 濱野雅子^{*1}, 藤井理津志^{*1}, 岸本壽男^{*1}, 安原広己^{*2}, 野田衛: **ふき取り検体からのノロウイルス検出法に関する検討**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 岡山県環境保健センター

*² 岡山市保健所

吉澄志磨^{*1}, 後藤明子^{*1}, 石田勢津子^{*1}, 田中智之^{*2}, 野田 衛: **二枚貝の喫食のみられた食中毒疑い事例における各種胃腸炎ウイルスの関与について**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 堺市衛生研究所

西村浩一^{*1}, 原田誠也^{*1}, 李 天成^{*2}, 石井孝司^{*2}, 田中智之^{*3}, 野田 衛: **熊本県におけるイノシシ, ブタ及びシカのE型肝炎ウイルス保有状況に関する実態調査**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 熊本県保健環境科学研究所

*² 国立感染症研究所

*³ 堺市衛生研究所

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: **食品中のノロウイルス検出のためのパンソルビン・トラップ法の開発**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

*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

野田 衛, 多田有希^{*}, 田中智之^{*}, 清原知子^{*}, 石井孝司^{*}: **2010年のA型肝炎の分子疫学的解析とA型肝炎サーベイランスシステムの構築**

衛生微生物技術協議会第32回研究会 (2011.6)

* 国立感染症研究所

石井孝司^{*}, 清原知子^{*}, 島田智恵^{*}, 中村奈緒美^{*}, 多田有希^{*}, 野田 衛, 脇田隆字: **2010年春季のA型肝炎のdiffuse outbreakの分子疫学的解析**

第47回日本肝臓学会総会 (2011.6)

* 国立感染症研究所

Uema, M., Noda, M.: **Current topics on foodborne viruses in Japan**

United State-Japan cooperative program on Development and utilization of natural resources (UJNR)-46th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting (2012.3)

李 謙一^{*1}, Nigel, P. F.^{*2}, Geoff, J.^{*2}, 工藤由起子, 小西良子, 熊谷 進^{*1}: **志賀毒素遺伝子型およびLSPA6 lineageによる志賀毒素産生性大腸菌O157のストレス耐性パターンの差異**

日本食品衛生学会第101回学術講演会 (2011.5)

*¹ 東京大学大学院

*² Massey University

Lee, K.^{*1}, French, N.P.^{*2}, Hara-Kudo, Y., Iyoda, S.^{*3}, Kobayashi, H.^{*4}, Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S.^{*1}: **Distinct Genotypic Traits and Differences in Population Structure between Human and Cattle Isolates of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157**

ASM annual meeting (2011.5)

^{*1} University of Tokyo

^{*2} Massey University

^{*3} National Institute of Infectious Diseases

^{*4} National Agriculture and Food Research Organization,
National Institute of Animal Health

長谷川朗生^{*1}, 工藤由起子, 緒方喜久代^{*2}, 小西良子,
熊谷 進^{*1}: ストレス耐性との関連における腸炎ビブリ
オの分布状況の解析

第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

^{*1} 東京大学大学院

^{*2} 大分県衛生環境研究センター

細川まゆ子^{*1}, 菅谷ちえ美^{*2}, 井上葉子^{*3}, 平野幸子^{*4},
張 瑩^{*5}, 辻 雅善^{*6}, 板井一好^{*7}, 角田正史^{*2}, 角田文
男^{*8}, 児玉幸夫, 小西良子, 太田久吉^{*3}, 横山和仁^{*1}, 相
澤好治^{*2}: フッ素投与による雌ICGNマウスの骨への影
響

第84回日本産業衛生学会 (2011.5)

^{*1} 順天堂大学医学部衛生学講座

^{*2} 北里大学医学部衛生学公衆衛生学

^{*3} 北里大学医療衛生学健康科学科

^{*4} 神奈川県

^{*5} 大連医科大学社会科学管理科学学院

^{*6} 福島県立医科大学衛生学・予防医学講座

^{*7} 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

^{*8} 岩手医科大学

細川まゆ子^{*1}, 菅谷ちえ美^{*2}, 井上葉子^{*3}, 平野幸子^{*4},
張 瑩^{*5}, 辻 雅善^{*6}, 板井一好^{*7}, 角田正史^{*2}, 角田文
男^{*8}, 児玉幸夫, 小西良子, 太田久吉^{*3}, 横山和仁^{*1}, 相
澤好治^{*2}: 飲料水中フッ素に曝露されたICR-derived
glomerulonephritis (ICGN) マウスのBUN値

第84回日本産業衛生学会 (2011.5)

^{*1} 順天堂大学医学部衛生学講座

^{*2} 北里大学医学部衛生学公衆衛生学

^{*3} 北里大学医療衛生学健康科学科

^{*4} 神奈川県

^{*5} 大連医科大学社会科学管理科学学院

^{*6} 福島県立医科大学衛生学・予防医学講座

^{*7} 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

^{*8} 岩手医科大学

我妻美千留^{*1}, 実川知史, 小西良子, Chris, M. M.^{*2}, 鎌
田洋一: QCMを用いた小麦中のデオキシニバレノール
迅速検出法の開発

第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

^{*1} (株)アルバック

^{*2} NCAUR

吉成知也, 大西貴弘, 小西良子: トウモロコシ類に含ま
れるトリコテセン類のLC-MS/MS同時分析法及び実態
第101回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.5)

遊佐精一^{*}, 菊池 裕, 小西良子, 山口照英: **Molecular
characterization of mouse, human, bovine, and sheep PrP^C
in cell lines**

Asian Pacific Prion Symposium 2011 (2011.7)

^{*} 常熟理工大学・食品工学部

Nakashima, R.^{*}, Nishikawa, Y.^{*}, Kamata, Y.: **Effects of
Escherichia coli heat-stable enterotoxin (StA) and guany-
lin on barrier integrity in intestinal epithelial cells**

ECMIS 2011, Ghent, Belgium (2011.7)

^{*} Grad.Schl.Human Life Sci., Osaka City Univ

Wang, L.^{*}, Wakushima, M.^{*}, Nishikawa, Y.^{*}, Kamata, Y.:
**Prevalence of diarrhoeagenic *Escherichia coli* among
foods, domestic animals, and human: isolation by a colony-
hybridization method using hydrophobic grid-membrane
filters in combination with multiplex real-time PCR
Detection of secretory immunoglobulin**

ECMIS (*E. coli* and the Mucosal Immune System) 2011,
Ghent, Belgium (2011.7)

^{*} Grad.Schl.Human Life Sci., Osaka City Univ

小沼ルミ^{*1}, 渡辺麻衣子, 小西良子, 高鳥浩介^{*2}, 瓦田
研介^{*1}, 鎌田洋一: ***Aspergillus fumigatus*のアレルゲン遺
伝子塩基配列の多様性**

日本防菌防黴学会第38回年次大会 (2011.8)

^{*1} (地独)東京都立産業技術研究センター

^{*2} NPOカビ相談センター

東原宏宏^{*1}, 菊池 裕, 中島 治, 遊佐精一^{*2}, 手島玲
子, 辻 勉^{*}, 小西良子, 山口照英: ヒツジOA1細胞が

発現するスプライス変異型プリオン蛋白質遺伝子の解析
第64回日本生化学会大会 (2011.9)

*¹ 星薬科大学

*² 常熟理工大学・食品工学部

杉山圭一, 木下麻緒*, 鎌田洋一, 葉袋裕二*, 小西良子:
HepG2細胞におけるデオキシニバレノールの抗酸化作用に関する研究

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* 玉川大学

Miyahara, M., Sugiyama, K., Yusa, S., Kikuchi, Y., Sugita-Konishi, Y.: **Trial for quantitative PCR of bacteria with 16S rRNA gene**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

Watanabe, M., Yonezawa, T.*¹, Sugita-Konishi, Y., Goto, K.*², Hara-Kudo, Y.: **Molecular phylogeny of the higher and lower taxonomy of the *Fusarium* genus and differences in the evolutionary histories of multiple genes**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

*¹ 復旦大学

*² 三井農林(株)食品総合研究所

大友良光*¹, 齋藤志保子*², 徳岡英亮*³, 西尾智裕*⁴, 川村美佐子*⁵, 岩出義人*⁶, 杉山寛治*⁴, 中川 弘*⁷, 田中廣行*⁵, 小沼博隆*⁸, 小西良子, 工藤由起子:
国内産二枚貝における耐熱性溶血毒 (TDH) 遺伝子およびTDH類似毒素遺伝子陽性腸炎ビブリオの汚染状況

第102回日本食品衛生学会 (2011.9)

*¹ 弘前大学大学院

*² 秋田県健康環境センター

*³ 熊本県保健環境科学研究所

*⁴ 静岡県環境衛生科学研究所

*⁵ (財)日本食品分析センター

*⁶ 三重県保健環境研究所

*⁷ (株)BMLフード・サイエンス

*⁸ 東海大学

Lee, K.*, Watanabe, Y., Sugita-Konishi, Y., Hara-Kudo, Y.,

Kumagai, S.*: **Growth enhancement on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 by starter molds in cheeses, *Penicillium camemberti* and *Penicillium roqueforti***

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

* 東京大学大学院

富田敦子*¹, 荒木恵美子*², 神田 隆*³, 小澤一弘*⁴, 大西貴弘, 杉山寛治*³, 小沼博隆*², 後藤慶一*⁵, 渡辺麻衣子, 工藤由起子:
清涼飲料水中の微生物の増殖性についての解析

第102回日本食品衛生学会 (2011.9)

*¹ 静岡市環境保健研究所

*² 東海大学海洋学部

*³ 静岡県環境衛生科学研究所

*⁴ (株)中部衛生検査センター

*⁵ 三井農林(株)

大塚佳代子*¹, 廣井みどり*², 飯塚信二*³, 多賀賢一郎*⁴, 杉山寛治*², 小西良子, 工藤由起子:
食肉からの腸管出血性大腸菌O111検査法の策定におけるコラボレイティブ・スタディによる評価

第102回日本食品衛生学会 (2011.9)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 静岡県環境衛生科学研究所

*³ 横浜検疫所

*⁴ 神戸検疫所

長廻ゆりあ*, 稲垣華絵*, 山本裕紀*, 鎌田洋一, 品川邦汎*, 重茂克彦*: **新型ブドウ球菌エンテロトキシンの食品中における産生量評価**

第102回日本食品衛生学会 (2011.9)

* 岩手大学農学部獣医学課程

新井陽子*, 田中成幸*, 伊藤誠一*, 鎌田洋一, 小西良子, 齊藤守弘*: **馬肉を原因食品とする食中毒病因物質の解明とその予防策**

平成23年度関東・東京合同地区獣医師大会・三学会 (2011.9)

* 埼玉県食肉衛生検査センター

Tanaka, H.*, Kamata, Y., Nishikawa, Y.*: **Microarray analysis**

of effects of environmental factors on cereulide production by emetic *Bacillus cereus*

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

* Department of Food and Human Health Sciences, Osaka City University Graduate School of Human Life Sciences

Hoshi, H.^{*1}, Kondo, K.^{*1}, Oda, M.^{*2}, Nagahama, M.^{*2}, Yamamoto, S., Kamata, Y., Miyama, M.^{*1}: **An in vitro model system for studying *Clostridium perfringens* type a infection**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*1} Department of Veterinary Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, Japan

^{*2} Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

Ohnishi, T., Kawai, T.^{*1}, Sekizuka, T.^{*2}, Yahata, Y.^{*2}, Kuroda, M.^{*2}, Kumeda, Y.^{*1}, Kamata, Y., Irikura, D., Sugita-Konishi, Y.: **New parasitic food borne diseases in Japan**

International Union of Microbiological Societies (2011.9)

^{*1} Osaka Prefectural Institute of Public Health, Osaka

^{*2} National Institute of Health

Kadota, T.^{*1,2}, Toya, K.^{*3}, Furusawa, H., Kamata, Y., Itoh, S.^{*3}, Sugita-Konishi, Y.: **In-vivo and in-vitro bioavailability studies of trichothecene mycotoxins deoxynivalenol and 15-acetyldeoxynivalenol**

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011.9)

^{*1} Food Safety Assurance Center, Kirin Group Office Co., Ltd.

^{*2} United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

^{*3} Laboratory of Veterinary Internal Medicine, Azabu University

Yoshinari, T., Kadota, T.^{*}, Ohnishi, T., Sugita-Konishi, Y.: **Simultaneous determination of trichothecene mycotoxins in cereals by LC-MS/MS**

International Union of Microbiological Societies (2011.9)

* Kirin Group Office Company, Limited

吉成知也, 谷口 賢^{*1}, 田中敏嗣^{*2}, 中島正博^{*1}, 内藤成弘^{*3}, 永山敏廣^{*4}, 堀江正一^{*5}, 石黒瑛一^{*6}, 大西貴弘, 小西良子: **ゴマ, 綿実, ナツメグ等に含まれるトータルアルフラトキシンの分析法の検討と妥当性の評価**
第102回日本食品衛生学会 (2011.9)

^{*1} 名古屋市衛生研究所

^{*2} 神戸市環境保健研究所

^{*3} (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

^{*4} 東京都健康安全研究センター

^{*5} 大妻女子大学

^{*6} (社)日本科学飼料協会

Yokoyama, H.^{*1}, Grabner, D.^{*2}, Shirakashi, S.^{*3}, Kinami, R.^{*4}, Ohnishi, T.: ***Kudoa septempunctata* (Myxozoa: Multi-valvulida) from the trunk muscle of cultured olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) causing food poisoning of human**

8th International Symposium of Fish Parasites (2011.9)

^{*1} The University of Tokyo

^{*2} University of Essen

^{*3} Kinki University

^{*4} Shizuoka Prefecture

木戸尊将^{*1,2}, 角田正史^{*2}, 菅谷ちえ美^{*2}, 池内龍太郎^{*1,2}, 児玉幸夫, 小西良子, 板井一好^{*3}, 相澤好治^{*2}: **フッ素水投与後によるICGNマウス及びICRマウスにおけるサイトカインの発現に対する検討**
第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

^{*1} 北里大学大学院医療系研究科

^{*2} 北里大学医学部衛生学

^{*3} 岩手医科大学医学部公衆衛生学講座

Sugiyama, K., Kinoshita, M.^{*1}, Minai, Y.^{*1}, Muroi, M.^{*2}, Tanamoto, K.^{*2} and Sugita-Konishi, Y.: **Trichothecene mycotoxins inhibit MyD88-independent pathways of Toll-like receptors**

9th Joint Meeting of ICS-ISICR (2011.10)

^{*1} 玉川大学

^{*2} 武蔵野大学

大塚佳代子^{*1}, 西尾智裕^{*2}, 門脇奈津子^{*1}, 荒井公子^{*1}, 杉山寛治^{*2}, 小西良子, 工藤由起子: **遺伝子検出手法を用いた二枚貝からの炎ビブリオ検出法の検討**

第45回腸炎ビブリオシンポジウム (2011.10)

*¹ 埼玉県衛生研究所*² 静岡県環境衛生科学研究所

岩出義人^{*1}, 西尾智裕^{*2}, 徳岡英亮^{*3}, 川村美佐子^{*4}, 齊藤志保子^{*5}, 大友良光^{*6}, 杉山寛治^{*7}, 中川 弘^{*8}, 田中廣行^{*4}, 小沼博隆^{*8}, 小西良子, 工藤由起子: **国産貝類のtdh/trh陽性腸炎ビブリオ検出状況と分離株の血清型**
第45回腸炎ビブリオシンポジウム (2011.10)

*¹ 三重県保健環境研究所*² 静岡県環境衛生科学研究所*³ 熊本県保健環境科学研究所*⁴ (財)日本食品分析センター*⁵ 秋田県健康環境センター*⁶ 弘前大学大学院*⁷ (株)BMLフード・サイエンス*⁸ 東海大学

大西貴弘: **粘液胞子虫とその毒性, 及び検査法**
第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

八幡裕一郎^{*}, 小西良子, 大西貴弘, 豊川貴生^{*}, 中村奈緒美^{*}: **生食用魚類の喫食によると推定された集団下痢症の疫学的調査成績**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* 国立感染症研究所

河合高生^{*1}, 原田哲也^{*1}, 横山 博^{*2}, 大西貴弘, 鎌田洋一, 小西良子, 久米田裕子^{*1}: **乳のみマウスを使用した*Kudoa septempunctata*の下痢原性に関する研究 (1)**
第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 大阪府公衆衛生研究所*² 東京大学

渡辺麻衣子, 小沼ルミ^{*}, 瓦田研介^{*}, 小西良子, 鎌田洋一: **遺伝子塩基配列を指標とした食品由来*Fusarium*属分離株の同定**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* (地独) 東京都立産業技術研究センター

飯島義雄^{*}, 中西典子^{*}, 大西貴弘, 小西良子: **ヒラメからのクドア・セプテンpunkタータの検出方法**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* 神戸市環境保健研究所

原田哲也^{*}, 河合高生^{*}, 大西貴弘, 小西良子, 久米田裕子^{*}: **QPCR法によるヒラメからの*Kudoa septempunctata*検出法の検討**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* 大阪府公衆衛生研究所

河合高生^{*1}, 原田哲也^{*1}, 横山 博^{*2}, 大西貴弘, 鎌田洋一, 小西良子, 久米田裕子^{*1}: **乳のみマウスを使用した*Kudoa septempunctata*の下痢原性に関する研究 (2)**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

*¹ 大阪府公衆衛生研究所*² 東京大学

菊池 裕, 大西貴弘, 古沢博子, 福田 穰^{*}, 小西良子: **ニワトリ抗体を用いたヒラメ筋肉寄生*Kudoa septempunctata*の検出法**

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* 大分県農林水産研究指導センター水産研究部

古川真斗^{*1}, 徳岡英亮^{*1}, 原田誠也^{*1}, 松本一俊^{*2}, 八尋俊輔^{*3}, 宮坂次郎^{*4}, 斉藤守弘^{*5}, 鎌田洋一, 入倉大祐, 松本 博: **生食用馬肉を共通食とする原因物質不明有症事例の原因究明と予防対策の検討**

平成23年度全国食品衛生監視員研修会 (2011.10)

*¹ 熊本県保健環境科学研究所*² 熊本県菊池保健所*³ 熊本県健康福祉部健康危機管理課*⁴ 熊本県食肉衛生検査所*⁵ 埼玉県食肉衛生検査センター

Morofuji, K.^{*}, Tsuchiya, T.^{*}, Tanaka, H.^{*}, Hara-Kudo, Y.: **Estimation of measurement uncertainty on intralaboratory reproducibility standard deviation in microbiological quantitative methods**
IUMS 2011 (2011.9)

* Japan Food Research Laboratories

李 謙一^{*}, 渡辺麻衣子, 小西良子, 工藤由起子, 熊谷

進* : カビの菌糸を介した志賀毒素産生性大腸菌O157の
移動と増殖

第32回日本食品微生物学会学術総会 (2011.10)

* 東京大学大学院

松谷佐知子 : バクテリア転写因子ArtAタンパク質の発
現・精製

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

Wu, W.^{*1,2}, Flannery, B.^{*2}, Watanabe, M., Sugita-Konishi, Y.,
Pestka, J. J.^{*2}: **Relation of 8-Ketotrichothecene Structure to
Anorexigenic Response in the Mouse**

The *Fusarium* Head Scab Conference, U.S.A. (2011.12)

^{*1} Nanjing Agricultural University

^{*2} Michigan State University

杉山圭一, 木下麻緒^{*1}, 葉袋裕二^{*1}, 鎌田洋一, 谷 史
人^{*2}, 小西良子 : ヒト肝臓癌由来細胞株HepG2の細胞内
レドックスにおよぼすデオキシニバレノールの影響

日本マイコトキシン学会第70回学術講演会 (2012.1)

^{*1} 玉川大学

^{*2} 京都大学

吉成知也 : 総アフラトキシン試験法のケーススタディ多
機能カラムによる総アフラトキシンの試験法

日本マイコトキシン学会第70回学術講演会 (2012.1)

Kikuchi, Y., Yusa, S.^{*}, Kanayasu-Toyoda, T., Nakajima, O.,
Teshima, R., Sugita-Konishi, Y., Yamaguchi, T.: **Expression
of a splice variant of prion protein during hypoxia in
human glioblastoma cell line T98G**

Keystone Symposia, Advances in Hypoxic Signaling: From
Bench to Bedside (2012.2)

* 常熟理工大学・食品工学部

新井陽子*, 田中成幸*, 伊藤誠一*, 鎌田洋一, 小西良
子, 齊藤守弘* : 馬肉を原因食品とする食中毒病因物質
の解明とその予防法

平成23年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会 (2012.2)

* 埼玉県食肉衛生検査センター

木下麻緒*, 小西良子, 葉袋裕二*, 杉山圭一 : TLRシグ

ナルに対するデオキシニバレノールの阻害メカニズムの
解明

日本農芸化学会2012年度大会 (2012.3)

* 玉川大学

木戸尊将^{*1,2}, 角田正史^{*2}, 菅谷ちえ美^{*2}, 池内龍太郎^{*1,2},
杉浦由美子^{*2}, 児玉幸夫, 小西良子, 板井一好^{*3} :
フッ素水投与後によるICGNマウス及びICRマウスの尿
中CREとCCrの検討

第82回日本衛生学会学術総会 (2012.3)

^{*1} 北里大学大学院

^{*2} 北里大学医学部

^{*3} 岩手医科大学医学部

Tsunoda, M.^{*}, Kido, T.^{*}, Ikeuchi, R.^{*}, Sugaya, C.^{*}, Kodama,
Y., Sugita-Konishi, Y., Aizawa, Y.^{*}: **The effects of fluoride on
the neurotransmitters in discrete brain regions of ICR-
derived glomerulonephritis mice by exposure via their
drinking water**

SOT 2012 (2012.3)

* Preventive Medicine, Kitasato University School of
Medicine

Kido, T.^{*1}, Tsunoda, M.^{*1}, Sugaya, C.^{*1}, Ikeuchi, R.^{*1}, Itai, K.^{*2},
Kodama, Y., Sugita-Konishi, Y., Aizawa, Y.^{*1}: **The body
weights and fluoride concentrations in the urine of ICGN
mice and ICR mice after subacute administration VIA
drinking water**

SOT 2012 (2012.3)

^{*1} Preventive Medicine, Kitasato University School of
Medicine

^{*2} Preventive Medicine and Public Health, Iwate Medical
University School of Medicine

吉成知也, 作田正平*, 長澤寛道*, 小西良子 : アフラト
キシン生産阻害物質の作用機構

日本農芸化学会2012年度大会 (2012.3)

* 東京大学大学院農学生命科学研究科

塚原めぐみ^{*1}, 曾我部祐介^{*2}, 荒木恵美子^{*1}, 工藤由起
子 : 食品培養中の腸管出血性大腸菌O157およびO111の
免疫磁気ビーズ法による回収の検討

第153回日本獣医学会 (2012.3)

*1 東海大学

*2 (財)食品環境検査協会

福原 潔, 大野彰子, 矢本 敬*, 奥田晴宏: **1H NMRによるアセトアミノフェン誘発肝障害のメタボロミクス**
第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011.7)

* 第一三共(株)安全性研究所

大野彰子, 奥田晴宏, 中西郁夫*1, 宮田直樹*2, 福原潔: **抗酸化活性およびアミロイドβ蛋白凝集抑制作用を有する新規アルツハイマー病予防薬の開発**
第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011.7)

*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

今井耕平*1, 中西郁夫*2, 中西聡美, 高垣亮平, 小澤俊彦*2,3, 宮田直樹*4, 奥田晴宏, 松本謙一郎*2, 中村朝夫*1, 福原 潔: **ラジカル消去活性増強を目的としたアミノ酸を有する平面型カテキン誘導体の合成**
第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011.7)

*1 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*2 (独)放射線医学総合研究所

*3 横浜薬科大学

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

高垣亮平, 今井耕平*1, 中西郁夫*2, 小澤俊彦*2,3, 宮田直樹*4, 奥田晴宏, 松本謙一郎*2, 中村朝夫*1, 福原潔: **ラジカル消去活性増強を目的としたケルセチン誘導体の合成**
第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011.7)

*1 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*2 (独)放射線医学総合研究所

*3 横浜薬科大学

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

菱川和宏*1, 中川秀彦*1,2, 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供与剤からの細胞内一酸化窒素放出**

第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011.7)

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*2 (独)科学技術振興機構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

中西郁夫*1, 犬童寛子*2, 大久保 敬*1,3, 伊古田暢夫*4, 乳井美奈子*1, 松本謙一郎*1, 福原 潔, 福住俊一*3, 安西和紀*5, 小澤俊彦*6, 馬嶋秀行*2: **放射線誘導アポトーシスを抑制する食品成分の抗酸化活性評価**
第64回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011.7)

*1 (独)放射線医学総合研究所

*2 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

*3 大阪大学大学院工学研究科

*4 就実大学薬学部

*5 日本薬科大学

*6 横浜薬科大学

川島知憲*1, 中西郁夫*1, 今井耕平*2, 大久保 敬*3, 福原 潔, 福住俊一*3, 安西和紀*1,4, 小澤俊彦*1,5, 松本謙一郎*1: **緑茶成分によるラジカル消去反応メカニズムに対する溶媒効果**
第11回AOB (Anti-Oxidant Biofactor) 研究会 (2011.7)

*1 (独)放射線医学総合研究所

*2 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*3 大阪大学大学院工学研究科

*4 日本薬科大学

*5 横浜薬科大学

中西郁夫*1, 今井耕平*2, 大久保 敬*3, 中村朝夫*2, 松本謙一郎*1, 宮田直樹*4, 小澤俊彦*1,5, 福住俊一*3, 福原潔: **放射線防護剤を志向した新規フェノール性抗酸化物質の開発**
第5回バイオ関連化学シンポジウム (2011.9)

*1 (独)放射線医学総合研究所

*2 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*3 大阪大学大学院工学研究科

*4 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*5 横浜薬科大学

大野彰子, 岡 希太郎*, 佐久間千勢子*, 奥田晴宏, 福原 潔: **1H NMR-多変量解析法による異なる高度で栽培・製造された紅茶葉の成分解析**
第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

* 東京薬科大学薬学部

今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 高垣亮平, 小澤俊彦^{*2,3}, 栗原正明, 松本謙一郎^{*2}, 中村朝夫^{*1}, 福原 潔: **抗酸化活性の増強を目的としたメチル基導入型ケルセチン誘導体の合成**

第26回日本酸化ストレス学会関東支部会 (2011.12)

^{*1} 芝浦工業大学大学院理工学研究科

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

^{*3} 横浜薬科大学

川島知憲^{*1}, 中西郁夫^{*1,2}, 今井耕平^{*1,2}, 大久保 敬^{*1,3}, 福原 潔, 福住俊一^{*3}, 小澤俊彦^{*4}, 松本謙一郎^{*1}: **緑茶カテキンによるガルビノキシラジカル消去機構に対する溶媒効果**

第26回日本酸化ストレス学会関東支部会 (2011.12)

^{*1} (独) 放射線医学総合研究所

^{*2} 芝浦工業大学大学院理工学研究科

^{*3} 大阪大学大学院理工学研究科

^{*4} 横浜薬科大学

福原 潔, 大野彰子, 荒井卓也, 中西郁夫^{*}, 松本謙一郎^{*}, 奥田晴宏: **アミロイドβを標的としたアルツハイマー予防薬の開発**

第23回ビタミンE研究会 (2012.1)

^{*} (独) 放射線医学総合研究所

太田庸介, 大野彰子, 石田誠一, 黒田幸恵, 栗原正明, 関野祐子, 斎藤嘉朗, 福原 潔: **1H NMRを用いたHepG2細胞のメタボロミクス: APAPの影響**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

大野彰子, 岡 希太郎^{*}, 佐久間千勢子^{*}, 栗原正明, 福原 潔: **NMR法による紅茶葉の品質評価**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 東京薬科大学薬学部

今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 高垣亮平, 栗原正明, 松本謙一郎^{*2}, 中村朝夫^{*1}, 福原 潔: **強力なラジカル消去活性を有するフラボノイド誘導体の合成**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 芝浦工業大学大学院理工学研究科

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

菱川和宏^{*1}, 中川秀彦^{*1,2}, 古田寿昭^{*3}, 喜多村佳委^{*1}, 福原 潔, 鈴木孝禎^{*1}, 宮田直樹^{*1}: **二光子励起作用型一酸化窒素供与剤のリンカー部位の検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} (独) 科学技術振興機構JSTさきがけ

^{*3} 東邦大学理学部

福原 潔: **NMRによるメタボローム情報の創薬への利用: 有効性・安全性評価のためのメタボロミクス**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

出水庸介, 佐藤由紀子, 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: **ノンセコ型VDRリガンドの創製およびVDRとの相互作用解析**

日本ケミカルバイオロジー学会第6回年会 (2011.5)

^{*} 帝人ファーマ(株) 生物医学総合研究所

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}: **β-キラルPNAの合成とDNA結合特性**

第48回ペプチド討論会 (2011.9)

^{*1} 東京大学

^{*2} 工学院大学

^{*3} 帝京大学

栗原正明, 出水庸介, 名見耶早織, 佐藤由紀子, 土井光暢^{*1}, 田中正一^{*2}: **安定化ヘリカルペプチドの設計**

第48回ペプチド討論会 (2011.9)

^{*1} 大阪薬科大学

^{*2} 長崎大学薬学部

花田智美^{*1}, 加藤巧馬^{*1}, 池田絵美^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 津田裕子^{*3}, 福留 誠^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 田中正一^{*1}: **配座自由度を制限したエンドモルフィン-2誘導体の設計・合成**

第48回ペプチド討論会 (2011.9)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

^{*3} 神戸学院大学

平田陽子^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 福留 誠^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: **キラルな5員環状アミノ酸からなるペプチドの合成とコンフォメーション解析**
第48回ペプチド討論会 (2011.9)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

出水庸介, 名見耶早織, 佐藤由紀子, 田中正一^{*1}, 土井光暢^{*2}, 奥田晴宏, 栗原正明: **ステーブルヘリカルペプチドを用いた α,β -不飽和ケトンの不斉エポキシ化**
第48回ペプチド討論会 (2011.9)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 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: **コンピュータシミュレーションによる違法薬物のレギュレーション**
第55回日本薬学会関東支部大会 (2011.10)

出水庸介, 名見耶早織, 佐藤由紀子, 土井光暢^{*1}, 田中正一^{*2}, 奥田晴宏, 栗原正明: **ステーブルペプチドを用いた α,β -不飽和ケトンの不斉エポキシ化**
第55回日本薬学会関東支部大会 (2011.10)

^{*1} 大阪薬科大学

^{*2} 長崎大学薬学部

田中正一^{*1}, 平田貴之^{*2}, 土井光暢^{*3}, 出水庸介, 栗原正明, 末宗 洋^{*2}: **ジアステレオメリックな6員環状アミノ酸からなるペプチドのヘリカル二次構造**
第37回反応と合成の進歩シンポジウム (2011.11)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 九州大学薬学部

^{*3} 大阪薬科大学

出水庸介, 名見耶早織, 佐藤由紀子, 土井光暢^{*1}, 田中正一^{*2}, 奥田晴宏, 栗原正明: **安定化ヘリカルペプチドを用いた α,β -不飽和ケトンの不斉エポキシ化**
第37回反応と合成の進歩シンポジウム (2011.11)

^{*1} 大阪薬科大学

^{*2} 長崎大学薬学部

平田陽子^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 福留 誠^{*1}, 出水庸介, 栗原正

明, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: **光学活性な5員環状アミノ酸よりなるペプチドの合成とその二次構造解析**
第28回薬学会九州支部大会 (2011.12)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

宇久 翼^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 福留 誠^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: **キラルな4員環状アミノ酸とそのペプチドの合成**
第28回薬学会九州支部大会 (2011.12)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

倉島恵愛, 出水庸介, 佐藤由紀子, 野尻久雄^{*}, 橘高敦史^{*}, 栗原正明: **長鎖アルキル基を持つノンセコステロイド型VDRリガンドの創製**
日本薬学会第132回年会 (2012.3)

^{*} 帝京大学薬学部

元井宏美, 出水庸介, 佐藤由紀子, 奥平桂一郎, 内藤幹彦, 栗原正明: **プロテインノックダウン法を利用したエストロゲン受容体分解誘導剤の開発**
日本薬学会第132回年会 (2012.3)

名見耶早織, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢^{*1}, 田中正一^{*2}, 栗原正明: **安定化ヘリカルペプチドを用いたビタミンD受容体転写阻害剤の創製**
日本薬学会第132回年会 (2012.3)

^{*1} 大阪薬科大学

^{*2} 長崎大学薬学部

宇久 翼^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: **キラルアセタールを有する4員環状アミノ酸とそのペプチドの合成**
日本薬学会第132回年会 (2012.3)

^{*1} 長崎大学薬学部

^{*2} 大阪薬科大学

平田陽子^{*1}, 大庭 誠^{*1}, 栗原正明, 出水庸介, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: **アセタールを有する光学活性5員環状アミノ酸よりなるペプチドの二次構造解析**
日本薬学会第132回年会 (2012.3)

*¹ 長崎大学薬学部

*² 大阪薬科大学

加藤巧馬^{*1}, 池田絵美^{*1}, 花田智美^{*1}, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢^{*2}, 津田裕子^{*3}, 大庭 誠^{*1}, 田中正一^{*1}: **非タンパク質構成アミノ酸を導入したエンドモルフィン-2類縁体の合成**

日本薬学会第132回年会 (2012.3)

*¹ 長崎大学薬学部

*² 大阪薬科大学

*³ 神戸学院大薬

山本耕介^{*}, 岡住三枝子^{*}, 白井一晃^{*}, 出水庸介, 栗原正明, 末宗 洋^{*}: **光学活性[5]ヘリセン誘導体の合成及びその応用研究**

日本薬学会第132回年会 (2012.3)

* 九州大学薬学部

栗原正明: **コンピューターシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測**

日本薬学会第132回年会 (2012.3)

Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Fukuhara, K.: **New approach for quality evaluation for insulins derived from different species using 1H NMR coupled with multivariate analysis**

242th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2011.8)

Fukuhara, K., Ohno, A., Takuya, A., Okuda, H.: **Novel trolox-C-terminal motifs of Aβ42 as neuroprotective agents for the treatment of Alzheimer's diseases**

242th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2011.8)

Imai, K.^{*1}, Nakanishi, I.^{*2,3}, Nakanishi, S., Takagaki, R., Matsumoto, K.^{*2}, Anzai, K.^{*2,4}, Ozawa, T.^{*2,5}, Okuda, H., Nakamura, A.^{*1}, Fukuhara, K.: **Synthesis of catechin derivative with basic amino acid as a promising antioxidant**

4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (4ECCLS) 2011 (2011.8)

*¹ 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*² (独)放射線医学総合研究所

*³ 大阪大学大学院工学研究科

*⁴ 日本薬科大学

*⁵ 横浜薬科大学

Nakanishi, I.^{*1}, Indo, H.^{*2}, Ohkubo, K.^{*3}, Ikota, N.^{*4}, Nyui, M.^{*1}, Matsumoto, K.^{*1}, Fukuhara, K., Fukuzumi, S.^{*3}, Anzai, K.^{*1,5}, Ozawa, T.^{*1,6}, Majima, H.^{*2}: **Evaluation of antioxidative properties of food factors in relation to inhibitory activity of radiation-induced apoptosis**

5th SFRR-Asia & 8th ASMRM & 11th J-mit (2011.9)

*¹ (独)放射線医学総合研究所

*² 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

*³ 大阪大学大学院工学研究科

*⁴ 就実大学薬学部

*⁵ 日本薬科大学

*⁶ 横浜薬科大学

Imai, K.^{*1}, Nakanishi, I.^{*2}, Matsumoto, K.^{*2}, Namamura, A.^{*1}, Fukuhara, K.: **Synthesis of planar catechin derivative with histidine for diminishing systemic toxicity of photodynamic therapy**

The 8th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience (2011.10)

*¹ 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*² (独)放射線医学総合研究所

Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Fukuhara, K.: **A new NMR-based quality evaluation of biopolymer drugs**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

Fukuhara, K., Ohno, A., Arai, T., Okuda, H.: **Potential lead for an Alzheimer drug: a peptide that blocks amyloid β induced neurotoxicity**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

Imai, K.^{*1}, Nakanishi, I.^{*2,3}, Nakanishi, S., Takagaki, R., Matsumoto, K.^{*2}, Anzai, K.^{*2,4}, Ozawa, T.^{*2,5}, Okuda, H., Nakamura, A.^{*1}, Fukuhara, K.: **Synthesis and radical-scavenging activity of planar catechin derivative with various amino acids as a promising antioxidant**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

*¹ 芝浦工業大学大学院理工学研究科

*² (独)放射線医学総合研究所

*³ 大阪大学大学院工学研究科

*⁴ 日本薬科大学

*⁵ 横浜薬科大学

Tanaka, M.^{*1}, Nagano, M.^{*2}, Demizu, Y., Doi, M.^{*3}, Kurihara, M., Suemune, H.^{*2}: **Helical secondary structures of oligopeptides composed of chiral five-membered ring amino acids**

22nd American Peptide Symposium (2011.6)

*¹ 長崎大学薬学部

*² 九州大学薬学部

*³ 大阪薬科大学

Kurihara, M., Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Takeuchi, Y., Doi, M.^{*1}, Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H.: **Design of a stabilized short helical peptide and its application**

22nd American Peptide Symposium (2011.6)

*¹ 大阪薬科大学

*² 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Doi, M.^{*2}, Sato, Y., Tanaka, M.^{*1}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Controlling helical peptides containing equal numbers of L- and D-amino acids**

22nd American Peptide Symposium (2011.6)

*¹ 大阪薬科大学

*² 長崎大学薬学部

Demizu, Y., Sato, Y., Horie, K.^{*}, Takagi, K.^{*}, Kakuda, S.^{*}, Takimoto-Kamimura, M.^{*}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Design of non-secosteroidal VDR ligands and binding mode to VDR-LBD**

4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (2011.8)

* 帝人ファーマ(株)

Oba, M.^{*1}, Hirata, T.^{*2}, Demizu, Y., Doi, M.^{*3}, Kurihara, M., Suemune, H.^{*2}, Tanaka, M.^{*1}: **Synthesis of cyclic amino acids with two chiral centers and secondary structures of their peptides**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

*¹ 長崎大学薬学部

*² 九州大学薬学部

*³ 大阪薬科大学

Sugiyama, T.^{*1}, Imamura, Y.^{*2}, Demizu, Y., Kurihara, M., Takano, M.^{*3}, Kittaka, A.^{*3}: **Synthesis and DNA binding properties of β -chiral peptide nucleic Acid**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

*¹ 東京大学

*² 工学院大学

*³ 帝京大学

Nagoya, S., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M.^{*1}, Tanaka, M.^{*2}, Okuda, H., Kurihara, M.: **Design of stabilized α -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

*¹ 大阪薬科大学

*² 長崎大学薬学部

Kurihara, M., Demizu, Y., Kurashima, M., Sato, Y., Horie, K.^{*}, Takagi, K.^{*}, Kakuda, S.^{*}, Takimoto-Kamimura, M.^{*}, Okuda, H.: **Design of non-secosteroidal VDR ligands and hydrogen-bond network in VDR-LBD**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

* 帝人ファーマ(株)

Demizu, Y., Motoi, H., Okuhira, K., Fukuhara, K., Okuda, H., Naito, M., Kurihara, M.: **Design and synthesis of ER degradation inducer for protein knockdown strategy**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

最上(西巻)知子: **HDL産生トランスポーターABCA1のコレステロールによる肝型転写制御—ミニシンポジウム「脂質ホメオスタシス: その破綻と疾患」**
第12回Pharmaco-Hematologyシンポジウム (2011.6)

伊藤晴香^{*}, 酒巻良輔^{*}, 藤野智史^{*}, 竹内愛理^{*}, 最上(西巻)知子, 菊川清見^{*}, 早川磨紀男^{*}: **FXRによるHNF4 α 発現制御**

第18回肝細胞研究会 (2011.6)

* 東京薬科大学

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: **細胞内に局在するタンパク質を標的としたプロテインノックダウン技術の検討**

第15回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2011.6)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

最上 (西巻) 知子, 崔 紅艷, 岩崎香里, 奥平桂一郎, 内藤幹彦, 鈴木和博, 広瀬明彦: **多層カーボンナノチューブはNLRP3活性化を介してIL-1 β 産生を促進する**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

最上 (西巻) 知子: **HDL産生トランスポーターABCA1のヒト肝での二重転写制御機構: シンポジウム “HDL分子研究の発展とその臨床応用”**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

伊藤晴香*, 酒巻良輔*, 藤野智史*, 竹内愛理*, 最上 (西巻) 知子, 菊川清見*, 早川磨紀男*: **核内受容体FXRによるHNF4 α 発現制御**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* 東京薬科大学

内藤幹彦: **抗がん剤, がん分子標的治療薬の作用機序と薬剤耐性の分子機構**

第55回日本薬学会関東支部大会 (2011.10)

最上 (西巻) 知子, 崔 紅艷, 岩崎香里, 奥平桂一郎, 内藤幹彦, 鈴木和博, 広瀬明彦: **多層カーボンナノチューブによるIL-1 β 産生促進とその機構**

フォーラム2011衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

Ohoka, N., Hayashi, H.*¹, Naito, M. and Sato, R.*²: **Role of TRB3 function in SREBP-2-regulated cholesterol homeostasis in human hepatoma cells**

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

*¹ 名古屋市立大学薬学研究科

*² 東京大学農学生命科学研究科

Okuhira, K., Demizu, Y., Ohoka, N., Shibata, N., Hattori, T., Nishimaki-Mogami, T., Kurihara, M., Okuda, H. and Naito, M.: **Estrogen receptor degradation based on a protein knockdown strategy**

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

Ishikawa, M.*¹, Itoh, Y.*¹, Kitaguchi, R.*¹, Sato, S.*¹, Naito, M., Hashimoto, Y.*²: **Protein Knockdown: Selective degradation of target proteins in cells using methyl bestatin-ligand hybrid molecules**

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

大岡伸通, 林 秀敏*¹, 内藤幹彦, 佐藤隆一郎*²: **ヒト肝細胞におけるTRB3によるSREBP2制御機構の解明**

第34回日本分子生物学会 (2011.12)

*¹ 名古屋市立大学薬学研究科

*² 東京大学農学生命科学研究科

Okuhira, K., Demizu, Y., Ohoka, N., Shibata, N., Hattori, T., Nishimaki-Mogami, T., Kurihara, M., Okuda, H. and Naito, M.: **Degradation of estrogen receptor induced by a small hybrid molecule SNIPER (ER)**

The 16th Japanese Foundation for Cancer Research - International Symposium on Cancer Chemotherapy (JFCR-ISCC): New Antitumor Agents under Development in the US, Europe and Japan (2012.1)

Naito, M., Okuhira, K., Ohoka, N., Shibata, N., Hattori, T., Itoh, Y.*¹, Ishikawa, M.*¹, Hashimoto, Y.*²: **Development of small molecules that induce IAP-mediated ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins**

Sixth International Conference: SUMO, Ubiquitin, UBL Proteins: Implications for Human Diseases (2012.2)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Okuhira, K., Demizu, Y., Ohoka, N., Shibata, N., Hattori, T., Nishimaki-Mogami, T., Kurihara, M., Okuda, H. and Naito, M.: **Development of SNIPER (ER) that induces estrogen receptor degradation**

Sixth International Conference: SUMO, Ubiquitin, UBL Proteins: Implications for Human Diseases (2012.2)

伊藤晴香*, 崔 紅艶, 伍 偉佳, 奥平桂一郎, 内藤幹彦, 藤野智史*, 早川磨紀男*, 最上(西巻)知子: **AMPK活性化剤AICARは肝ABCA1の発現を分解促進により抑制する**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 東京薬科大学

大岡伸通, 林 秀敏*¹, 内藤幹彦, 佐藤隆一郎*²: **ヒト肝細胞におけるTRB3によるSREBP2制御機構の解明**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 名古屋市立大学薬学研究科

*² 東京大学農学生命科学研究科

柴田識人, 内藤幹彦, Glass, C.K.*: **マクロファージにおける炎症反応としての酸化ステロールの生理的意義**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* カリフォルニア大学サンディエゴ校

服部隆行, 大岡伸通, 高橋美帆*, 西川喜代孝*, 内藤幹彦: **シガトキシンBサブユニットによる細胞死誘導機構**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 同志社大学生命医科学部

奥平桂一郎, 出水庸介, 大岡伸通, 柴田識人, 服部隆行, 最上(西巻)知子, 栗原正明, 奥田晴宏, 内藤幹彦: **プロテインノックダウン法によるエストロゲンレセプターの分解**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

佐藤里絵*¹, 中村里香, 小松 晃*², 大島正弘*², 手島玲子: **高トリプトファン含量イネを用いたアレルギーの網羅的解析**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (独) 農業・食品産業技術総合研究機構作物研究所

天野富美夫*, 藤森 功*, 大西瑛子*, 南 徳子*, 中村亮介, 手島玲子: **マクロファージLPS耐性変異株におけるIL-1beta産生異常の機構**

第12回Pharmaco-Hematologyシンポジウム (2011.6)

* 大阪薬科大学

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: (3) *In vitro*消化処理の適用方法**

第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

新藤智子*, 香取輝美*, 金澤由基子*, 小島幸一*, 手島玲子: **マウス経口食物アレルギーモデルの発症機序: 腸管におけるIgA産生の変化**

第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

Kimura, Y.*¹, Katayama, S.*¹, Teshima, R., Akiyama, H., Nozawa, A.*², Tozawa, T.*², Nakamura S.*¹: **Analysis of T cell epitopes of a major buckwheat allergen, Fag e 2, by using cell-free protein synthesis system**

第7回無細胞科学松山国際シンポジウム (2011.9)

*¹ 信州大学農学部

*² 愛媛大学無細胞化学技術センター

手島玲子, 中村亮介: **食物アレルギーの消化と抗原性**

第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2011.11)

Teshima, R.: **Characterization of food allergen, its prediction, and regulation of food containing allergic ingredients in Japan**

Joint Congress of APAPARI 2011 & 48th JSPACI (2011.10)

Teshima, R.: **Proteomic and allergenomic analyses of rice and potato proteins**

3rd International Symposium "Frontiers in Agriculture Proteome Research" (2011.11)

Satoh, R.*¹, Nakamura, R., Komatsu, A.*², Oshima, M.*², Teshima, R.: **Immunoproteomic analysis of rice allergens between non-transgenic and transgenic plants with high-level tryptophan accumulation**

3rd International Symposium "Frontiers in Agriculture Proteome Research" (2011.11)

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (独) 農業・食品産業技術総合研究機構作物研究所

佐藤里絵*, 中村里香, 手島玲子: **ソバIgE結合タンパク**

質の網羅的検出

第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2011.11)

* (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

佐久間智宏^{*1}, 佐野満昭^{*2}, 五十嵐友二^{*1}, 岡本正志^{*3}, 金谷健一郎^{*4}, 川嶋洋一^{*5}, 河村典久^{*6}, 斉藤貢一^{*7}, 三野芳紀^{*8}, 手島玲子: **食品成分試験法 遺伝子組換え食品**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ (財)日本食品分析センター

*² 名古屋女子大学

*³ 神戸学院大学

*⁴ 横浜薬科大学

*⁵ 城西大学

*⁶ 金城学院大学

*⁷ 星薬科大学

*⁸ 大阪薬科大学

蜂須賀暁子, 木村美恵, 中村亮介, 松岡英樹, 穂山浩, 手島玲子: **経口摂取ナノシリカ粒子のマウス免疫影響について**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

中村亮介: **子どもと免疫:小児食物アレルギー試験の観点から**

第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

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: **T細胞サブポピュレーション変化を指標とした有機リン系農薬の発達期免疫影響解析**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* 東京農工大学

中村亮介, 石渡亜耶乃*, 川上浩*, 手島玲子: **培養細胞のルシフェラーゼ発現を指標とするアレルギー試験法**

第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

* 共立女子大学

Nakamura, R., Ishiwatari, A.^{*1}, Nakamura, R., Kawakami, H.^{*1}, Tsuge, I.^{*2}, Urisu, A.^{*2}, Teshima, R.: **EXiLE: a novel reporter assay-based allergy test**

Joint Congress of APAPARI 2011 & 48th JSPACI (2011.10)

*¹ 共立女子大学

*² 藤田保健衛生大学

中村亮介, 石渡亜耶乃^{*1}, 川上浩^{*1}, 宇理須厚雄^{*2}, 手島玲子: **培養細胞を用いたアレルギー試験 (EXiLE法) への抗アレルギー薬の影響**

第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2011.11)

*¹ 共立女子大学

*² 藤田保健衛生大学

Nakamura, R.: **In vitro provocation study**

The 51st meeting of Society of Toxicology (2012.3)

中村里香, 中村亮介, 手島玲子: **赤米・黒米におけるアレルギータンパク質発現量の解析**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

中村里香, 佐藤里絵^{*1}, 中村亮介, 島崎高嘉^{*2}, 春日美江^{*3}, 篠崎(山口)和子^{*3}, 菊池彰^{*2}, 渡邊和男^{*2}, 手島玲子: **プロテオミクス手法を用いた Arabidopsis DREB1A-組換えジャガイモのアレルギー性試験**

第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

*¹ (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² 筑波大学

*³ (独)国際農林水産業研究センター

中村里香, 佐藤里絵*, 中村亮介, 手島玲子: **プロテオミクスを用いたコメアレルギータンパク質アイソフォームの解析**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

* (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Nakamura, R., Nakamura, R., Teshima, R.: **Proteomic analysis of rice allergens in red rice and black rice**

3rd International Symposium "Frontiers in Agriculture Proteome Research" (2011.11)

中村里香, 中村亮介, 小関良弘*, 手島玲子: **ストレス耐性遺伝子を導入した遺伝子組換えイネ種子のアレルギー性評価**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 東京農工大学

石渡亜耶^{*}, 中村亮介, 中村 厚, 酒井信夫, 安達玲子, 川上 浩^{*}, 手島玲子: **甲殻類アレルギー患者における甲殻類および昆虫由来トロボミオシンの交差反応性に関する研究**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

^{*} 共立女子大学

石渡亜耶^{*1}, 中村亮介, 樋口雅一, 内田好海, 中村里香, 川上 浩^{*1}, 宇理須厚雄^{*2}, 手島玲子: **培養細胞を用いた加熱卵白のアレルゲン性の解析**

第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

^{*1} 共立女子大学

^{*2} 藤田保健衛生大学

石渡亜耶^{*1}, 中村亮介, 中村 厚, 酒井信夫, 安達玲子, 川上 浩^{*1}, 近藤康人^{*2}, 宇理須厚雄^{*2}, 手島玲子: **培養マスト細胞の活性化に基づくアレルゲン交差反応性の解析**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*1} 共立女子大学

^{*2} 藤田保健衛生大学

近藤一成, 小櫃冨未, 手島玲子: **エレオステアリン酸が誘導するネクロプトーシス**

第84回日本生化学会大会 (2011.9)

近藤一成, 好村守生^{*}, 天倉吉章^{*}, 穂山 浩, 吉田隆志^{*}, 手島玲子: **イチヨウ葉エキスを含ま健康食品中のギンコール酸の含有量調査 (第2報)**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*} 松山大学

近藤一成, 小櫃冨未, 手島玲子: **エレオステアリン酸によるRIP1を介したネクロプトーシス**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

野口秋雄, 穂山 浩, 中村公亮, 坂田こずえ, 真野潤一^{*1}, 高島令王奈^{*1}, 峯岸恭孝^{*2}, 布藤 聡^{*3}, 橘田和美^{*1}, 近藤一成, 手島玲子: **スタック品種混入粉末試料における遺伝子組換えトウモロコシの定量法開発 (第一報)**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

^{*1} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

^{*2} (株) ニッポンジーン

^{*3} (株) ファスマック

中村公亮, 穂山 浩, 濱岡志津子, 大森清美^{*1}, 坂田こずえ, 笠原正輝^{*2}, 高島令王奈^{*3}, 橘田和美^{*3}, 手島玲子: **未承認遺伝子組換えパパイヤ (PRSV-YK) の検知法開発について (第一報)**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

^{*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

Nakamura, K., Akiyama, H., Ohmori, K.^{*1}, Takahashi, Y.^{*2}, Takabatake, R.^{*3}, Kitta, K.^{*3}, Nakazawa, H.^{*2}, Noguchi, A., Kondo, K., Teshima, R.: **Detection method for genetically modified papaya resistant to papaya ringspot virus YK strain in processed food**

125th AOAC Annual Meeting & Exposition (2011.9)

^{*1} 神奈川県衛生研究所

^{*2} 星薬科大学

^{*3} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

中村公亮, 穂山 浩, 濱岡志津子, 大森清美^{*1}, 坂田こずえ, 笠原正輝^{*2}, 高島令王奈^{*3}, 橘田和美^{*3}, 近藤一成, 手島玲子: **加工食品からの未承認遺伝子組換えパパイヤ (PRSV-YK) の検出について (第二報)**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*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

中村公亮, 名古屋博之^{*}, 伴 真俊^{*}, 穂山 浩, 坂田こずえ, 野口秋雄, 近藤一成, 手島玲子: **加工品中の遺伝子組換えサケのコンストラクト構造を標的とした新規検知法の開発**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*} (独) 水産総合研究センター

小櫃冨未, 近藤一成, 手島玲子: **Eleostearic acid induces necroptosis via Erk1/2 and Ripk1, which is blocked by U0126, necrostatin-1 and Ripk1 knockdown**

第34回日本分子生物学会 (2011.12)

高橋勇貴, 中村公亮, 穂山 浩, 明石 良^{*1}, 橘田和美^{*2}, 中澤裕之^{*3}, 近藤一成, 手島玲子: **パパイヤ加工品の未承認遺伝子組換えパパイヤ (PRSV-YK) の検出に関する調査について**

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

^{*1} 宮崎大学

^{*2} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

^{*3} 星薬科大学

高橋勇貴, 中村公亮, 穂山 浩, 大森清美^{*1}, 笠原正輝^{*2}, 中澤裕之^{*3}, 橘田和美^{*4}, 近藤一成, 手島玲子: **遺伝子組換え (GM) パパイヤ55-1系統検出法のパパイヤ含有食品への適用性と検出感度について**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*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} 星薬科大学

^{*4} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

岡崎史子^{*}, 山口友貴絵^{*}, 土井香苗^{*}, 安達玲子, 成田宏史^{*}: **モモアレルギー表示に用いる免疫学的評価系の確立**

第65回日本栄養・食糧学会 (2011.5)

^{*} 京都女子大学

橋本博之^{*}, 本郷 猛^{*}, 中西希代子^{*}, 宮本文夫^{*}, 石井俊靖^{*}, 安達玲子, 穂山 浩, 手島玲子: **特定原材料検査における海苔製品中のえび・かにDNA検出法の検討**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

^{*} 千葉県衛生研究所

Adachi, R., Akiyama, H., Teshima, R.: **Reference materials for food allergens used in ELISA kits in Japan**

125th AOAC Annual Meeting (2011.9)

Adachi, R., Sakai, S., Nakamura, A., Akiyama, H., Urisu, A.^{*}, Teshima, R.: **A novel protein extraction method for ELISA to determine food allergens in processed foods**

125th AOAC Annual Meeting & Exposition (2011.9)

^{*} Fujita Health University

安達玲子, 中村 厚, 太田象三^{*}, 市原賢二^{*}, 手島玲

子: **プロポリスの破骨細胞分化及び骨密度低下に対する抑制効果**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*} アピ(株)

橋本博之^{*}, 本郷 猛^{*}, 中西希代子^{*}, 宮本文夫^{*}, 石井俊靖^{*}, 安達玲子, 穂山 浩, 手島玲子: **特定原材料検査における海苔製品中のえび・かにDNA検出法の検討 (第2報)**

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

^{*} 千葉県衛生研究所

Sakai, S., Adachi, R., Akiyama, H., Teshima, R.: **Validation of quantitative and qualitative methods for detecting allergenic ingredients in processed foods in Japan**

243rd American Chemical Society National Meeting & Exposition (2012.3)

中村 厚, 安達玲子, 太田象三^{*}, 市原賢二^{*}, 手島玲子: **プロポリスの骨芽細胞分化促進作用に関する研究**

日本食品化学学会第17回総会・学術大会 (2011.5)

^{*} アピ(株)

畠山智香子: **トランス脂肪酸を含む油脂の摂取と健康影響について**

日本食品衛生学会第14回特別シンポジウム (2011.7)

畠山智香子: **食品安全リスク分析の視点から農薬を含む化学物質のリスクを考える**

日本農薬学会第37回大会 (2012.3)

森川 馨: **大規模副作用報告データベースを用いた医薬品安全性情報の探索的データ解析 一般シンポジウム**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

天沼喜美子, 青木良子, 森川 馨: **大規模データから得られた市販後医薬品安全性のエビデンス (2011年度) 一般シンポジウム**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

太田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: **市販後医薬品の安全性研究に用いられている海外の大規模データベースとアンケート 一般シンポジウム**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

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—向精神薬併用における有害事象の解析—

日本薬学会第132年会 (2012.3)

大塚知子, 牧内隆司, 天沼喜美子, 森川 馨: 大規模副作用報告データベースを用いたモノクローナル抗体製剤の市販後安全情報の解析

日本薬学会第132年会 (2012.3)

石田和也*, 牧内隆司, 佐藤耕一*, 森川 馨: 抗HIV薬併用療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy: HAART) における有害事象のベイズ推定

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* (株)タクミインフォメーションテクノロジー

天沼喜美子, 前田初代, 太田有子, 丸野有利子, 青木良子, 森川 馨: 海外の医薬品安全性情報 (2011年「医薬品安全性情報」から)

日本薬学会第132年会 (2012.3)

青木良子, 太田有子, 天沼喜美子, 森川 馨: 海外で新たに公開された小児や妊婦での医薬品の安全性や有効性に関するデータベース

日本薬学会第132年会 (2012.3)

太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 森川 馨: デンマークの大規模な公的データベースと医薬品安全性研究

日本薬学会第132年会 (2012.3)

Morita, T., Honma, M., Morikawa, K.: Analysis of *in vitro* chromosomal aberration test data with CHL cells for reducing top test concentration for industrial chemicals

42nd Environmental Mutagen Society (2011.10)

森田 健: 生殖細胞変異原性に関する国際的規制動向

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

森田 健, 古田光子*, 森川 馨: 指定薬物は毒物劇物に適用可能か? (第3報)

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* 厚生労働省医薬食品局

登田美桜, 畝山智香子, 森川 馨: わが国の高等植物による食中毒事例の傾向について

日本薬学会第132年会 (2012.3)

登田美桜, 畝山智香子, 森川 馨: わが国における平成元年~22年の動物性自然毒による食中毒事例の傾向

第102回日本食品衛生学会学術講演会 (2011.9)

登田美桜, 畝山智香子, 森川 馨: わが国のキノコによる食中毒事例の傾向について

第48回全国衛生化学技術協議会年会 (2011.11)

Kubota, K., Amanuma, H., Kasuga, F., Iwasaki, E.^{*1}, Inagaki, S.^{*2}, Sakurai, Y.^{*3}, Komatsu, M.^{*3}, Kanno, F.^{*4}, Oguro, M.^{*4}, Oota, H.^{*4}, Yasaki, S.^{*4}, Toyofuku, H.^{*5}, Angulo, F.J.^{*6}, Scallan, E.^{*7}, Morikawa, K.: **Estimating the Burden of Foodborne Illness in Japan, Using Web-based Survey Data for Extrapolating Estimates in Miyagi Prefecture to Whole of Japan**

International Association for Food Protection, Annual Meeting 2011 (2011.8)

*1 健康予防政策機構

*2 厚生労働省東北厚生局

*3 宮城県医師会健康センター

*4 仙台市衛生研究所

*5 国立保健医療科学院

*6 Centers for Disease Control and Prevention. U.S.

*7 Colorado School of Public Health. U.S.

Kubota, K., Amanuma, H., Kasuga, F., Iwasaki, E.^{*1}, Sakurai, Y.^{*2}, Komatsu, M.^{*2}, Oguro, M.^{*3}, Oota, H.^{*3}, Yasaki, S.^{*3}, Angulo, F.J.^{*4}, Scallan, E.^{*5}, Morikawa, K.: **Estimating the burden of foodborne diseases caused by *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan, using laboratory active surveillance data and population telephone survey data**

International Union of Microbiological Societies, 2011 Congress (2011.9)

*1 健康予防政策機構

*2 宮城県医師会健康センター

*3 仙台市衛生研究所

*4 Centers for Disease Control and Prevention. U.S.

*5 Colorado School of Public Health. U.S.

窪田邦宏, 天沼 宏, 森川 馨: 「食品安全情報」—2011年の海外における食品微生物関連安全情報の動向

日本薬学会第132年会 (2012.3)

天沼 宏, 窪田邦宏, 森川 馨: **non-O157志賀毒素産生性大腸菌の海外における流行の状況**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

鹿庭なほ子: **重症薬疹発症の危険因子**
第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2011.5)

佐井君江, 斎藤嘉朗, 澤田純一^{*1}, 西條長宏^{*2}, 南 博信^{*3}: **Progress in pharmacogenetic studies on irinotecan and its clinical application**
第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2011.7)

^{*1} (独) 医薬品医療機器総合機構
^{*2} 近畿大学医学部
^{*3} 神戸大学医学部

鹿庭なほ子: **予期せぬ重篤な副作用への対策: 重症薬疹を例として**
情報計算化学生物学会講演会 (2011.8)

東 雄一郎, 秦 晃二郎^{*}, 佐井君江, 宇田川涼子^{*}, 頭金正博, 龍島靖明^{*}, 牧野好倫^{*}, 横手信昭^{*}, 藤原康弘^{*}, 斎藤嘉朗, 山本弘史^{*}: **転移性乳がんのカペシタビン療法による手足症候群発症と治療効果との関連 ~カペシタビンの個別化治療に向けて~**
第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2011.9)

^{*} 国立がん研究センター中央病院

前川京子, 田島陽子, 上野紀子, 村山真由子, 徳江繭子, 香取典子, 中西広樹^{*1}, 田口 良^{*2}, 岩田裕子^{*3}, 南野直人^{*3}, 若林繁夫^{*3}, 斎藤嘉朗: **拡張型心筋症モデルハムスターの心筋における脂質メタボローム解析ーリン脂質バイオマーカーの探索ー**
第84回日本生化学会大会 (2011.9)

^{*1} 秋田大学
^{*2} 中部大学
^{*3} (独) 国立循環器病研究センター

斎藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 上野紀子, 徳江繭子, 村山真由子, 香取典子, 中西広樹^{*1}, 岩田裕子^{*2}, 南野直人^{*2}, 若林繁夫^{*2}, 田口 良^{*3}: **拡張型心筋症モデルハムスターの心筋におけるトリアシルグリセロールのメタボローム解析**
第84回日本生化学会大会 (2011.9)

^{*1} 秋田大学
^{*2} (独) 国立循環器病研究センター
^{*3} 中部大学

田島陽子, 前川京子, 上野紀子, 村山真由子, 徳江繭子, 中西広樹^{*1}, 田口 良^{*2}, 岩田裕子^{*3}, 南野直人^{*3}, 若林繁夫^{*3}, 斎藤嘉朗: **拡張型心筋症モデルハムスターの血漿における脂質メタボローム解析**
第84回日本生化学会大会 (2011.9)

^{*1} 秋田大学
^{*2} 中部大学
^{*3} (独) 国立循環器病研究センター

鹿庭なほ子: **重症薬疹発症と関連する 遺伝子マーカーの探索研究**
第18回日本免疫毒性学会学術大会 (2011.9)

塚本貴志^{*1}, 渡辺尚貴^{*1}, 福澤 薫^{*1}, 望月祐志^{*2}, 中野達也: **FMO-MP2法によるタンパク質TrpCageの構造最適化と相互作用解析**
第5回分子科学討論会2011札幌 (2011.9)

^{*1} みずほ情報総研(株)
^{*2} 立教大学

山田 悠^{*1}, 望月祐志^{*2}, 福澤 薫^{*3}, 沖山佳生^{*4}, 中野達也, 森 寛敏^{*5}, 田中成典^{*1}: **FMO高次相関計算に基づく塩基対の相互作用エネルギー評価**
第5回分子科学討論会2011札幌 (2011.9)

^{*1} 神戸大学
^{*2} 立教大学
^{*3} みずほ情報総研(株)
^{*4} 東京大学
^{*5} お茶の水女子大学

沖山佳生^{*1}, 中野達也, 望月祐志^{*2}, 田中成典^{*3}: **Poisson-Boltzmann方程式に基づいた連続溶媒モデルのFMO法への実装と応用計算**
第5回分子科学討論会2011札幌 (2011.9)

^{*1} 東京大学
^{*2} 立教大学
^{*3} 神戸大学

渡邊千鶴^{*1}, 福澤 薫^{*2}, 沖山佳生^{*1}, 望月祐志^{*3}, 塚本

貴志^{*2}, 山下勝美^{*4}, 守田伸明^{*4}, 田中成典^{*5}, 中野達也:
**Fragment-based drug design (FBDD) を指向した新規分
 割法に基づくFMO計算**
 第5回分子科学討論会2011札幌 (2011.9)

^{*1} 東京大学

^{*2} みずほ情報総研(株)

^{*3} 立教大学

^{*4} NECソフト(株)

^{*5} 神戸大学

Fukuzawa, K.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*2}, Mibe, H.^{*2}, Watanabe, C.^{*3},
 Tanaka, S.^{*4} and Nakano, T.: **Fragment Molecular Orbital
 (FMO) Study for Interaction between Influenza Virus
 Neuraminidase and Antiviral Drug**

The Seventh Congress of the International Society for
 Theoretical Chemical Physics (2011.9)

^{*1} みずほ情報総研(株)

^{*2} 立教大学

^{*3} 東京大学

^{*4} 神戸大学

Maekawa, K., Harakawa, N., Kim, S.R., Sawada, J. and Saito,
 Y.: **Effects of CYP2C9*3, *28 and *30 on CYP2C9 Inhibi-
 tion profiles and Glyburide metabolism in Vitro**
 17 North American Regional ISSX meeting (2011.10)

Okiyama, Y.^{*1}, Nakano, T., Mochizuki, Y.^{*2}, Katsumi, Y.^{*3},
 Fukuzawa, K.^{*4}, Tsukamoto, T.^{*4}, Watanabe, C.^{*1} and Tanaka,
 S.^{*5}: **Development of ABINIT-MP (X) program for pro-
 cessing fragment molecular orbital calculations**
 International Conference on Modeling and Simulation Tech-
 nology (2011.10)

^{*1} 東京大学

^{*2} 立教大学

^{*3} NECソフト(株)

^{*4} みずほ情報総研(株)

^{*5} 神戸大学

斎藤嘉朗, 前川京子, 黒瀬光一: **Regulation and Regu-
 latory Science of PGx (PGxに関する行政の動向とレギ
 ュラトリーサイエンス)**
 第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

鹿庭なほ子: **重症薬疹の危険因子**

第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

佐藤大介^{*}, 張本伸彦^{*}, 村松治穂^{*}, 黒瀬光一, 松永民
 秀^{*}: **Differentiation characteristics of human induced plu-
 ripotent stem cells are prescribed at early stage**
 第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

^{*} 名古屋市立大学

近藤祐樹^{*1}, 岩尾岳洋^{*1}, 齋藤昌良^{*1}, 丹羽卓朗^{*2}, 黒瀬
 光一, 永田 清^{*3}, 松永民秀^{*1}: **Effect of quercetin on
 differentiation into hepatocyte-like cells from human
 induced pluripotent stem cells**
 第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 田辺三菱製薬(株)

^{*3} 東北薬科大学

花房弘之^{*1}, 松永民秀^{*2}, 黒瀬光一, 斎藤嘉朗, 埴岡仲
 光^{*1}, 成松鎮雄^{*1}: **Expression of CYP and UGT mRNAs in
 human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-
 like cells**
 第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

^{*1} 岡山大学

^{*2} 名古屋市立大学

黒瀬光一, 平塚一幸^{*1}, 石渡和也^{*1}, 西川 潤, 南畝晋
 平^{*2}, 東 純一^{*2}, 加藤正樹^{*3}, 分野正貴^{*3}, 奥川 学^{*3},
 木下利彦^{*3}, 黒沢 亨^{*1}, 長谷川隆一, 斎藤嘉朗:
**Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced
 sexual dysfunction in a Japanese cohort with major de-
 pression**
 第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

^{*1} Meiji Seikaファルマ(株)

^{*2} 兵庫医療大学

^{*3} 関西医科大学

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 頭金正博, 黒瀬光一, 前川京
 子, 松永佳世子^{*}, 高橋幸利^{*}, 古谷博和^{*}, 村松正明^{*},
 外園千恵^{*}, 木下 茂^{*}, 相原道子^{*}, 池澤善郎^{*}, 斎藤嘉
 朗^{*}: **日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候
 群及び中毒性表皮壊死症と損関するHLAタイプの探索**
 第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

* SJS/TEN遺伝子多型研究班

Yoshio, O.^{*1}, Nakano, T., Mochizuki, Y.^{*2} and Tanaka, S.^{*3}:
Fragment molecular orbital calculation with solvation effect based on Poisson-Boltzmann equation

FIBER International Symposium FIBER FORUM 2011 (2011.11)

^{*1} 東京大学

^{*2} 立教大学

^{*3} 神戸大学

Watanabe, C.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*2}, Okiyama, Y.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*3}, Tsukamoto, T.^{*2}, Yamashita, K.^{*4}, Morita, N.^{*4}, Tanaka S.^{*5} and Nakano, T.: **New fragmentation of Fragment Molecular Orbital Method applicable to Fragment Based Drug Design**

FIBER International Symposium FIBER FORUM 2011 (2011.11)

^{*1} 東京大学

^{*2} みずほ情報総研(株)

^{*3} 立教大学

^{*4} NECソフト(株)

^{*5} 神戸大学

Mochizuki, Y.^{*1}, Yamashita, K.^{*2}, Fukuzawa, K.^{*3}, Nakano, T., Okiyama, Y.^{*4} and Tanaka, S.^{*5}: **FMO-based higher-order correlated calculations**

CBI/JSBi 2011合同大会 (2011.11)

^{*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

Fukuzawa, K.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*2}, Mibe, H.^{*2}, Watanabe, C.^{*3}, Tanaka, S.^{*4} and Nakano, T.: **Fragment molecular orbital study for interaction between influenza virus neuraminidase and antiviral drug**

CBI/JSBi 2011合同大会 (2011.11)

^{*1} みずほ情報総研(株)

^{*2} 立教大学

^{*3} 東京大学

^{*4} 神戸大学

Watanabe, C.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*2}, Okiyama, Y.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*3}, Tsukamoto, T.^{*2}, Yamashita, K.^{*4}, Morita, N.^{*4}, Tanaka, S.^{*5} and Nakano, T.: **New fragmentation of Fragment Molecular Orbital Method applicable to Fragment Based Drug Design**

CBI/JSBi 2011合同大会 (2011.11)

^{*1} 東京大学

^{*2} みずほ情報総研(株)

^{*3} 立教大学

^{*4} NECソフト(株)

^{*5} 神戸大学

Okiyama, Y.^{*1}, Nakano, T., Mochizuki, Y.^{*2} and Tanaka, S.^{*3}:
Fragment molecular orbital calculation with solvation effect based on Poisson-Boltzmann equation

CBI/JSBi 2011合同大会 (2011.11)

^{*1} 東京大学

^{*2} 立教大学

^{*3} 神戸大学

Tsukamoto, T.^{*1}, Watanabe, N.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*1}, Mochizuki, Y.^{*2} and Nakano, T.: **Partial geometry optimization based on the FMO-MP2 gradient: Test application to a small protein Trp-cage**

CBI/JSBi 2011合同大会 (2011.11)

^{*1} みずほ情報総研(株)

^{*2} 立教大学

鹿庭なほ子: **重症薬疹の危険因子に関するゲノム薬理学研究**

第32回日本臨床薬理学会年会 (2011.12)

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 黒瀬光一, 松永佳世子*, 高橋幸利*, 古谷博和*, 村松正明*, 木下 茂*, 相原道子*, 池澤善郎*, 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, 斎藤嘉朗: **日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者のHLA解析とゲノムワイド関連解析**

第32回日本臨床薬理学会年会 (2011.12)

* SJS/TEN遺伝子多型研究班

前川京子, 斎藤嘉朗, 西川 潤, 松木 淳*, 石川 卓*, 矢島和人*, 小杉伸一*, 神田達夫*, 畠山勝義*: **消化**

管間質腫瘍患者のイマチニブ治療による副作用発現と薬物動態関連分子の遺伝子多型との関連

第32回日本臨床薬理学会年会 (2011.12)

* 新潟大学大学院医歯学総合研究科

Watanabe, C.^{*1}, Fukuzawa, K.^{*2}, Okiyama, Y.^{*1}, Mochidzuki, Y.^{*3}, Tsukamoto, T.^{*2}, Kato, A.^{*2}, Tanaka, S.^{*3}, Nakano, T.: **Development of the four-body corrected FMO (FMO4) method**

第2回計算物質科学イニシアティブ研究会 (2012.1)

*¹ 東京大学

*² みずほ情報総研 (株)

*³ 神戸大学

Saito, Y.: **Pharmacogenomic analyses on drug-induced severe adverse reactions in Japan**

2012 International Symposium on Pharmacogenomics: "One Step Toward Personalized Medicine" (2012.1)

黒瀬光一, 杉山永見子, 斎藤嘉朗: **アジアおよびヨーロッパにおける薬物応答関連遺伝子の機能多型に関する民族差比較**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

黒瀬光一, 宇梶真帆, 杉山永見子, 小泉朋子, 打田光宏^{*1}, 土屋敏行^{*1}, 関口和孝^{*2}, 水垂 亨^{*2}, 山口嘉隆^{*2}, 斎藤嘉朗: **インビトロ皮膚感受性試験h-CLATの適用拡大に関する検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ Meiji Seikaファルマ (株)

*² 塩野義製薬 (株)

打田光宏^{*1}, 土屋敏行^{*1}, 関口和孝^{*2}, 水垂 亨^{*2}, 山口嘉隆^{*2}, 宇梶真帆, 杉山永見子, 小泉朋子, 斎藤嘉朗, 黒瀬光一: **インビトロ皮膚感受性試験h-CLATの全身投与用医薬品のアレルギー性評価**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ Meiji Seikaファルマ (株)

*² 塩野義製薬 (株)

宮下雪子*, 上田哲也*, 田島秀二*, 小泉朋子, 杉山永見子, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 黒瀬光一: **BIST法を用いたアロプリノール誘因性重症薬疹関連多型の迅速診断法**

の開発

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* プレシジョン・システム・サイエンス(株)

前川京子, 田島陽子, 上野紀子, 石川将己, 村山真由子, 徳江繭子, 最上 (西巻) 知子, 中西広樹^{*1}, 池田和貴^{*2}, 有田 誠^{*3}, 田口 良^{*4}, 岩田裕子^{*5}, 南野直人^{*5}, 若林繁夫^{*5}, 斎藤嘉朗: **拡張型心筋症モデルハムスターの心筋及び血漿における高度不飽和脂肪酸代謝物のメタボローム解析**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 秋田大学

*² 慶應義塾大学

*³ 東京大学

*⁴ 中部大学

*⁵ (独) 国立循環器病研究センター

田島陽子, 前川京子, 村山真由子, 石川将己, 徳江繭子, 最上 (西巻) 知子, 中西広樹^{*1}, 池田和貴^{*2}, 有田誠^{*3}, 田口 良^{*4}, キョウ建生^{*5}, 奥野海良人^{*5}, 新飯田俊平^{*5}, 滝川 修^{*5}, 斎藤嘉朗: **アルツハイマー病モデルAPP/Tauマウスの脳組織における脂質メタボローム解析**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 秋田大学

*² 慶應義塾大学

*³ 東京大学

*⁴ 中部大学

*⁵ (独) 国立長寿医療研究センター

石川将己, 前川京子, 田島陽子, 村山真由子, 徳江繭子, 最上 (西巻) 知子, 中西広樹^{*1}, 池田和貴^{*2}, 有田誠^{*3}, 田口 良^{*4}, キョウ建生^{*5}, 奥野海良人^{*5}, 新飯田俊平^{*5}, 滝川 修^{*5}, 斎藤嘉朗: **アルツハイマー病モデルAPP/Tauマウスにおける血漿の脂質メタボローム解析**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ 秋田大学

*² 慶應義塾大学

*³ 東京大学

*⁴ 中部大学

*⁵ (独) 国立長寿医療研究センター

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 池田浩子*, 相原道子*, 松永

佳世子*, 黒瀬光一, 前川京子, 頭金正博*, 古谷博和*, 村松正明*, 木下 茂*, 矢上晶子*, 安部正通*, 外園千恵*, 上田真由美*, 池澤善郎*, 斎藤嘉朗, 高橋幸利*: **日本人におけるラモトリギン誘因性重症薬疹発症とHLAタイプとの相関解析**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

* SJS/TEN遺伝子多型研究班

鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 杉山永見子, 高橋幸利*¹, 古谷博和*¹, 村松正明*¹, 木下 茂*¹, 久保充明*², 筵田泰誠*², 黒瀬光一, 頭金正博*¹, 前川京子, 矢上晶子*¹, 外園千恵*¹, 上田真由美*¹, 池田浩子*¹, 池澤善郎*¹, 鎌谷直之*², 松永佳世子*¹, 相原道子*¹: **ゾニサミドおよびフェノバルビタール誘因性スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の危険因子**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

*¹ SJS/TEN遺伝子多型研究班

*² (独)理化学研究所

福澤 薫*¹, 望月祐志*², 及川茉貴穂*², 三部浩輝*², 渡邊千鶴*³, 田中成典*⁴, 中野達也: **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ノイラミニダーゼと抗ウイルス薬との相互作用解析**

日本化学会第92春季年会 (2012.3)

*¹ みずほ情報総研(株)

*² 立教大学

*³ 東京大学

*⁴ 神戸大学

渡邊千鶴*¹, 福澤 薫*², 沖山佳生*¹, 望月祐志*³, 塚本貴志*², 加藤昭史*², 山下勝美*⁴, 守田伸明*⁴, 田中成典*⁵, 中野達也: **Fragment Based Drug Design (FBDD)を指向した新規フラグメント分割法に基づくFMO計算**

日本化学会第92春季年会 (2012.3)

*¹ 東京大学

*² みずほ情報総研(株)

*³ 立教大学

*⁴ NECソフト(株)

*⁵ 神戸大学

沖山佳生*¹, 中野達也, 望月祐志*², 田中成典*³: **ポアソン・ボルツマン方程式に基づくフラグメント分子軌道計算への溶媒効果の取り込み**

日本化学会第92春季年会 (2012.3)

*¹ 東京大学

*² 立教大学

*³ 神戸大学

高橋 雄, 安彦行人, 相賀裕美子*¹, 高田慎治*², 菅野純: **Metameric pattern of vertebral body/intervertebral disc is correlated with Pax1 expression and is formed irrespectively of rostro-caudal patterning of somites**

第44回日本発生物学会 (2011.5)

*¹ 国立遺伝学研究所

*² 岡崎統合バイオサイエンスセンター

北嶋 聡, 小川幸男, 長野嘉介*, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 高橋祐次, 安彦行人, 山本雅也, 菅野 純: **Percellome法によるシックハウス症候群レベルの極低濃度暴露下での吸入トキシコゲノミクス**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

* 日本バイオアッセイ研究センター

Okubo Y., Sugawara T.*¹, Kanno J., Kimura, A.*¹, Saga, Y.*²: **Lfng regulates synchronization oscillation of segmentation clock via intercellular coupling in mice**

第6回Notch研究会 (2011.11)

*¹ Cell Architecture Laboratory, National Institute of Genetics

*² Division of Mammalian Development, National Institute of Genetics

五十嵐勝秀: **EpigeneticsとMicroRNAの相互制御**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

五十嵐勝秀, 北嶋 聡, 相崎健一, 菅野 純: **ヒト型PXR生理的発現マウス系の全身臓器トランスクリプトーム解析**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

相崎健一: **Percellome ProjectにおけるBioinformaticsの進展**

日本バイオインフォマティクス学会応用システムバイオロジー研究会第3回応用システムバイオロジー研究会 (2011.6)

松島裕子, 梅村隆志, 斎藤 実, 伊佐間和郎, 菅野

純：抗菌剤1,2-benzisothiazolin-3-oneのラットを用いた
28日間反復強制経口毒性試験
第48回全国衛生化学技術協議会年会（2011.11）

Hirabayashi, Y., Li, G.X., Igarashi, K., Kanno, J., Yodoi, J.^{*},
Inoue, T.: **Comparison of microarray gene expression profiles
corresponding to xenobiotic responses to oxidative stresses
induced by ionizing radiation and benzene treatment**
Society of Toxicology 51st Annual Meeting & ToxExpo
(2012.3)

* University of Kyoto

Inoue, T., Otsuka, K.^{*1}, Tsuboi, I., Aizawa, S.^{*2}, Hirabayashi,
Y.: **Hematopoietic stroma and niches form a generation-
age structure, based on the stem/progenitor cell differenti-
ation, separated by heterogeneous functional compartment**
Society of Toxicology 51st Annual Meeting & ToxExpo
(2012.3)

*¹ Central Research Institute of Electric Power Industry

*² Nihon University School of Medicine

平林容子, 李 光勲, 五十嵐勝秀, 小川幸男, 菅野
純, 淀井淳司^{*}, 井上 達: **A comparison of microarray
gene expressions at leukemogenic doses between ionizing
radiation and benzene exposure**
第34回日本分子生物学会年会（2011.12）

* 京都大学

井上 達, 李 光勲, 五十嵐勝秀, 小川幸男, 菅野
純, 淀井淳司^{*}, 平林容子: **放射線とベンゼンの白血病
誘発用量における酸化的障害性遺伝子発現マーカープロ
ファイリングの比較探索**
第73回日本血液学会総会（2011.10）

* 京都大学

平林容子, 尹 秉一, 壺井 功, 小川幸男, 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) を介した造血幹・前駆細胞の制御機構**
第73回日本血液学会総会（2011.10）

*¹ 東京大学

*² 日本大学

壺井 功^{*}, 原田智紀^{*}, 平林容子, 菅野 純, 井上
達, 相澤 信^{*}: **Age related change in erythropoietic re-
sponse to neopterin in senescence accelerated mice**
第73回日本血液学会総会（2011.10）

* 日本大学

Hirabayashi, Y., Yoon, B.I., Li, G.X., Igarashi, K., Fujii-
Kuriyama, Y.^{*}, Kanno, J.: **ベンゼンの造血障害に対する造
血幹・前駆細胞特異的な多環芳香族炭化水素受容体の関
与と骨髓特異的異物代謝**
第70回日本癌学会学術総会（2011.10）

* University of Tokyo

井上 達, 李 光勲, 五十嵐勝秀, 関田清司, 菅野
純, 淀井淳司^{*}, 平林容子: **放射線とベンゼンの酸化的
障害性遺伝子発現マーカープロファイリングの比較探索**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会（2011.7）

* 京都大学

平林容子, 壺井 功, 関田清司, 菅野 純, 井上 達:
加齢に伴う造血前駆細胞の細胞動態とその分子背景
第38回日本トキシコロジー学会学術年会（2011.7）

井上 達, 壺井 功, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容
子: **放射線照射後のマウスの骨髓に見られる, ストカス
ティックな遺伝子発現プロフィール**
第100回日本病理学会総会（2011.4）

平林容子, 壺井 功, 関田清司, 菅野 純, 楠 洋一
郎^{*}, 井上 達: **加齢造血幹・前駆細胞に対する放射線
の影響: BUUV法による造血前駆細胞特異的細胞動態の
解析**
第100回日本病理学会総会（2011.4）

* 放射線影響研究所

Kanno, J., Igarashi, K.: **Humanized Steroid and Xenobiotic
Receptor Mouse by homologous knock-in of the human
Steroid and Xenobiotic Receptor Ligand Binding Domain**
The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology
(2012.3)

菅野 純, 相崎健一, 北嶋 聡: **パーセローム (Percel-
lome) 法を用いた定量的トランスクリプトミクスによ**

る遺伝子発現ネットワーク描出による毒性解析の試み
第34回日本高血圧学会総会 SHR学会合同シンポジウム
(2011.10)

菅野 純, 高木篤也, 西村哲治, 広瀬明彦: **Carcinogenicity and Chronic Toxicity of Nanomaterials**
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

菅野 純: 化学物質の発がん性のリスク評価について
第70回日本癌学会学術総会 特別企画 市民公開講座
「放射線発がんと化学発がんー原発事故から学ぶこと」
(2011.10)

Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Kitajima, S.: **Percellome Toxicogenomics Project and its application to the studies on anticancer agents**
47th Congress of the European Societies of Toxicology,
(2011.8)

Kanno, J., Takagi, A., Nishimura, T., Hirose, A.: **Nanomaterial Toxicology - Importance of Chronic Toxicity Assessment**
5th International Conference on Nanotechnology - Occupational and Environmental Health (2011.8)

相崎健一, 五十嵐勝秀, 種村健太郎, 安彦行人, 高橋祐次, 高木篤也, 北嶋 聡, 菅野 純: **Percellome プロジェクト・オンライン解析システム**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

菅野 純: イントロダクション: コリンエステラーゼ阻害物質による遅発性の中枢神経毒性ーサリンの臨床から学ぶ動物モデルの機構解析ー
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

種村健太郎, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 北嶋 聡, 菅野 純: **中枢神経系の発生-発達期における神経活動かく乱による遅発性中枢影響解析ー幼若期雄マウスへのアセフェートによる成熟後の脳高次機能障害についてー**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

菅野 純: **Percellome解析: 時間軸と用量軸の融合と絶対値による解析精度の向上**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

菅野 純, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 北嶋 聡, 種村健太郎: **ヒト型リガンド結合ドメインノックインPXRマウスの遺伝子発現応答特性**

第29回内分泌代謝学サマーセミナー (2011.7)

菅野 純: **Percellome Toxicogenomics Projectの進捗とChemical Biologyとしての毒性学**
JSBi応用システムバイオロジー研究会第3回応用システムバイオロジー研究会 (2011.6)

佐藤 薫, 重本(最上)由香里, 大野泰雄, 関野祐子: **生後初期subventricular zoneに集積した活性化型マイクログリアの役割**
神経組織の成長・再生・移植研究会第26回学術集会 (2011.6)

藤森康希*, 高木淳平*, 佐藤 薫, 鈴木岳之*: **炎症時のグリア間コミュニケーションがグルタミン酸トランスポーター機能変化をもたらす**
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2011 (2011.8)

* 慶応大学

佐藤 薫, 高木淳平*, 藤森康希*, 鈴木岳之*, 関野祐子: **パロキセチンは新規メカニズムにより炎症下のグルタミン酸取り込み機能低下を抑制する**
第34回日本神経科学大会 (2011.9)

* 慶応大学

鈴木岳之*, 高木淳平*, 藤森康希*, 佐藤 薫: **炎症時グリア間コミュニケーションによりアストロサイトグルタミン酸トランスポーター機能低下が引き起こされる**
第34回日本神経科学大会 (2011.9)

* 慶応大学

最上(重本)由香里, 関野祐子, 大野泰雄, 佐藤 薫: **生後ラットの脳・SVZ周辺において活性化マイクログリアは神経およびグリア細胞の新生・分化を制御している**
第34回日本神経科学大会 (2011.9)

片山(小口)敦子, 門間彰彦*, 大友ゆき*, 守口 徹*, 関野祐子, 佐藤 薫: **胎生期および新生期バルブ口酸暴露によるラット扁桃体遺伝子発現変動の網羅的解析**
第34回日本神経科学大会 (2011.9)

* 麻布大学

高橋由香里*, 永瀬将志*, 落合敏平*, 安井 豊*, 中

尾彩乃^{*1}, 渡部文子^{*1}, 高木 聡^{*1}, 佐藤 優^{*1}, 奥津浩也^{*1}, 守口 徹^{*2}, 佐藤 薫, 加藤総夫^{*1}: **胎生～新生期における化学暴露が扁桃体神経興奮性に及ぼす影響の多面的評価法**

第34回日本神経科学大会 (2011.9)

^{*1} 東京慈恵会医科大学

^{*2} 麻布大学

中 誠則^{*}, 真嶋悠幾^{*}, 井手総一郎^{*}, 佐藤 薫, 南 雅文^{*}: **新生期バルプロ酸暴露が成獣ラット情動行動に与える影響**

第 21 回日本臨床精神薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会 (2011.10)

^{*} 北海道大学

真嶋悠幾^{*}, 中 誠則^{*}, 井手総一郎^{*}, 佐藤 薫, 南 雅文^{*}: **新生期バルプロ酸暴露が成獣ラット情動行動に与える影響**

第62回日本薬理学会北部会 (2011.9)

^{*} 北海道大学

佐藤 薫: **iPS細胞由来ニューロンの薬理的プロファイリング**

公開シンポジウム in 前橋 (2012.2)

佐藤 薫, 最上由香里, 関野祐子: **創薬標的としてのミクログリアの新しい可能性**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

高橋華奈子, 最上(重本)由香里, 岡田洋平^{*1}, 大津香苗, 福角勇人^{*2}, 正礼智子^{*2}, 金村米博^{*2}, 岡野栄之^{*1}, 関野祐子, 佐藤 薫: **ヒトiPS由来神経細胞標本の薬効・毒性評価への応用可能性—最適iPS株探索と標準プロトコルの作成**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*1} 慶応大学

^{*2} 大阪医療センター

最上(重本)由香里, 藤森康希, 五十嵐良明, 広瀬明彦, 関野祐子, 佐藤 薫: **カーボンナノチューブが神経幹細胞に与える影響**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

片山敦子, 門馬彰彦^{*}, 大友ゆき^{*}, 今井美鈴^{*}, 秋友孝文^{*}, 守口 徹^{*}, 関野祐子, 佐藤 薫: **胎生～新生期の化学物質暴露が情緒社会性におよぼす影響を予測するマーカー機能タンパク質遺伝子群の探索**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*} 麻布大学

藤森康希^{*}, 高木淳平, 佐藤 薫, 鈴木岳志: **炎症条件下グルタミン酸トランスポーター機能低下に対する抗うつ薬の作用**

第85回日本薬理学会年会 (2012.3)

^{*} 慶応大学

佐藤 薫, 栗脇淳一, 高橋華奈子, 斉藤善郎^{*1}, 岡 淳一郎^{*1}, 尾谷優子^{*2}, 沙 宇^{*2}, 中澤憲一, 関野祐子, 大和田智彦^{*2}: **エストロゲン受容体を介さずグリア型グルタミン酸トランスポーターを抑制するタモキシフェン関連化合物の発見**

第85回日本薬理学会年会 (2012.3)

^{*1} 東京理科大学

^{*2} 東京大学

入江智彦, 松崎泰教^{*}, 高山清彦^{*}, 関野祐子, 平井宏和^{*}: **Kv3.3チャンネルのミスセンス変異は小脳プルキンエ細胞の樹状突起発達不全と細胞死を引き起こす**

第89回日本生理学学会大会 (2012.3)

^{*} 群馬大学

Sato, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohno, Y., Sekino, Y.: **Microglia instruct neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal SVZ**

ISN-ESN-2011 23rd Biennial Meeting (2011.8-9)

Sato, K., Shigemoto-Mogami, Y., Ohno, Y., Sekino, Y.: **The role of activated microglia accumulated in the early postnatal SVZ**

ISN Satellite meeting, Glial cells in (patho) physiology (2011.8)

Sato, K., Takaki, J.^{*}, Fujimori, K.^{*}, Suzuki, T.^{*}, Sekino, Y.: **Down-regulation of astrocyte L-glu transporters under inflammation is caused by glia-glia communication**

SfN2011 (2011.11)

* Keio University

諫田泰成, 平田尚也, 林 和花, 関野祐子: **Effects of sex hormones on proliferation of breast cancer stem cell**
第9回幹細胞シンポジウム (2001.5)

平田尚也, 林 和花, 関野祐子, 諫田泰成: **エストロゲン刺激による乳癌幹細胞の増殖**
第124回薬理学会関東部会 (2011.6)

李 敏*, 黒川洵子*, 諫田泰成, 関野祐子, 古川哲史*: **Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes**
第124回薬理学会関東部会 (2011.6)

* 東京医科歯科大学

諫田泰成, 平田尚也, 関野祐子: **乳癌幹細胞の増殖に対するスフィンゴシン1リン酸の作用**
第35回分子生物学会 (2011.12)

諫田泰成: **分化心筋細胞のクオリティコントロール**
公開シンポジウム in 前橋 (2012.2)

平田尚也, 関野祐子, 諫田泰成: **エストロゲン刺激による乳癌幹細胞の増殖に対するSrcの影響**
第85回日本薬理学会 (2012.3)

諫田泰成, 平田尚也, 山田 茂, 関野祐子: **トリブチルスズのミトコンドリア機能に対する影響**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

Kanda, Y., Hirata, N., Lin, W., Sekino, Y.: **Sphingosine-1-phosphate mediates proliferation of breast cancer stem cells**
FASEB Summer Conference (2011.8)

Li, M.^{*1}, Kurokawa, J.^{*1}, Kanda Y., Toyama, S.^{*2}, Murata, M.^{*2}, Sekino, Y., Fukuda, K.^{*2}, Furukawa T.^{*1}: **Quantitative characterization of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes**
The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems Biology for In silico Cardiology and Pharmacokinetics (2012.1)

*¹ 東京医科歯科大学

*² 慶應義塾大学

Kanda, Y., Hirata, N., Sekino, Y.: **Sphingolipid-mediated proliferation of cancer stem cells**
Keystone Symposia Q3 (2012.2)

Ishida, S.: **Study on the toxicokinetics of deoxynivalenol in swine Development of in vitro Toxicity Tests using Hepatocyte Differentiated from Human iPS Cells**
2011 In Vitro Biology Meeting (2011.6)

Sunouchi, M., Miyajima-Tabata, A., Kikura-Hanajiri, R., Kim, S.-R., Kubo, T., Ishida, S., Usami, M., Sekino, Y.: **Inducibility of CYP1A by linuron in primary cultured human hepatocytes**
The 47th Congress of the European Societies of Toxicology (2011.8)

石田誠一: **iPS細胞技術のレギュラトリーサイエンスへの応用—その展望と課題—**
第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2011.9)

Kubo, T., Hori, T., Kuroda, Y., Miyajima, M., Sunouchi, M., Corlu, A.^{*1}, Morel, F.^{*1}, Ozawa, S.^{*2}, Sekino, Y., Ishida, S.: **Role of genomic DNA methylation during the hepatic maturation of HepaRG human hepatocyte bipotent progenitors**
第26回日本薬物動態学会年会 (2011.11)

*¹ INSERM

*² Iwate Medical University

石田誠一: **ヒトiPS由来肝細胞を用いたin vitro毒性試験の開発**
MMS研究会第59回定例会 (2012.2)

石田誠一: **分化誘導肝細胞によるアドメトックス (ADME/Tox)**
公開シンポジウム in 前橋 (2012.2)

石田誠一, 久保 崇, 黒田幸恵, 関野祐子: **三次元培養による肝癌由来培養細胞の機能調節**
日本薬学会第132年会 (2012.3)

宇佐見 誠, 満長克祥*, 宮島敦子, 簾内桃子, 関野祐子: **化学物質の発生毒性評価のための簡便なラット神経堤細胞遊走試験法の検討**

第51回日本先天異常学会学術集会 (2011.7)

* 東邦大学薬学部

Kojima, H.: **Update of skin equivalent and its regulatory use**

BIT's 4th World Congress of Industrial Biotechnology 2011 (2011.4)

小島 肇 : **安全性評価のためのin vitro試験法を確立するために何をなすべきか**

日本組織培養学会第84回大会 (2011.5)

山本直樹^{*1}, 平野耕治^{*2}, 小島 肇, 住友万里子^{*1}, 山下宏美^{*1}, 中村政志^{*3}, 原 和宏^{*3}, 谷川篤宏^{*2}, 谷口考喜^{*1}, 堀口正之^{*2}: **ヒト角膜組織より分離した角膜上皮細胞への不死化遺伝子の導入と評価**

日本組織培養学会第84回大会 (2011.5)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} 藤田保健衛生大学・坂文種病院

^{*3} ホーユー(株)

Yamamoto, N.^{*1}, Hirano, K.^{*2}, Sumitomo, M.^{*1}, Yamashita, H.^{*1}, Nakamura, M.^{*3}, Hara, K.^{*3}, Tanikawa, A.^{*2}, Horiguchi, M.^{*2}, Taniguchi, K.^{*1}, Kojima, H.: **Generation and Analysis of a New Immortalized Human Corneal Epithelium Cell Line**

2011 In Vitro Biology Meeting (2011.6)

^{*1} Fujita Health University

^{*2} Banbuntane Hospital, Fujita Health University

^{*3} Hoyu Co.

Kojima, H.: **Current and future of correlation with japan and Korea on alternative to animal experiments**

8th Congress of Korean Society of Alternative to Animal Experiments (2011.7)

小島 肇 : **代替法からin vitro toxicologyへの発想転換**
第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

Kojima, H.: **Section II-11 The International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), JaCVAM**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

Uno, Y.^{*1}, Kojima, H., Hayashi, M.^{*2}: **In vivo Comet assay: update on the ongoing international validation study coordinated by JaCVAM**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} JEMS/MMS

^{*2} Biosafety Research Center

Kojima, H., Yamakage, K.^{*1}, Oba, S.^{*2}, Tsuge, H.^{*2}, Aoki, M.^{*3}: **Preliminary study of the revision of Japanese Pharmacopoeia test for rubber closure for aqueous infusions**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

^{*2} Pharmacopoeia and CMC Committee

^{*3} Pharmaceutical Technology Committee

Ono, A., Takeyoshi, M.^{*1}, Bremer, S.^{*2}, Jacobs, M.^{*3}, Laws, S.^{*4}, Sozu, T.^{*5}, Kojima, H.: **Results of the validation study of the stably-transfected estrogen receptor alpha transcriptional activation antagonist assay using the HeLa9903 cell line**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} Chemical Evaluation and Research Institute

^{*2} European Center for the Validation of Alternative Methods

^{*3} European Food Safety Authority

^{*4} U.S. Environmental Protection Agency

^{*5} Kyoto University School of Public Health

Hayashi, K.^{*1}, Hayashi, T.^{*2}, Sakaguchi, M.^{*3}, Watanabe, S.^{*4}, Kojima, H.: **Inter-laboratory phase II validation study of in vitro eye irritation test; Short Time Exposure (STE) test**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} Kao Co.

^{*2} Kanebo Cosmetic Inc.

^{*3} POLA Chemicals Industries, Inc.

^{*4} LION Co.

Nakamura, M.^{*1}, Suzuki, T.^{*2}, Shinoda, S.^{*3}, Kato, M.^{*4}, Kojima, H.: **Additional validation of alternative skin irritation test method using LabCyte EPI-MODEL24 of cul-**

tured skin

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} Kobayashi Pharmaceutical Co.

^{*2} Fancl Co.

^{*3} Drug Safety Testing Center Co. Ltd.

^{*4} J-TEC

McFarland, R.^{*1}, Kulpa-Eddy, J.^{*2}, Isbrucker, R.^{*3}, Halder, M.^{*4}, Kojima, H., Jones, B.^{*5}, Johnson, N.^{*5}, Allen, D.^{*5}, Casey, W.^{*6}, Stokes, W.^{*6}: **International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in human vaccine potency and safety testing**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} Food Drug Administration

^{*2} U.S. Department of Agriculture, Riverdale

^{*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)

Kulpa-Eddy, J.^{*1}, McFarland, R.^{*2}, Isbrucker, R.^{*3}, Halder, M.^{*4}, Kojima, H., Srinivas, G.^{*5}, Brown, K.^{*6}, Jones, B.^{*7}, Johnson, N.^{*7}, Allen, D.^{*7}, Casey, W.^{*8}, Stokes, W.^{*8}: **International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in veterinary vaccine potency and safety testing**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} U.S. Department of Agriculture, Riverdale

^{*2} Food Drug Administration

^{*3} Health Canada

^{*4} European Center for the Validation of Alternative Methods

^{*5} U.S. Department of Agriculture, Ames

^{*6} Pair O'Doc's Consultants

^{*7} ILS, Inc.

^{*8} National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

Stephens, M.^{*1}, Kojima, H., Patlewicz-Tier, G.^{*2}, Spielmann

H.^{*3}, Telley, L.^{*1}: **AltTox.org: communication platform for 21st century toxicology**

8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} The Humane Society for the United States

^{*2} Dupont Haskell Global Centers for Health and Environmental Science

^{*3} Free University Berlin

Kojima, H.: **JaCVAM update**, シンポジウム: 動物実験代替法センターの国際協調

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

小島 肇: **厚生労働省の新規対応**, シンポジウム: 日本における代替法研究の新しい胎動

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

Kojima, H.: **JaCVAM update**

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

丸山裕子*, 湯浅敦子*, 日置孝徳*, 笠原利彦*, 小島肇: **LLNA BrdU-ELISAにおけるリンパ節細胞懸濁液調製方法の最適化に関する検討**

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

* 富士フィルム (株)

篠田伸介^{*1}, 萩原沙織^{*1}, 山口能宏^{*2}, 中村 牧^{*2}, 笠原利彦^{*3}, 芝井亜弥^{*3}, 加藤雅一^{*4}, 小島 肇: **培養表皮モデルLabCyte EPI-MODEL24皮膚刺激性試験法の追加共同研究**

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

^{*1} 薬物安全性試験センター

^{*2} 小林製薬(株)

^{*3} 富士フィルム(株)

^{*4} (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

山口能宏*, 竹澤俊明*, 小島 肇: **コラーゲンビトリゲル膜チャンバー内に構築したヒト角膜上皮モデルの有用性: 化学物質暴露後の経上皮電気抵抗値の経時変化を指標として眼刺激性を外挿する新しいアプローチ**

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

* (独) 農業生物資源研究所

加藤義直^{*1}, 山本直樹^{*2}, 山下宏美^{*2}, 佐藤 淳^{*1}, 水谷宏^{*1}, 中田 悟^{*1}, 小島 肇: **新規不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY) を用いた眼刺激性試験代替法への取り組み**

日本動物実験代替法学会第24回大会 (2011.11)

^{*1} 日本メナード化粧品(株)

^{*2} 藤田保健衛生大学

宇野芳文^{*1}, 小島 肇, 林 真^{*2}: **インビボコメットアッセイ: JaCVAM国際バリデーション試験の進捗状況報告 (第3報)**

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

^{*1} JEMS/MMS研究会

^{*2} (財)食品農医薬品安全性評価センター

中村昌文^{*1}, 武吉正博^{*2}, 小野 敦, 小島 肇: **国際的バリデーションの行われた三種類のエストロゲン様活性測定法の比較検証**

環境ホルモン学会第14回研究発表会 (2011.12)

^{*1} (株)日吉

^{*2} (一般法人)化学物質評価研究機構

小島 肇: **毒性試験の代替に病理が果たす役割, シンポジウム: 毒性発現機序からみたリスク評価の現実**
第28回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2012.2)

小島 肇: **国際的な動物実験代替法推進の動向, シンポジウム: 動物実験代替法の基礎と実践**

第85回日本薬理学会年会 (2012.3)

Yamamoto, T.^{*1}, Onoue, S.^{*2}, Seto, Y.^{*2}, Wakuri, S.^{*3}, Iwase, Y.^{*1}, Toda, T.^{*4}, Takagi, H.^{*5}, Osaki, N.^{*5}, Kawakami, S.^{*6}, Matsumoto, Y.^{*7}, Hosoi, K.^{*8}, Nakamura, K.^{*4}, Kojima, H.: **Intra- and inter-laboratory validation study on reactive oxygen species (ROS) assay for photosafety evaluation of pharmaceuticals**

SOT 51st Annual Meeting (2012.3)

^{*1} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*2} University of Shizuoka

^{*3} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

^{*4} Shionogi & Co., Ltd.

^{*5} Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*6} Asahi Kasei Pharma Corporation

^{*7} Aska Pharmaceutical Co., Ltd.; 8Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*8} Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

McFarland, R.^{*1}, Kulpa-Eddy, J.^{*2}, Levis, R.^{*3}, Gatewood, D.^{*4}, Halder, M.^{*5}, Pulle, G.^{*6}, Kojima, H., Doelling, V.^{*7}, Jones, B.^{*7}, Johnson, N.^{*7}, Morefield, S.^{*7}, Allen, D.^{*7}, Rinckel, L.^{*7}, Casey, W.^{*8}, Stokes, W.^{*8}: **International Workshop on Alternative Methods for Human and Veterinary Rabies Vaccine Testing**

SOT 51st Annual Meeting (2012.3)

^{*1} Food Drug Administration, Rockville

^{*2} U.S. Department of Agriculture, Riverdale

^{*3} Food Drug Administration, Bethesda

^{*4} U.S. Department of Agriculture, Ames

^{*5} European Center for the Validation of Alternative Methods

^{*6} Health Canada

^{*7} ILS, Inc.

^{*8} National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

藤枝智美, 三輪秀樹^{*}, 白尾智明^{*}, 関野祐子: **Modulation of neuronal circuits by GABAB receptor activity in the mouse lateral amygdala (マウス扁桃体外側核のGABAB受容体による神経回路機能の修飾)**
第34回日本神経科学大会 (2011.9)

^{*} 群馬大学

藤枝智美, 三輪秀樹^{*}, 白尾智明^{*}, 関野祐子: **マウス扁桃体外側核のGABA受容体応答の可塑性に関する研究 (Plasticity of GABA receptor activity in the mouse lateral amygdala)**

第58回北関東医学会総会 (2011.7)

^{*} 群馬大学

藤枝智美, 三輪秀樹^{*}, 白尾智明^{*}, 関野祐子: **Inhibitory synaptic plasticity in the mouse lateral amygdala (マウス扁桃体外側核における抑制性シナプス可塑性に関する研究)**

第2回放射線神経生物学研究集会 (2011.12)

^{*} 群馬大学

児島伸彦*, 水井利幸*, 関野祐子, 白尾智明*: **Myosin II ATPase activity is involved in drebrin translocation in dendritic spines**

第34回日本神経科学大会 (2011.9)

* 群馬大学

Shirao, T.*, Hanamura, K.*, Yasuda, H.*, Kajita, Y.*, Kamata, Y.*, Sekino, Y., Kojima, N.*: **Regulatory role of drebrin in hippocampus-dependent learning**

ISN-ESN-2011 23rd Biennial Meeting (2011.8-9)

* 群馬大学

Fujieda, T.*, Shirao, T.*, Sekino, Y.: **Voltage-sensitive dye imaging of GABAB receptors mediated responses in the lateral nucleus of the mice amygdala**

ISN-ESN-2011 23rd Biennial Meeting (2011.8-9)

* 群馬大学

田尻正喜*, 魏 民*, 金川明裕*, 謝 暁利*, 豊田武士, 鰐淵英機*: **ピロリ菌誘発胃炎におけるラファノブラシカの修飾作用**

第100回日本病理学会総会 (2011.4)

* 大阪市立大学

藤井万紀子^{*1}, 豊田武士, 中西速夫^{*1}, 矢田部恭^{*2}, 伊藤成美^{*1}, 近藤栄作^{*1}, 松平康枝^{*1}, 辻村 亨^{*3}, 関戸好孝^{*1}: **悪性中皮腫細胞の増殖におけるCTGF (connective tissue growth factor) の役割について**

日本組織培養学会第84回大会 (2011.5)

^{*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

^{*3} 兵庫医科大学

豊田武士, 塚本徹哉*, 高須伸二, 時 亮*, 齋藤典子*, 齋藤亜弓*, 立松正衛*, 曹 永晩, 西川秋佳, 小川久美子: **ヘリコバクター・ピロリ感染スナネズミモデルにおけるカプサイシン・ピペリンの慢性胃炎抑制効果**

がん予防大会2011 (2011.6)

* 愛知県がんセンター研究所

寺岡直哉^{*1}, 武藤倫弘^{*1}, 高須伸二, 中野勝也^{*1}, 若林敬

二^{*2}, 中釜 齊^{*1}: **HMG-CoA還元酵素阻害薬pitavastatinのMinマウス腸ポリープ生成抑制機構**

がん予防大会2011 (2011.6)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 静岡県立大学

高須伸二, 武藤倫弘^{*1}, 小沼邦重^{*1}, 上野俊哉^{*1}, 一二三佳恵^{*1}, 若林敬二^{*2}, 中釜 齊^{*1}: **肥満マウスにおけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬の大腸発がん抑制作用の検討**

がん予防大会2011 (2011.6)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 静岡県立大学

Yoshida, M., Hayashi, S., Taketa, Y., Inoue, K., Takahashi, M., Matsuo, S., Watanabe, G.*, Taya, K.*: **Inhibitory effects of PPAR gamma on follicle rupture at ovulation in rats**

30th Annual Symposium Toxicologic Pathology and the Immune System (2011.6)

* 東京農工大学

Taketa, Y., Yoshida, M., Inoue, K., Takahashi, M., Watanabe, G.*¹, Taya, K.*¹, Hosokawa, S.*², Aoki, T.*², Yamate, J.*³, Nishikawa, A.: **Differential luteal effects in rats treated with ethylene glycol monomethyl ether (EGME), sulphuride, or atrazine**

30th Annual Symposium Toxicologic Pathology and the Immune System (2011.6)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} (株)エーザイ

^{*3} 大阪府立大学

代田真理子*, 川嶋 潤*, 中村知裕*, 小川祐布子*, 榎田明日香*, 小林綾佳*, 原 茜*, 吉田 緑: **雌ラット新生児期におけるエチニルエストラジオール (EE) 曝露の長期的影響**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

* 麻布大学

高橋美和, 井上 薫, 林 清吾, 松尾沙織里, 森川朋美, 入江かをる, 小川久美子, 吉田 緑: **17 α -ethynyl-estradiol (EE) の新生児期単回曝露による性周期への**

影響

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

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: **Estragole**のラットにおける発がん性および遺伝毒性の検討

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

嶋本敬介^{*1,2}, 剣持 明^{*1,2}, 林 仁美^{*1,2}, 谷合枝里子^{*1,2}, 大石 巧^{*1}, Wang Liyun^{*1}, 石井雄二, 鈴木和彦^{*1}, 渋谷 淳^{*1}, 三森国敏^{*1}: **Indole-3-carbinol (I3C)** のラット肝腫瘍促進作用に対するN-acetyl-L-cysteine (NAC)の抑制作用

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 岐阜大学

松尾沙織里, 高橋美和, 井上 薫, 森川朋美, 入江かをる, 林 清吾, 小川久美子, 吉田 緑: **Patched1**ヘテロノックアウトマウスの小脳の発達及び髄芽腫発生プロセスに関する検索

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

金 美蘭, 鈴木裕太, 日比大介, 木島綾希, 石井雄二, 能美健彦, 西川秋佳, 梅村隆志: **Safrole, piperonyl butoxide**または**estragole**で処理したF344ラットの肝臓における遺伝子発現プロファイルの比較

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

林 清吾, 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, 吉田 緑: **Piperonyl butoxide (PBO)** がラット雌性生殖器官に与える影響

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 日本獣医生命科学大学

金 美蘭, 木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 西川秋佳, 梅村隆志, 小川久美子: **Safrole**の肝発がん機序に関する研究

第26回発癌病理研究会 (2011.8)

嶋本敬介^{*1,2}, 剣持 明^{*1,2}, 林 仁美^{*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}: **Indole-3-carbinol (I3C)** のラット肝発がんプロモ

一シオン機序の解析

第26回発癌病理研究会 (2011.8)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 岐阜大学

Ishii, Y., Hibi, D., Jin, M., Kodama, Y., Ogawa, K., Nishikawa, A., Umemura, T.: **In vivo mutagenicity and DNA damage in the lungs, livers, and kidneys of gpt delta mice treated with acrylamide**

The 47th Congress of the European Societies of Toxicology (2011.8)

Cho, Y.M., Takami, S., Toyoda, T., Onami, S., Ogawa, K., Nishikawa, A.: **Lack of modification of tumorigenesis in the central nervous system by early-life exposure to manganese**

The 47th Congress of the European Societies of Toxicology (2011.8)

小川久美子, ピッチャガーヌ ポーンシリ*, 鈴木周五*, 白井智之*: ラット肝細胞癌細胞株の浸潤・転移能に対するコネキシン43 siRNAの作用

第43回日本臨床分子形態学会総会・学術総会 (2011.9)

* 名古屋市立大学

高橋真美^{*1}, 石ヶ守里加子^{*1}, 堀 美香^{*1}, 高須伸二, 今井俊夫^{*1}, 武藤倫弘^{*1}, 若林敬二^{*2}: 膵臓特異的K-ras変異体発現マウスの膵臓発がんにおけるオステオポンチンの発現上昇

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 静岡県立大学

高須伸二, 武藤倫弘^{*1}, 小沼邦重^{*1}, 上野俊也^{*1}, 若林敬二^{*2}, 中釜 齊^{*1}: **肥満KK-A^m**マウスにおけるアンジオテンシンII受容体阻害薬の大腸発がん抑制効果

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 静岡県立大学

曹 雪源^{*1}, 姜 晶^{*1}, 前田 浩^{*2}, 豊田武士, 立松正徳^{*3}, 塚本徹哉^{*4}: **Canolol**による5-FU耐性胃がん細胞株SGC-7901/Rへの抑制効果

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 吉林大学

^{*2} 崇城大学

^{*3} 日本バイオアッセイ研究センター

^{*4} 藤田保健衛生大学

豊田武士, 塚本徹哉^{*1}, 高須伸二, 時 亮^{*2}, 齋藤亜弓^{*3}, 立松正衛^{*4}, 大波冴子, 曹 永晩, 西川秋佳, 小川久美子: *Helicobacter pylori*感染スナネズミ慢性胃炎に対するカプサイシンおよびピペリンの抑制効果
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} (株)三井化学

^{*3} 三重大学

^{*4} 日本バイオアッセイ研究センター

藤井万紀子^{*1}, 豊田武士, 中西速夫^{*1}, 谷田部 恭^{*2}, 佐藤鮎子^{*3}, 村上秀樹^{*1}, 近藤 豊^{*1}, 近藤英作^{*1}, 樋田豊明^{*1}, 辻村 亨^{*3}, 長田啓隆^{*1}, 関戸好孝^{*1}: 悪性中皮腫細胞の増殖におけるTGF- β シグナルとhippo pathwayの役割
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*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

^{*3} 兵庫医科大学

曹 永晩, 豊田武士, 大波冴子, 高見成昭, 今井俊夫^{*}, 西川秋佳, 小川久美子: 塩酸セミカルバジドの混餌投与によるB6C3F₁マウスの慢性毒性/発がん性併合試験
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*} 国立がん研究センター研究所

金 美蘭, 鈴木裕太, 日比大介, 井上知紀, 石井雄二, 能美健彦, 西川秋佳, 梅村隆志: F344 *gpt delta* ラットを用いた包括的毒性試験法によるメチルオイケノールの*In Vivo*遺伝毒性の検索
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

石井雄二, 高須伸二, 鈴木裕太, 日比大介, 金 美蘭, 児玉幸夫, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆志: *gpt delta* マウスを用いたアクリルアミド幼若期暴露の*in vivo*遺伝毒性
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

大波冴子, 曹 永晩, 豊田武士, 堀端克良, 本間正充, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: Glycidolと3-MCPD及びこれらのエステル化合物における*Pig-A*遺伝子突然変異試験と小核試験を用いた*in vivo*遺伝毒性学的検討
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

鈴木周五^{*}, ピッチャガーヌ ポーンシリ^{*}, 小川久美子, 内木 綾^{*}, 白井智之^{*}: グルタチオンペルオキシダーゼ2発現はラット初期および後期の発がん過程に影響を与える
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*} 名古屋市立大学

嶋本敬介^{*}, 剣持 明^{*}, 林 仁美^{*}, 谷合枝里子^{*}, 石井雄二, 鈴木和彦^{*}, 渋谷 淳^{*}, 三森国敏^{*}: Indole-3-carbinol (I3C) のラット肝発がんプロモーション機序の解析
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*} 東京農工大学

根本清光^{*1}, 関本征史^{*1}, 井上 薫, 吉田 緑, 西川秋佳, 幅野 渉^{*2}, 小澤正吾^{*2}, 出川雅邦^{*1}: 化学物質投与により惹起されたラット肝肥大におけるNMDA受容体2Cサブユニット遺伝子の発現亢進
第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 岩手医科大学

曾根稔弥^{*1}, 永田恭子^{*1}, 井上 薫, 吉田 緑, 西川秋佳, 小澤正吾^{*2}, 根本清光^{*1}, 関本征史^{*1}, 出川雅邦^{*1}: 非遺伝毒性肝発がん物質クロフィブレート処理時および休薬後も発現低下が維持されるラット肝遺伝子の発見
フォーラム2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2011.10)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 岩手医科大学

石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 金 美蘭, 児玉幸夫, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆志: アクリルアミドのマウス肺発がん過程における酸化ストレスの関与の可能性
日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

藤井雅弓^{*1}, 中村考志^{*1,2}, 城田浩治^{*2}, 末留 昇^{*2}, 西川

秋佳, 小川久美子, 曹 永晩, 朴 恩榮^{*1}, 佐藤健司^{*1}:
ダイコンに含まれる抗変異原4-methylthio-3-butenyl iso-
thiocyanateのハムスターでの生体内利用能
 日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

^{*1} 京都府立大学

^{*2} 京都府農林水産技術センター

梅村隆志: **動物個体で見る発がん遺伝毒性**
 日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

梅村隆志: **オクラトキシンAの腎発がん機序解明へのア**
プローチ
 日本マイコトキシン学会第70回学術講演会 (2012.1)

石井雄二: **化学物質特異的DNA付加体*in vivo*解析法の構**
築とレポーター遺伝子導入動物への応用
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

日比大介: **オクラトキシンA誘発腎発がん機序の解明**
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

武田賢和: **Ethylene Glycol Monomethyl Ether, Atrazine**
およびBromocriptineにより誘発されるラット黄体の異
なる形態学的特徴について
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

金 美蘭, 木島綾希, 鈴木裕太, 日比大介, 井上知紀,
 石井雄二, 能美健彦, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆
 志: **F344 *gpt delta*ラットを用いたサフロール肝発がん過**
程に対するペンタクロロフェノールとN-アセチルシス
テインの影響
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

黒田 顕, 木島綾希, 松下幸平, 金 美蘭, 高須伸二,
 石井雄二, 児玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志: **マウス肝**
臓におけるMeIQx誘発*in vivo*変異原性に対するフルメキ
ンの増強効果
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

松下幸平, 石井雄二, 木島綾希, 金 美蘭, 高須伸二,
 黒田 顕, 児玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志: **5-**
(Hydroxymethyl)-2-furfuralのマウス肝発がん機序に対
する遺伝毒性メカニズムの関与
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

田村 圭, 井上 薫, 高橋美和, 松尾沙織里, 入江かを

る, 小澤正吾^{*}, 小川久美子, 西川秋佳, 吉田 緑: **ト**
リアゾール系抗真菌剤による肝肥大に果たすCARの役
割
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*} 岩手医科大学

井上 薫, 坂本洋平, 田村 圭, 高橋美和, 松尾沙織
 里, 小川久美子, 西川秋佳, 小澤正吾^{*}, 吉田 緑:
CYP2B誘導剤によりマウス肝臓に誘発した変異肝細胞
巣・腺腫における細胞増殖関連蛋白の発現とconstitutive
androstane receptor (CAR) の関与について
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*} 岩手医科大学

林 清吾, 井上 薫, 高橋美和, 武田賢和, 松尾沙織
 里, 渡辺 元^{*1}, 田谷一善^{*1}, 鈴木浩悦^{*2}, 西川秋佳, 吉
 田 緑: **Dibromoacetic acid投与によるラット卵巣への**
影響
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 日本獣医生命科学大学

松尾沙織里, 高橋美和, 井上 薫, 入江かをる, 田村
 圭, 小川久美子, 吉田 緑: **Ptch1ヘテロノックアウト**
マウスにおける髄芽腫の初期変化及び小脳発達に関する
検索
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

高橋美和, 松尾沙織里, 井上 薫, 田村 圭, 入江かを
 る, 小川久美子, 吉田 緑: **Ptch1ヘテロノックアウト**
マウスを用いた髄芽腫早期誘発モデルの確立
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

豊田武士, 塚本徹哉^{*1}, 高須伸二, 時 亮^{*2}, 齋藤亜
 弓^{*3}, 齋藤典子^{*4}, 立松正衛^{*5}, 曹 永晩, 西川秋佳, 小
 川久美子: **Helicobacter pylori感染マウスモデルを用いた**
胃癌関連遺伝子解析
 第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} (株)三井化学

^{*3} 三重大学

^{*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

高須伸二, 武藤倫弘^{*1}, 一二三佳恵^{*1}, 若林敬二^{*2}, 中釜齊^{*1}: アンジオテンシンII受容体拮抗薬の肥満関連大腸発がん抑制作用の検討

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 静岡県立大学

大波冴子, 曹 永晩, 豊田武士, 堀端克良, 本間正充, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: ラットを用いた glycidol と 3-MCPD 及びこれらのエステル化合物の28日間反復投与試験

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

土井悠子^{*}, 河部真弓^{*}, 今井則夫^{*}, 勝呂繭子^{*}, 吉田緑, 小川久美子, 西川秋佳: モモ樹脂のラットを用いた90日間反復投与毒性試験

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*} (株)DIMS医科学研究所

野中瑞徳^{*1}, 三枝由紀恵^{*1}, 甘粕晃平^{*1}, 笛木 修^{*1}, 小野寺博志^{*1}, 小川久美子, 西川秋佳, 中江 大^{*2}: ラットがん原性試験を実施せずにがん原性の評価は可能か—医薬品の添付文書におけるがん原性試験成績の記載からの検討—

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*1} (独) 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 東京都健康安全研究センター

曹 永晩, 豊田武士, 大波冴子, 高見成昭, 今井俊夫^{*}, 西川秋佳, 小川久美子: 塩酸セミカルバジドの混餌投与によるB6C3F₁マウスの発がん性の検討

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2012.2)

^{*} 国立がん研究センター研究所

Hibi, D., Suzuki, Y., Ishii, Y., Jin, M., Sugita-Konishi, Y., Nohmi, T., Ogawa, K., Nishikawa, A., Umemura, T.: **Possible involvement of genotoxic mechanisms in the modes of action for ochratoxin A (OTA)-induced renal carcinogenesis**
The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

Toyoda, T., Tsukamoto, T.^{*1}, Takasu, S., Shi, L.^{*2}, Cho, Y.M., Onami, S., Tatematsu, M.^{*3}, Nishikawa, A., Ogawa, K.:

Chemoprevention of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils using an NF-κB inhibitor (caffeic acid phenethyl ester)

The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

^{*1} Fujita Health University

^{*2} Mitsui Chemical Inc.

^{*3} Japan Bioassay Research Center

Inoue, K., Sakamoto, Y., Tamura, K., Takahashi, M., Matsuo, S., Ozawa, S.^{*}, Nishikawa, A., Yoshida, M.: **Immunohistochemical characterization of cell proliferation-related protein changes in CAR-mediated liver tumor development**

The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

^{*} Iwate Medical University

Ishii, Y., Takasu, S., Jin, M., Matsushita, K., Fukuhara, K., Ogawa, K., Nishikawa, A., Umemura, T.: **Quantification of specific DNA adducts by LC-MS/MS in the livers of mice given estragole at carcinogenic doses**

The 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

本間正充: **Assessment of DNA-reactive Impurities by (Q)SAR Approaches**

DIA/FDA Quantitative Structure-Activity Relationship (Q)SAR Approaches to Assessing Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals (2011.4)

Zhang, X.^{*1}, Horibata, K., Saijo, M.^{*1}, Ishigami, C.^{*1}, Ukai, A., Kanno, S.^{*2}, Neilan, E.G.^{*3}, Tahara, H.^{*4}, Honma, M., Nohmi, T., Yasui, A.^{*2}, Tanaka, K.^{*1}: **Molecular cloning of the gene for UV-Sensitive Syndrome with deficiencies in Transcription-coupled DNA repair**

Conference: Response to DNA damage: from molecular mechanism to human disease (2011.4)

^{*1} 大阪大学生命機能研究科

^{*2} 東北大学加齢医学研究所

^{*3} Childrens Hospital Boston, Genetics/Metabolism, USA

^{*4} 広島大学歯薬学総合研究科

能美健彦: 環境変異原によって誘発される突然変異: ト

ランスリージョンDNAポリメラーゼの役割

第23回日本環境変異原学会 公開シンポジウム (2011.5)

能美健彦 : *gpt delta transgenic mice and rats: novel in vivo genotoxicity assays*

ソウル大学がん研究センター特別セミナー (2011.5)

本間正充 : 遺伝毒性のパラダイムシフト ; ハザードからリスクへ

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

本間正充 : 序論 ; 何故, DNA反応性 (変異原性) 不純物が問題なのか?

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

木本崇文^{*1}, 千蔵さつき^{*1}, 鈴木久美子^{*1}, 小林小梅^{*1}, 板野泰弘^{*1}, Dobrovolsky, V.N.^{*2}, Heflich, R.H.^{*2}, 堀端克良, 本間正充, 三浦大志郎^{*3}, 笠原義典^{*1} : 新規*in vivo*遺伝子突然変異評価系 (Pig-aアッセイ) の検討 : 骨髄エリスロイド及び末梢血網状赤血球を用いるPig-aアッセイの開発

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 帝人ファーマ(株)医薬開発研究所^{*2} US. FDA/NCTR^{*3} 帝人ファーマ(株)医薬医療企画部小山直己^{*1,6}, 安井 学, 木村 葵^{*2}, 高見成昭^{*3}, 鈴木拓也^{*4}, 増村健一, 能美健彦, 増田修一^{*1}, 木苗直秀^{*1}, 松田知成^{*4}, 今井俊夫^{*5}, 本間正充 : *gpt delta*トランスジェニックラットを用いたライフステージ (週齢) を考慮したアクリルアミドの遺伝毒性評価

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 静岡県立大学^{*2} (株)新日本科学^{*3} (株)食品農医薬品安全性評価センター^{*4} 京都大学^{*5} 国立がんセンター研究所^{*6} エーザイ(株)Nohmi, T., Yamamoto, A., Sakamoto, Y., Masumura, K., Honma, M.: **Critical roles of mismatch repair proteins in modulation of genotoxicity of gamma-irradiation in human cells by pretreatments with *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine at low doses**

Polish Radiation Research Society : 14th International

Congress of Radiation Research (2011.8)

Honma, M.: **Genome mapping of damaged chromosome regions induced by ionizing irradiation using CGH-microarray analysis**

Polish Radiation Research Society: 14th International Congress of Radiation Research (2011.8)

堀端克良, 増村健一, 能美健彦, 本間正充 : *In vitro* genotoxicity assay using primary hepatocytes derived from *gpt delta* transgenic mouse

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

増村健一, 大杉直弘^{*}, 豊田尚美, 高木久宜^{*}, 能美健彦 : *gpt delta*マウスの肝臓及び精巣に蓄積する加齢に伴う点突然変異及び欠失変異の解析

第70回日本癌学会学術総会 (2011.10)

^{*} 日本エスエルシー (株)Horibata, K., Ukai, A., Masumura, K., Nohmi, T., Honma, M.: ***In Vitro* Genotoxicity Tests Using Primary Hepatocytes**

Environmental Mutagen Society 42nd Annual Meeting (2011.10)

Kimoto, T.^{*1}, Horibata, K., Muto, S.^{*2}, Sanada, H.^{*3}, Hashimoto, K.^{*4}, Ito, S.^{*4}, Uno, Y.^{*2}, Honma, M.: **A Japanese Collaborative Study on Rat Pig-a Assay; Report on a Transferability of the Assay Method and Interlaboratory Difference**

Environmental Mutagen Society 42nd Annual Meeting (2011.10)

^{*1} (株)帝人ファーマ^{*2} (株)田辺三菱製薬^{*3} (株)科研製薬^{*4} (株)第一三共Kimoto, T.^{*1}, Chikura, S.^{*1}, Suzuki, K.^{*1}, Kobayashi, X.M.^{*1}, Itano, Y.^{*1}, Horibata, K., Honma, M., Dobrovolsky, V.N.^{*2}, Heflich, R.H.^{*2}, Miura, D.^{*1}, Kasahara, Y.^{*1}: **New Assays for Measuring Pig-a Mutant Frequency in Rat Peripheral Blood Reticulocytes (the PIGRET assay) and Bone Marrow Erythroids**

Environmental Mutagen Society 42nd Annual Meeting (2011.10)

*1 (株) 帝人ファーマ

*2 U.S. FDA/NCTR

山田雅巳：酸化ヌクレオチドの取り込みによる突然変異誘発に關するDNAポリメラーゼ

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

本間正充：ICH S2の概要および遺伝毒性研究における発がんの意味

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

増村健一：トランスジェニック遺伝子突然変異試験の進展とその意義

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

安井 学, 佐々 彰, 鴨下 渚, 松田知成*1, 太田敏博*2, 能美健彦, 本間正充：8-クロログアニンDNA付加体を含むオリゴマーの構築とその誤塩基対形成機構に關する研究

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

*1 京都大学

*2 東京薬科大学

須井 哉*, 川上久美子*, 奥富弘子*, 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7

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

濱田修一*1, 高島理恵*1, 嶋田圭祐*2, 財前和代*3, 川上哲*4, 田中 仁*5, 松本浩孝*6, 中井智博*7, 鈴木 洋*8, 松村奨士*9, 真田尚和*10, 井上健司*11, 武藤重治*12, 萩尾宗一郎*13, 林 亜耶*14, 高柳智美*15, 萩原庸介*16, 前田晃央*17, 成見香瑞範*18, 高沢博修*1, 小川いづみ*13, 大山ワカ子*18, 中嶋 圓*5, 森田 健, 小島 肇, 林真*5, 本間正充：反復投与肝臓小核試験法の有用性の検討 (MMS共同研究)

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

*1 三菱化学メディエンス (株)

*2 アステラス製薬 (株)

*3 アステラスリサーチテクノロジー (株)

*4 旭化成ファーマ (株)

*5 (公財) 食品能薬品安全性評価センター

*6 (財) 食品薬品安全センター

*7 北興化学工業 (株)

*8 (株) イナリサーチ

*9 花王 (株)

*10 科研製薬 (株)

*11 マルホ (株)

*12 田辺三菱製薬 (株)

*13 日産化学工業 (株)

*14 新日本科学 (株)

*15 サントリービジネスエキスパート (株)

*16 大正製薬 (株)

*17 東レ (株)

*18 (株) ヤクルト本社

堀妃佐子*, 下吉里実*, 藤居 互*, 増村健一, 山田雅巳：F344系統gpt deltaラットを用いた突然変異試験と末梢血小核試験の統合法の検討

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* サントリービジネスエキスパート (株)

高木久宜*, 野崎祐次*, 河田昭彦*, 山田雅巳, 増村健一, 能美健彦：F344系gpt deltaラットの6ヶ月飼育試験による背景データの取得

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* 日本エスエルシー (株)

増村健一, 大杉直弘*, 豊田尚美, 能美健彦：gpt deltaマウスの加齢に伴う点突然変異および欠失変異の蓄積

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* 日本エスエルシー (株)

木本崇文*1, 堀端克良, 武藤重治*2, 真田尚和*3, 橋本和之*4, 伊東 悟*4, 宇野芳文*2, 本間正充：ラット末梢血を用いるPig-aアッセイ共同研究：測定技術の共有化と施設間差に關する研究報告

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

*1 帝人ファーマ (株)

*2 田辺三菱製薬 (株)

*3 科研製薬 (株)

*4 第一三共 (株)

堀端克良, 鶴飼明子, 木本崇文*, 鈴木哲矢, 鴨下渚, 能美健彦, 本間正充：Pig-aアッセイとトランスジェニック突然変異試験の組合せに關する研究

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* 帝人ファーマ(株)

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}: **マウスをモデルとした, 高頻度に発生する生殖系列突然変異が次世代以降の個体に与える影響の解析**

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

^{*1} 大阪大学

^{*2} (独)理化学研究所 バイオリソースセンター

青木康展^{*}, 松本 理^{*}, 能美健彦: **大気汚染物質による *gpt delta* マウス肺中の突然変異とヒト肺がん組織中p53 遺伝子の突然変異の比較**

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* 国立環境研究所

鈴木哲矢, Grúz, P., 足立典隆^{*}, 本間正充, 能美健彦: **忠実度ないし活性を低下させたDNAポリメラーゼ ζ を発現するヒト細胞株の樹立と遺伝毒性物質に対する感受性**

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

* 横浜市立大学

兼丸祐紀, 鈴木哲矢, 新見直子, Grúz, P., 松元郷六^{*1}, 足立典隆^{*2}, 本間正充, 能美健彦: **DNAポリメラーゼ κ 遺伝子改変ヒト細胞を用いた遺伝毒性物質に対する感受性の検討**

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

^{*1} (財)残留農薬研究所

^{*2} 横浜市立大学

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, Grúz, P., 増村健一, 山田雅巳, 能美健彦: **MitomycinCによるDNA二本鎖切断の誘発に対するDNA polymerase κ の役割**

日本環境変異原学会第40回大会 (2011.11)

^{*1} 中外製薬(株) 富士御殿場研究所

^{*2} (株)中外医科学研究所

張 雪^{*1}, 堀端克良, 西條将文^{*1}, 石上智愛^{*1}, 鶴飼明子, 菅野新一郎^{*2}, Neilan, E.G.^{*3}, 田原栄俊^{*4}, 本間正充, 能美健彦, 安井 明^{*2}, 田中亀代次^{*1}: **Molecular**

cloning of the gene for UV-sensitive syndrome with deficiencies in transcription-coupled DNA repair

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

^{*1} 大阪大学生命機能研究科

^{*2} 東北大学加齢医学研究所

^{*3} Childrens Hospital Boston, Genetics/Metabolism, USA

^{*4} 広島大学歯薬学総合研究科

西條将文^{*1}, 張 雪^{*1}, 堀端克良, 石上智愛^{*1}, 鶴飼明子, 菅野新一郎^{*2}, 田原栄俊^{*3}, Neilan, E.G.^{*4}, 本間正充, 能美健彦, 安井 明^{*2}, 田中亀代次^{*1}: **UVSSA and USP7 cooperate to stabilize CSB in transcription-coupled DNA repair**

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

^{*1} 大阪大学生命機能研究科

^{*2} 東北大学加齢医学研究所

^{*3} 広島大学歯薬学総合研究科

^{*4} Childrens Hospital Boston, Genetics/Metabolism, USA

鈴木哲矢, 兼丸祐紀, 豊田(外岩戸)尚美, 増村健一, ピーター・グルーズ, 足立典隆^{*}, 本間正充, 能美健彦: **The roles of translesion DNA polymerases in bypass across oxidatively damaged DNA lesions**

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

* 横浜市立大学

山田雅巳, 増村健一, 能美健彦: **次世代シーケンサーを用いた大腸菌ミューテーター株のゲノムに蓄積する突然変異の解析**

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

安井 学, 鴨下 渚, 本間正充: **ゲノムDNAに導入した1分子のDNA付加体の運命**

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

Matsuzaki, K.^{*}, Fujii, M.^{*}, Konno, N.^{*}, Hirayama, Y.^{*}, Mori, Y.^{*}, Wada, M.^{*}, Hosoda, A.^{*}, Grúz, P., Usui, Y.^{*}, Shimizu, M.: **The major lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal induces mutations in *Saccharomyces cerevisiae***

第34回日本分子生物学会年会 (2011.12)

* 東京医療保健大学

本間正充: **Risk Assessment and Management of Genotoxic**

Impurities in Pharmaceuticals

3rd Annual Conference of Environmental Mutagen Society in India (2012.2)

Horibata, K., Ukai, A., Kimoto, T.^{*}, Suzuki, T., Kamoshita, N., Masumura, K., Nohmi, T., Honma, M.: **Evaluation of *in vivo* genotoxicity induced by *N*-ethyl-*N*-nitrosourea, benzo [*a*] pyrene and 4-nitroquinoline-1-oxide by Pig-a and *gpt* assays**

The Society of Toxicology 51st Annual Meeting (2012.3)

^{*} TEIJIN Pharma Limited

Nohmi, T., Masumura, K., Sakamoto, Y., Kumita, W., Honma, M.: **Identification of genomic insertion sites of lambda EG10 DNA in *gpt* delta transgenic mice and rats by high-throughput DNA sequencing**

The Society of Toxicology 51st Annual Meeting (2012.3)

Masumura, K., Osugi, N.^{*}, Toyoda-Hokaiwado, N., Nohmi, T.: **Spontaneous point mutations and deletions accumulate in a different manner with aging of *gpt* delta transgenic mice**

The Society of Toxicology 51st Annual Meeting (2012.3)

^{*} Japan SLC, Inc.

Takagi, H.^{*}, Nozaki, Y.^{*}, Kawada, A.^{*}, Yamada, M., Masumura, K., Nohmi, T.: **General toxicity study of F344 *gpt* delta transgenic rat for one-year feeding**

The Society of Toxicology 51st Annual Meeting (2012.3)

^{*} Japan SLC, Inc.

Nohmi, T.: ***In vivo* mutagenesis by UVB irradiation: detection and the underlying mechanisms**

6th International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations (2012.3)

平田睦子, 芹澤英樹^{*}, 鎌田栄一, 小野 敦, 広瀬明彦: **単層型カーボンナノチューブの28日間反復経口投与毒性試験**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*} (株)ボゾリサーチセンター

平田睦子, 藤井咲子^{*}, 小野 敦, 広瀬明彦, 今井俊

夫, 小川久美子, 江馬 眞, 西川秋佳: **硫酸アルミニウムの飲水投与による二世代繁殖毒性試験**

第51回日本先天異常学会学術集会 (2011.7)

^{*} (株)化合物安全性研究所

鈴木和彦^{*1}, 谷谷枝里子^{*1,2}, 嶋本敬介^{*1,2}, 小野 敦, 林仁美^{*1,2}, Wang Liyun^{*1}, 大石 巧^{*1}, 三森国敏^{*1}, 渋谷淳^{*1}: **フタル酸ジヘプチルのラット90日間混餌投与による肝前がん病変形成機序**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 岐阜大学連合大学院

小野 敦, 平田睦子, 須永昌男^{*}, 古川正敏^{*}, 鎌田栄一, 広瀬明彦: **多層型カーボンナノチューブの28日間反復経口投与毒性試験**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*} (株)化合物安全性研究所

弓立恭寛^{*1}, 甲斐敏裕^{*1}, 箕輪洋介^{*2}, 青木幹雄^{*1}, 山田徹^{*1}, 木村 徹^{*1}, 小野 敦, 山田 弘^{*2}, 大野泰雄, 漆谷徹郎^{*2,3}: **単回投与ラットの肝臓の遺伝子発現プロファイルを用いたリン脂質症予測マーカーの探索と検証**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*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

南 圭一^{*1}, 上西千晶^{*2}, 五十嵐芳暢^{*2}, 木野潤一^{*3}, 神吉将之^{*4}, 阿部香織^{*3}, 堀之内 彰^{*5}, 小野 敦, 山田弘^{*2}, 漆谷徹郎^{*2,6}, 大野泰雄: **アセトアミノフェン誘導性肝障害バイオマーカーの比較研究**

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} 小野薬品工業(株)

^{*2} (独)医薬基盤研究所

^{*3} 大塚製薬(株)

^{*4} アステラス製薬(株)

^{*5} 武田薬品工業(株)

^{*6} 同志社女子大学

森川裕二^{*1,2}, 上原健城^{*3}, 箕輪洋介^{*1}, 中津則之^{*1}, 奥野恭史^{*4}, 小野 敦, 五十嵐芳暢^{*1}, 山下智也^{*1,5}, 山田

弘^{*1}, 大野泰雄, 漆谷徹郎^{*1,6}: トキシコゲノミクスによる細胞障害性肝発がん化合物のリスク評価マーカの探索および予測モデルの構築

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7)

^{*1} (独) 医薬基盤研究所

^{*2} (株) 日立ソリューションズ

^{*3} 塩野義製薬(株)

^{*4} 京都大学

^{*5} (株) 日立製作所

^{*6} 同志社女子大学

Hirose, A., Fujii, S.^{*}, Furukawa, M.^{*}, Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Yamamoto, M., Usami, M., Ono, A. and Umemura, T.: **A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening study of perfluorooctadecanoic acid in rats**

The 31th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2011.8)

^{*} (株) 化合物安全性研究所

Hirose, A., Ono, A., Hirata-Koizumi, M., Serizawa, H.^{*1}, Sunaga, M.^{*2}, Furukawa, M.^{*2}, Kamata, E. and Nishimura, T.: **Repeated dose 28-day oral toxicity studies of single- and multi-walled carbon nanotubes in rats**

The 47th EUROTOX2011 (2011.8)

^{*1} (株) ボゾリサーチセンター

^{*2} (株) 化合物安全性研究所

Ono, A., Takahashi, M., Kawamura, T., Kamata, E., Hirata-Koizumi, M. and Hirose, A.: **An evaluation of structure-based toxicity classification and TTC approach for assessing safety of existing industrial chemicals with JECDB**

The 47th EUROTOX2011 (2011.8)

Ono, A., Takeyoshi, M.^{*1}, Bremer, S.^{*2}, Jacobs, M.^{*3}, Laws, S.C.^{*4}, Sozu, T.^{*5} and Kojima, H.: **Results of the validation study of the stably-transfected estrogen receptor alpha transcriptional activation antagonist assay using the HeLa9903 cell line**

The 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2011.8)

^{*1} Chemicals Evaluation and Research Institute

^{*2} European Centre for the Validation of Alternative Methods

^{*3} European Food Safety Authority

^{*4} U.S. Environmental Protection Agency

^{*5} Kyoto University School of Public Health

広瀬明彦: **国研の取組: 健康影響評価指針の国際動向について**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

渡辺 渡^{*}, 吉田裕樹^{*}, 広瀬明彦, 紺野克彦^{*}, 山中沙代子^{*}, 黒木奈緒^{*}, 黒川昌彦^{*}: **酸化チタンナノ粒子のマクロファージおよびマウスモデルにおけるRSウイルス感染免疫応答への影響**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*} 九州保健福祉大学薬学部

清水広介^{*}, 内山安里奈^{*}, 西村哲治, 広瀬明彦, 奥直人^{*}: **カーボンナノチューブ暴露による生体膜障害性の検討**

日本薬学会第132年会 (2012.3)

^{*} 静岡県立大学薬学部

Hirata-Koizumi, M., Fujii, S.^{*}, Furukawa, M.^{*}, Kawamura, T., Takahashi, M., Matsumoto, M., Kato, H., Ono, A.^{*} and Hirose, A.: **A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening study of perfluorododecanoic acid in rats**

51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

^{*} (株) 化合物安全性研究所

Igarashi, Y.^{*1}, Nakatsu, N.^{*1}, Yamada, H.^{*1}, Ono, A., Ohno, Y. and Urushidani, T.^{*1,2}: **Improvement of toxicogenomics profile comparison to predict protein-protein interactions**

51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

^{*1} National Institute for Biomedical Innovation

^{*2} Doshisha Women's College of Liberal Arts

Uehara, T.^{*1,2}, Minowa, Y.^{*2}, Morikawa, Y.^{*2}, Kondo, C.^{*1}, Maruyama, T.^{*1}, Kato, I.^{*1}, Nakatsu, N.^{*2}, Igarashi, Y.^{*2}, Ono, A., Hayashi, H.^{*3}, Mitsumori, K.^{*3}, Yamada, H.^{*2}, Ohno, Y. and Urushidani, T.^{*4}: **Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat hepatocarcinogens using a large-scale toxicogenomics database**

51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3)

^{*1} Shionogi & Co., Ltd.

^{*2} National Institute of Biomedical Innovation

^{*3} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*4} Doshisha Women's College of Liberal Arts

会議名：ICH 専門家会議 M3 Q&A および S10 (Expert Working Group)

出席者：所長 大野泰雄

開催場所，時期：シンシナチ市 (米国)，2011年6月11日～16日，セビリア市 (スペイン)，2011年11月5日～6日

参加者内訳，人数：日米欧3極の医薬品行政および医薬品企業からの代表約20名

会議内容：「医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」が2009年6月の国際合意に達したが、その内容について、より詳しい解説が求められたことから、ICHの場で更に検討する事とされ、2010年より検討が開始された。専門家会議では主に電話会議を元に企業から寄せられた質問を整理し、毒性試験における上限用量 (limit dose)、毒性の回復性 (reversibility)、生殖毒性予備試験の扱い (reproduction)、毒性学的に検討すべき代謝物 (metabolites)、安全性薬理 (safety pharmacology)、幼若動物を用いる試験 (juvenile animals)、配合剤 (combination drug)、及び探索的臨床試験 (exploratory clinical study) に関する質問に分け、それぞれ回答を作成して来たが、最終的な詰めのための対面会議を上記の日程でおこなった。6月11日と12日の会議では上限用量、回復性、および代謝物の扱いに関するQ&Aの審議が終了し、会議に欠席したEUからの委員とFDAのLawyersに合意文書を送った。その結果が6/15に届いたことから、WGのメンバーが再度集まり、そのチェックを行い、問題が無いことを確認し、コーカスに報告し、承認され、step 4の合意が達成された。

一方、M3 (R2) の会議が行われていなかった6月13日から16日の間は光毒性に関する会議 (ICH-S10) に参加し、ガイドライン文書案の作成に協力した。

セビリアで開催された11月5日から5日の会議では、配合剤についてのFDAの法律家の語句についてのコメントを検討し承した。幼若動物を用いる試験については、更に表現を検討することとした。生殖毒性については、予備試験における内臓検査の例数について合意ができず、さらに検討することとされた。また、EFPIAのコメントを検討した。11/6の会議では、上限用量についての新質問への回答を作成すると共に、それまでの回答を見直した。また、安全性薬理及び配合剤についての回答を修正した。

作成した回答案のチェックおよび未合意の課題についての検討は、その後の電話会議で行い、全ての質問に対し専門家間での最終合意が達成され、ICH運営委員会に送付され、2012年5月12日にstep 4の合意が達成された。

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：薬品部 奥田晴宏

開催場所，時期：セビリア (スペイン)，2011年11月6日～10日

参加者内訳，人数：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者の品質担当者約25名

会議内容：日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、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。今回の会議では、各極が収集したステップ2文書に対するコメントを検討し、プレステップ4文書の作成を行った。

会議名：国際医薬品一般名専門家会議

出席者：有機化学部 (52回) / 薬品部 (53回) 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52回2011年4月12日～14日

②第53回2011年10月18日～20日

参加者内訳，人数：約15名

会議内容：過去半年間に申請された化学薬品および生物薬品原薬に関し、名称の妥当性を検討し、国際一般名称 (INN) を定めるとともに、継続審議品目に関しても検討を行った。さらに、INN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：ICH 専門家会議Q3D (金属不純物に関するガイドライン)

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：①シンシナティ (米国)，2011年6月12日～16日

②セビリア (スペイン)，2011年11月6日～10日

参加者内訳，人数：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関連者など約20名

会議内容：日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、品質ガイドラインQ3D「金属不純物」の作成のための議論を行い、プレステップ2文書を作成するとともにICH関連者にパブリックコメントを求めることとなった。

会議名：USP Science & Standards Symposium on Biologics & Biotechnology

出席者：生物薬品部 原園 景、石井明子

開催場所, 時期: シアトル (米国), 2011年10月3日~6日

参加者内訳, 人数: 日米欧行政関係者, 大学研究者, 及び企業研究者, USPスタッフ等 計約270名

会議内容: 米国薬局方改訂の最新動向, バイオ後続品に関するFDAガイドラインの策定方針, Quality by Designアプローチによるバイオ医薬品の製法開発と品質管理, バイオ医薬品の理化学試験法, バイオ医薬品の力価試験統計解析, バイオ医薬品標準品の品質管理等に関して報告があった.

会議名: Immunogenicity Summit 2011

出席者: 生物薬品部 新見伸吾

開催場所, 時期: ベセスダ (米国), 2011年11月16日~18日

参加者内訳, 人数: 欧米行政関係者, 大学研究者, 及び企業研究者等約250名

会議内容: 免疫原性の評価, 臨床帰結, 予測及び低減に関して報告があった.

会議名: 第9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: ハノイ (ベトナム), 2011年11月17日~18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34名

会議内容: 第9回FHH Standing Committee (SC) 会議がハノイ, メリア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. 近年の話題として, 生薬製剤への意図的ED治療類似薬の混入が報告されており, 引き続き, FHHの情報交換システムを利用して, 情報の共有化を図る事とされた. また, クリーンアナリシスの推進は, 参加国共通の認識となった. なお, 2012年度の第10回SCは, 国際シンポジウムを併催し, ベトナムで実施することになった.

会議名: WHO International Classification of Traditional Medicine Annual Network Meeting 2011

出席者: 生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期: 香港 (中国), 2011年4月1日~4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人

会議内容: ICD-11の第23章として取り込まれる予定の伝

統医薬国際分類について議論があり, Contents Modelに収載する証・診断のParameterや介入に関する用語の標準化について検討された.

会議名: ISO TC249 Plenary Meeting

出席者: 生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期: ハーグ (オランダ), 2011年5月2日~4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人

会議内容: 国際標準化機構 (ISO) での中国伝統医学の国際標準化に関して, 生薬, 植物製剤, 鍼灸の針, 鍼灸の針以外の医療器具, 医療情報の各作業部会が設立され, それぞれの専門に分かれて検討を行うことが決定された.

会議名: ISO TC215 Plenary Meeting

出席者: 生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期: クオピオ (フィンランド), 2011年5月23日~27日

参加者内訳, 人数: 日本, 中国, 韓国, アメリカ, カナダ, フランス, オーストラリア等の情報科学関連の専門家約100人

会議内容: 国際標準化機構 (ISO) での伝統医学の医療情報の国際標準化に関して, 生薬, 処方及び鍼灸のモデリングの提案について議論された.

会議名: WHO working group meeting on interaction of herbal medicines with other medicines

出席者: 生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期: ミラノ (イタリア), 2011年6月23日~25日

参加者内訳, 人数: 日本, 中国, 韓国, アメリカ, カナダ, イスラエル, オーストラリア等の天然薬物関連の専門家約15人

会議内容: 天然薬物とその他の化学薬品の相互作用による副作用・有害事象を回避する目的で, その副作用・有害事象発生の実態調査を行い, その発生メカニズム等を整理し, 医療従事者, 販売者及び利用者に対する適切なガイダンスを作成することが決定された.

会議名: ISO TC215 Plenary Meeting

出席者: 生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期: シカゴ (アメリカ), 2011年10月18日~21日

参加者内訳, 人数: 日本, 中国, 韓国, アメリカ, オー

ストラリア等の情報科学関連の専門家約15人

会議内容：国際標準化機構（ISO）での東洋伝統医学の医療情報に関する分野において、生薬及び処方薬の範疇構造に関する国際標準の作成について議論された。

会議名：ISO TC249 Working Group 1 Meeting

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所、時期：北京（中国）、2011年12月12日～13日

参加者内訳、人数：日本、中国、韓国、カナダ、アメリカ、香港、オーストラリア等の情報科学関連の専門家約40人

会議内容：国際標準化機構（ISO）での伝統医学の原料生薬を扱う作業部会WG1において、生薬ニンジンの種及び種苗が国際的に安全かつ有効に使用されるための国際標準が議論された。

会議名：ISO/TC 229（国際標準化機構／ナノテクノロジー一技術委員会）総会及びISO/TC 229/WG3（環境・安全作業部会）会議

出席者：医療機器部 松岡厚子

開催場所、期間：サンクトペテルブルク（ロシア）、2011年5月16日～20日

参加者内訳、人数：日本、カナダ、マレーシア等22カ国、約200名

会議内容：WG3については、15カ国及びリエゾン機関から約50名が参加して、ストラテジー会議と6件のプロジェクト会議が行われた。

PG6（TS 12901-1 ナノ物質の職業暴露におけるリスク管理手法—原理とアプローチ、英国提案）、PG8（TS 12901-2 ナノ物質の職業暴露におけるリスク管理手法—コントロール・バンディング法、フランス提案）、PG9（TR 13329 SDSのガイダンス作成、韓国提案）及び、ナノマテリアルの毒性スクリーニング試験に関するPG11、12について審議が行われた。

会議名：IEC/TC 62 ニュルンベルク会議

出席者：医療機器部 松岡厚子

開催場所、時期：ニュルンベルク（ドイツ）、2011年9月20日～23日

参加者内訳、人数：約70名（分科会）

会議内容：IECに95あるTCのうちの1つ、医用電気機器に関するTC62の会議である。4つのSC及び、ISO/TC184/SC2（ロボット）との合同WG JWG9（医用ロボット）が開催された。トピックの1つは現在作成中のIEC60601-1:2005/And1について、その内容が広範囲でかつ本質的な内容も含まれるので、注意する必要がある。JWG9医用ロボットの会議は文書策定が開始されたところで、冒

頭に記載する、Scope（範囲）とDefinition（定義）について審議されたが、参加者の意見の一致は得られず、継続審議となった。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）総会及びISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）会議

出席者：医療機器部 迫田秀行

開催場所、期間：Florianopolis（ブラジル）、2011年9月12日～16日

参加者内訳、人数：日本、ドイツ、米国、英国、韓国等11ヶ国以上、約80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。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。インプラントのコーティングを対象とした規格の提案があり、対象機器が多いため大きな議論となった。

会議名：第43回Codex残留農薬部会

出席者：食品部 松田りえ子

開催場所、時期：北京（中国）、2011年4月4日～4月9日

参加者内訳、人数：55加盟国、EU及び9国際機関253名

会議内容：コーデックス委員会における残留農薬の限度値、食品分類、代表作物の選定、分析法、リスク分析の原則等について議論された。

会議名：第33回Codex分析サンプリング法部会

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）、2012年3月5日～3月9日

参加者内訳、人数：55加盟国、EU及び11国際組織から156名

会議内容：魚醤、食塩、乳・乳製品等の規格に関連する分析法について更新・修正を含む80件以上が承認された。国際食品貿易におけるサンプリング及び検査の原則案は、原則のみとした修正文書がStep 5に進められた。Codexにおける知的所有権を有する分析法の取扱いについて、手続きマニュアル改訂の承認を一般原則部会に諮ることが合意された。

会議名：第74回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

出席者：食品部 河村葉子，病理部 梅村隆志
開催場所，時期：ローマ（イタリア），2011年6月14日～23日

参加者内訳，人数：毒性20名，規格9名，摂取量5名，事務局等5名の合計39名

会議内容：アルミニウム含有添加物，ロジングリセロールエステル類，ボンソー4R，キノリンイエローなど12項目の安全性評価を行った。また，上記を含む22品目の食品添加物規格の新規作成又は見直しを行った。

会議名：第44回Codex食品添加物部会

出席者：食品添加物部 穂山 浩

開催場所，時期：杭州（中国），2012年3月12日～16日

参加者内訳，人数：51加盟国，29加盟組織及び国際団体211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（INS），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：東京，横浜市，つくば市（日本），2012年3月4日～9日

会議内容：毎年日米交互に開催されており，今年度は第11回国際シンポジウムと第46回合同部会を東京で開催し，スタディーツアーで中央水産研究所および動物衛生研究所を訪問した。

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：メルボルン（オーストラリア），2011年9月24日～10月7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20名

会議内容：Microorganisms in Foods第7巻第2版の発行準備，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ならびに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/IPCS化学物質の免疫毒性リスク評価会議

出席者：代謝生化学部 手島玲子

開催場所，時期：ビルトーベン（オランダ），2011年10月2日～6日

参加者内訳，人数：米国，オランダ，ドイツ，スイス，カナダ，オーストラリア，日本等から約30名

会議内容：現在WHOで作成中の化学物質の免疫毒性リスク評価に関するガイダンスの最終確認を行うため，欧米の免疫毒性の専門家を中心に議論が行われた。このガイダンスは，平成24年3月に，修正を終えて，WHOのホームページから公開されることが決定された。

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：ジュネーブ（スイス），2011年6月6日～9日

参加者内訳，人数：ICSC作成担当機関，IPCS，ILO，EU委員会等26名

会議内容：各国の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，約30物質のICSCが最終化された。加えて，新ICSC作成システムにおける翻訳版作成のための手順等について協議した。本邦からのICSC原案については，ブラスチジジン-Sが最終化された。

会議名：OECDテストガイドラインプログラムに関する第23回ナショナルコーディネーター会合

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：パリ（フランス），2011年4月12日～14日

参加者内訳，人数：各国のナショナルコーディネーター，約50名

会議内容：日本から提案した試験法を含む新たな試験法ガイドラインについて討論した。

会議名：ICATM（代替試験法協力国際会議）調整会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：アーリントン（米国），2011年6月15日

参加者内訳，人数：日欧米カナダ，韓国のバリデーションセンター代表，約20名

会議内容：各国の代替法バリデーション機関の代表が昨今の動向を報告し，それらを受け，国際協調および調整に関する討論を行った。

会議名：SACATM（動物実験代替法科学諮問委員会）会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所，時期：アーリントン（米国），2011年6月16日～17日

参加者内訳、人数：米国FDA, EPA, 他各政府機関の代表, 約50名

会議内容：米国ICCVAM（動物実験代替法に関する省庁間連絡会議）の科学諮問委員会であるSACATM会議において、米国の代替法に関する動向が報告された。また、新規バリデーション実施に関しての投票がなされた。

会議名：代替法試験協力国際会議調整会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所、**時期**：モントリオール（カナダ）、2011年8月25日

参加者内訳、**人数**：日欧米カナダ、韓国のバリデーションセンター代表, 約10名

会議内容：各国の動物実験代替法バリデーションおよび評価、行政的な受入れに関する進捗報告がなされた。

会議名：OECD眼刺激性試験専門家会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所、**時期**：イスプラ（イタリア）、2011年9月29日～30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 眼刺激性試験テストガイドライン405の改定、新たなガイドラインとして提案されている試験法の作用機構や限界についての議論がなされた。

会議名：代替法試験協力国際会議調整会議

出席者：薬理部 小島 肇, 関野祐子

開催場所、**時期**：イスプラ（イタリア）、2011年10月3日

参加者内訳、**人数**：日欧米カナダ、韓国のバリデーションセンター代表, 約10名

会議内容：各国の動物実験代替法バリデーションおよび評価、行政的な受入れに関する進捗報告がなされた。

会議名：欧州動物実験代替法評価センター科学諮問会議第35回会議

出席者：薬理部 小島 肇, 関野祐子

開催場所、**時期**：イスプラ（イタリア）、2011年10月4日～5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：急性経口投与毒性試験を細胞毒性試験で置き換えるにあたり、適用限界などを巡る議論がなされ、極めて限定的な範囲でLD50がないことを確認する方法として欧州の専門家、行政官が本試験法を承認した。

会議名：代替法試験協力国際会議調整会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所、**時期**：東京（日本）、2011年11月13日

参加者内訳、**人数**：日欧米カナダ、韓国のバリデーションセンター代表, 約10名

会議内容：各国の動物実験代替法バリデーションおよび評価、行政的な受入れに関する進捗報告した。

会議名：OECD非動物実験のためのバリデーション実行グループ第9回会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所、**時期**：ブタペスト（ハンガリー）、2011年11月30日～12月2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：各国におけるin vitro内分泌かく乱物質試験の開発状況を確認し、ガイドライン案や、ガイダンス、今後の計画案などについて詳細に討論した。

会議名：OECD形質転換試験専門家会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所、**時期**：パリ（フランス）、2011年12月14日～12月15日

参加者内訳、**人数**：米国EPA代表, EU代表, ECVAM関係者他, 約20名

会議内容：形質転換試験に関する新たなテストガイドラインの作成に関して各国の専門家と議論した。日本から提案している2試験法について進捗を説明するとともに、今後の計画について提案を受けた。

会議名：腐食性／皮膚刺激性試験におけるOECD専門家会議

出席者：薬理部 小島 肇

開催場所、**時期**：ヘルシンキ（フィンランド）、2012年1月18日～19日

参加者内訳、**人数**：米国EPA代表, EU代表, ECVAM関係者他, 約20名

会議内容：腐食性試験ガイドラインNo.430および431の改定および、代替法やその他情報を組み合わせる手法についての意見交換が議題の中心であった。日本からは、テストガイドラインNo.439「皮膚刺激性試験」への追加記載を求めているLabCyte EPI-MODL24について、プロトコル改定に伴う追加結果を報告し、各国の専門家に合意を促した。

会議名：欧州動物実験代替法評価センター科学諮問会議

第36回会議

出席者: 薬理部 小島 肇

開催場所, 時期: イスプラ (イタリア), 2012年3月20日～21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: 急性経口投与毒性試験を細胞毒性試験で置き換えるための議論がなされ, 追加実験が必要であるとの見解が了承された。

会議名: 代替法試験協力国際会議調整会議

出席者: 薬理部 小島 肇

開催場所, 時期: イスプラ (イタリア), 2012年3月22日

参加者内訳, 人数: 日欧米カナダ, 韓国のバリデーションセンター代表, 約10名

会議内容: 各国の動物実験代替法バリデーションおよび評価, 行政的な受入れに関する進捗報告がなされ, 日本で進行中のバリデーションへの協力を要請した。

会議名: 2011 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会合 (JMPR))

出席者: 病理部 吉田 緑

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 2011年9月20日～29日

参加者内訳, 人数: 18名 (米国, ドイツ, 日本, 英国, イタリア, ブルガリア, インド, スイス, カナダ, オランダ, オーストラリア, WHO事務局)

会議内容: 農薬および作物残留に関する国連食糧農業機関/世界保健機関合同会議 (JMPR) 2011のWHO主催の毒性部門に出席した。本年のWHO側の毒性グループでは, 新規評価, 定期的な再評価, およびその他の評価計12剤の農薬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: 75th Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (第75回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 動物用医薬品)

出席者: 病理部 小川久美子

開催場所, 時期: ローマ (イタリア), 2011年11月7日～17日

参加者内訳, 人数: 15カ国より26名 (WHO 13名, FAO 12名, Editor 1名)

会議内容: FAO本部で開催された第75回 FAO/WHO合同食品添加物専門家会議・動物用医薬品部会に毒性評価の temporarily adviserとして出席した。新規4剤, 再評価4剤

について議論し, 1日許容摂取量 (ADI) の設定と, Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods (CCRVDF) 会議内容に対するコメントを作成した。

会議名: ICH-M7 (DNA反応性不純物) に関する専門家会議

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: シンシナティ (米国), 2011年6月12日～16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25名

会議内容: 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) 不純物の評価及び管理に関する国際ガイドラインの策定作業を行った。

会議名: ICH-M7 (DNA反応性不純物) に関する専門家会議

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: セビリア (スペイン), 2011年11月7日～10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25名

会議内容: 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) 不純物の評価及び管理に関する国際ガイドラインの策定作業を行った。

会議名: OECD 遺伝毒性試験ガイドライン検討専門家会議

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), 2012年1月31日～2月1日

参加者内訳, 人数: ベルギー, カナダ, デンマーク, フランス, ギリシャ, イタリア, 日本, オランダ, スペイン, スウェーデン, 英国, 米国の化学物質規制当局, 国立研究機関, 大学, コンサルティング, 化学物質生産業者, 化学物質業界団体関係者40名

会議内容: 既存のOECD 遺伝毒性試験の削除, 改訂, および新たな試験ガイドラインの策定等の作業を行った。また, 各種ガイドラインに共通する事項について議論した。特に, *in vitro*細胞試験の最高用量の変更に関して集中的に議論を行ったが, 日本側と他国側の考えには大きな違いがあり, 合意には至らなかった。

会議名: OECD SIAM32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), 2011年4月19日～21日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 欧州委員会, 産業界, 中国 (非加盟国), 37名

会議内容: 第32回会議OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM32) に出席して, 我が国から4物質について提出した評価文書案の合意を得ると共に, 各国から提出された高生産量化学物質を中心とした化学物質評価文書案に関する討議に参加した.

会議名: OECD内分泌かく乱物質の試験及び評価に関するタスクフォース会合

出席者: 総合評価研究室 小野 敦, 広瀬明彦

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2011年4月18日~19日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, EC, 産業界から, 約40名

会議内容: 内分泌かく乱物質の評価試験法開発に関する我が国での取り組みについて報告を行うとともに, OECDコンセプチュアルフレームワーク及び評価ガイドライン案に関して討議した.

会議名: 皮膚刺激性発現毒性パスウェイのエキスパートコンサルテーション会合

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), 2011年4月19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: 皮膚刺激性の毒性発現に関わる分子シグナル伝達に基づく化学物質構造からの評価に関して化学的及び行政的有用性の観点からの討議を行い, 有用性に関して合意が得られた.

会議名: OECD (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), 2011年4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ツールボックスの今後の開発計画及びリスク評価におけるツールボックスの化学物質リスク評価における利用法について討議を行った.

会議名: The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Steering Committee (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), 2011年6月12日~6月15日

日

参加者内訳, 人数: EU, EFPIA, FDA, PhRMA, PMDA, NIHS, JPMA, IPEC, EFTA, WHO, Health CANADA など, 約30名 (Q3D参加者のみ)

会議内容: 日米EU医薬品規制調和国際会議 (米国, シンシナティ) 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, Scopeの再検討, 汚染物質 (4物質) を16元素のPDE設定に関する検討とコントロールストラテジーのレビューを行った.

会議名: 第1回OECD化学物質共同評価会議 (CoCAM 1)

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: フランス (パリ), 2011年10月10日~12日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 欧州委員会, 産業界, 中国 (非加盟国), 47名

会議内容: 第1回OECD化学物質共同評価会議に出席して, 各国から提出された高生産量化学物質を中心とした化学物質評価文書案について討議を行った.

会議名: 第6回OECD QSARツールボックス運営会議

出席者: 総合評価研究室 小野 敦

開催場所, 時期: ドイツ (ベルリン), 2011年10月26日~27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: 第6回QSARツールボックス運営会議に参加して加盟各国及び産業界からの参加者と共に, OECDツールボックスバージョン3で予定されている追加機能, データベース拡張, AOP開発状況と今後の方針について議論を行った.

会議名: The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Steering Committee in Seville (日米EU医薬品規制調和国際会議セビア会議)

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: スペイン (セビア), 2011年11月6日~10日

参加者内訳, 人数: EU, EFPIA, FDA, PhRMA, PMDA, NIHS, JPMA, IPEC, EFTA, WHO, Health CANADA など, 約30名 (Q3D参加者のみ)

会議内容: 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 (Q3D) に専門家として参加し討議に加わり, 23物質の経口, 静注, 吸入PDEの評価とコン

トロールストラテジーのドラフトについて合意を得ると共に、プレStep2文書案をほぼ完成させた。

会議名：The Meeting of the Phase 2 , the Meeting of Steering Group 4 , the Meeting of the Sponsorship Programme on the Testing of Manufactured Nanomaterials and the 9th meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials (OECDの工業用ナノ材料試験に係るPhase 2会議，運営グループ4会議，スポンサーシッププログラム会議及び第9回工業用ナノ材料作業部会全体会議)

出席者：総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所，時期：フランス（パリ），2011年12月1日～9日

参加者内訳，人数：OECD加盟国代表，欧州委員会，産業界，OECD事務局，約120名

会議内容：フランス国・パリ市（OECD事務局）において開催されたOECDの第9回工業ナノ材料の安全性評価に関する作業部会と直前に開催される関連する3つの下部会議に参加し，スポンサーシッププログラムの進捗状況報告と，OECD加盟国内で行われているナノ用材料の試験実施状況や，ナノ用材料に対する試験法ガイドラインの適用検討状況及び，スポンサーシッププログラムの今後の計画について情報収集を行った。

会議名：The 9th meeting of Validation Management Group for Non-Animal Testing in OECD-EDTA（内分泌かく乱物質の試験・評価プログラム（EDTA）タスクフォースにおける，第9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：ブタペスト（ハンガリー），2011年11月30日～12月2日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，ECから，約20名

会議内容：各国から提案された試験法ガイドライン案及びバリデーション試験の進捗状況等について議論を行った。我が国からは，HeLa9903細胞を用いたSTTAアンタゴニスト測定法のバリデーション試験進捗及びARのSTTA法バリデーションレポートのピアレビューコメントに対する今後の対応について報告を行った。

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会：大野泰雄，山本茂貴

薬事分科会：大野泰雄

日本薬局方部会：四方田千佳子，川崎ナナ，福原 潔
医薬品第一部会：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：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

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：内田恵理子，松岡厚子，齋島由二

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，栗原正明

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：栗原正明，森田 健，高橋祐次，石田誠一

化学物質安全対策部会：西村哲治

化学物質調査会：西川秋佳，菅野 純，高木篤也，小川久美子，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，鹿庭正昭，高木篤也，畝山智香子

動物用医薬品等部会：袴塚高志，西川秋佳

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：大野泰雄，山本茂貴

食品規格部会：松田りえ子，小西良子

伝達性海綿状脳症対策部会：山本茂貴

食中毒部会：山本茂貴，野田 衛，小西良子

乳肉水産食品部会：山本茂貴，野田 衛，小西良子

添加物部会：穂山 浩，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

器具・容器包装部会：松岡厚子，六鹿元雄，広瀬明彦

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

放射性物質対策部会：山本茂貴，松田りえ子

厚生科学審議会：大野泰雄，山本茂貴，菅野 純

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会：佐藤陽治

健康危機管理部会：大野泰雄，山本茂貴

平成23年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題（専門）作成委員：山本茂貴，五十君静信，高木篤也，吉田緑，小西良子，工藤由起子

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：杉本直樹，久保田領志

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

化学物質安全性評価委員会：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：宇佐見 誠，梅村隆志，増村健一，本間正充，山田雅巳，広瀬明彦，小野 敦

家庭用品専門家会議：西村哲治，伊佐間和郎，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：鹿庭正昭，森田 健

家庭用品安全確保マニュアル（洗剤・漂白剤）検討会：鹿庭正昭，森田 健

化学物質GLP評価会議：西川秋佳，梅村隆志，宇佐見誠，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，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査察官：増村健一，堀端克良，小野 敦

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，奥田晴宏，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，齋島由二，植松美幸，宮島敦子，迫田秀行，石川 格，澤田留美，加藤玲子

日本薬局方外生薬規格検討委員会：合田幸広，丸山卓郎
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

放射性医薬品基準改正検討委員会：阿曾幸男，福原潔，手島玲子，蜂須賀暁子

医薬品の成分本質に関するワーキンググループ：合田幸広，西川秋佳，関野祐子

医薬品添加物規格検討委員会：阿曾幸男，坂本知昭，佐藤恭子

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，穂山 浩，河村葉子，佐藤恭子，山崎 壮，六鹿元雄

食品添加物等安全性評価検討会：穂山 浩，西川秋佳，菅野 純，関野祐子，小川久美子，能美健彦，広瀬明彦
残留農薬等公示分析法検討会：松田りえ子，根本 了，坂井隆敏

残留農薬等分析法検討会：松田りえ子，根本 了，坂井隆敏，齊藤静夏

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

食品用器具・容器包装等の試験法に係る検討会：穂山浩，六鹿元雄，阿部 裕，河村葉子

有機顔料中に副生するPCBに関するリスク評価検討会：伊佐間和郎，松田りえ子，畝山智香子，森田 健，広瀬明彦

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，山田雅巳

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，広瀬明彦

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：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

ナノ医薬品に関する勉強会：川西 徹，奥田晴宏，加藤くみ子

○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

総合科学技術会議科学技術イノベーション政策推進専門調査会専門委員：春日文子

日本学術会議副会長：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：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：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，増村健一

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：五十君静信，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，本間正充

肥料・飼料専門調査会：宮島敦子

食品安全委員会参考人：鈴木穂高

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

○消費者庁

栄養成分表示検討会：畝山智香子

食品表示一元化検討会：手島玲子

○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

土壌農薬部会

農薬小委員会：吉田 緑

平成23年度水質環境基準（健康項目）等検討委員会：西村哲治

平成23年度健康リスク評価分科会：菅野 純

平成23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

健康リスク評価分科会、及び生成機構等が未解明な化学物質における健康リスク評価手法検討WG：山田雅巳

新規POP s 等研究会：広瀬明彦

ナノ材料の環境影響評価に関する検討委員会：広瀬明彦

審査部会：吉田 緑

安全対策部会：吉田 緑

日本工業標準調査会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

試薬JIS改正原案作成委員会：坂本知昭，佐藤恭子

ナノ物質の管理に関する検討会リスク評価WG：西村哲治，広瀬明彦

化審法リスク評価における変異原性の評価手法検討会：

森田 健，能美健彦，本間正充，山田雅巳

化審法リスク評価におけるQSAR等の活用検討会：広瀬明彦，小野 敦

○文部科学省

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

国家基幹研究開発推進事業「再生医療の実現化ハイウェイ」課題運営委員会：佐藤陽治，松岡厚子

○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：大野泰雄

審査・安全業務委員会：大野泰雄

日本薬局方原案審議委員会総合委員会：川西 徹，奥田晴宏，四方田千佳子，合田幸広，栗原正明

総合小委員会：川西 徹，奥田晴宏，四方田千佳子，香取典子，坂本知昭，川崎ナナ，合田幸広，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）：奥田晴宏，香取典子，坂本知昭，加藤くみ子，小出達夫

化学薬品委員会（2）：奥田晴宏，花尻（木倉）瑠理，福原 潔

化学薬品小委員会：奥田晴宏，香取典子

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

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：小西良子，佐藤恭子，北嶋 聡

飼料安全部会：小西良子，佐藤恭子，北嶋 聡

農薬分科会：吉田 緑

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：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

政府米のカビ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：亀山 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23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

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
 JIS K8005原案作成委員会: 香取典子, 坂本知昭
 生物薬品委員会: 川崎ナナ, 石井明子, 新見伸吾, 日向昌司, 原園 景, 内田恵理子, 橋井則貴
 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: 奥田晴宏, 川崎ナナ, 合田幸広, 内田恵理子, 山崎 壮, 栗原正明, 出水庸介, 正田卓司, 中野達也
 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: 奥田晴宏, 川崎ナナ, 橋井則貴, 内田恵理子, 山崎 壮, 栗原正明, 大野彰子, 中野達也, 小島 肇
 ガスの改正に係る検討会: 奥田晴宏, 香取典子
 医薬品GLP評価委員会: 松岡厚子, 靛島由二, 西川秋佳, 菅野 純, 高木篤也, 関野祐子, 小川久美子, 能美健彦, 広瀬明彦
 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, 高木篤也, 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: 大野泰雄, 川西 徹, 奥田晴宏, 四方田千佳子, 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, 丸山卓郎, 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, 鹿庭正昭, 佐藤恭子, 山崎 壮, 菊池 裕, 栗原正明, 福原 潔, 大野彰子, 正田卓司, 出水庸介, 手島玲子, 森川 肇, 齋藤嘉朗, 中野達也, 鹿庭なほ子, 西川秋佳, 菅野 純, 小川幸男, 高木篤也, 児玉幸夫, 中澤憲一, 小川久美子, 梅村隆志, 吉田 緑, 能美健彦, 本間正充, 小島 肇
 製薬用水委員会: 杉本直樹

○独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会: 合田幸広
 物質・材料研究機構生体材料研究センター VAMAS・

TEMPS国内委員会: 松岡厚子, 靛島由二
 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業追跡評価委員: 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, 山本茂貴
 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, 齋藤嘉朗
 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
 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
 国立健康・栄養研究所認定栄養情報担当者認定委員会: 山崎 壮
 医薬基盤研究所基盤研運営評議会: 大野泰雄
 医薬基盤研究所基盤的研究等外部評価委員: 大野泰雄
 医薬基盤研究所基礎的研究評価委員会専門委員: 奥田晴宏, 鈴木和博, 内田恵理子, 佐藤陽治
 医薬基盤研究所実用化研究評価委員会: 山口照英
 医薬基盤研究所実用化研究評価委員会専門委員: 奥田晴宏, 内田恵理子, 佐藤陽治
 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/TS 21098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: 松岡厚子
 産業技術総合研究所ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全評価技術の開発推進委員会: 菅野 純
 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, 広瀬明彦
 新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO評価委員: 小島 肇
 国立環境研究所平成23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

国立環境研究所環境研究総合推進費課題「ディーゼル排気ナノ粒子の脳、肝、腎、生殖器への影響バイオマーカー創出・リスク評価」アドバイザー：吉田 緑

○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

FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：河村葉子，小西良子，小川久美子，梅村隆志

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化学物質共同評価会議（CoCAM）：広瀬明彦

OECD Working Group of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme：小島 肇

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

OECD: Expert group on skin irritation testing：小島 肇

OECD: Expert group on eye irritation testing：小島 肇

OECD: Expert group on cell transformation assay：小島 肇

WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合：広瀬明彦

WHO医薬品国際一般名称委員会臨時委員：奥田晴宏，川崎ナナ

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 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（化粧品国際規制会議）動物実験代替法バリデーションワーキンググループ：小島 肇

ICCR Nanotechnology Joint Working Group on Safety Approachesメンバー：広瀬明彦

ICCR Industry-Regulators Traces Working Group：五十嵐良明

ICCR Nanomaterials Characterization Ad Hoc Working Group 2：五十嵐良明

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

○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：大野泰雄

東京都卸売市場審議会：山本茂貴

東京都食品安全審議会：山本茂貴

東京都環境保健対策専門委員会化学物質保健対策分科会：松田りえ子

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

評議員：大野泰雄

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/TC146/SC6国内対策委員：神野透人

ISO/TC147国際標準規格回答原案作成委員会：西村哲治

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/TC194国内委員会：松岡厚子，齋島由二，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：穂山浩

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/TC249生薬分科会／伝統薬製剤分科会：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

室内空気関係のJIS改正委員会：神野透人

ESAC (ECVAM: European Center for the Validation of Alternative Methods Scientific Advisory Committee) オブザーバー：小島 肇

SACATM (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, USA) オブザーバー：小島 肇

1. 講義

- 川西 徹, 「薬学への招待」, 東邦大学薬学部 (2011.5)
- 川西 徹, 「医薬品の非臨床安全性評価を考える – バイオ医薬品を中心にして –」, 大阪大学大学院薬学系研究科 (2011.6)
- 奥田晴宏, 「承認審査から見た品質保証」, 国立保健医療科学院平成23年度薬事衛生管理研修 (2011.5)
- 奥田晴宏, 「化学物質の管理と関係法令」, 鎌倉女子大学 (2011.9)
- 奥田晴宏, 「Nomenclature of Drug Substance and Product Marketed in JAPAN」, 国際厚生事業団必須医薬品製造品質管理研修 (2011.11)
- 奥田晴宏, 「Division of Drugs: Research Work & Regulatory Contribution」, 国際協力機構薬事行政研修 (2011.12)
- 四方田千佳子, 「経口固形剤等の生物学的同等性」, 国立保健医療科学院平成23年度薬事衛生管理研修 (2011.5)
- 四方田千佳子, 「局方の製剤総則と製剤試験法について」, 徳島大学製剤学講義 (2011.12)
- 阿曾幸男, 「医薬品の安定性試験」, 国立保健医療科学院平成23年度特別課程薬事衛生管理コース (2011.6)
- 阿曾幸男, 「医薬品の品質確保 – 安定性試験 –」, 必須医薬品製造管理研修 (2011.12)
- 香取典子, 「統計学的評価法」, 国立保健医療科学院平成23年度薬事衛生管理研修 (2011.5)
- 坂本知昭, 「品質試験検査概論」, 国立保健医療科学院平成23年度薬事衛生管理研修 (2011.5)
- 坂本知昭, 「分析法バリデーション」, 国立保健医療科学院平成23年度薬事衛生管理研修 (2011.5)
- 小出達夫, 「理化学試験機器概論」, 国立保健医療科学院平成23年度薬事衛生管理研修 (2011.5)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品開発とレギュラトリーサイエンス」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2011.5)
- 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 (2011.6)
- 新見伸吾, 「有効性, 品質, 安全性の観点からバイオ医薬品の承認申請に必要な要件」, 日本大学生物資源科学部 生理活性物質化学特論 (2011.12)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品とは何か?」, 明治薬科大学健康薬学コース講義 (2011.4)
- 日向昌司, 「漢方薬の生物学的評価法の重要性と展望」, 北里大学大学院医療系研究科講義 (2011.10)
- 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 (2011.6)
- 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学 (2011.10)
- Goda, Y., “Current Status of Herbal Medicines in Japan and Their Quality Assurance”, JICWELS東南アジア行政官GMP研修会 (2011.11)
- 合田幸広, 「生薬及び漢方製剤の品質確保」, 医薬品医療機器総合機構生薬・漢方同好会研修会 (2011.11)
- 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23年度指定薬物分析研修会議 (2012.1)
- 内山奈穂子, 「違法ドラッグ買い上げ製品の流通実態調査について」, 平成23年度指定薬物分析研修会議 (2012.1)
- 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23年度指定薬物分析研修会議 (2012.1)
- 佐藤陽治, 「循環器領域の遺伝子治療・再生医療に関する最近の動向と安全性評価」, 早稲田大学理工学術院 (2011.7)
- 小林憲弘, 「身の回りのリスクを評価する (化学物質, 食品, 放射能等を対象に)」, 東京理科大学大学院共通特別講義 (2011.6)
- 西村哲治, 「水質の検査と評価」, 国立保健医療科学院水道工学研修 (2011.10)

渡邊敬浩, 「What is Sampling ? -General aspects of sampling and the specified plan and procedure for aflatoxin testing-」, JICA 平成22年度食品安全のためのマイコトキシン検査技術コース (2011.4)

渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性保証におけるサンプリングの役割について」, 食品衛生登録検査機関協会精度管理研修会 (2011.7)

河村葉子, 「第9版食品添加物公定書の作成状況」, 食品衛生登録検査機関協会平成23年度食品添加物研修会 (2011.10)

堤 智昭, 「食品中の放射性セシウムスクリーニング検査について」, 平成23年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者研修会 (2011.11)

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23年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者研修会 (2011.11)

渡邊敬浩, 「食品に残留する農薬等試験の信頼性確保(試験法の妥当性評価と内部品質管理の具体例について)」, 食品衛生登録検査機関協会平成23年度残留農薬等研修会 (2012.1)

根本 了, 「食品中の残留農薬等公示試験法に関する最近の動向」, 食品衛生登録検査機関協会平成23年度残留農薬等研修会 (2012.1)

坂井隆敏, 「加工食品中の残留農薬等の分析法開発について」, 食品衛生登録検査機関協会平成23年度残留農薬等研修会 (2012.1)

堤 智昭, 「食品中の放射性物質のスクリーニング法の考え方について」, 平成23年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2012.2)

渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性保証 サンプリングの原則と実行上の注意」, 食品衛生登録検査機関協会平成23年度業務管理研修会 (2012.2)

渡邊敬浩, 「What is Sampling ? -General aspects of sampling and the specified plan and procedure for aflatoxin testing-」, JICA 平成23年度食品安全のためのマイコトキシン検査技術コース (2012.2)

堤 智昭, 「食品中の放射性セシウムの検査について」, 平成23年度検査精度管理業務研修会 (2012.3)

穂山 浩, 「遺伝子組換え食品及び食物アレルギー食品の検査法の開発に関する研究について」, 三重大学大学院 (2011.6)

穂山 浩, 「添加物の規格I」, 平成23年度食品衛生管理者登録講習会 (2011.8)

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) (2011.11)

穂山 浩, 「食品中アレルゲンのリスク評価」, 東京農工大学大学院 (2011.11)

穂山 浩, 「食物アレルゲンの解析と検知法について」, 昭和薬科大学大学院 (2011.12)

穂山 浩, 「食品添加物の安全性確保について」, 国立保健医療科学院平成23年度特別課程食品衛生管理コース (2012.2)

佐藤恭子, 「添加物の規格II」, 日本食品添加物協会平成23年食品衛生管理者登録講習会 (2011.8)

久保田浩樹, 「分析法概論I」, 日本食品添加物協会平成23年食品衛生管理者登録講習会 (2011.8)

山崎 壮, 「食の安全の科学:世界的な食品流通の中の食品添加物」, 東京大学教養学部テーマ講義「アジアの食-グローバル化の中で-」 (2011.7)

山崎 壮, 「添加物の規格III」, 日本食品添加物協会平成23年食品衛生管理者登録講習会 (2011.8)

秋山卓美, 「分析法概論II」, 日本食品添加物協会平成23年食品衛生管理者登録講習会 (2011.8)

六鹿元雄, 「添加物の規格IV」, 日本食品添加物協会平成23年食品衛生管理者登録講習会 (2011.8)

六鹿元雄, 「改正予定試験法の注意点および器具・容器包装等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」, 食品衛生登録検査機関協会平成23年度器具・容器包装研修会 (2011.11)

- 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 (2011.5)
- 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23年度特別課程食肉衛生検査研修 (2011.6)
- 山本茂貴, 「New Food Safety Policy in Japan」, JICA (2011.7)
- 五十君静信, 「制御が難しい細菌性食中毒起因菌リステリアとカンピロバクター」, 東京農工大学学際領域特別講義 (2011.6)
- 五十君静信, 「食肉の微生物制御と検査法」, 国立保健医療科学院平成23年度特別課程食肉衛生検査コース (2011.7)
- 五十君静信, 「食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23年度特別課程食品衛生管理コース (2012.2)
- 町井研士, 「マリンバイオトキシン」, 国立保健医療科学院平成23年度食品衛生危機管理研修 (2012.2)
- 春日文子, 「食品安全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 (2011.4)
- 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 (2011.5)
- 春日文子, 「腸管出血性大腸菌と食中毒」, 動物衛生研究所家畜衛生講習会 (獣疫学特殊講習会) (2011.10)
- 野田 衛, 「食品の微生物検査 (2)」, 知の市場 (2011.11)
- 野田 衛, 「ノロウイルスによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成23年度食品衛生危機管理研修 (2012.1)
- 小西良子, 「アフラトキシン通知の改正について」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成23年度特殊技術研修会 (2011.8)
- 小西良子, 「新しいタイプの寄生虫性食中毒」, 平成23年度愛媛県公衆衛生獣医師協議会研修会 (2011.10)
- 小西良子, 「アフラトキシン通知の改正について」, 第13回日本マイコトキシン学会技術セミナー (2011.10)
- 鎌田洋一, 「新しい寄生虫による食中毒」, 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第9回研修会 (2011.10)
- 小西良子, 「食品の衛生管理に関すること (食肉及び魚介類の寄生虫と健康被害など)」, 栃木県保健福祉部平成23年度食品衛生監視員等研修会 (2011.11)
- 小西良子, 「原因不明下痢症」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修細菌研修 (2011.11)
- 小西良子, 「新たに判明した寄生虫による食中毒の詳細とその検査法」, 千葉県健康福祉部健康福祉センター (保健所) 等における検査業務等に関する研修会 (2011.11)
- 鎌田洋一, 「原因不明下痢症」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修細菌研修 (2011.11)
- 大西貴弘, 「生鮮食品 (魚類) の寄生虫による有症事例について」, 平成23年度食品安全行政講習会 (2011.11)
- 鎌田洋一, 「生鮮食品 (馬肉) の寄生虫による有症事例について」, 平成23年度食品安全行政講習会 (2011.11)
- 大西貴弘, 「粘液胞子虫とその毒性および検査法」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修細菌研修 (2011.11)
- 小西良子, 「Risk assessment of mycotoxin」, Support Program for Improving Graduate School Education, Training Course (岐阜大学・大学院教育改革支援プログラム研修コース) (2011.12)
- 大西貴弘, 「生食用食品を共通とした原因不明食中毒 (魚肉における原因究明と対策)」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2012.1)
- 鎌田洋一, 「馬肉における原因究明と対策」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修食品衛生管理研修 (2012.1)
- 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23年度短期研修食品衛生管理研修 (2012.2)
- 鎌田洋一, 「原因不明食中毒について (馬肉中のSarcocystis fayeri)」, 厚生労働省平成23年度食肉衛生技術研修会 (2012.2)

- 鎌田洋一, 「Parasitic food poisoning caused by horse meat」, Support Program for Improving Graduate School Education. (岐阜大学研修コース) (2011.12)
- 鎌田洋一, 「馬肉のザルコシステイス食中毒:原因究明, 検査法からその制御まで」, 日本獣医師会平成23年度産業動物臨床・小動物臨床・獣医公衆衛生講習会 (2012.2)
- 大西貴弘, 「ヒラメの食中毒」, 東京都特別区職員研修所・特別区専門研修 (2012.2)
- 大西貴弘, 「クドアの検査法」, 国立感染症研究所平成23年度希少感染症診断技術研修会 (2012.2)
- 最上(西巻)知子, 「国立衛研での化学物質安全性研究と代謝性疾患治療薬研究」, 平成23年度東北大学薬学部薬学概論2 (2011.6)
- 内藤幹彦, 「抗癌剤耐性と細胞死の分子機構」, 東京大学薬学部がん細胞生物学講義 (2011.6)
- 内藤幹彦, 「プロテインノックダウン法の開発と創薬の可能性」, 名古屋市立大学薬学部特別講義 (2012.3)
- 手島玲子, 「遺伝子組換え食品の安全性評価について」, 平成23年度JICA食品保健行政コース研修 (2012.2)
- 蜂須賀暁子, 「食品中の放射性セシウムの検査の全般について」, 平成23年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2011.11)
- 蜂須賀暁子, 「食品中の放射性物質の測定の実際について」, 平成23年度地方衛生研究所全国協議会衛生理化学分野研修会 (2012.2)
- 近藤一成, 「遺伝子組換え食品について」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修食品衛生危機管理研修(2012.1)
- 近藤一成, 「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2012.2)
- 近藤一成, 「遺伝子組換え食品の検知法について」, 平成23年度JICA食品保健行政コース研修 (2012.2)
- 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23年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2012.2)
- 畝山智香子, 「農産物総合リスク論 食品安全リスク分析」, 茨城大学農学部 (2011.6)
- 畝山智香子, 「食品安全情報の正確な理解に向けて」, 農林水産省農政課題解決研修食品の安全性向上支援研修 (2011.7)
- 畝山智香子, 「食品安全情報を読み解く方法」, UHB大学 (2011.9)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える」, 東京都福祉保健局・病院経営本部研修センター平成23年度「栄養士」研修 (2011.9)
- 畝山智香子, 「「食品安全リスク分析」で考える「食品の安全」」, 千葉大学園芸学部公開講座「食の安全と安心II」 (2011.10)
- 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29/30期食品保健指導士養成講習会 (2011.6/11)
- 畝山智香子, 「食品中発がん物質のリスク評価について」, 東京都平成23年度技術職員研修「技術セミナーIII」 (2012.2)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスクについて」, 三重県平成23年度HACCP研修会 (2012.2)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える～食品中化学物質のリスク分析について～」, 東京都多摩小平保健所平成23年度在宅栄養士研修会 (2012.2)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析」, 国立保健医療科学院平成23年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2012.2)
- 青木良子, 「医薬品を安全に使うためにー海外の市販後調査報告を活用する(感染症に関連する副作用情報を中心に)」, 東北大学大学院薬学研究科感染症学講義 (2011.11)
- 登田美桜, 「毒性情報の入手と利用」, 国立保健医療科学院平成23年度専門課程・保健福祉行政管理分野 (2012.1)
- 黒瀬光一, 「医薬品の副作用発症を予測するための研究」, 明治薬科大学 (2011.4)

- 齋藤嘉朗, 「医学医療情報学」, 福島県立医科大学大学院 (2011.6)
- 齋藤嘉朗, 「臨床薬物動態学」, 千葉大学大学院 (2011.6)
- 齋藤嘉朗, 「生命薬科学演習」, 名古屋市立大学大学院 (2011.6)
- 齋藤嘉朗, 「医薬品評価科学特論」, 東京大学大学院 (2011.11)
- 齋藤嘉朗, 「創薬プロセス特論」, 長崎大学大学院 (2011.12)
- 菅野 純, 「ナノ材料の毒性評価」, 2011年公開講座「知の市場」 (2012.1)
- 小島 肇, 「動物実験代替法の申請資料への活用」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム第6回教育セミナー (2011.7)
- 広瀬明彦, 「リスクアセスメント・マネジメント, 環境毒性 (環境汚染物質), 放射性物質, 紫外線, ナノマテリアル」, 第13回日本トキシコロジー学会基礎教育講習会 (2011.8)
- 広瀬明彦, 「ナノ材料の評価の現状とOECD等の動向」, ナノ・アスベスト事例研究, 知の市場 (2012.1)
- 2. 講演**
- 川西 徹, 「日本薬局方第16改正 —主な改正点とそのねらい」, 薬学教育協議会 (2011.4)
- 川西 徹, 「局方改正 今後の課題について」, 東京医薬品工業協会研修講演会 (2011.5)
- 川西 徹, 「日本薬局方の今後の課題について」, 大阪医薬品協会技術委員会 (2011.10)
- Kawanishi, T., “Japanese Pharmacopoeia –Present and Future–”, Pharmacopoeia Global Summit (2011.11)
- Kawanishi, T., “Japanese Pharmacopoeia”, INTERNATIONAL MEETING OF WORLD PHARMACOPOEIAS (2012.2)
- 奥田晴宏, 松村清利*, 「ICH Q11ガイドラインの目的及び平成22年度厚生労働科学研究の成果」, ICH Q11ガイドライン説明会 (2011.8)
- *大塚化学(株)
- 奥田晴宏, 「出発物質及び生物起源材料の選択」, ICH Q11ガイドライン説明会 (2011.8)
- 奥田晴宏, 「品質分野に関する改正薬事法の問題点: 一変と軽微変更について 元厚生労働科学研究班の立場から」, 薬事エキスパート研修会 (2011.9)
- 四方田千佳子, 「生物学的同等性試験における国際的な動向と我が国のガイドライン」, 薬物動態・薬効予測とレギュラトリーサイエンス The 10thIntensive Course (2011.5)
- 四方田千佳子, 「溶出試験を巡る動きと今後の流れ」, 日本薬剤学会第26年会 (2011.6)
- 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5回学術大会 (2011.6)
- Yomota, C., “Japanese and global situations in regulation of oral drug products”, International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products (2011.6)
- 四方田千佳子, 「製剤総則の改正点およびジェネリック医薬品の規格試験法について」, 薬剤学教員会議講演 (2011.8)
- 四方田千佳子, 「理化学試験法委員会における話題」, JAIMAコンファレンス特別セミナー (2011.9)
- 四方田千佳子, 「後発医薬品 (ジェネリック医薬品) の品質について」, 平成23年度熊本県後発医薬品安心使用に係る研修会 (2011.10)
- 四方田千佳子, 「第16改正日本薬局方」, 第48回全国薬事指導協議会総会講演 (2011.10)
- 四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品の品質及び情報収集について」, 長野県薬剤師会後発医薬品使用促進のための研修会 (2011.11)
- 四方田千佳子, 「ICHQ3D: 金属不純物」, 第25回ICH会

議 (セビリア) 即時報告会 (2011.12)

四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品の品質に関わる話題」, 山形県後発医薬品安心使用促進事業講演会 (2011.12)

Yomota, C., “Japanese regulation of oral drug products and global situations”, The Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conferences 2011 (2011.12)

四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品の品質等について」, 栃木県後発医薬品採用基準等研修会 (2012.2)

四方田千佳子, 「理化学試験法の話について」, 大阪医薬品協会実務ガイド説明会講演 (2012.2)

四方田千佳子, 「ICP-AESとICP-MS等の一般試験法への新規収載について」, 第8回日本薬局方に関する説明会 (2012.2-3)

四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品の品質について, ~ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動を中心に~」, 日本薬学会第132年会 (2012.3)

伊豆津健一, 「タンパク質凍結乾燥製剤の熱測定」, 第47回熱測定討論会 (2011.10)

Katori, N., “State of BMV in Japan and Some Comments on Questions from Industry”, The 5th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2011.4)

香取典子, 「バイオアナリシスフォーラムの紹介」, 第1回JBFシンポジウム (2011.8)

香取典子, 「バイオアナリシスフォーラム (JBF) の設立と国際調和に向けての動き」, 第24回バイオメディカル分析化学シンポジウム (BMAS2011) (2011.8)

香取典子, 「試験検査室管理とGMP — 公的試験室管理の現状とPIC/S加盟申請について—」, 食品薬品安全センター秦野研究所・医療機器安全性試験セミナー (2012.1)

香取典子, 「日本版バイオアナリシス分析法バリデーション指針策定について」, 日本ジェネリック製薬協会第15回製剤研究会 (2012.2)

香取典子, 「日本におけるBMVの現状およびJBF活動報

告」, 第2回JBFシンポジウム (2012.3)

坂本知昭, 「振動分光法を用いた医薬品の品質特性の解析及びテラヘルツ波技術の工程管理手法としての導入研究」, 福井大学遠赤外領域開発研究センターセミナー (2011.7)

坂本知昭, 「コーティングにおける品質について 品質評価技術の導入研究」, 製剤機械技術研究会第10期固形製剤教育研修会 (2011.8)

小出達夫, 「最新の特性解析技術と規格及び試験方法」, 薬事エキスパート研修会第2回品質/科学技術特別研修会 (2011.12)

Sakai-Kato, K., “Current Initiatives Relevant Nanomedicines in Japan”, 4th European-Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2011) (2011.5)

Sakai-Kato, K., “Uses of Capillary Electrophoresis for Pharmaceutical Quality Control in Japan”, CE in the Biotechnology & Pharmaceutical Industries: 13th Symposium on the Practical Applications for the Analysis of Proteins, Nucleotides and Small Molecules (CE Pharm 2011) (2011.10)

加藤くみ子, 「ナノテクノロジーを応用した製剤開発に関する動向」, 第20回固形製剤処方研究会シンポジウム (2011.11)

加藤くみ子, 「ナノDDS製剤開発に関する動向と評価手法研究」, 日本薬学会第132年会 (2012.3)

川崎ナナ, 「抗体医薬品の品質確保」, 薬事エキスパート研修会第一回品質/科学技術特別研修抗体医薬品の製造と品質管理 (2011.7)

原園 景, 「糖タンパク質医薬品の品質評価」, 日本質量分析学会・BMS研究会 (2011.7)

川崎ナナ, 「臨床試験に向けたバイオ医薬品の品質管理」, レギュラトリーサイエンス学会第1回学術大会シンポジウム (2011.9)

川崎ナナ, 「バイオ医薬品原薬の特性及び管理に関する現状と課題」, 第109回薬事エキスパート研修会バイオ医薬品の品質管理に関する最近の話題, 日本薬学会 (2011.11)

- 石井明子, 「バイオ医薬品原薬の製造に関する現状と課題」, 第109回薬事エキスパート研修会バイオ医薬品の品質管理に関する最近の話題, 日本薬学会 (2011.11)
- 川崎ナナ, 「質量分析とバイオ医薬品の品質管理」, 新アミノ酸分析研究会第1回学術講演会 (2011.12)
- 橋井則貴, 「最新の特性解析技術と規格及び試験法 (バイオ医薬品)」, 薬事エキスパート研修会第2回品質/科学技術特別研修 (2011.12)
- 川崎ナナ, 「遺伝子組換えカイコによるバイオ医薬品開発の課題」, 公開シンポジウム カイコ産業の未来ー遺伝子組換えカイコによる医薬品開発を目指してー (2012.2)
- 橋井則貴, 「質量分析法を用いた糖タンパク質医薬品の糖鎖解析」, 第24回バイオリジカルズ製造技術研究会セミナー (2012.2)
- 新見伸吾, 「バイオ医薬品における免疫原性のリスク因子について」, 日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会平成24年度2月度技術委員会全体会合 (2012.2)
- 山口照英, 「バイオ医薬品の品質・安全性の要件」, 三重大学医学部主催「新規ワクチン研究開発に関する勉強会」 (2012.3)
- 山口照英, 「バイオ医薬品の規制とバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保」, 化学工学会関東支部大会 (2012.3)
- Yamaguchi, T., “Regulatory Aspects of Cell Therapy Products in Japan”, KFDA International Workshop of Cell Therapy Products (2011.11)
- 山口照英, 「バイオシミラー (バイオ後続品) とは」, ジェネリック医薬品学会シンポジウム「バイオシミラーへの理解と期待～医療のイノベーションと経済性の両立～」 (2011.7)
- 川崎ナナ, 「最近のバイオ医薬品の品質評価課題とケーススタディ」, 日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会技術実務委員会 (2012.1)
- 新見伸吾, 「免疫原性のリスク因子と予測方法ー有効性に及ぼす影響, 低下させる治療戦略ー」, 薬事エキスパート研修会第4回品質/科学技術特別研修 (2012.3)
- 新見伸吾, “Risk factors of immunogenicity and their mitigation”, Immunogenicity Seminar 2012 (2012.3)
- 合田幸広, 「食薬区分とは」, 健康食品制度化への障壁研究会 (2011.5)
- 丸山卓郎, 「日本薬局方の改正ー十五局から十六局へー」, 第6回生薬若手懇話会 (2011.8)
- 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 (2011.9)
- 合田幸広, 「生薬分野における日本薬局方に関連する最近の話題」, 薬用植物フォーラム2011 (2011.10)
- 合田幸広, 「最近の生薬の話題について」, 大阪生薬協会技術部会特別研修会 (2011.10)
- 合田幸広, 「一般用漢方処方を用いた使用実態調査AURについて」, 日本薬局製剤研究会全国大会 (2011.10)
- Goda, Y., “Pharmacopoeial topics on herbal medicine in Japan from 2010 to 2011”, The 9th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (2011.10)
- 袴塚高志, 「西洋ハーブの品質評価におけるCorona CADの応用」, CORONA USER’S FORUM 2011 OSAKA (2011.10)
- 袴塚高志, 「西洋ハーブの品質評価におけるCorona CADの応用」, CORONA USER’S FORUM 2011 TOKYO (2011.10)
- 合田幸広, 「ニセ薬の話, モグラたたきのサイエンス」, 国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2011.11)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「麻薬植物」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会 (2011.11)
- Goda, Y., “Current Status and Future Plans of Standardization for Herbal Medicines in Japan”, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2011 (2011.12)
- 合田幸広, 「生薬の定量規格と日本薬局方試薬」, 第40回生薬分析シンポジウム (2011.12)

合田幸広, 「生薬の定量規格と日本薬局方試薬への定量NMRの適用」, 平成23年度日本薬剤師会試験検査センター技術研修会 (2011.12)

合田幸広, 「ニセ薬の話, 痩身や強壮などを標榜する健康食品中の医薬品成分の分析と同定」, 第1回バイオ・ナノ産学連携セミナー: 食品分析ソリューションセミナー2012 (2012.1)

袴塚高志, 「ISOにおける伝統医学国際標準化の現況」, シンポジウム「日本の伝統医学に関わる生物遺伝資源と伝統的知識の行方」(2012.1)

袴塚高志, 「ISO TC249の現況について」, ISOにおける伝統医学関連の規格作りと伝統的知識の保護に関する研究会 (2012.1)

合田幸広, 「定量NMRと日本薬局方試薬への定量NMRの適用」, 第8回日本薬局方に関する説明会 (2012.2-3)

Kikura-Hanajiri, R., Uchiyama, N., Kawamura, M., Goda, Y., “The trends of the abuse of designer drugs and their legal status in Japan”, The first International Conference on Novel Psychoactive Compounds (2012.3)

佐藤陽治, 「細胞の品質: 再生医療/細胞治療/細胞・組織加工製品の開発状況と展望」, 名古屋市立大学-国立医薬品食品衛生研究所連携大学院発足公開シンポジウム (2011.7)

佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療の実用化に向けた規制に関する国際比較」, (財)日本学術振興会「再生医療の実用化」に関する研究開発専門委員会シンポジウム「オールジャパンで目指す再生医療実用化」(2011.7)

佐藤陽治, 「幹細胞臨床研究/細胞・組織利用製品におけるセル・バンクの品質」, 第14回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会 (2011.9)

佐藤陽治, 「造腫瘍性試験の現状について」, 第2回スーパー特区意見交換会(再生医療) (2011.9)

佐藤陽治, 「欧米における再生医療事業に対する規制・制度等について」, 再生医療イノベーションフォーラム規制・制度WG会議 (2011.11)

佐藤陽治, 「細胞・組織加工製品の造腫瘍性評価」, 文部科学省「再生医療の実現化ハイウエイ」第1回ミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)策定会議(第1回再生医療薬事講習会) (2012.2)

佐藤陽治, 「再生医療/細胞・組織加工製品における造腫瘍性試験-もう少し詳しく-」, 国家基幹研究開発推進事業「再生医療の実現化ハイウエイ」第6回プロジェクトマネージャー(PM)会議 (2012.2)

佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療の実用化に関する規制についての国際比較」, Pharma Vision 2012 (2012.2-3)

松岡厚子, 「次世代医療機器評価指標-次世代型高機能人工心臓」, 第50回日本生体医工学会大会 (2011.4)

松岡厚子, 「レギュラトリーサイエンス(RS)とは?」, 日本生体医工学会医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会第2回RS専門別研究会 (2011.11)

中岡竜介, 「神経機能修飾装置に関する評価指標について」, 次世代医療機器開発ガイドライン・評価指標セミナー (2012.1)

杉本直樹, 「qNMRの食品・天然物分析への応用~波及効果と現状~」, 日本薬学会生薬天然薬物部会主催第4回食品薬学シンポジウム (2011.10)

杉本直樹, 「核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用-NMRによる天然有機化合物の定量分析とその役割-」, 第40回生薬分析シンポジウム (2011.12)

杉本直樹, 「定量NMRの天然物分析への応用」, 平成23年度試験検査センター技術研修会 (2011.12)

河上強志, 「家庭用品検査について」, 平成23年度特別区保健所衛生検査技師会化学業務研究会 (2012.1)

渡邊敬浩, 「トランス脂肪酸の分析法の取扱いの現状と今後の課題」, トランス脂肪酸の分析法に関する説明会 (2011.5)

松田りえ子, 「食品分析の信頼性確保に関する最近の動向」, 食総研・産総研ジョイントシンポジウム (2011.7)

松田りえ子, 「米中のCd分析の現状」, 「蛍光X線分析に

よる食品中のカドミウムの簡易・迅速な分析法」に関するキックオフミーティング（2011.12）

松田りえ子，「食品安全と放射性物質測定」，公衆衛生情報協議会（2012.1）

堤 智昭，「スクリーニング検査用機器の性能評価の実際」，新基準値に対応した「食品中の放射性セシウムスクリーニング法」に関する説明会（2012.2）

松田りえ子，「食品検査と食品中の放射性物質のスクリーニング法の考え方について」，新基準値に対応した「食品中の放射性セシウムスクリーニング法」に関する説明会（2012.2）

坂井隆敏，「加工食品中の残留分析法について」，2012年中農薬残留分析交流会セミナー（2012.2）

穂山 浩，「国衛研の食品の安全性確保に向けての取り組み」，日本食品添加物協会平成23年度秋季特別研修会（2011.11）

五十君静信，「食品微生物制御に関するトピックシリーズ ステリアおよびクロノバクター」，平成23年度食品微生物技術懇話会（2011.6）

五十君静信，「生食用食肉の基準に取り上げられた *Enterobacteriaceae*（腸内細菌科菌群）試験法—その背景と試験法解説—」，食の安全を確保するための微生物検査協議会（2011.11）

五十君静信，「試験検査の重要性と検査方法の国際的整合性について」，生食用食肉の規格・基準と検査に関する講習会（2011.11）

五十君静信，「生食用食肉の規格基準について」，食の安全・安心を考える講演会（2011.11）

五十君静信，「生食用食肉の規格基準の考え方とその試験法」，食品品質保持技術研究会（2011.11）

五十君静信，「食品中の微生物標準試験法の検討とその目指すもの」，平成23年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会（2011.11）

五十君静信，「生食用食肉の規格基準の考え方とその試験法」，食品微生物学会技術研修会（2011.12）

五十君静信，「生食用食肉の規格基準の考え方と腸内細菌科菌群試験法」，食品衛生登録検査機関協会微生物研修会（2011.12）

五十君静信，「生食用食肉の規格基準とその科学的背景」，微生物制御システム研究部会（2012.2）

五十君静信，「数的指標の考え方に基づいて策定された生食用食肉の新しい規格基準とは」，東京都栄養士会研究教育部会講演会（2012.2）

五十君静信，「生食用食肉の規格基準とその科学的背景」，日本防菌防霉学会微生物制御研究部会公開講座（2012.2）

五十君静信，「カンピロバクター検出のための標準試験法の検討」，日本細菌学会技術講習会“話題微生物の分離・同定法と最新事情”（2012.3）

五十君静信，「微生物のリスクプロファイルについて」，食品衛生特別講演会（2012.3）

五十君静信，「微生物のリスクプロファイル」，HACCP指導者養成研修会（2012.3）

春日文字子，「散発食中毒実態の迅速かつ正確な把握を目指して」，埼玉県衛生研究所セミナー（2011.8）

野田 衛，「食品のウイルス検査の現況と課題」，第32回日本食品微生物学会学術総会（2011.10）

野田 衛，「食中毒を防ぐために～ノロウイルスに気をつけよう」，平成23年度第二回食の安全フォーラム（2012.1）

野田 衛，「ウイルス性食中毒の疫学と情報共有」，微生物制御システム研究会公開講座（2012.2）

野田 衛，「ノロウイルスに関する最近の話題」，平成23年度（第25回）生活衛生関係業績発表会（2012.3）

野田 衛，「ノロウイルス食中毒の最近の動向」，第七回微酸性電解水研究会（2012.3）

小西良子，「カビ毒と免疫毒性」，第84回日本産業衛生学会中の第58回アレルギー免疫毒性研究会（2011.5）

小西良子，「食中毒を起こすパラサイトトキシン（寄生

虫毒)」、第101回日本食品衛生学会学術講演会シンポジウムー自然毒による食中毒の現状ー (2011.5)

大西貴弘、「新たに判明した寄生虫による食中毒の詳細とその検査法ー生鮮魚肉を共通食とする食中毒ー」、NPO法人 食の安全を確保するための微生物検査協議会第1回総会・講演会 (2011.5)

鎌田洋一、「新たに判明した寄生虫による食中毒の詳細とその検査法ー生鮮獣肉を共通食とする食中毒ー」、NPO法人 食の安全を確保するための微生物検査協議会第1回総会・講演会 (2011.5)

大西貴弘、「推定原因物質の生物学的特徴について」、微生物技術協議会第32回研究会 (2011.6)

大西貴弘、「ヒラメ毒ー新たに判明した寄生虫による食中毒ー」、第13回ジャパン・インターナショナル・シーフードショウ (2011.7)

小西良子、「カビ毒ってどんな毒」、第4回NPO法人カビ相談センター講演会 (2011.7)

杉山圭一、「カビ毒からみたグローバルレベルの環境変化と食の安全性ー感染症とカビ毒の意外な関係ー」、日本食品科学工学会第58回大会シンポジウム (2011.9)

鎌田洋一、「病院物質不明有症事例と寄生虫」、平成23年度滋賀県衛生科学センター講演会 (2011.9)

小西良子、「マイコトキシンの国際的動向と日本の現状」、フードセーフティジャパン (2011.10)

菊池 裕、「スプライス変異型プリオン蛋白質遺伝子の解析」、第35回星薬科大学大学院研究科助手会・大学院自治会合同公開セミナー (2011.10)

鎌田洋一、「ザルコシスティスが含まれる馬肉による食中毒」、第32回日本食品微生物学会学術総会シンポジウム (2011.10)

小西良子、「生食用食肉・魚介類による新しい食中毒の解明」、日本食品衛生学会公開講演会 (2011.11)

大西貴弘、「クドアを原因微生物とする食中毒について」、平成23年度第4回食品衛生監視員研修会 (2011.11)

吉成知也、「総アフラトキシンを含有する食品の検査法について」、平成23年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2011.11)

Hara-Kudo, Y., 「Foodborne infections with *Vibrio parahaemolyticus* and Shig toxin-producing *Escherichia coli* in Japan」, JICA国際研修 (2011.12)

工藤由起子、「腸管出血性大腸菌による食中毒の発生現況とその検査法について」、平成23年度食品衛生登録検査機関協会微生物研修会 (2011.12)

工藤由起子、「食品からの腸管出血性大腸菌の検出法について」、地方衛生研究所全国協議会平成23年度「地域保健総合推進事業」関東甲信静ブロック専門家会議 (微生物部門) (2011.12)

大西貴弘、「粘液胞子虫による新しい食中毒」、埼玉県衛生研究所セミナー (2012.1)

大西貴弘、「クドアセプトンクタータの毒性と試験法」、平成23年度地研全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会 (2012.1)

小西良子, 吉成知也, 「マイコトキシンのリスク評価」、日本農芸化学会2012年度大会マイコトキシンのリスク評価, 生産と制御および分析シンポジウム (2012.3)

小西良子, 「The risk assessment and regulation of mycotoxin if food in Japan」, 第11回UJNR有毒微生物国際シンポジウム (2012.3)

小西良子, 「魚類寄生虫によるパラサイトトキシン食中毒」、第28回マリントキシン研究会 (2012.3)

大西貴弘, 「Novel food poisoning outbreaks in Japan by consumption of *Paralichthys olivaceus* (Olive flounder) in raw.」, United State-Japan cooperative program on development & utilization of natural resources (2012.3)

工藤由起子, 「A sharp decrease in *Vibrio parahaemolyticus* infections and seafood contamination in Japan.」, United State-Japan cooperative program on development & utilization of natural resources (2012.3)

渡辺麻衣子, 「Molecular phylogeny of the higher and lower taxonomy of the *Fusarium* genus and differences in the

evolutionary histories of multiple genes.], United State-Japan cooperative program on development & utilization of natural resources (2012.3)

大西貴弘, 「生鮮食品(魚類・馬肉)の寄生虫による有症事例について」, 平成23年度食品衛生監視員研修会(2012.3)

大西貴弘, 「生鮮食品を共通食とする新しい寄生虫性食中毒」, 平成23年度横浜市衛生研究所衛生技術研修会(2012.3)

柴田識人, 「マクロファージにおける25ヒドロキシコレステロールによるERストレスシグナル活性化機構の解明」, 平成23年度東京大学大学院薬学系研究所(2011.5)

手島玲子, 「アレルギー対策の現状」, ifia JAPAN 2011(2011.5)

蜂須賀暁子, 「飲食物中の放射性物質」, 日本薬学会・大気環境学会主催市民講演会(2011.7)

手島玲子, 蜂須賀暁子, 「食品中の放射性物質の測定法」, 日本薬学会フォーラム2011 衛生薬学・環境トキシコロジー(2011.10)

蜂須賀暁子, 「食品中放射性物質の測定法について」, 第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011.11)

蜂須賀暁子, 「スクリーニング法に適用する検査機器の性能規定について」, 新基準値に対応した「食品中の放射性セシウムスクリーニング法」に関する説明会(2012.2)

蜂須賀暁子, 「食品の放射性物質汚染について」, 国立医薬品食品衛生研究所一般公開衛研講座(2011.11)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク」, 千葉大学園芸学部第18回松園会総会(2011.5)

畝山智香子, 「遺伝毒性発がん物質のリスク評価について」, NPO法人食科協平成23年度会員研究講演会(2011.5)

畝山智香子, 「食品安全情報を読み解く方法」, 農薬に関する情報交換会(2011.6)

畝山智香子, 「食品安全リスク分析とは何かー主に食品中化学物質についてー」, 第107回食用加工油脂技術研究会(2011.6)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 日本食品工業倶楽部品質保証懇話会9月例会(2011.9)

畝山智香子, 「食品安全情報の収集と発信について」, 輸入冷凍野菜品質安全協議会平成23年度第4回定例会議(2011.11)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスクについて」, 中野区第10回食の安全・安心懇談会(2011.11)

畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, 桶谷式乳房管理研鑽会2011年母乳育児サポートセミナー(2011.11)

畝山智香子, 「発がんリスク, 特保, サプリメントー食品のリスク」, 第25回グリーンプロダクツ研究会(2011.11)

畝山智香子, 「食品安全情報の正確な理解に向けて」, 全国農薬協同組合第34回安全協全国集会(2011.11)

畝山智香子, 「「食の安全」を考える」, 平成24年長野県うまいくだもの中央講習会(2012.1)

畝山智香子, 「食品中発がん物質のリスクをどう考えるか」, 近畿農政局近畿地域食の安全・安心行政推進連絡会議「地域リスクコミュニケーション部会」(2012.1)

畝山智香子, 「海外の食品安全情報と食のリスクについて」, 公益社団法人日本輸入食品安全推進協会第5回勉強会(2012.2)

畝山智香子, 「農薬の残留基準と食の安全性について」, 財団法人長野県果樹研究会第26回会員大会(2012.3)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 全国農薬協同組合中央会食の安全・安心対策担当者会議(2012.3)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, JA富里市指導連絡協議会講演会(2012.3)

登田美桜, 「科学的知見による食の安全と安心」, やまな

し食の安全・食育推進大会 (2011.9)

窪田邦宏, 「微生物による海外の大規模食中毒アウトブレイク」, 平成23年度千代田区輸入食品関係食品衛生講習会 (2012.2)

黒瀬光一, 「ゲノム情報に基づく個別化, 最適化医療をめざして」, 東北大学薬学研究科シンポジウム大学院における先導的次世代型薬剤師の育成 (2012.3)

平林容子, 「知ろう, 学ぼう, 放射線~保護者の声に応える為に~」, 横浜市立小学校長会 (2011.9)

菅野 純, 「毒性試験と評価に関する新たな課題へのアプローチ-厚生労働省ナノマテリアル研究の展開」, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム-新しい化学物質等のリスク問題へのアプローチ (2012.2)

菅野 純, 「リスク評価から見た化学物質と放射線の共通点と差異-摺り合わせのたたき台として」, 化学生物総合管理学会・社会技術革新学会 (2012.3)

小島 肇, 「医薬品・医療機器の許認可に求められる安全性試験」, 第7回大阪大学医工連携シンポジウム第2回MEI産学官連携部門勉強会講演会 (2011.6)

小島 肇, 「欧米, 日本における代替法の現状と化粧品安全性評価における代替法」, 第4回千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム (2011.7)

Kojima, H., "Necessity of validation study of new or updated test methods for hazard assessment", Workshop on Validation of 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxic Test, Guangzhou (2011.11)

小島 肇, 「生物学的製剤基準とワクチンの品質確保にどこまで動物実験は有用か」, 厚生労働科学研究費補助金レギュラトリーサイエンス研究事業「医薬品を巡る環境の変化と生物学的製剤基準の在り方に関する研究」ワークショップ「国際化時代の生物学的製剤基準とワクチンの品質確保のありかた」 (2012.2)

小島 肇, 「動物実験代替法の国際的動向とJaCVAM活動について」, 日本輸入化粧品協会 技術部会 (2011.12)

小島 肇, 「代替法の現状および化粧品の安全性評価」, 化合物安全研究所学術講演会「生物的安全性試験法の最

新動向について」 (2012.3)

吉田 緑, 「残留農薬の安全性評価の最新動向」, 第9回食品安全フォーラム (2011.11)

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 (2011.12)

広瀬明彦, 「Toxicity testing strategy based on the concept of the threshold of toxicological concern (TTC)」, 遺伝毒性発がん物質の閾値に関する国際シンポジウム (2011.11)

広瀬明彦, 「リスク評価手法 TTCとMOEの解説」, 第20回ILSI Japan毒性学教育講座特別講演 (2011.12)

平成23年度特別講演会演題

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
Dr. Tim Anderson	Senior Vice President, Pfizer Global Research and Development, Drug Safety Research and Development	Current scientific strategy of drug safety research & development and its regulatory science aspects in a global pharmaceutical company	平成23年5月25日	安全性生物試験研究センター
鈴木 利治	北海道大学大学院薬学研究院 教授	孤発性アルツハイマー病の発症機構と創薬ターゲット	平成23年6月17日	生物薬品部
Prof. Toshio Narahashi (橋本 敏夫博士)	Department of Molecular Pharmacology and Biological Chemistry, Northwestern University Feinberg School of Medicine	Role of Ion Channels in Alcohol Action	平成23年6月24日	薬理部
Dr. James Kim	国際生命科学研究機構・環境保健科学研究所 (ILSI-HESI) サイエンスプログラムマネージャー	HESI - Building Collaborations and Consensus	平成23年7月14日	変異遺伝部
服部 征雄	放送大学富山学習センター所長・富山大学名誉教授	アルカロイドの代謝・薬物動態—四級塩アルカロイドは本当に吸収されにくいのか—	平成23年9月2日	生薬部
有田 誠	東京大学大学院薬学系研究科 衛生化学教室 准教授	Mediator Lipidomics: 炎症を制御する細胞と脂質メディエーターのメタボロミクス	平成23年10月6日	医薬安全科学部
出澤 真理	東北大学大学院医学系研究科 教授	Muse細胞による再生治療、臨床応用への道筋と展望	平成23年10月7日	医療機器部
井川 俊太郎	東北大学学際科学国際高等研究センター 准教授	p63の多面性（癌抑制活性・分化制御活性）の解明に向けて	平成23年10月14日	毒性部
花方 信孝	独立行政法人 材質材料研究機構 ナノテクノロジー融合センター 副センター長 生体材料センター生命機能制御グループ グループリーダー 北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授	網羅的遺伝子発現解析による生体材料・ナノ材料の評価	平成23年10月28日	医療機器部
豊田 敦	国立遺伝学研究所 生物遺伝資源情報総合センター 特任准教授	超高速シーケンサーを活用した次世代ゲノム解析	平成23年11月11日	医薬安全科学部
野口 英樹	東京工業大学大学院 生命理工学研究科 生命情報専攻 特任准教授	ショートリードのアセンブルと遺伝子予測	〃	〃
Bruce Blumberg	Professor, Departments of Developmental and Cell Biology, Pharmaceutical Sciences and Biomedical Engineering, University of California, Irvine, CA.	Mice lacking the steroid and xenobiotic receptor, SXR, develop B-1 cell lymphoma and leukemia as a consequence of increased NF-κB activity	平成24年1月24日	毒性部
鈴木 和博	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部長	国立衛研で過ごした30余年—基礎研究と衛研の仕事—	平成24年3月7日	総務部
西村 哲治	国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長	水の流れるように—研究生活を振り返って—	〃	〃
森川 馨	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部長	医薬品安全性確保のための大規模副作用症例報告データベースの解析	〃	〃
能美 健彦	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部長	DNA変異との34年	〃	〃

平成23年度に行った主な研究課題

Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2011

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. 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(生物)
Study on purity test of heparin products in JP monographs
3. 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
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. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究(衛徴)
Studies on 3rd international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
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. 日中韓規制調査対策事業(医安)
Studies on the evaluation for ethnic differences among Japan, China and Korea
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. 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. 食品中の汚染物質に関する試験法見直し検討(生あん中のシアン化合物)(食品)
Studies on the revision of test methods for contaminants in foods (cyanogen compound in bean paste)
4. 乳児用食品等精密検査測定法開発事業(食品)
Development of the precise test for radioactive materials in infant food
5. 食品からの放射性物質の摂取量推定に係わる試験検査(食品)
Studies on the estimation methods of dietary intake of radioactive materials
6. 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
7. 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
8. 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 meth-

- ods for the introduction of the positive list system for agricultural chemical residues in foods
9. 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
 10. 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
 11. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
 12. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
 13. 国際的に汎用されている添加物の指定に向けた研究 (食添)
Research on specifications and standards of the food additives used internationally toward the designation
 14. 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
 15. 食品添加物等 (アルミニウム) の一日摂取量調査等 (食添)
Estimation of daily intake of aluminium
 16. 食品及び食品添加物中の臭素酸塩分析法の確立 (食添)
Establishment of analytical methods for bromate in food
 17. 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
 18. 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
 19. ポリスチレンの告示試験法改正に関する検討 (食添)
Studies on revision of notification test method for polystyrene
 20. 合成樹脂に使用される化学物質の実態調査及びリスト作成 (食添)
Survey and listing substances used for plastics
 21. 合成樹脂用添加剤のガスクロマトグラフィー分析における各種微極性カラムの比較検討 (食添)
Comparison of the various low-polar columns on gas chromatography analysis of additives for plastics
 22. 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
 23. 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
 24. 生食用食肉に係る規格基準設定に係る試験検査 (食管)
Studies for Microbiological Criteria for meat intended to be eaten raw
 25. 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
 26. 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
 27. かび毒リスクプロファイル作成 (衛微)
Creation of risk profile for mycotoxins
 28. 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
 29. *Sarcocystis fayeri*の試験法確立 (衛微)
Establishment of detection method for *Sarcocystis fayeri* from horse meat
 30. 食品中の腸管出血性大腸菌O111の試験法の検討 (衛微)
A study on detection methods of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 in food
 31. 食品中の腸管出血性大腸菌O104の試験法の検討 (衛微)
A study on detection methods of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104 in food
 32. 輸入食品等モニタリング計画に関する試験検査 (衛微)
Development of analytical method for imported food
 33. 安全性未承認GM食品監視対策 (代謝)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
 34. 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
 35. アシタバ製品中のフロクマリン類の光毒性試験 (代謝)
Phototoxicity of furocoumarin derivative in *Angelica keiskei*
 36. プロポリス含有食品中に含まれるウルシオール類の実態調査 (代謝)
Survey of urushiols in Propolis
 37. クロレラ製品中のフェオフォルバイト類の含有量調査 (代謝)
Survey of pheophorbide a in chlorella Products
 38. 食中毒関連情報調査 (情報, 衛微, 食管)
Studies on food poisoning information

39. 輸出国における遺伝子組換え技術を用いた添加物の承認状況等調査の実施について (情報)
Studies on the authorized additives utilizing genetically modified microorganisms in exporting countries
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. 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研究 (毒性)
Studies on safety evaluation for food additives by using toxicogenomics technology and related basic research
42. 既存添加物 (セイヨウワサビ抽出物) の安全性に関する調査検討 (毒性)
Studies on safety evaluation of an existing food additive, Horse radish extract
43. 指定添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験) (毒性)
Repeated dose toxicity study for safety evaluation of designated food additive
44. 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 (Horse-radish extract)
45. 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)
46. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)
Mutagenicity of food additives
47. フタル酸エステル代替物質毒性調査 (評価)
Toxicological investigation of 6 alternatives to phthalate plasticizers

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. 室内環境汚染全国実態調査 (生活)
Survey of indoor air pollution in Japan
 5. 家庭用品による製品事故の原因究明に関する調査 (生活)
Investigation on the cause of the accident with household products
 6. 家庭用品等試験検査 (毒性)
Studies on safety evaluation of household products
 7. 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

化学物質安全対策費 (厚生労働省)

1. 実験動物による急性毒性試験 (毒性)
Acute toxicity studies in laboratory animals
2. 内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験 (毒性)
Endocrine toxicological studies by using endocrine disruptor screening tests

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. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究 (食管)
Studies for the microbiological risk assessment of the high-pathogenic *Listeria monocytogenes* in consideration of the host immune systems
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, 食添, 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, 食添)
Development for the evaluation method of the immune system by oral exposure to nanomaterials
4. ラットにおける遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法の開発 (センター長, 病理, 変異)
Development of combined genotoxicity and repeated dose toxicity studies in rats
5. 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
6. グリシドール脂肪酸エステルおよび3-MCPD脂肪酸

エステル物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

7. 日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する研究 (病理, 評価)

Development of guidance of acute reference dose setting for pesticides in Japan

8. 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. トランス脂肪酸表示に係る分析法開発及び性能評価手法並びに性能評価規準値設定に関する検討 (食品)

Studies on analytical methods, performance evaluation procedure, and performance criteria needed for *trans*-fatty acid labeling

2. 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

3. 即時型食物アレルギーによる健康被害の全国実態調査 (代謝)

Studies on the immediate-type food allergy cases in Japan

4. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と妥当性確認試験 (パパイヤ55-1系統, トウモロコシMIR162, 3272系統) (代謝)

Development and validation of detection method for authorized genetically modified foods (Papaya 55-1, Maize MIR162 and 3272 lines)

科学技術振興調整 (戦略推進) 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. 藍藻類が生産するミクロシスチンのモニタリング手法とその評価に関する研究 (生活)

Research for monitoring and risk assessment of cyanotoxin microcystin

3. 非病原性細菌の感染症発症を誘導する要因としての内分泌かく乱物質の作用に関する研究 (衛微)

Influence of endocrine disrupting chemicals on non - pathogenic bacteria - induced infectious diseases

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働省)

1. 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 (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

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 (所長, 情報, 薬理, 変異, 評価)

Research on procedure for establishment of regulatory test methods

3. 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 corre-

- sponding to sophistication and internationalization of pharmaceutical manufacturing and quality control
4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究 (薬品)
Study on the systematization and the international harmonization of pharmaceutical manufacturing and quality management techniques in the pharmaceutical quality system
 8. 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に関する研究 (薬品)
Research on Chemotherapy of Tropical Diseases
 9. 医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際整合化に関する研究 (薬品)
Study of international harmonization of GMP guidelines for pharmaceuticals and excipients
 10. 革新的医薬品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究 (副所長, 薬品, 医安, 薬理)
Regulatory science research to facilitate the development of innovative medicines
 11. 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
 12. 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, 副所長, 薬品, 遺細)
Studies on quality and safety in pharmaceuticals to promote their reviewing process by international harmonization
 13. 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
 14. 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, 代謝)
Studies on safety and equality evaluation of Kampo products, ensuring the quality of crude drugs and their international harmonization
 15. 違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究 (生薬, 有機, 薬理)
Studies on analytical methods of non - controlled psychotropic substances/plants and estimation of their harmful effects to the central nervous system
 16. 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
 17. 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
 18. 遺伝子及び成分化学情報の多変量解析に基づく生薬及び漢方処方の品質評価法に関する研究 (生薬)
Quality evaluation of crude drug and Kampo products by the multivariate analyses based on their genetic and chemical information
 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. 再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな指標に関する研究 (遺細, 生物, 医療)
Studies on new indices for the quality and safety assessment of regenerative medicine products
 23. 血液製剤への核酸増幅検査 (N A T) の実施及びその精度管理に関する研究 (遺細, 生物)
Studies on the use and quality assurance of nucleic acid amplification tests for blood products
 24. 再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究 (遺細)
Comprehensive studies for development of guidelines on the quality and safety of human stem cell-based products and their ancillary products
 25. 再生医療早期実現化促進及び汎用性向上のための周

- 辺基盤技術開発 (遺細)
Development of fundamental methods and technologies to facilitate realization of regenerative medicine
26. 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
27. ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の汎用性向上のための基盤技術の創成 (遺細)
Development of fundamental methods and technologies for regenerative medicine using human embryonic stem cells
28. 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
29. 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究 (医療)
A propulsion of electronic reporting for medical device safety information
30. 細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究 (医療)
The clinical study for the joint treatment by cell sheet
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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関する研究 (生活)
Studies on the safety and quality of cosmetics and quasi drugs added nanomaterials
36. ナノマテリアルのin vitro評価系構築に向けた基礎研究 (生活, 医療, 病理)
Basic research to develop in vitro methods for toxicological evaluation of nanomaterials
37. 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
38. 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
39. 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
40. 公衆浴場等におけるレジオネラ属菌対策を含めた総合的衛生管理手法に関する研究 (生活)
Studies on comprehensive health control methods for Legionella countermeasures in public bath facilities
41. 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
42. 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
43. 国際的動向を踏まえたサンプリング手法の高度化に関する研究 (食品)
Studies on the advancement of the sampling based on the international trend
44. 電子スピン共鳴法による放射線照射食品の検知法の開発に関する研究 (食品)
Development of detecting methods for irradiated foods by ESR
45. 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
46. 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, packages and baby toys
47. 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
48. 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 (食添, 代謝, 食管)
Study on the development of detection method for the prevention of contamination of inedible genetically modified organisms in foods
49. 既存添加物の品質評価と規格試験法の開発に関する研究 (食添)
Study on the development of the specification tests and the quality evaluation of existing food additives
50. 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
51. 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
52. 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
53. 食品中の微生物試験法及びその妥当性評価に関する研究 (食管, 衛微)
Development of the bacterial standard methods for food hygiene and studies on the method validation
54. 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
55. 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
56. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究 (食管)
Study on safety of the game meat
57. 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
58. 食品安全行政における政策立案、政策評価に資する食品由来疾患の疫学的推計手法に関する研究 (食管)
Epidemiological study on the burden of food-borne diseases and policy situation analysis
59. 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, 食管)
Establishment of library system for pathogenic microorganism in food
60. 生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒の発症機構の解明 (衛微)
Studies on pathogenic mechanisms of unidentified food-borne disease associated with fresh food
61. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究 (衛微, 食管)
Studies on the toxin-producing foodborne-bacteria and detection methods
62. 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
63. 食中毒調査における食品中の病原大腸菌の統括的検査法の開発に関する研究
Developments of universal detection methods for pathogenic *Escherichia coli* in food on researches for foodborne infection (衛微)
64. 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
65. 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
66. 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
67. 小胞体ストレス改善性低分子化合物による新規神経変性疾患治療開発の基礎的研究 (機能)
Basic research for novel treatment of the neurodegenerative disease by developing ER stress-improving small molecules
68. 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

69. 成人独自のアナフィラキシーの実態と病態に関する研究 (代謝)
Studies on the pathological condition of anaphylaxis in adult patients
70. 食品中の放射性物質モニタリング信頼性向上及び放射性物質摂取量評価に関する研究 (代謝, 食品)
Studies on the improvement of reliance of monitoring on radioactive materials in food and on the estimation of dietary intake of radioactive materials
71. 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
72. 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
73. 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 (代謝)
Studies on the safety assessment and risk communication of the third generation genetically modified foods
74. 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)
Development for the risk assessment methods to evaluate developmental toxicity in rodents
75. 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.
76. 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法の確立及び実証に関する研究 (医安)
Establishment of Pharmacoepidemiologic methods using medical information database for post-marketing safety measures
77. 医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有の推進に向けた東アジアにおける民族的要因に関する研究 (医安)
Finding studies on ethnic factors among East-Asians for accelerating multi-regional clinical trials
78. 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究 (センター長, 病理)
Development of short-term comprehensive assays for genotoxicity and carcinogenicity of food additives
79. 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の推進に関する研究 (センター長)
Test guideline for non-clinical studies using infantile/juvenile animals and guidance for “first in human” dose selection in clinical studies
80. 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
81. 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 -
82. 神経系発生—発達期の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究 (毒性)
Studies for establishment of the integrated evaluation system for a delayed neurobehavioral toxicity, based on analysis of the chemical-induced delayed neurobehavioral effects during development
83. 化学物質の子どもへの影響評価に関する研究・発生・発達期の脳や免疫系が示す高感受性の責任標的の同定と, それに基づく試験スキームの最適化 (毒性)
Comprehensive studies on evaluation of the toxicological effects on the children’s health, with focusing on optimization of the testing schemes with identification of the responsive targets
84. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する研究—全身暴露吸入による肺を主標的とした毒性評価研究— (毒性)
Studies for establishment of human health risk assessment methodology for nanomaterials-induced toxicities, with focusing on cellular and molecular changes in lungs during a whole-body inhalation exposure
85. 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)
Studies on evaluation methods for health effects of chemicals on developing individuals by functional analyses of neuronal and hepatic cells.
86. 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 (薬理, 所長)

- Study on re-evaluation of safety testings for cosmetic and quasi-drug with a high regard for International cooperation
87. 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)
Studies on possible applications of human stem cells to safety pharmacology
88. 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
89. 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
90. ナノ食品の安全性確保に関する研究 (病理, センター長, 評価)
Safety evaluation study for nanofood
91. グリシドールおよび3-MCPDの脂肪酸エステルとの乳腺発がん修飾作用に関する研究 (病理)
Studies on modifying effects of fatty acid esters of 3-MCPD and glycidol on mammary carcinogenesis
92. 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.
93. 畜産産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
94. 化学物質の安全性と発がんリスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発 (病理)
Development of the short/medium-term bioassay for the evaluation of the chemical safety and carcinogenicity risk
95. 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
96. 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
97. 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 nano-materials
- 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. 病原微生物の抗病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-pathogen 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, 食添)
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, 機能)
Development of prediction and evaluation methods for drug adverse reactions toward drug development
 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 integration toxicity tests

科学研究費補助金 (文部科学省)

(若手研究B)

1. 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
2. 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
3. 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
4. マウス胚性幹細胞の分化指向性における脂質シグナリングの役割の解明 (遺細)
Studies on lipid signals associated with differentiation propensity in mouse ES cells
5. 医師・患者双方にとって手術全体の完成度を高めるトータルシステムの構築 (医療)
Development of “Total System” to improve a surgical process for surgeons and patients
6. フラーレンC60の生体内代謝排泄機構に関する研究 (生活)
Study on mechanism of metabolism and excretion of fullerene C60
7. *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
8. 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
9. 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
10. 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

11. 巨大ユビキチンライゲースApollonによる小胞体ストレス制御機構の解析 (機能)

Analysis of the molecular mechanism of ER stress regulation by a giant ubiquitin ligase, Apollon

12. アロプリノールによる重症薬疹のメカニズム解析 (医安)

Analysis of the mechanism of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions

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. 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

15. 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

16. 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 Top1 - associated DNA lesions

17. 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)

(新学術領域研究)

1. 神経活動制御におけるHNK-1を中心としたN型糖鎖機能の解析 (生物)
Functional roles of N-glycans in regulation of neural activities
2. 統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明 (生物)
Deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neuronal functions
3. イノシトールリン脂質研究に新展開をもたらすパラダイムの構築 (遺細)
Establishment of a new paradigm in the phosphoinositide research

(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

(基盤A)

1. 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. 変形性関節症における滑膜病変誘導因子の同定 (遺細)
Identification of the factors inducing synovial membrane lesions in osteoarthritis
2. 新しいフーリエ変換ーリニアイオントラップ型質量分析計の法医学への応用 (生薬)
Application of Fourier Transform-Linear Ion Trap Mass Spectrometer to forensic toxicology
3. 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
4. 免疫, 神経クロストークの分子イメージングと医療への展開 (代謝)
Studies on the development of molecular imaging based on crosstalk between immune and nerve - system and application for medicine
5. 抗体医薬品によるインフュージョン反応の発現メカニズム解析と予測系の構築 (医安, 生物)
Mechanistic analysis and prediction of infusion reactions caused by antibody therapeutics
6. 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. 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
2. 新規Fc受容体DC-SIGN: 抗体医薬品の構造特性・機能及び免疫原性との関連 (生物)
Studies on the structural and functional properties and immunogenicity of antibody pharmaceuticals which relate to the interaction with a novel Fc receptor DC-SIGN

3. 細胞治療薬としての間葉系幹細胞の特性解析指標の探索とバリデーション (遺細)
Identification and validation of quality characteristic indices for cellular therapy products derived from mesenchymal stem cells
4. 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
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. 獣肉中の寄生虫による健康被害: 新規寄生虫毒素性食中毒の解析 (衛微)
Health hazards of parasites in animal meats : analysis of a novel parasite-toxic food poisoning
9. 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
10. 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
11. カーボンナノチューブによる炎症応答とコレステロールによる制御の機構解明 (機能)
Mechanism underlying carbon nanotube-induced inflammation and its modulation by sterol
12. 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
13. 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 (医安, 薬品)
Association of genotypes of drug - binding protein with anticancer drug response
14. 薬物代謝酵素CYP2 C9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 CYP2 C9 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. 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

19. 体節の分節化と脊椎骨の分節化の関係の解析 (毒性)

Analysis of relationship between somite segmentation and vertebral segmentation

20. 一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用 (薬理)

Proliferation of breast cancer stem cells by the nitric oxide-dependent pathway

21. がん細胞の三次元培養による薬剤耐性の発現と新規制がん剤アッセイ系への応用 (薬理)

Effects of 3-dimensional culture on the drug-resistance in cancer-derived cell lines and its application to the screening of new anti-cancer drug candidates.

22. 脊髄においてグルタミン酸作動性神経伝達の異常を惹起する因子の探索 (薬理)

Search research of the factors which induce impairment of glutamatergic neurotransmission in spinal cord

23. 胃がんバイオマーカーとしての血清TFF3の起原の検討 (病理)

Analysis of the origin of serum TFF3 as a biomarker for gastric cancer

(挑戦的萌芽研究)

1. レーザ誘起創発的インパルス応力波による遺伝子導入法の開発と細胞影響の遺伝学的解析 (遺細)

Development of a gene transfer method using laser-induced emergent impulse stress wave and genetic analysis of its effect on transduced cells

2. 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 protein knockdown technology degrading pathogenic proteins

3. 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 protein detection system using cultured cell lines and chimeric molecules

4. 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

(研究活動スタート支援)

1. プロテインノックダウン法による活性型Rasを標的とした新規抗腫瘍薬の開発 (機能)

Development of the activated Ras targeting molecule based on the protein knockdown system

(特別研究員奨励費)

1. 超音波刺激を利用した標的細胞選択的遺伝子導入技術による革新的治療システムの開発 (薬品)

Development of a novel therapeutic method using ultrasound-responsive and cell-selective gene carrier

アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト (農林水産省農林水産技術会議)

1. アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト・牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発 (生活, 薬理)

Agri-Health Translational Research Project, Development of novel biomedical devices using animal-derived byproducts (Vitrigel Project)

2. コラーゲンビトリゲル新素材の開発 (薬理)

Development of new material for cell culture from collagen-vitrigel

石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発 (経済産業省)

1. 遺伝子発現変動データから各種毒性の発現可能性情報を取得する手法の開発 (薬理)

Development of methods to obtain data on the possibility of the expression of toxicity on the basis of altered gene expression

2. 標的臓器毒性等の毒性やヒト代謝機能の影響を検出し得る細胞試験法 (in vitro試験法) の開発及び、これら試験法等の複数の細胞試験法を迅速かつ効率的に実施可能なHTP試験システムの開発 (薬理)

Development of cell assays to detect toxicities, including target organ toxicity and metabolic function

Study on peptide mapping of biotechnology-derived protein pharmaceuticals for the international harmonization

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（生物, 副所長, 薬品, 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

(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)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. コムギデンプンの『総たん白質』試験法に関する研究（薬品）
Study on the Kjeldahl method to determine total protein in wheat starch, aimed for listing on Japanese pharmacopeia
3. 日本薬局方の試験法等に関する研究事業 ペプチドマップ法の国際調和に関する研究（生物）

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. 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	遺細
医療機器部	医療
生活衛生化学部	生活
食品部	食品
食品添加物部	食添
食品衛生管理部	食管
有機化学部	有機
機能生化学部	機能
代謝生化学部	代謝
衛生微生物部	衛微
安全情報部	情報
医薬安全科学部	医安
安全センター長	センター長
毒性部	毒性
薬理部	薬理
病理部	病理
変異遺伝部	変異
総合評価研究室	評価

平成23年度行政試験等の処理状況

区 分	依頼事項	処理件数 (※3)
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	273
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	15
	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
	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	102
	地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理事業	180
	日局各条へ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	10
	違法ドラッグ買上調査における成分分析	33,212
	第1回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	52
	第2回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	55
	健康食品買上調査における成分分析	3,470
	国内産あへんのモルヒネ含有率試験	8
	次世代医療機器評価指標作成事業	3
	J I S規格及び適合性認証基準等原案作成事業	137
	水質試験検査	1,209
	国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査	12,078
	日本薬局方微生物限度試験法等に関する研究	**4
	エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究	**5
	化学物質に係る調査等	7,794
	化粧品成分の分析法に関する研究	80
食品関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	40,586
	食品表示に関する試験検査等	1,589
	福島第1原子力発電所事故に伴う食品中の放射性物質検査	38
	トランス脂肪酸表示に係る分析法開発及び性能基準値設定	3,600
	乳児用加工食品等精密検査測定法開発事業	166
	放射性測定機器の確認	50
	茶の浸出試験条件設定	10
	食品中の腸管出血性大腸菌0111の試験法の検討事業	**4
	輸出国における遺伝子組換え技術を用いた添加物の承認状況等調査	**4
	kudoa septempunctataの評価法構築	**1
	安全性未承認GM食品監視対策事業	1
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	64
	医薬品の安全性評価に用いるin vitro発熱性物質試験のバリデーション試験	**1
	医薬部外品の安全性評価に用いる新規試験法のバリデーション研究	**1
	化学物質に係る調査等	20
	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	違法ドラッグ製品分析	18,354
	毒劇物の該当性に関する調査	14
食品関係	ボツリヌス菌検査	27
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	250
	指定薬物配布	91
	鑑識用麻薬標品配布	15

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：厚生労働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。

③※3 処理件数：化学分析の場合は処理検体数×試験項目数、ただし、試験法（**）については対象となる方法を1として算出

平成24年度衛研報告第130号 人名索引

A

Abe, Yutaka	(阿部 裕)	194, 272, 299, 302, 303, 356
Adachi, Reiko	(安達玲子)	58, 216, 217, 258, 273, 321, 322, 364
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	221, 274, 328, 329, 330
Akiyama, Hiroshi	(穉山 浩)	46, 50, 71, 116, 185, 190, 191, 192, 193, 215, 216, 217, 252, 258, 266, 271, 272, 299, 300, 301, 302, 303, 319, 320, 321, 322, 350, 355, 356, 357, 360, 362, 369
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	193, 271, 272, 301, 362
Amanuma, Hiroshi	(天沼 宏)	219, 259, 323, 324
Amanuma, Kimiko	(天沼喜美子)	259, 322, 323
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	259, 322, 323, 364
Asakura, Hiroshi	(朝倉 宏)	195, 196, 272, 273, 303, 304, 305
Asami, Yasuo	(麻見安雄)	237
Aso, Yukio	(阿曾幸男)	58, 161, 247, 268, 278, 352, 355, 356, 358, 361
Atsuki, Haruka	(吾月 遥)	287
Azuma, Yuichiro	(東 雄一郎)	274, 324

C

Cho, Young-Man	(曹 永晩)	228, 230, 231, 232, 274, 275, 336, 337, 338, 339, 340
Chung, Mi Hwa	(鄭 美和)	170, 283, 284
Cui, Hongyan	(崔 紅艷)	212, 318, 319

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	209, 210, 211, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 358
----------------	--------	--

E

Ekawa, Tomoya	(江川智哉)	196, 272, 305
---------------	--------	---------------

F

Fujieda, Tomomi	(藤枝智美)	335, 336
Fukuhara, Kiyoshi	(福原 潔)	172, 208, 209, 210, 230, 257, 285, 286, 313, 314, 316, 317, 340, 355, 356, 357, 358
Furukawa, Yoko	(古川容子)	290, 291, 292, 293, 295
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	46, 71, 271, 300, 301
Furuta, Birei	(古田美玲)	287

G

Goda, Yukihiro	(合田幸広)	99, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 185, 208, 209, 250, 268, 269, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 292, 294, 315, 348, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 367, 368
Grúz, Petr (ピーター グルーズ)		343

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	258, 271, 298, 299, 320, 356, 364, 371
Haishima, Yuji	(配島由二)	269, 286, 289, 290, 355, 356, 358, 360
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	169, 170, 250, 251, 283, 284, 286, 348, 349, 355, 357, 358, 360, 367, 368
Hanatani, Tadaaki	(花谷忠昭)	66, 273, 274
Harakawa, Noriko	(原川則子)	325
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	200, 201, 202, 203, 206, 257, 273, 307,

		308, 309, 310, 311, 312, 355, 356, 363, 370			
Harazono, Akira	(原園 景)	164, 166, 249, 280, 281, 282, 283, 347, 358, 366			
Hasegawa, Tetsuya	(長谷川哲也)	178, 287			
Hasegawa, Chie	(長谷川千恵)	289, 290			
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	164, 166, 168, 248, 249, 250, 266, 268, 280, 281, 282, 283, 304, 358, 367			
Hasuko, Masayuki	(蓮子雅之)	240			
Hattori, Takayuki	(服部隆行)	318, 319			
Hayashi, Seigo	(林 清吾)	229, 336, 337, 339			
Hibi, Daisuke	(日比大介)	230, 231, 233, 235, 337, 338, 339, 340			
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	222, 223, 329, 356, 359, 372			
Hirahara, Yoshichika	(平原嘉親)	193, 194, 302			
Hirata, Naoya	(平田尚也)	332			
Hirata-Koizumi, Mutsuko	(平田睦子)	31, 242, 243, 264, 265, 275, 344, 345			
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	31, 151, 184, 242, 243, 264, 265, 275, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 318, 330, 331, 344, 345, 347, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 365, 372			
Hiyama, Yukio	(檜山行雄)	162, 247, 248, 278, 279, 280			
Honma, Masamitsu	(本間正充)	147, 217, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 263, 264, 267, 288, 323, 338, 340, 341, 342, 343, 344, 352, 355, 356, 357, 358, 359			
Hori, Tamaki	(堀 環)	332			
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	239, 338, 340, 341, 342, 343, 344, 355			
Hosoe, Junko	(細江潤子)	171, 172			
Hosono, Tetsuji	(細野哲司)	178, 287			
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	166, 249, 281, 282, 283, 358, 361			
				I	
			Igarashi, Katsuhide	(五十嵐勝秀)	221, 222, 328, 329, 330
			Igimi, Shizunobu	(五十君静信)	195, 196, 254, 272, 273, 303, 304, 305, 350, 355, 356, 357, 359, 363, 369
			Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	110, 184, 270, 291, 292, 293, 294, 295, 331, 356, 358, 359, 360
			Inoue, Kaoru	(井上 薫)	181, 226, 227, 228, 229, 231, 234, 235, 274, 275, 289, 291, 336, 337, 338, 339, 340
			Inoue, Takao	(井上貴雄)	174, 175
			Inoue, Tomoki	(井上知紀)	231, 233, 338, 339
			Irie, Kaoru	(入江かをる)	234, 336, 337, 339
			Irie, Tomonohiko	(入江智彦)	223, 331
			Irikura, Daisuke	(入倉大祐)	310, 311
			Isama, Kazuo	(伊佐間和郎)	181, 185, 186, 270, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 296, 328, 355, 356
			Ishida, Seiichi	(石田誠一)	261, 314, 332, 355
			Ishii, Rika	(石井利華)	189, 296, 297, 298
			Ishii, Yuji	(石井雄二)	228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 274, 275, 337, 338, 339, 340
			Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	163, 164, 248, 249, 250, 266, 268, 281, 282, 347, 355, 358, 361, 367
			Ishikawa, Itaru	(石川 格)	269, 356
			Ishikawa, Masaki	(石川将己)	327
			Ishikura, Keiko	(石倉恵子)	163, 280
			Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	193, 271, 272, 301, 302
			Ito, Yusai	(伊藤裕才)	271, 272, 301, 302
			Izutsu, Ken-ichi	(伊豆津 健一)	160, 247, 266, 268, 277, 278, 357, 358, 366

J

Jin, Meilan (金 美蘭) 230, 231, 233, 235, 337, 338, 339, 340
 Jinno, Hideto (神野透人) 183, 269, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 358, 359, 360

K

Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之) 169, 209, 268, 284, 285
 Kamata, Eiichi (鎌田栄一) 264, 265, 275, 344, 345, 355
 Kamata, Yoichi (鎌田洋一) 199, 203, 204, 205, 207, 256, 272, 308, 309, 310, 311, 312, 350, 355, 363, 364, 370
 Kamoshita, Nagisa (鴨下 渚) 342, 343, 344
 Kanayasu-Toyoda, Toshie (豊田淑江) 281, 312
 Kanda, Yasunari (諫田泰成) 224, 332
 Kanemaru, Yuki (兼丸祐紀) 343
 Kaniwa, Masaaki (鹿庭正昭) 294, 355, 358, 359
 Kaniwa, Nahoko (鹿庭なほ子) 219, 259, 273, 324, 325, 326, 327, 328, 355, 358
 Kanno, Jun (菅野 純) 134, 221, 222, 223, 274, 328, 329, 330, 355, 356, 357, 358, 359, 365, 372
 Kanno, Shinji (菅野慎二) 207
 Kasuga, Fumiko (春日文子) 128, 195, 196, 218, 255, 272, 303, 304, 305, 323, 350, 356, 357, 358, 359, 363, 369
 Kataoka, Yohei (片岡洋平) 271, 296, 297, 298
 Katayama, Atsuko (片山敦子) 330, 331
 Kato, Hina (加藤日奈) 275, 345
 Kato, Reiko (加藤玲子) 181, 289, 290, 356, 360
 Katori, Noriko (香取典子) 162, 247, 248, 268, 278, 279, 280, 324, 355, 357, 358, 361, 366
 Kawakami, Tsuyoshi (河上強志) 181, 185, 186, 270,

289, 290, 291, 292, 293, 294, 296, 368
 Kawamura, Maiko (河村麻衣子) 173, 283, 285, 286
 Kawamura, Tomoko (川村智子) 31, 275, 345
 Kawamura, Yoko (河村葉子) 46, 71, 192, 193, 194, 252, 299, 300, 301, 302, 303, 350, 356, 359, 362
 Kawanishi, Toru (川西 徹) 92, 160, 161, 162, 163, 209, 245, 246, 247, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 316, 355, 356, 357, 358, 359, 361, 365
 Kawasaki, Hiromi (河崎裕美) 193, 271, 300, 301
 Kawasaki, Nana (川崎ナナ) 96, 164, 165, 166, 167, 168, 215, 248, 249, 250, 266, 268, 280, 281, 282, 283, 347, 355, 357, 358, 359, 361, 366, 367
 Kijima, Aki (木島綾希) 233, 275, 337, 339
 Kikuchi, Hiroyuki (菊地博之) 297, 298
 Kikuchi, Yutaka (菊池 裕) 272, 288, 308, 309, 311, 312, 358, 360, 370
 Kikura-Hanajiri, Ruri (花尻 (木倉) 瑠理) 172, 173, 174, 268, 269, 283, 284, 285, 286, 315, 332, 355, 357, 358, 361, 367, 368
 Kimura, Yoshie (木村美恵) 320
 Kitajima, Satoshi (北嶋 聡) 274, 328, 329, 330, 355, 357
 Kobayashi, Norihiro (小林憲弘) 251, 270, 290, 291, 292, 293, 294, 296, 361
 Kodama, Yukio (児玉幸夫) 181, 205, 289, 291, 308, 310, 312, 337, 338, 339, 355, 358
 Koide, Tatsuo (小出達夫) 92, 162, 247, 248, 266, 278, 279, 280, 358, 361, 366
 Koizumi, Tomoko (小泉朋子) 327
 Kojima, Hajime (小島 肇) 225, 261, 262, 267, 274, 293, 295, 333,

		334, 335, 342, 345, 350, 351, 352, 358, 359, 360, 365, 372			
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	215, 273, 321, 322, 364	Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	168, 169, 268, 283, 284, 285, 286, 345, 356, 358, 367
Konishi, Yoshikio	(小西良子)	120, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 235, 255, 256, 266, 267, 272, 273, 297, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 340, 350, 355, 356, 357, 358, 359, 363, 369, 370	Masuda, Kazuya	(桝田和彌)	272, 304
Kono, Ken	(河野 健)	182, 290	Masumura, Kenichi	(増村健一)	237, 238, 239, 240, 341, 342, 343, 344, 355, 356
Koyama, Naoki	(小山直己)	234, 238	Matsuda, Rieko	(松田りえ子)	21, 114, 186, 188, 189, 190, 252, 266, 270, 271, 296, 297, 298, 349, 355, 356, 357, 359, 362, 368, 369
Kubo, Takashi	(久保 崇)	332	Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	31, 264, 265, 275, 345
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	192, 271, 300, 301, 362	Matsuo, Saori	(松尾沙織里)	232, 336, 337, 339, 340
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	218, 219, 259, 267, 273, 323, 324, 372	Matsuoka, Atsuko	(松岡厚子)	13, 107, 181, 182, 185, 186, 269, 270, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 349, 355, 356, 357, 358, 360, 368
Kubota, Reiji	(久保田領志)	184, 270, 290, 291, 292, 293, 294, 296, 355	Matsuoka, Hideki	(松岡英樹)	299, 320
Kumeta, Yukie	(桑田幸恵)	169, 284, 286	Matsushima, Yuko	(松島裕子)	221, 328
Kuramochi, Tomomi	(倉持智美)	287	Matsushita, Kohei	(松下幸平)	337, 338, 339, 340
Kuribayashi, Ryosuke	(栗林亮佑)	166, 281, 282, 283	Matsutani, Sachiko	(松谷佐知子)	312
Kurihara, Masaaki	(栗原正明)	78, 122, 209, 210, 211, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 355, 357, 358	Mikawa, Tsuyoshi	(箕川 剛)	192
Kuriwaki, Jun-ichi	(栗脇淳一)	223, 331	Miyahara, Michiko	(宮原美知子)	272, 309
Kuroda, Ken	(黒田 颯)	339	Miyajima, Atsuko	(宮島 (田畑) 敦子)	269, 289, 290, 332, 356
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	176	Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	58, 161, 247, 268, 278, 358
Kuroda, Yukie	(黒田幸恵)	314, 332	Mizuta, Yasuko	(水田保子)	275
Kurose, Kouichi	(黒瀬光一)	162, 219, 260, 273, 325, 326, 327, 328, 364, 372	Mizutani, Noriko	(水谷紀子)	207
M			Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	195, 196, 255, 272, 273, 304, 305
Machii, Kenji	(町井研士)	305, 363	Monden, Shuko	(門田修子)	195, 304
Maeda, Hatsuyo	(前田初代)	323	Morikawa, Kaoru	(森川 馨)	128, 217, 218, 219, 259, 273, 322, 323, 324, 355, 356, 358, 359
Maekawa, Keiko	(前川京子)	66, 219, 274, 324, 325, 326, 327, 328	Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	234, 336, 337
Makiuchi, Takashi	(牧内隆司)	323	Morita, Takeshi	(森田 健)	217, 259, 273, 323, 342, 350, 355, 356, 357, 359, 360
Maruno, Yuriko	(丸野有利子)	323			

Murayama, Mayuko	(村山真由子)	324, 327			291, 292, 293, 294,
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	193, 194, 272, 299, 302, 303, 355, 356, 362			295, 296, 301, 302, 330, 345, 355, 357, 359, 361
N					
Naito, Mikihiko	(内藤幹彦)	124, 162, 210, 211, 212, 213, 315, 317, 318, 319, 364		Noda, Mamoru	(野田 衛) 196, 197, 198, 199, 255, 273, 305, 306, 307, 355, 363, 369
Nakajima, Noriya	(中嶋徳弥)	275		Noguchi, Akio	(野口秋雄) 273, 321
Nakajima, Osamu	(中島 治)	50, 308, 312		Nohmi, Takehiko	(能美健彦) 147, 233, 235, 237, 238, 239, 240, 241, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 352, 355, 356, 357, 358, 359
Nakamura, Atsushi	(中村 厚)	320, 321, 322		O	
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	126, 190, 191, 215, 216, 273, 299, 321, 322		Obama, Tomoko	(小濱とも子) 291, 292, 293, 294
Nakamura, Rika	(中村里香)	213, 214, 299, 300, 319, 320, 321		Obitsu, Saemi	(小櫃冴未) 215, 321
Nakamura, Ryosuke	(中村亮介)	214, 258, 319, 320, 321		Ogata, Jun	(緒方 潤) 268, 284, 286, 361
Nakano, Tatsuya	(中野達也)	75, 220, 221, 289, 324, 325, 326, 327, 328, 358		Ogawa, Kumiko	(小川久美子) 144, 228, 230, 231, 232, 233, 242, 274, 275, 336, 337, 338, 339, 340, 344, 352, 355, 356, 357, 358, 359
Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	182, 289, 358, 359, 360, 368		Ogawa, Yukio	(小川幸男) 328, 329, 358
Nakazawa, Kenichi	(中澤憲一)	223, 331, 358		Ohnishi, Takahiro	(大西貴弘) 207, 256, 272, 273, 308, 309, 310, 311, 363, 364, 370, 371
Nemoto, Satoru	(根本 了)	186, 187, 188, 189, 270, 296, 297, 298, 356, 362		Ohno, Akiko	(大野彰子) 208, 209, 210, 257, 313, 314, 316, 358
Niimi, Naoko	(新見直子)	343		Ohno, Yasuo	(大野泰雄) 87, 158, 159, 243, 245, 266, 276, 277, 330, 331, 344, 345, 347, 355, 356, 357, 358, 359
Niimi, Shingo	(新見伸吾)	43, 164, 249, 266, 280, 281, 282, 348, 355, 357, 358, 361, 367		Ohoka, Nobumichi	(大岡伸通) 124, 211, 212, 318, 319
Nishikawa, Akiyoshi	(西川秋佳)	133, 181, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 242, 275, 289, 291, 336, 337, 338, 339, 340, 344, 355, 356, 357, 358		Ohta, Yuko	(太田有子) 259, 322, 323
Nishikawa, Jun	(西川 潤)	325, 326		Ohtsu, Kanae	(大津香苗) 331
Nishimaki-Mogami, Tomoko	(最上 (西巻) 知子)	162, 211, 212, 317, 318, 319, 327, 364		Ohtsuki, Takashi	(大槻 崇) 46, 185, 192, 271, 300, 301
Nishimura, Tetsuji	(西村哲治)	110, 184, 185, 186, 243, 269, 270, 290,		Okada, Yumiko	(岡田由美子) 195, 272, 273, 304, 305
				Okamoto, Yoko	(岡元陽子) 295
				Okubo, Yusuke	(大久保佑亮) 274, 328

		288, 293, 318, 355, 357, 358
Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	180, 266, 269, 288, 293, 356, 358
Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	162, 163, 248, 249, 250, 268, 281, 282
Suzuki, Tetsuya	(鈴木哲矢)	342, 343, 344
Suzuki, Yuta	(鈴木裕太)	230, 231, 233, 235, 337, 338, 339, 340

T

Tada, Atsuko	(多田敦子)	185, 193, 271, 272, 301, 302
Tada, Minoru	(多田 稔)	163, 164, 249, 250, 281, 282
Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	184, 185, 290, 291, 292, 293, 294
Tajima, Yoko	(田島陽子)	324, 327
Takagi, Atsuya	(高木篤也)	330, 355, 356, 358
Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	223, 301, 331
Takahashi, Mika	(高橋美加)	31, 264, 265, 275, 345
Takahashi, Miwa	(高橋美和)	144, 226, 227, 229, 231, 234, 235, 274, 275, 336, 337, 339, 340
Takahashi, Yu	(高橋 雄)	328
Takahashi, Yuki	(高橋勇貴)	322
Takaku, Akemi	(高久明美)	268, 282
Takamune, Makiko	(高宗万希子)	238
Takasu, Shinji	(高須伸二)	232, 274, 275, 336, 337, 338, 339, 340
Takatsuki, Satoshi	(高附 巧)	189, 296, 297, 298
Taketa, Yoshikazu	(武田賢和)	235, 336, 337, 339
Tamura, Kei	(田村 圭)	339, 340
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	287, 288
Tanaka-Kagawa, Toshiko	(香川 (田中) 聡子)	183, 269, 290, 291, 292, 293, 294, 295
Tanemura, kentaro	(種村健太郎)	330
Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	274, 328, 330, 355
Tatebe-Sasaki, Chiye	(建部 (佐々木) 千絵)	46, 194, 271, 300, 301
Tatewaki, Naoko	(立脇直子)	219
Teshima, Reiko	(手島玲子)	50, 58, 125, 190,

		191, 192, 213, 214, 215, 216, 217, 257, 258, 267, 273, 298, 299, 300, 308, 312, 319, 320, 321, 322, 350, 355, 356, 357, 358, 364, 371
Toda, Miou	(登田美桜)	259, 273, 323, 364, 371
Tokue, Mayuko	(徳江繭子)	324, 327
Tokumoto, Hiroko	(徳本廣子)	170
Toyoda, Naomi	(豊田尚美)	238, 341, 342, 343, 344
Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	144, 226, 232, 274, 275, 336, 337, 338, 339, 340
Tsutsumi, Tomoaki	(堤 智昭)	187, 188, 189, 271, 296, 297, 298, 362, 369
Tuboi, Isao	(壺井 功)	329

U

Uchida, Eriko	(内田恵理子)	250, 251, 266, 286, 287, 355, 358
Uchino, Tadashi	(内野 正)	184, 291, 292, 293, 294, 295
Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	172, 173, 269, 283, 284, 285, 286, 361, 368
Uema, Masashi	(上間 匡)	197, 198, 273, 306, 307
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	182, 269, 288, 289, 290, 356
Ueno, Noriko	(上野紀子)	324, 327
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	240, 340, 341, 342, 343, 344
Ukaji, Maho	(宇梶真帆)	327
Umemura, Takashi	(梅村隆志)	230, 231, 233, 235, 236, 237, 272, 274, 275, 328, 337, 338, 339, 340, 345, 350, 355, 356, 358, 359
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	258, 259, 267, 273, 322, 323, 355, 356, 359, 364, 371
Un, Keita	(運 敬太)	163, 164, 280

Usami, Makoto (宇佐見 誠) 224, 261, 290, 332,
345, 355

W

Wakana, Daigo (若菜大悟) 169, 209, 284, 285

Watanabe, Hidetoshi (渡邊英俊) 279

Watanabe, Kei (渡邊 圭) 178

Watanabe, Maiko (渡辺麻衣子) 202, 203, 206, 235,
256, 273, 308, 309,
311, 312, 370

Watanabe, Takahiro (渡邊敬浩) 189, 190, 252, 266,
271, 296, 297, 298,
349, 359, 362, 368

Watanabe, Yasushi (渡辺 康) 297, 309

Y

Yamada, Masami (山田雅巳) 238, 342, 343, 344,
355, 356, 357

Yamaguchi, Miku (山口未来) 194, 272, 299, 302,
303

Yamaguchi, Teruhide (山口照英) 163, 164, 166, 167,
178, 180, 248, 250,
266, 281, 282, 287,
308, 312, 358, 367

Yamamoto, Ayumi (山本 歩) 237, 238, 341

Yamamoto, Masaya (山本雅也) 328, 345

Yamamoto, Miyako (山本 都) 356

Yamamoto, Shigeki (山本茂貴) 118, 194, 195, 203,
253, 254, 272, 303,
304, 305, 310, 350,
355, 356, 357, 358,
359, 363

Yamazaki, Takeshi (山崎 壮) 193, 253, 271, 272,
295, 301, 302, 355,
356, 357, 358, 362

Yasuda, Satoshi (安田 智) 178, 287

Yasuhiko, Yukuto (安彦行人) 328, 330

Yasui, Manabu (安井 学) 238, 341, 342, 343

Yomota, Chikako (四方田千佳子)
1, 160, 162, 246,
247, 266, 268, 277,
278, 347, 355, 356,
357, 358, 359, 361,
365, 366

Yoshida, Hiroyuki (吉田寛幸) 160, 268, 277

Yoshida, Midori (吉田 緑) 181, 227, 228, 229,
234, 235, 274, 275,
289, 291, 336, 337,
338, 339, 340, 352,
355, 356, 357, 358,
359, 372

Yoshinari, Tomoya (吉成知也) 272, 273, 308, 310,
312, 370

Yusa, Keisuke (遊佐敬介) 165, 248, 249, 281,
282

Z

Zhong, Xining (鐘 熙寧) 300

国立医薬品食品衛生研究所報告第130号キーワード索引 (アルファベット順)

A

ABCA1 211, 212, 213
ABINIT-MP(X) 220
abortive branching 191
acetaminophene 208
Acid resistance 195
acrylamide 234
acyltransferase 175
adaptive response 238
adipogenesis 224
Aflatoxin M₁ 204
aggregates 43
Aggregation 215
aging 223
agricultural products 187
Ah receptor 189
aildenafil prodrug 209
alkali fusion 194
allele frequencies 260
Allergen 214
allergenic hazards 182
allylation 211
alpha-1-acid glycoprotein 162
ALS 261
alternative methods 245
Aluminium ammonium sulfate 243
amino acids 209, 210
aminoadipate reductase gene 202, 203
amiodarone 219
amorphous 161
Anaphylaxis 214
Anaphylaxy 258
angiotensin II 176, 180
animal and fishery product 187, 189
animal experiments 245
Annual Change 205
antibiotics 195
antimicrobial resistance 195, 207
antioxidant 209, 230
Antiviral activity 216
antiviral drugs 165, 250
Apple 217
aquatic environment 185
Aquilaria 169

Arcobacter 254
Aristolochic acid 240, 242
Ascofuranone 215
Asparagus racemosus 169
astrocyte 223
Atherosclerosis 212
ATR 162
ATRA 213
augmented reality 182

B

bean 189
Benchmark dose approach 264
benzylpiperazine (BZP) 174
BHA 180
bimetallic catalysis 211
Bioanalysis 247
bioanalytical method validation 247
biodegradable polymers 182
bioequivalence guidelines 1
Biofilm 201
biomarker 260
bioreactor 50
Biosimilar 167
Biotechnology 167
bitter melon 232
black tea 208
bladder toxicity 228
blood urea nitrogen 205
bovine offal 196
broiler 207
Buckwheat 214
Burden of foodborne illness 218

C

caffeic acid 236
calcitriol 231
CALUX 189
Campylobacter 196, 254
Capillary liquid chromatography 163
Capsaicin 239
carbendazim 187
carbon monoxide 193

carbon tetrachloride 71
carcinogenesis 184
carcinogenicity 227
carcinosarcoma 232
cardiac differentiation 179
Cardiolipin 175
Cassia acutifolia 171
Cassia angustifolia 171
catechin 209
catechin mixture 227
CEA 166
C. elegans 168, 175, 176
CGH 180
Chemical Imaging 162, 248
chemoprevention 238, 239
chirality 210
chiral separation 173
CHL cells 217
chlorogenic acid 236
Chromatin reorganization 221
Chromosome aberrations 217
chromosome aberration test 263
Chromosome aberration test 217
chronic toxicity 227
cigarette smoke 236
clinical pharmacology 245
clofencet 187
clofibric acid 242
Clostridium perfringens enterotoxin 203
c-Met 167
Codex 253
collaborative study 194
collagen vitrigel membrane 184
colon cancer 168
colony hybridization 204
comet assay 180
complement fragments 224
conformation 209
contact dermatitis 186
contamination 195
contamination level 200
convulsion 227
corpora lutea 229
Counterpoise 220
creatinine 205
CREB 224
CRIg 224

Critical Quality Attribute 248
cross-contamination 196
Crustaceans 217
crystallization 161
crystal structure 203
Curriculum 245
cyanogen 189
cynomolgus macaque 183
CYP2C8 219
cytochrome P450 236
cytotoxicity 200, 263

D

daily intake 193
Daiokanzoto 171
D-amino acid 176
D-Amino acid oxidase 176
DC-SIGN 166
decabromodiphenyl ether 226
decocting machine 171
delayed adverse effect 230
dentate gyrus 234
DES 230
designer drug 173
Detecting method 257
detection 190, 192, 201, 253
detection method 254
detergent 194
Determination 205
developmental neurotoxicity 234
developmental toxicity 226, 261
Dextran 216
dielectric relaxation time 161
Dietary oil emulsion 214
dilated cardiomyopathy 179
dimethyl fumarate 186
diol 211
dioxin 188, 189
direct analysis in real time 174
discrimination method 172
Dissolution 246
dissolution profiles 1
DMSO 159
DNA adduct 231, 242
DNA analysis 169
DNA damage 230

DNA demethylation 222
 dopamine agonist, 218
 DOXIL 247
 Doxorubicin 163, 164
 drinking water 238
 Drinking water 258
 drug classes 66
 drug-induced liver injury 66
 dynamic light scattering 43

E

Education 245
 electroencephalogram 172
 electron spin resonance 230
Eleutherococcus senticosus 169
 elevation 208
 ELISA 207
 EMA 248
 embryonic stem cell 179
 Endocytosis 163
 endoplasmic reticulum 242
 Enterobacteriaceae 253, 255
 enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) 196
 entry inhibitor 165, 250
 enumeration 203
 enzymatically modified isoquercitrin 235
 enzyme-assisted synthesis 208
 Epidemiological data 264
 epidermis 237
 erythropoiesis 223
 Erythropoietin 167
Escherichia coli 204, 207
 Estimation 252
 estimation of intake 190
 estragole 231
 estrogenic activity 170
 ethnic difference 260
 ethylene glycol monomethyl ether 229, 235
 European Food Safety Authority (EFSA) 264
 evectin-2 174
 event-specific 191
Expert review 218

F

F344 rats 228, 230

FDA 248
Feline calicivirus 216
 Fertilization 166
 filamin 181
 fish 188
 flavonol glycoside 170
 FLC-4 cells 165
 Flounder 207
 fluoride 205
 fluorination 211
 FMO 220
 FMO4 221
 FMO-CC 220
 FMO-MP2 221
 Follicular growth 205
 Follow-on biologics 167
 food additive 71, 193
 Food additive 243
 food additives 46, 193
 Food allergen 257
 food allergy 253
 Food allergy 58, 217, 257
 food analysis 21
 Food analysis 252
 Food-borne 254
 foodborne infections 200
 food chain 50
 FoodNet 259
 food outbreak 196
 Food poisoning 207
 Food poisoning by raw beef 253
 food poisoning statistics 255
 food safety 196
 Food safety 245
 freeze-drying 160, 247
 Freeze-drying 247
 fruit 203
 fucosylation 168
 fullerenes 185
 fulminant hepatitis 66
 fungal contamination 203
 Fungal contamination 202
 Furniture made from Kiri (*Paulownia tomentosa*) 202
Fusarium 202
Fusarium phylogeny 203

G

GADD45 228
 GC-FID 193
 GC/MS 189
 gene expression 158, 159
 gene mutation 237
 generic products 1
 genetically modified (GM) 191, 192
 genetically modified maize 190
 Genetically modified organism 215
 Genetically modified organism (GMO) 192
 genetic polymorphism 260
 genetic polymorphisms 219, 260
 Genistein 222
 genotoxicity 238, 240
 genotype 197
 genotyping 195, 219
 germline development 168
 GHS 218
 GII/14 199
Ginkgo biloba 170
 GlcNAcylation 221
 glomerulonephritis 205
 glucuronide 208
 glutathione-S-transferase 219
 Glycerol 215
 Glycerol kinase 215
 glycoprotein pharmaceuticals 164
 GM fish and animal 50
 GPI-anchor 168
 gpt delta 236
gpt delta 233
gpt delta transgenic rat 238, 239, 240
 Granulation process 247
 Ground chicken meat 254
 group testing 192
 growth variation 191
 guidance on evaluation of medical devices with emerging technology 13

H

haplotype 219
 harmful element 186
 HCP 249
 HDX/MS 166

headspace GC-FID 194
 Health Science 245
 helical structures 210
 helicity 210
Helicobacter pylori 226
 helix 209
 hepatic expression 211
 Hepatitis A 197
 hepatitis C 158
 Hepatocarcinogen 244
 hepatocarcinogenesis 231, 233, 234
 hepatocellular hypertrophy 228
 hepatocytes 159
 hepatotoxicity 158, 208
 HGF 167
 hinokitiol 230
 Histone methylation 222
 Histone modification 221
 HIV 183
 HIV-1 165, 250
 HL60 180
 HNF4 α 213
 honeycombs 181
 horseradish extract 228
 household product 186
 household products 186
 HPLC 204
 HPLC-fluorescence detection 174
 human 159
 human leukocyte antigen (HLA) 260
 Human tissue 245
 Hydration 161

I

IAP 211
 ICATM 261
 ICH 251, 263, 264
 IgE 258
 IgY 207
 image overlay system 182
 Immune-proteomics 214
 immunochromatography kit 201
 imported foods 195
 impurity 1
 indole-3-carbinol 229, 233
 infectious dose 200

inflammation 226
 inflammatory response 160
 In silico 159
 insulin 166, 209
 inter-laboratory study 164
 internal quality control 21
 International Space Station (ISS) 241
 intestinal macrophage 224
 Intracellular trafficking 163
 in vitro 225
in vitro genotoxicity 263
 in vitro genotoxicity testing 262
In vitro tests 217
in vivo genotoxicity 239, 241
 irradiated food 189
 ISO/IEC 17025 252

J

JaCVAM 261
 Japanese guideline 247

K

Keap1/Nrf2 system 183
Kodoa septempunctata 207
 Kudoa 256
Kudoa septempunctata 256
 Kuguacin J 232

L

labeling 253
 Labeling 257
 Lac-CY-SF 165
 Lactose 58
 lamella layer 225
 LAMP 201
 LC-MS 173, 187, 189, 192
 LC-MS/MS 185, 186, 187, 188
 leguminosae 170
 Leucine-rich repeat kinase-2 215
 L-glutamate transporter 223
 Light scattering detection 163
 lipogenesis 212
 liposome 161
 Liposomes 163

Listeria 195
Listeria monocytogenes 195, 254
 listeriosis 254
 liver 213
 liver hypertrophy 228
 liver-specific functions 165
 liver tumor promotion 228
 livestock product 188
 locomotor activity 172
 long-term depression 224
 LS/MS 205
 LSPA6 genotype 200
 LXR 212

M

Mac-2BP 166
 main server system 75
 Mandatory labeling 257
 market basket method 193
 mast cell 223
 maternal exposure 226
 measurement uncertainty 21
 Measurement uncertainty 252
 meat 191
 medium-term animal model 233
 mesenchymal stem cells 224
 Metabolite 163
 metabolomics 171, 208, 260
 methanol 194
 method validation 21
 methylation 180, 226
 Microbiological risk management 253
 microbial interaction 206
 microbiological criteria 254, 255
 microgravity 241
 micronucleus 237
 micronucleus test 241, 263
 microRNA 181
 microscopy 161
 microwave 211
 MIG12 212
 misleading positive results 262
 mismatch repair 238
 mitochondria 175
 mode of action (MOA) 263
 mold-proof 186

mold-ripened cheese 206
 molecular epidemiology 197
 molecular phylogenetic analysis 202
 Mongolian gerbil 232
 monoclonal antibody product 43
 Monolithic column 162
 monosaccharide composition analysis 164
Morus bombycis 193
 mouse 196, 205
 mulberry bark extract 193
 multiplex real-time PCR 190, 204
 multivariate analysis 208
 Multi-wall carbon nanotube 243
 mutagenicity 236, 240, 242
 mutaprodenafil 209
 mutation 241
 MX 238
 mycoflora 203
 Myristoylation 216

N

N-acetyl-*L*-cysteine 229
 NAD(P)H oxidase 224
 Nanomaterial 243
 Nanoparticles 162
 Nano-Suspensions 181
 National Epidemiological Surveillance of Foodborne Disease 255
 negative regulator 181
 neonatal exposure 230
 neopterin 223
 network system 75
 neurotoxicity 227, 234
 nickel subsulfide 240
 NIHS-NET 75
 NIR 247
 nitric oxide 208
 nitrobenzene 208
 NMDA receptor 228
 NMR 171
 NMR relaxation time 161
 non-genotoxic hepatocarcinogen 228
 non-secosteroidal ligand 210
 nuclear receptor 158, 213

O

ochratoxin A 236
 OECD 265
 Ointment 162
 old yellow enzyme 173
 oleic acid 242
 oligomeric stability 166
 Oral-immunity 258
 organocatalyst 209
 oseltamivir 185
 oseltamivir carboxylate 185
 oxfendazole 234
 oxidative stress 209, 234

P

p53 237
 P450 158
 paclitaxel 162
 Papaya 215
 Parkinson's disease 218
 Partial geometry optimization 221
 PAT 247
 PCR 201, 217
 PCR-RFLP 169
 Peach 217
 peptide 209, 210
 peptide nucleic acid 210
 perfluorooctadecanoic acid 243
 Peroxiredoxin 6 183
 peroxyhydrate 208
 Peyer's patch 196
 PFOS 227
 Pharmaceutical excipient 58
 Pharmacist 245
 Pharmacoepidemiology 260
 pharmacogenomics 162, 260
 Pharmacokinetics 163
 Pharmacology 245
 Pharmacopeia 246
 phase separation 160
 phenobarbital 235
 PHF2-ARID5B complex 222
 phosphatidylinositol 175
 phosphatidylserine 174
 phosphodiesterase 176, 180

Phospholipase A2 183
 phospholipidosis 160
 phthalate 194
 Phthalate substitute 31
 Phthalic acid diester and monoester 186
 phylogenetic species concept 202
 PI3K/Akt signaling 231
 PI3K pathway 231
 Pig-a assay 239
 pindone 186, 188
 plasticizer 194
 Plasticizer 31
 Polymerase chain reaction 215
 polyvinyl chloride 186
 polyvinyl chloride (PVC) 194
 population differences 260
 pore-forming 203
 poly L-lysine 216
 positive selection 203
 poultry processing 196
 PPARgamma 212
 prediction 159, 160
 Prediction 158
 predictive capacity 262
 preorganization 210
 principal component analysis 209
 Process Analytical Technology 248
 processed aconite root 172
 progesterone 235
 prostaglandin synthase 173
 prostate cancer 232
 Proteasome 166
 Protein 161
 protein formulation 247
 Protein kinase A 222
 protein kinase C 224
 protein knockdown 211, 213
 proteomics 261
 Proteomics 214
 psilocin 208
 punch test 182
 purity 185
 purity test 71
 Purkinje cells 224
 pyridine carbonate-pyrazolone method 189

Q

QbD 247
 qNMR 251
 QSAR 158
 quality 208
 quality assurance 21
 Quality assurance 252
 Quality by Design 248
 quality reevaluation 1
 quantification 46, 192, 204
 quantitative NMR 171, 185

R

radiation 241
 Radiation 258
 Radionuclides 258
 rat 159
 raw meat 255
 reactive oxygen species 179, 229, 233, 235
 real-time PCR 191, 206
 reconstructed cultured human skin model 225
 reconstructed human epidermis 225
 recycling endosomes 174
 reduction animal use 262
 reference molecule 191
 regional difference 196
 regulatory science 13
 reliability 185
 repeated dose toxicity 243
 reporter gene assay 188
 reports of adverse reactions 66
 reproductive and developmental toxicity 243
 research 245
 resistance 195
 resistance to microorganisms 50
 reticulocyte 239
 retrograde membrane traffic 174
 Rice 214
 rodenticide 186, 187, 188

S

safety evaluation 261
 safety information 218
 safrole 233

- Salicylic acid 214
salivary gland 232
Salmonella 201
Salmonella 195, 254, 255
Sarcocystis fayeri 256
screening 192
Screening 244
screw-sense control 210
security countermeasures 75
self-grooming behavior 226
senna 171
Setsucha 171
Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) 196
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* 201
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 200, 206
SigB 195
sildenafil analogue 209
Silica 181
silicate 194
silicone resin 71
Silver 181
Silymarin 238
simulation model 196
Size exclusion chromatography 162
skin 184
Skin irritation 225
skin morphology 225
skin permeation 225
skin sensitization test 182, 184
smooth muscle cells 181
sodium nitrite 236
sodium stearoyl lactylate 192
solid-phase synthesis 211
Somatropin 167
species identification 169
Specification 246
Sperm 166
spinosad 189
Stability 161
stabilization 160
standard 185
standard for approval review 13
Standard for raw beef 253
Standard method 255
Staphylococcal enterotoxin 207
stapled peptide 209
statin 211
stem cell factor 223
Stemona plants 169
Steroidogenic factor 1 222
Stevens-Johnson syndrome 260
stx genotype 200
subchronic toxicity 230
Sugihiratake 191
sulfadimethoxine 231
sulpiride 235
supply 245
supramammillary nucleus 226
surveillance system of infectious diseases 255
Survival 201
synthetic cannabinoid 173
synthetic cannabinoids 172, 173
synthetic resin 186
systems biology 159
- ## T
- tablet PC 182
tamoxifen 211
Tamoxifen 223
taste evaluation 172
TBHQ 180
Telephone Survey 218
tensile property 182
Teratogenicity 243
TESSy 259
Test concentration limit 217
testicular toxicity 234
test methods for biological safety evaluation of medical devices 13
the Japanese Pharmacopoeia 171
thermal analysis 247
thiabendazole 46
thyroid carcinogenesis 231
thyroid follicular cell carcinomas 231
time-of-flight mass spectrometry 174
tissue distribution 185
titanium dioxide 184, 194
titration 46
TLC 192
Tolerance 258
Toll-like receptor-9 160
total diet study 190
toxic epidermal necrolysis 260

toxicogenomics 158, 159, 160
 Toxicogenomics 159, 244
 Toxicological information 31
 toy 194
 Transcriptional activation 164
 Transcription factor 164
 trans-fat 190
 Transfection 164
 transforming growth factor-beta 223
 transient receptor potential canonical 176, 180
 transient receptor potential channel 179
 Transporter 163
 trichothecene 200
 Trichothecene meco toxins 205
 TRIMCyp 183
trnK intron sequence 169
 TrpCage 221
 Two-generation reproductive/developmental toxicity 243
 tyrosine phosphorylation 167

U

ubiquitin 211, 213
 ubiquitin-proteasome system 211
 UHMWPE 182
 UJNR 256
 Ultrasound 164
 undifferentiated sarcoma 232
 Unsulfated glycan 216
 UPLC-UV 170
Upper concentration limit 217
 urine 174
 uterus 232
 UVB 237

V

validation 225
 Validation 252, 255
 validation study 171
 vedaprofen 188
Vibrio parahaemolyticus 201, 206
Vibrio vulnificus 206
 virtual machine 75
 Virus-Net 256
 vitamin D receptor 210
 Vitellogenin 205

W

Weight of evidence 218
 weight of evidence (WOE) 263
 Wistar Hannover GALAS rat 232
 Wnt signalling 179

X

xenotransplantation 50
 Xerophilic fungi 202
 X-ray crystallographic analysis 210
 X-ray structure 173

Y

yeast two-hybrid assay 170

Z

Zinc Oxide 181

1,2-Naphthoquinone 183
 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) 174
 1H-NMR 209
 2-(2-methoxyphenyl)-1-{1-[(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]-1*H*-indol-3-yl}ethanone 173
 2,4-diaminotoluene 240
 2,6-diaminotoluene 240
 2-alkylcyclobutanone 189
 3D human skin model 184
 4-hydroxycoumarin 187
 5-bromo-2'-deoxyuridine 229
 8-hydroxydeoxyguanosine containing DNA 160

DDS製剤 248
 ELISA法 258
 (-)-epigallocatechin gallate 200
 GHS分類 259
 HPVプログラム 265
 non-O157志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) 219
 PFGE試験 256
 (Q)SAR 241
 SIDS初期評価会議 265
 Ti-Zr-Nb合金 181

- WHI試験 259
α-Synuclein 215
β-haptoglobin 168
γ-radiation 238
δ-guaiene synthase 169
- アスピリン 257
新しい寄生虫性食中毒 256
アパタイト形成 181
新たな食中毒 256
安全性 177, 178, 249, 262
安定性評価 178
胃腸炎ウイルス 198
一般試験法 246
一般用医薬品 251
一般用漢方製剤承認基準 250
遺伝子型 199
遺伝子鑑定 251
遺伝子組換えFSH 166
遺伝子治療 251
遺伝毒性 259, 263, 264
医療機器 182
飲食物 258
ウイルス検査法 198, 255
ウイルス検出法 198
ウイルス性食中毒 197, 198, 199
ウイルス性食中毒 255
栄養 259
エポエチン アルファ後続品 249
塩基配列情報 198
買上げ検査 169
海外 219
ガイドライン 249
化学医薬品 246
化学物質 258, 259
化学薬品 246
各条ヘパリンナトリウム 166
革新的医薬品 246
画像解析 246
カビ汚染 256
カビ毒 256
殻付き卵 259
玩具 252
感染性胃腸炎 199
漢方処方エキス 250
漢方製剤 250, 251
- 規格 252
器具・容器包装 252
規制 256
規制科学 246
規制値 258
寄生虫 256
凝集体 249
強壮系健康食品 169
共有化 198
許容ばく露濃度 252
グルタミン酸トランスポーター 261
経済協力開発機構 265
ケイ酸マグネシウム 253
化粧品 262
結晶化 247
結晶多形 246
原因不明下痢症 256
検査法 255
原子吸光光度法 253
口腔内崩壊錠 246
抗酸化剤 257
高次構造 249
抗腫瘍効果 257
高生産量化学物質 265
構造式 253
公定書 245, 252
後発医薬品 246
国際調和試験法 250
国際比較 249
国際標準化 182
コショウ 259
混合感染 198
剤形 245
再生医療機器 182
細胞・組織加工製品 176
サポウルス 199
サルモネラ 259
サルモネラ属菌 257
酸化ストレス 257
残存化学物質 252
ジェネリック医薬品品質情報検討会 246
塩 259
試験法 262
指針 251
室内環境 256
質量分析法 250
脂肪酸 259

- 重要品質特性 250
- 宿主細胞由来DNA 249
- 純度試験 166
- 錠剤 245
- 承認基準 251
- 消費者庁 259
- 生薬及び動植物成分のリスク区分 250
- 生薬製剤 250
- 生薬製剤一般用配合剤 250
- 生薬等各条 250
- 食中毒 257
- 食中毒関連病原体 259
- 食中毒傾向 256
- 食中毒調査 255
- 食品 198, 258, 259
- 食品汚染 256
- 食品中の食品添加物分析法 253
- 食品添加物 252
- 食物アレルギー 258
- 食用多糖類ペクチンゲル化 256
- スプラウト 259
- 製剤総則 246, 250
- 生食 257
- 製造工程由来不純物 249
- 生物学的性質 249
- 生物薬品 250
- 製薬用水 245
- 西洋ハーブ 251
- 専門家判断 259
- 前立腺癌 248
- 掃除機内ダスト 199
- 造腫瘍性 176
- 創薬 246, 257
- 測定 258
- 第16改正日本薬局方 253
- ダイオキシン汚染 259
- 第十六改正日本薬局方 250
- 大腸菌O104: H4 259
- 体内動態 248
- 中和抗体 249
- 定量NMR 251
- データの質 259
- データベース 256
- デオキシニバレノール 256
- 統合失調症 261
- 同等性 247
- 動物実験代替法 261, 262
- 動物実験の3R 261
- 動物用飼料 259
- 特性解析 249
- 特定原材料 258
- トレーサビリティ 251
- ナノDDS 248
- ナノマテリアル 252
- ナノメディシン 248
- 生牡蠣 255
- 生シラス 197
- 難溶性医薬品 160
- 日局 245
- 日本薬局方 246, 250
- 乳癌 259
- ネットワーク 256
- 熱分析 247
- ノロウイルス 199
- ノロウイルス食中毒 255
- バイオ医薬品 249, 250
- バイオ後続品 249
- バイオシミラー 249
- 発がん物質 258, 259
- パラサイトトキシン 256
- バリデーション 262
- 非晶質 247
- ヒトES細胞 178
- ヒトiPS細胞 177
- ヒト幹細胞 177, 178
- ヒト体性幹細胞 177
- ヒト多能性幹細胞 176
- 肥満細胞 258
- 評価 248
- 病原体調査 256
- 非臨床試験 178
- 品質 177, 178, 249, 250
- 品質確保 246
- 品質管理 178, 245, 246
- 品質評価 251
- フェヌグリーク種子 259
- ふき取り 198
- 不純物 263, 264
- 物理的・化学的性質 249
- 分化誘導肝細胞 261
- 分子変異体 249
- 分析 258
- 分類 245
- ヘパリン 249

ヘパリンナトリウム 250
崩壊試験法 246
放射線 258
放射能 258
ホームページ 258
骨組織適合性 181
ホルモン療法 259
マイコトキシン 256
マイコプラズマ試験 250
慢性疲労症候群 248
無承認無許可医薬品 169
名称 253
目的物質由来不純物 249
薬局方 245, 249
有害性試験 252
有症苦情事例 197
溶出試験 160
溶出性 246
ラウリル硫酸ナトリウム 160
理化学試験法 246
理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 166
リスク評価 249, 258, 259
リポソーム製剤 247
臨床応用 248
臨床試験 178
臨床評価 166
リンフェラーゼ 258
レギュラトリーサイエンス 166, 261
レトロウイルス 248

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 程

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（原著論文、総説・解説）、単行本、行政報告、学会発表、レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。
 - 特論**：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。
 - 総説**：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。
 - 研究論文**：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
 - ノート**：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
 - 研究に関する資料**：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。
 - ステートメント**：レギュラトリー関連学会などで発表した内容の報告で、投稿により受理する。
 - 業務報告**：所長、各部長が過去1年間（前年度）の業務成績、研究業績をまとめた報告。
 - 誌上発表**：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表した報告。
 - 単行本**：単独又は共同で執筆し、刊行された報告。
 - 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. **原稿の作成**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。書式及び枚数は下記の規定に従う。（刷り上り1ページはA4用紙約4枚に相当する。また、図、表は、約2枚が刷り上り1ページに相当する）。
 - 用紙** 用紙サイズ：A4・縦
余 白：上下左右5 c m
文字数と行数：25文字×24行
フ ォ ン ト：日本語 MS 明朝，英数字 Times New Roman
文字サイズ：10.5ポイント
 - 枚数** 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、25字×24行以内を目安とする。
4. **原稿の提出**：
 - (1) Word（MacWordを含む）で作成した原稿をCDに保存し、部名、著者名（担当者名）、内容、ファイル名、使用ソフト名、使用機種を記入したラベルをケースに貼り付けし、印刷原稿と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。
 - (2) 特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントの原稿では、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）、総ページ数、図、表のそれぞれの枚数を記入する。

印刷原稿の提出部数は、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、研究に関する資料については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。

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 程

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集例に従う。〔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）」、「示差熱分析法ーガスクロマトグラフィー（DTA-GC）」と書き、「イソニコチン酸（以下INAと略す）」などとししない。
4. **句読点**：「、」、「。」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」、「>」、「>」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、研究に関する資料、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・
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; Division of General Affairs,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1

Kamiyoga, Setagaya-ku, 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. Keywords**：Keywords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1行あけてKeywordsを付ける。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各Keywords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。印刷時に図、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。デジタル化した図、表は、本文中に挿入して差し支えない。
- 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語で記載する。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）、巻数は太字で表し、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**：本文とは別にA4用紙に作成する。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、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。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。印刷原稿の裏には、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**：本文とは別にA4用紙に作成する。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）。
 表中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、表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7回レギュラトリーサイエンスフォーラム学術集会（2010.12, 東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。
- 10. 誌上发表などの記載要領**：誌上发表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

校 正

初校は著者が行う。人名，化学名，数値，文献などは特に綿密に校正する。内容の追加，行数の増加は認めない。

平成24年4月23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	
	あきらかに	明らかに	明かに		おそれ	おそれ	恐れ，畏れ
	あげる	上げる	上る		おだやかに	穏やかに	おだやかに
	あたためる	→加温する			おとし	落とし	落とし
	あたる	当たる	当る		おのおの	各々	おのおの
	あたらしい	新しい	新 [□] しい		おのずから	おのずから	自ら
	あてる	当てる	当る		おびる	帯びる	
	あつかう	扱う	扱 [□] う		おもな	主な	おもな
	あつめる	集める	集る		およそ	およそ	凡そ
	あらかじめ	あらかじめ	予め		および	及び	
	あらたに	新たに	新 [□] たに		終わる	終 [○] わる	終る
	あらためる	改める					
	あらわす	表(現)す	表(現)わす 表→表面に出し 示す. 著わす 現→かくさずに 示す				
	あらゆる	あらゆる	全る		カ	かえす	返す
ある	ある	在る，有る	かえって	かえって	却て		
あるいは	あるいは	或は	かかわらず	かかわらず	拘らず		
あわ	あわ	泡	かける	欠ける	欠る		
あわす	合 [○] わす	合す	かさねる	重ねる			
			かつ	かつ	且つ		
			かつしよく	褐色	かつ色		
			かならず	必ず	必 [□] ず		
			かねる	兼ねる	兼る		
			～から	〇〇から作る. △△から再結晶 よりは使わない			
				ガラス	硝子		
				かわる	代わる	代る	
				かわる	変わる	(代理・代人など) 変る(うつりかわ る，変化)	
				カ月	カ月	箇月	
				10カ所	10カ所	10ケ所，10箇所	
				キ	きしゃく	希釈	
				きめる	決める	決る	
				きりあげ	切り上げ	切りあげ	
				きわめて	極めて	きわめて	
				ク	くふう	工夫	
				くらい(助詞)	くらい	くふう	
				くらべる	比べる	位	
				くりかえす	繰り返す	比る	
				くみあわせ	繰返す	繰返 [□] す	
					繰返す(名詞)		
					組み合わせ(動詞)		
				ケ	けんだく	懸濁	けんだく
				コ	こえる	超える	越える
				こげる	焦げる	焦る	
				ここ	ここ	此処	
				こころみる	試みる	此処	
				こたえ	答え	試る	
				こたえる	こたえる	答(表中)	
				こと	こと	応える	
				ごと	ごと	事*	
				ことなる	異なる	毎	
				ことに	殊に	異なる	
				この	この	此の	

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い)こむ これ これら	細かい (洗い)込む これ これら	細い 之 此等, これ等	タ	ただし ただちに たとえば ために	ただし 直 <u>ち</u> に 例えば ために	但し 直に たとえば 為に
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避 <u>け</u> る 下 <u>げ</u> る さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む(挿入) 差支えない さら	チ	ちいさい ちかづく ちょうど ちょっと	小 <u>こ</u> さい 近 <u>ぢ</u> づく ちょうど ちょっと	小さい 近づく, 近づく 丁度 一寸
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって したのち(に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい しゅうまつてん じゅうぶん しょうじる じょうりゅう じょじょに しらべる	しかし し難い 刺激 従う したがって(接続 詞) 従って(動詞) した後(に) しばしば 渋い しまう 示す 湿る 遮光 しやすい →終点 充分, 十分 生じる 蒸留 徐々に 調 <u>べ</u> る	然し, 併し, 而し 刺戟 したがう 屢々 しぶい 終う, 了う 湿 <u>ぬ</u> る しゃ光 し易い, 仕易い 終末点 じゅうぶん 生ずる 蒸溜 調る	ツ	ついて ついで づつ つぎに つくる つける つめる つねに	ついて 次いで ずつ 次に 作る 付ける 詰める 常に	就いて, 付いて 宛 つぎに
ス	すくない ずつ すてる すでに すなわち すべて すみやかに	少 <u>す</u> ない ず <u>つ</u> 捨てる 既に すなわち すべて 速やかに	少い 宛 捨る すでに 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに	テ	ていする できる	呈する できる	出来る
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌	ト	とおり とき ときどき とくに どこ ところ ともせん ともなう ともに とりあつかい	とおり とき 時々 特に どこ ところ 共栓 伴う 共に 取扱い(名詞) 取り扱い(動詞)	通り 時* ときどき 何処 所* 共せん 伴 <u>い</u> う
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	ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお 半ば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ	大体 大抵 絶 <u>え</u> ず 互いに 確かめる だす ただ	だいたい たいてい 絶 <u>え</u> ず たがいに 確める 出す 唯, 只	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
				ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
				ネ	ねんちゅう	粘稠	
				ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述 <u>べ</u> 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

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくざつ ふたたび ふりまぜる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近 振混ぜる 触る
ホ	ほか ほど ほとんど ほぼ	ほか ほど ほとんど ほぼ	他, 外 程 殆んど 略々, 略ぼ
マ	ますます まぜあわせ まぜる また または まだ まったく まで まま	ますます 混合せ(名詞) 混ぜ合せ(動詞) 混ぜる また 又は まだ 全く まで まま	益々 混る 又, 亦, 復 未だ 迄 俚
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見做す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結団ぶ
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 もつとも もつばら もどす もとに もとづく もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す(もどす) 下に 基づく もの 漏る	燃る 若し 用る 勿論 以て もつばら 許に 基く 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい よいいに ようす ようだ(に)	よい 容易に 様子 ようだ(に)	好い, 良い ようす 様だ(に)

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ヨ	ようやく ようゆう よほど よる より	ようやく →融解 よほど よる 比較するとき用 いる. 例: ○○より△△ が大きい	漸く 熔融 余程 依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんば	留分 リンバ	溜分 淋巴, りんば
ロ	ろう ろうと ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蠟(正名はロウ)
ワ	わかる わけける 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	kg	物質質量	モル	mol
時間	秒	s	光度	カンデラ	cd
電流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる。

2. SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる。それらの名称と記号は次のとおりである。

倍数	接頭語	記号	倍数	接頭語	記号
10	デカ (deca)	da	10^{-1}	デシ (deci)	d
10^2	ヘクト (hecto)	h	10^{-2}	センチ (centi)	c
10^3	キロ (kilo)	k	10^{-3}	ミリ (milli)	m
10^6	メガ (mega)	M	10^{-6}	マイクロ (micro)	μ
10^9	ギガ (giga)	G	10^{-9}	ナノ (nano)	n
10^{12}	テラ (tera)	T	10^{-12}	ピコ (pico)	p
10^{15}	ペタ (peta)	P	10^{-15}	フェムト (femto)	f
10^{18}	エクサ (exa)	E	10^{-18}	アト (atto)	a

例えば，長さの単位mの 10^3 倍はkm， 10^{-2} 倍はcm， 10^{-3} 倍はmm， 10^{-6} 倍は μm ， 10^{-9} 倍はnmとなる。ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する。例えば，mgは μkg と記さない。

3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事，熱量			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電荷	クーロ	C	平面角	ラジアン	rad
電位	ボルト	V	立体角	ステラジアン	sr
静電容量	ファラド	F	光束	ルーメン	lm
照度	ルクス	lx	放射能	ベクレル	Bq
吸収線量	グレイ	Gy	線量当量	シーベルト	Sv

4. SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号	
時間	分	min	質量	トン	t	
	時	h		圧力	バール	bar
	日	d		エネルギー	電子ボルト	eV
体積	リットル	l, L	平面角	度	$^{\circ}$	

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	<i>K_m</i>	標準偏差	S.D.
分解点	mp(dec.)	Rf値	<i>R_f</i>	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	<i>t_r</i>	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	LD ₅₀	赤外吸収	IR
比重	<i>d</i>	50%有効量	ED ₅₀	核磁気共鳴	NMR
屈折率	<i>n</i>	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	<i>a</i>	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	<i>A</i>	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	<i>pK</i>	筋肉投与	i.m.		

平成24年度図書委員

川 西 徹	春 日 文 子	* 齋 藤 嘉 朗	* 伊豆津 健 一
多 田 稔	緒 方 潤	* 安 田 智	* 河 野 健
* 河 上 強 志	* 齊 藤 静 夏	建 部 千 絵	上 間 匡
* 大 西 貴 弘	福 原 潔	奥 平 桂 一 郎	* 酒 井 信 夫
* 登 田 美 桜	花 谷 忠 昭	* 小 川 幸 男	宇 佐 見 誠
豊 田 武 士	* 増 村 健 一	平 田 睦 子	* 瀧 田 秀 生

(*印は編集委員)

編集協力

河 本 洋 子 貝 瀬 真 由 子

国立医薬品食品衛生研究所報告 第130号

平成24年11月2日 印 刷

平成24年11月12日 発 行

発 行 所 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号

印 刷 所 大進印刷株式会社