

ISSN 1343-4292  
CODEN : KISHFC

# 国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 25 年

---

Bulletin of  
National Institute of  
Health Sciences

No.131

2013

---



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 25 年

---

Bulletin of  
National Institute of  
Health Sciences

No.131 2013

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131号第一部

#### 特論

先端的医薬品・再生医療製品に関する特論	1
1) 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究	川西徹 2
2) ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究	小林哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ 7
3) 細胞・組織加工製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	佐藤陽治, 堤秀樹, 澤田留美, 鈴木孝昌, 安田智 16
4) タンパク質・内在性代謝物バイオマーカーを利用した医薬品開発の活性化にむけて	斎藤嘉朗, 前川京子, 齊藤公亮, 佐藤陽治, 鈴木孝昌 20
5) ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化	関野祐子, 佐藤薫, 諫田泰成, 石田誠一 25
最近5年間の「医薬品安全性情報」から	天沼喜美子 35

#### ノート

各種インターフェロン製剤における自殺または糖尿病関連の副作用発現期間の比較	小林哲 45
ショットガンプロテオミクスによる加水分解小麦とその原料であるグルテンに含まれるタンパク質の網羅的解析	中村里香, 酒井信夫, 靄島由二, 福井千恵, 鈴木孝昌, 中村亮介, 蜂須賀暁子, 安達玲子, 手島玲子 50

#### 研究に関する資料

インドネシアで流通している複合ビタミンBシロップ製剤中のビタミンB群のイオンペアクロマトグラフィー分析	宮崎玉樹, 堀嵩允文, 阿曾幸男, 奥田晴宏 58
EUにおける繊維および革製品中のアゾ染料由来の特定芳香族アミン類の違反事例の特徴	河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明 66

**国立医薬品食品衛生研究所報告第131号第二部**

業務報告	75
平成24年度所外研究員等の受け入れ名簿	149
誌上発表(原著論文)	153
誌上発表(総説・解説)	243
単行本	267
行政報告	270
学会発表	277
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	345
各審議会, 委員会等について	352
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	358
特別講演会	371
平成24年度に行った主な研究課題	372
平成24年度行政試験等の処理状況	387
公的認定試験検査機関の活動報告	388
国立医薬品食品衛生研究所報告第131号人名索引	389
国立医薬品食品衛生研究所報告第131号キーワード索引	397

## CONTENTS

### Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.131, Part 1

#### Special Reports

Special reports on advanced drugs and cellular and tissue-based products .....	1
1) Regulatory science promoting improvement in developing environment of innovative drugs ..... Toru Kawanishi .....	2
2) Evaluation of the safety of innovative drugs against viruses and infectious agents .....Tetsu Kobayashi, Keisuke Yusa, Nana Kawasaki .....	7
3) Regulatory science research to facilitate the development of cell/tissue-processed products ..... Yoji Sato, Hideki Tsutsumi, Rumi Sawada, Takayoshi Suzuki, Satoshi Yasuda .....	16
4) Toward acceleration of drug development with proteomic and metabolomic biomarkers ..... Yoshiro Saito, Keiko Maekawa, Kosuke Saito, Yoji Sato, Takayoshi Suzuki .....	20
5) Developing and standardizing experimental protocols using human iPS-derived cells to predict adverse drug reactions in pre-clinical safety studies ..... Yuko Sekino, Kaoru Sato, Yasunari Kanda, Seiichi Ishida .....	25
Topics from “Overseas Drug Safety Information” in the past five years .....	Kimiko Amanuma .....35

#### Notes

Comparative study of the time period between the initiation of various interferon therapies and the onset of suicide- or diabetes-related side effect..... Tetsu Kobayashi .....	45
Comprehensive analyses of hydrolyzed wheat protein using shotgun proteomics ..... Rika Nakamura, Shinobu Sakai, Yuji Haishima, Chie Fukui, Takayoshi Suzuki, Ryosuke Nakamura, Akiko Hachisuka, Reiko Adachi, Reiko Teshima .....	50

#### Technical Data

Ion-pair HPLC analysis of B vitamins in syrup products in Indonesia .....Tamaki Miyazaki, Tadafumi Horisaki, Yukio Aso, Haruhiro Okuda .....	58
Characterization of cases contravening of regulations regarding primary aromatic amines originating from azo dyes in commercial textile products and leather products in European Union .....Tsuyoshi Kawakami, Kazuo Isama, Yoshiaki Ikarashi .....	66

**Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.131, Part 2**

Annual Reports of Divisions .....	75
Researchers List in Fiscal Year 2012 .....	149
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers) .....	153
Summaries of Papers Published in Other Journals (Review and Articles) .....	243
Title of Scientific Books .....	267
Scientific Reports to Governmental Agencies .....	270
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc. ....	277
Meeting Reports Related to Regulatory Science .....	345
Committee Members List in Fiscal Year 2012 .....	352
Other Relative Activities .....	358
Special Seminars .....	371
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2012 .....	372
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2012 .....	387
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory .....	388
Author Index .....	389
Subject Index .....	397

## 先端的医薬品・再生医療製品に関する特論

### 初めに

先端的医薬品や再生医療製品に関する国民の期待は従前にも増して大きい。このために、我が国が世界最先端の医療技術・サービスを実現し、健康寿命世界一を達成すると同時に、医療、医薬品、医療機器を戦略産業として育成し、日本経済再生の柱とするため、健康医療戦略室が本年2月に設置された。さらに6月に閣議決定された日本再興戦略では、「国民の健康寿命の延伸」のために革新的な研究開発の推進を求めている。例えば、個別化医療や最先端医療機器開発の推進、革新的医薬品、医療機器・再生医療製品の安全性、有効性の評価方法の確立に資する研究等の推進、iPS細胞等再生医療研究の推進などが希求されている。

一方、国立医薬品食品衛生研究所(以下、国衛研)は、川崎市殿町地区(ライフサイエンスの国際戦略拠点・キングスカイフロント)移転が決定し、既に同地区に移転した実験動物中央研究所、川崎市健康安全研究所等と連携し、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療分野における審査等ガイドライン拡充のための新たな評価技術の開発研究等を推進し、医療イノベーションの発展に貢献することが期待されている。

国衛研は、従来よりレギュラトリーサイエンスの充実強化、医薬品等のイノベーションへの対応、健康危機管理への対応・向上を基本構想として掲げており、特に、重点強化項目として、先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンスを強化する方針を打ち出している。実際に、医薬品、医療機器に関連する各部署は、厚生労働科研究費「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」で革新的な医薬品・再生医療製品や医療機器のレギュラトリーサイエンス研究に従事あるいは、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を活用し、多くの大学・研究所と人材交流や研究を実施している。

本特論は、このうち医薬品・再生医療製品に焦点をあて、平成24年度からスタートした5つの「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業」プロジェクトについて、本分野における当研究所の取組みの現状や将来像をより明確に描くことが可能になるよう、研究目的や意義並びに現在までに得られた成果を解説することを目的とした。

本特論で論じられる研究は以下の通りである。

- ・革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリ

### ーサイエンス研究

- ・ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究
- ・細胞・組織加工製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
- ・タンパク質・内在性代謝物バイオマーカーを利用した医薬品開発の活性化にむけて
- ・ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化

## 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究

川西徹

### Regulatory science promoting improvement in developing environment of innovative drugs

Toru Kawanishi

Importance of regulatory science in development of innovative drugs is pointed out by the Council for Science and Technology Policy in the Cabinet Office, and the pharmaceuticals-related divisions in the NIHS have begun the regulatory science research for promoting improvement in developing environment of innovative drugs since 2012. Nano-medicines, fully engineered protein drugs, nucleic acid drugs, and gene therapy drugs have been selected as innovative drugs, and the point-to-consider documents for evaluating mainly quality and non-clinical safety of these drugs will be developed. In addition, the conditions for the first-in-human trial will be also proposed, especially from the standpoints of quality and non-clinical safety evaluation.

Keywords: Nano-medicine, Nucleic acid drug, fully engineered protein drug, gene therapy drug

#### 1. はじめに —革新的医薬品のレギュラトリーサイエンス (RS) 研究の必要性—

医薬品、医療機器は(1)生命に直接関わる；(2)多くの国で公的医療保険制度により費用負担される公的な性格を有する；(3)それゆえ厳しい規制下にあり、承認基準および市販後においても監視が厳格 という特殊な工業製品である。そのため、近年開発経費の高騰が著しく、新薬の開発が困難になっていることが世界的に指摘されている。一方我が国における医薬品開発環境の問題として、アカデミア等における創薬関連の基礎研究レベルは高く医薬品等のシーズは数多く発見されているにもかかわらず、それにみあった日本発の新薬の開発例が少ないこと、さらに医薬品、医療機器の実用化のスピードが欧米に比べて遅く、欧米で承認されていても我国での承認が遅い、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグが問題となっている。このような我が国における医薬品の製品化のスピードの遅さの主要な原因の一つとして、製品化及び承認申請・審査の過程のシステム整備が不十分であることが指摘されている。

この状況を打開するために、日本発の医薬品、医療機器、さらに再生医療製品の開発を効率的・効果的に行うためのRS研究を充実・強化し、革新的医療技術の適切な評価、根拠に基づいた審査指針や基準策定等の作成の推進が、“第4期科学技術基本計画（平成23年8月）”および“科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦～（平成25年6月7日）”等において科学技術政策の最重要課題の一つとしてあげられている。

この施策を実現するため、国立医薬品食品衛生研究所では、平成24年度から以下の革新的医薬品、医療機器、および再生医療製品の評価技術開発研究への取り組みを開始している。そこで本稿では、革新的医薬品の評価技術開発研究に絞って、国立衛研における具体的な取組の目的、および成果目標をまとめる。

#### 2. 国立医薬品食品衛生研究所における“革新的医薬品の開発環境整備を目指したRS研究”とは

##### (1) 革新的医薬品とは

“第4期科学技術基本計画”あるいは“科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦～”において、「革新的医療技術の研究開発・実用化の推進及び評価手法の確立」が対象とする国立衛研がかかわる「革新的医療技術」としては、まず再生医療製品あるいは医療機器があげられるだろう。それでは、国立衛研が関わる革新的医薬品については、どのような医薬品が対象と

To whom correspondence should be addressed to  
Toru Kawanishi; Director of National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 200; Fax: +81-3-3700-1340; E-mail: kawanish@nihs.go.jp



なるかを考えてみたい。

医薬品を分類する方法は複数ある。例えば抗腫瘍薬、抗菌剤、心不全治療薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗不安薬といった分類は適用対象疾患を基準にした分類である。このような分類に基づけば、革新的医薬品とは現在治療困難な疾病の治療薬といえるだろう。例としてあげると、難治性腫瘍に対する抗がん剤、アルツハイマー治療薬、膠原病治療薬、潰瘍性大腸炎治療薬等々が浮かぶ。一方、医薬品を有効成分の由来や品質特性から分類すると、革新的医薬品としては核酸医薬品、一部のペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品などがあげられ、さらには先端的な製剤技術を利用し標的性や生体内安定性を調節したナノドラッグデリバリー（DDS）製剤、遺伝子治療用医薬品なども革新的医薬品としてあげられるだろう。

医薬品の三つの要素である品質、有効性、安全性の評価のうち、有効性評価については治療対象とする疾患に応じた対応が妥当であるが、臨床有効性評価、臨床安全性評価については主に医薬品医療機器総合機構がその任にあっている。一方国立医薬品食品衛生研究所の起源は明治時代の輸入医薬品の品質検査を目的とした東京司薬場にあり、以来時代の変遷にともないその機能は強化されているが、国立衛研の医薬品部門における今に至るまでの終始一貫した機能は品質管理試験およびそのための評価法開発である。したがって国立衛研としては医薬品を業務として扱う場合、品質に基づく分類が妥当と考えられる。その上で所内各部にとっての革新的医薬品の例としては、化学合成医薬品製剤を主な所掌対象としている薬品部では機能性製剤、特にナノ技術応用製剤やDDS製剤が考えられる。タンパク質性医薬品を主な所掌対象としている生物薬品部では、生体由来機能性タンパク質をさらに改変して機能を調節あるいは追加したような高度改変タンパク質製剤、あるいは治療用ペプチドワクチンも対象と考えられる。遺伝子細胞医薬部においては、遺伝子治療用医薬品、核酸医薬品があげられる。さらにコンパニオン診断薬を含む新しい診断薬については遺伝子細胞医薬部と医薬安全科学部にその基盤がある。

## (2) 革新的医薬品のRS研究とは

以上あげたような新しいタイプの医薬品の多くは、従来主に米国あるいは欧州のアカデミア、あるいはアカデミアから発展した創薬ベンチャーがシーズを発見し、次に欧米の製薬企業がこれら創薬ベンチャー等とアライアンスを組むことで新薬シーズとして取り込み、基本的な品質、安全性等の確認を行った後、規制当局に臨床試験の申請を行い試験を実施、臨床有効性、安全性を確認す

る。臨床試験と同時に製造方法および製造管理方法を確立し、これらデータ等を申請書類としてまとめて承認申請を行い、承認後市販されるケースが多い。このような場合、米国食品医薬品庁（FDA）は開発者からの相談を早期から受け、臨床試験を行うに際してもIND（新薬臨床試験実施）申請制度のもとで開発企業と密接な情報交換をおこなっているようである。さらに承認申請が近づくと、新しいタイプの医薬品開発に関するガイダンス、あるいはガイダンスまでにいたらない内容のものは開発者向けに“Point-to-Consider（開発に際して考慮すべきポイント）”等として文書にまとめ、ドラフトを公表、その間公聴会等を行ってさらに意見交換を継続し、最終化させて承認に先立って規制当局としての考えを公表することが多い。このような文書はドラフトのまま終わることもあるが、公表文書をもとにした意見交換によって、開発者と規制当局との対立しがちなポイントを、第三者の意見も交えながら透明性をもって整理することが可能となり、開発のスピードアップに結びつく。このようなメカニズムの存在は、過去多くの革新的医薬品の開発、実用化、承認において米国が先行する大きな理由の一つとなっている。一方、近年欧州医薬品庁（EMA）も積極的に革新的医薬品の規制関連文書の整備を行っており、最近ではガイダンスという名称ではなく、まずは「開発にあたって考慮すべきポイント」について、形式および内容が柔軟な“Reflection Paper”としてまとめ、さらにその後の経験を加味して規制ガイダンスとして進化させるという方式をとっており、欧州における革新的医薬品開発の活発化に結びついているようである。一方我が国においては、新しいタイプの革新的医薬品を世界に先駆けて我が国で承認した例は少なく、多くのケースでは、欧米で既承認の医薬品を日本で承認申請されるタイミングになると、欧米における規制ガイダンス等を参考にして規制の方針を議論、場合によって厚労省からの通知等としてガイダンス化することが行われてきた。

しかし世界に先駆けた日本での革新的医薬品開発という国の施策を成功させるためには、まずは日本での開発が円滑に進むことを可能にする環境の整備が必要であり、規制面からみると、米国FDAや欧州EMAが行っているような、早期の規制関連文書の作成を通じた「開発者が開発にあたって考慮すべきポイント」の整理が必要になってくる。特に、世界に先駆けた日本での開発を成功させるためには、従来経験することがほとんどなかった我が国での初回臨床試験を行うことが必要となる。即ち、従来臨床試験がやりにくいと言われてきた我が国において、これら革新的医薬品に関して「ヒト初回臨床試験の実施可能な条件」についての合意形成を行うことが

重要となる。一方、我が国で公表されている医薬品規制関係のガイダンス等の文書は、一部を除いて、内容的には医薬品承認申請準備段階以降を扱った物が多い。そのような意味で、世界に先駆けて革新的医薬品を実用化するには、我が国では経験や実績の少ない、製品に応じた初回臨床試験に入る条件、あるいは臨床試験の段階に応じた臨床評価の基準の整理が特に重要となる。

### (3) 国立衛研における革新的医薬品のRS研究

世界に先駆け革新的医薬品の臨床応用を実現する上でRS研究のポイントは以上のように考えられるが、その中で国立衛研が担うべき内容を考察する。(1)に触れたように国立衛研は創設当初より国立試験研究機関として一環して医薬品品質管理を担ってきており(ワクチン、血液製剤、抗生物質は国立感染症研究所)、革新的医薬品についても品質管理の要件については、国立衛研が担うべきものである。さらに医薬品の非臨床安全性評価の要件についても、国立衛研安全性生物試験研究センター各部は取りまとめ役を果たしてきており、革新的医薬品についても変わりはないと考えられる。加えて革新的医薬品の開発環境整備の上で重要な「ヒト初回臨床試験の実施可能な条件」のとりまとめについては、その主要な要素である品質評価、および非臨床薬理評価、非臨床安全性評価については各部門に専門家が揃っている。

革新的医薬品としては、今後生体由来物質に類似する高分子物質を有効成分とする製剤が多く開発されることが予想される。これらの医薬品においては品質評価においても生物学的特性の解析が重要になる。また革新的医薬品としてヒト特異的生物作用を有する有効成分の製剤が増えることが予想され、非臨床評価においても種差を克服できる試験法開発が必要となり、国立衛研の医薬品品質関係部および安全性生物試験研究センター各部にとって、新しい領域のRS研究として研究展開をはかるべきテーマと言える。

## 3. 核酸医薬品、ペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品、ナノDDS製剤の品質、非臨床評価に係わるRS研究について

### (1) 既存の規制ガイダンスに関する考察

以下、具体的に、核酸医薬品、ペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品、ナノDDS製剤について、これらの医薬品を適用対象としている品質、非臨床安全性評価に関する既存のガイダンスを整理するとともに、今後必要とされるガイダンス等について考察する。我が国において新有効成分医薬品の承認申請において参照すべき規制文書としては、現在では日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)国際調和ガイダンス群が第一にあげ

られる。品質面では化学合成医薬品については、ICH-Q6Aが規格および試験法の設定、ICH-Q3シリーズが不純物(残留溶媒を含む)評価、ICH-Q1シリーズが安定性評価、ICH-Q4Bが薬局方の主要な品質一般試験法、ICH-Q2が分析法バリデーションを扱い、原薬GMPを扱ったICH-Q7を含めて、開発時あるいは承認申請に当たって必要な品質面の要件の基準が示されている。ただし、これら化学合成医薬品品質ガイダンスの適用対象をみると、ICH-Q6Aでは小分子量化学合成ペプチドは適用可能とされているが、高分子量のペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチドは適用対象から外されている。これはこれら生体成分と同様かあるいは類似した有効成分の医薬品では、高次構造への配慮や生物学的特性評価が品質評価においても必要なケースが考えられることによるのだろう。またペプチド、オリゴヌクレオチドはICH-Q3シリーズの適用対象から外されているが、これらの高分子物質は構造によっては極めて特異性の高い作用を示す可能性があり、小分子量の化学物質と同じ原則では不純物の安全性評価が困難なケースがあることを反映している。このように、核酸医薬品やペプチド性医薬品の多くは、化学合成で製造されるものが多いとはいえ、既存の化学合成医薬品品質ガイダンスとは別途の配慮が必要とみなされる。またICH-Sシリーズとして整備されている非臨床ガイダンス群は、上記医薬品や製剤の非臨床評価においても基本となるものの、種特異的作用を示すような有効成分の医薬品などでは、小分子化学合成医薬品を対象とした安全性評価法の原則では毒性予測には不十分である場合が想定される。

一方核酸医薬品やペプチド性医薬品の有効成分は比較的分子量が大きく、物質的にも生体成分と共通しており、タンパク質性医薬品を中心とした生物薬品の評価ガイダンスをベースにするという考えもあるかもしれない。しかし、生物薬品の品質ガイダンスであるICH-Q5シリーズおよびICH-Q6Bでも、合成ペプチド及びポリペプチドやDNAを成分とする医薬品は適用対象から外されている。この点については、バイオテクノロジーを用いて製造した医薬品独特の製造方法に関わる配慮(遺伝子発現構成体(ICH-Q5B)や細胞基質の評価(ICH-Q5D)、ウイルス安全性評価(ICH-Q5A)等)は不要であるのに対して、有効成分の特性解析という点ではICH-Q6Bの原則については適用可能な部分はある。一方バイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価ガイダンスであるICH-S6については化学合成ペプチド製剤あるいはオリゴペプチド製剤についても適用対象とされている。ただしICH-S6ガイダンスは個別の製品特性に応じた安全性評価の必要性を強調しており、個別の追加的な配慮が必要となる。

このように化学合成された分子量が比較的大きい核酸医薬品、あるいはペプチド性医薬品を適用対象とした品質面での規制ガイダンスはなく、今現在は規制に当たっては個別の製品ごとの判断にゆだねられている状況にある。特に核酸医薬品については承認された製品はまだ少なく、世界を見渡しても品質評価にあたっての基本的要件をまとめた文書はみあたらない。また非臨床安全性評価では、これら製剤特有の評価についてまで整理されていない。したがって、これら先端的医薬品の開発環境を整備するという意味からも、製品特性に応じた医薬品の品質評価、非臨床安全性評価の要件の整理をレギュラトリーサイエンスの課題として取り上げる意義は大きい。即ちこれらの医薬品の開発経験者と規制関係者が開発段階から情報交換を行い、開発に際して考慮が必要な要件を随時まとめてゆくことは、これら医薬品の臨床応用を早期に実現する上でも大きな推進力となる。

## (2) 各医薬品に関する評価に関する考察

ペプチド性医薬品の品質評価は、(1)有効成分の生物作用がアミノ酸一次構造で一義的に決定されるのか、あるいはタンパク質性医薬品と同様に生物作用が異なるような複数の高次構造を持ちうるのか、(2)生体内で特別な生物作用を発現するような構造の有無、(3)有効成分および不純物の生物作用の種特異性の有無、および動物を用いた非臨床試験のヒト作用の予測性の有無、(4)免疫原性の有無、等の特性の違いによって、整理されると思われる。

一方核酸医薬品(=オリゴヌクレオチド医薬品)の品質評価においては、アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA、アプタマー等、その作用メカニズムに応じた配慮が品質評価においても必要になると思われる。それぞれの製品群において製造工程中で生成する可能性のある不純物の整理、さらにその中で特異な生物作用を持つ可能性がある不純物の可能性への配慮、特にアプタマーなど高い標的特異性をもたせた医薬品については、ヒト型タンパク質性医薬品同様にヒト細胞系を用いた生物学的特性解析が品質評価においても重要になるだろう。また核酸医薬品の多くは、臨床応用に際してはDDS製剤化が必要となり、DDS製剤としての品質評価も必要となる。

高度改変タンパク質性医薬品(生体由来タンパク質に限りなく近い製品として開発した旧来の組換え医薬品ではなく、積極的に構造を改変して生体由来のタンパク質と異なる生物学的特性をもたせた医薬品)の品質評価の場合は、ICH-Q5A, Q5B, Q5C, Q5D, Q5E および Q6B, 安全性評価ではICH-S6はそのまま有用なガイダンスとなりえる。しかし品質評価においても安全性評価

においても、製品の特性に応じて付加的に配慮すべきポイントは少なくない。さらにヒト特異的な生物作用をもつ製品について、ヒト細胞を用いた評価系の開発・確立やヒト作用を予測する上で有用なモデル動物系の開発といった、非臨床試験での評価法や試験法について、より具体的な整理が必要になることが予想される。

ナノDDS製剤の場合は、どのような課題があるだろうか? これら製剤については、今後材料面で新しい製品が出現することが予想され、ケースバリエーションの対応が望まれる。とはいえ、これらの製剤の多くは、安定性を含めた有効成分の生体内動態(細胞内の微細動態を含めて)を調節することにより、薬理作用に選択性を持たせるとともに、毒性を抑えるために設計されたものである。したがって、論点は生体内動態の評価がキーとなり、品質的には生体内動態に関わる製剤特性の特定、さらには当該製剤特性の評価法、および製造方法と製剤特性との関係の解析が重要となる。また有効性、安全性との観点からは、生体内動態と有効性、安全性との関係の解析技術がRS研究の課題として浮かび上がるものと思われる。

## (3) ヒト初回試験に先立ち考慮すべきポイント

ヒト初回試験に先立って考慮すべきポイントについては、既存の医薬品についてはICH-M4ガイダンスで整理された上、我が国でも「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」(厚生労働省医薬品食品局審査管理課長、薬食審発0402第1号、平成24年4月2日)が発出され、整備が進んだ。後者の通知はタンパク質性医薬品については、新しいタイプまでも考慮したものとなっているものの、カバー可能な範囲は、基本的には既存のタイプの医薬品である。したがって、今後開発が行われる核酸医薬品、ペプチド性医薬品、ナノDDS製剤等においては、それぞれの特性に応じて配慮すべきポイントの整理は重要で、世界に先立ち我が国で革新的医薬品を生み出す上でキーとなる事項であり、国立衛研におけるRS研究のメインテーマとなるべき事項といえる。

## 4. おわりに

以上、革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンスの目的、および成果目標についてまとめた。平成24年度から医薬品部門を中心にして開始しているプロジェクトは、

- (1) ナノテクノロジー応用DDS製剤(ナノDDS製剤)(溶解性やバイオアベイラビリティーの向上や疾患組織への特異的(標的性)薬物送達を目的として、ナノメートルサイズの小胞に薬物を結合・内包した製剤)

(2) 改変タンパク質製剤（特に改変抗体医薬品）：（治療目的にあわせて天然の生理活性タンパク質を改変設計し、製造したバイオ医薬品）

(3) 核酸医薬品

(4) 遺伝子治療用医薬品

を検討対象としており、以下の視点からこれら医薬品の評価技術開発研究を、三年計画で開始している（図1）。

(1) 革新的医薬品のヒト初回臨床試験（FIH）の実施にあたっての条件（品質および安全性の確認）の明確化

とその手法の開発

(2) 革新的医薬品候補について、医療における有用性・安全性を確認、確保するための評価法の開発、及びその標準化

(3) 革新的医薬品を承認申請するにあたって考慮すべき要件の明確化、及び基準の作成。

これらの研究結果については順次報告書等にまとめ公表する予定である。

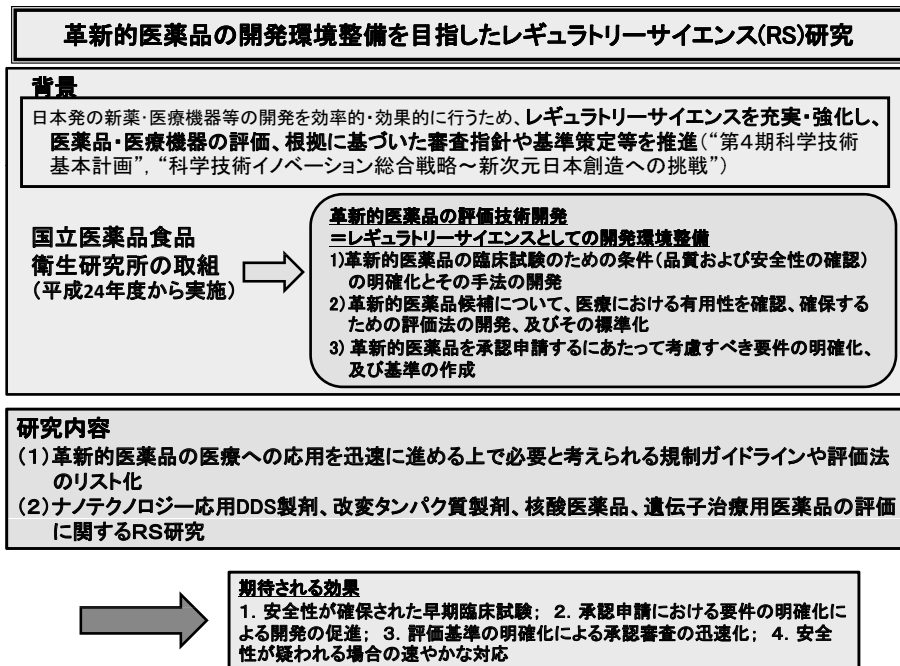


図1 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究

## ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究

小林哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ<sup>#</sup>

### Evaluation of the safety of innovative drugs against viruses and infectious agents

Tetsu Kobayashi, Keisuke Yusa, Nana Kawasaki<sup>#</sup>

Recently, several novel cellular therapy products and biological drugs are being developed to treat various previously untreatable diseases. One of the most important issues regarding these innovations is how to ensure safety over infectious agents, including viruses and prions, in the earliest treatments with these products. The object of this study is a risk assessment of cases of human infectious with the agents and to present a sample risk management plan based on a collaboration among the National Institute of Health Sciences, universities, marketing authorization holders, and scientific societies. There are three subjects of study: (1) the viral safety of cellular therapy products, (2) the viral safety of biological drugs, and (3) the safety of prions. In this report, we describe the objects of the study, the project members, the study plan outline, and the ongoing plans. The results of the viral risk identification and the risk analysis of cellular therapy products will also be described, based on a review of the literature and case reports obtained during the first year of this project.

Keywords: virus safety, cellular therapy product, infectious agents

#### 1. 目的

有効な治療法がない疾患などを対象として、細胞組織加工製品や新規なバイオ医薬品などの開発・臨床研究が進められている。研究成果の早期実用化に向けて、ウイルス・プリオン等感染性因子の安全性確保は最優先課題である。ウイルス等による感染が、国民の健康を著しく損ねる危険性があることは周知の事実であるが、ウイルス等の特性が十分に解明されていないこと、現在の科学水準では検出に限界があることを理由に、ウイルス等感染性因子を一律厳格に規制することは、国民が新たな治療の機会を失うことにもつながる。ウイルス・プリオン等の感染リスクを理解し、科学とリスクマネジメントを取り入れたアプローチにより安全性を確保することが望まれる。一方で、蓄積された知識の有効活用や、新たな分析技術の開発を続けることにより、既存の基準やリスクマネジメントプロセスを見直すことも肝要である。

本研究では、文献調査、事例調査、臨床検体のウイルス検査、ウイルスの特性解析、細胞表面プロテオミクスによるウイルス受容体の解析、及び高感度ウイルス・プリオン検出法の開発等を通じて、ウイルス・プリオン感染リスクアセスメント、リスク対応方策の開発及び例示、あるいは従来リスク評価の検証を行うものである。本研究の成果は、革新的医薬品の治験における被験者の安全性確保、及び市販後安全性確保に直結するものであり、革新的医薬品の開発と実用化に不可欠なものである。

本研究の研究期間は3年間を予定しており、現時点ではまだ1年しか経過していないので、本稿では、本研究の目的、研究班の構成、研究計画の概略、初年度得られた研究成果の一部、及び今後の予定について概説する。

#### 2. 研究班の構成

本研究は以下のように、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、医療機器部、及び衛生微生物部、ウイルス及びプリオン研究で実績のある東京医科歯科大学、熊本大学、大阪大学、酪農学園大学、一般財団法人日本血液製剤機構、及び日本PDA (Parental Drug Association) 製薬学会バイオウイルス委員会SALLY分科会の研究者

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Nana Kawasaki; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9064; Fax: +81-3-3700-9084; E-mail: nana@nihs.go.jp

により実施される。

生物薬品部	川崎ナナ, 橋井則貴, 遊佐敬介, 小林 哲, 山口照英
医療機器部	新見伸吾
衛生微生物部	菊池 裕
東京医科歯科大	清水則夫
熊本大学大学院	前田洋助
大阪大学大学院	生田和良
酪農学園大大学院	萩原克郎
日本血液製剤機構	柚木幹弘, 坂井 薫, 久保 純, 大久保祐士
日本PDA製薬学会	バイオウイルス委員会SALLY分科 会

### 3. 研究計画の概略

本研究で取り扱う研究テーマは、(1)細胞組織加工製品のウイルス安全性評価研究、(2)バイオ医薬品ウイルス安全性評価研究、及び(3)プリオン安全性評価研究、の3つである。

(1) 細胞組織加工製品のウイルス安全性評価研究は、川崎ナナ, 橋井則貴, 遊佐敬介, 小林哲, 清水則夫, 前田洋助が担当する。本研究チームは、感染性ウイルスのリスト化、感染リスク要因の考察、リスク分析及びリスク評価を通じて、患者、ドナー、製造及び品質管理等の特性を考慮したリスクマネジメントのあり方を考察するとともに、ウイルス試験法等の開発を行い、対応方策の例として提示する。

(2) バイオ医薬品ウイルス安全性評価研究は、新見伸吾及びPDA学会が担当する。リスク対応として要求されるウイルスクリアランス試験の具体化に向けたモデルウイルスと除去/不活化率目標値の提案、及び事例を参考とした製造工程におけるリスク要因の抽出と対応策の考察を行う。

(3) プリオン安全性評価研究には、山口照英, 菊池裕, 生田和良, 萩原克郎, 柚木幹弘, 坂井薫, 久保純, 及び大久保祐士が参画する。国際的動向の調査、及び高感度異常プリオン検出法の開発とそれをを用いた再リスク分析を行い、現在の評価基準を科学的見地から検証する。

### 4. 研究成果

本研究は前述したように3つのテーマから構成されるが、本稿では、細胞組織加工製品のウイルス安全性研究の成果の一部を紹介する。

#### 1) ウイルス感染リスクアセスメント

2012年に厚生労働省から、ヒト細胞加工医薬品に関す

る通知が発出されている<sup>1-5)</sup>。自己(体性幹細胞, iPS(様細胞)に関する指針によれば<sup>1,3)</sup>、「採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV), C型肝炎(HCV), ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症, 成人T細胞白血病(HTLV)に留意すること」とされている。また同種(体性幹細胞, iPS(様細胞)及びES細胞に関する指針によれば<sup>2,4,5)</sup>、ドナーの選択基準として「特にHBV, HCV, HIV, HTLV, パルボウイルスB19(B19)感染症については、問診及び検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス(CMV), エプスタインバーウイルス(EBV)及びウエストナイルウイルス(WNV)感染については必要に応じて検査により否定すること」とされている。つまり、同種に関する指針では、HBV, HCV, HIV, HTLV及びB19は最優先の対応が求められるウイルスであることが明示され、その具体的対応策も示されているが、CMV, EBV, WNVについては、どのようなケースでどの程度の対応が必要であるのかは具体的に示されていない。また、自己及び同種共に他に考慮すべきウイルスの種類やその具体的対策については示されていない。なお、体細胞治療に関する2008年のFDAガイダンスにおいてもWNVの記載こそないものの、HBV, HCV, HIV-1 & 2, HTLV-1 & 2, CMV, EBV, B19については明示されている<sup>6)</sup>。そこで、ウイルス感染を考慮すべきケースと対応策の例を整理し、医療従事者及び患者に提示することを目的として、ウイルス感染のリスクアセスメントを開始した。

#### 2) ウイルスリストの作成

ウイルス感染のリスクを特定する上で、ウイルス、患者、ドナー、その他の原材料、製品、及び製造工程の特性・特徴を考慮することが肝要である。まず、ウイルス側の要因を整理するため、細胞組織加工製品を移植するにあたって、患者への影響を排除できないウイルスをリスト化した。リスト化にあたっては、ワクチン生産に関する2010年のFDAガイダンス、日本薬局方の参考情報、ICH Q5A, 学術論文、その他の資料を参考とした<sup>7-22)</sup>。これらの資料から抽出したウイルスリストを表1にまとめた。前述の通知<sup>1-5)</sup>に示されているHBV等を含む138種のウイルスをリスト化した。

#### 3) 患者及びドナー側のリスク要因

リスト化されたウイルスにより健康が脅かされるリスクの程度、すなわち感染による健康被害の重篤性と頻度は、ウイルスの特性だけでなく、細胞組織加工製品、患者側、ドナー側、製造方法及び品質管理側に存在するリ

表1 細胞組織加工製品に混入する可能性のあるウイルス

ウイルス名	略称	分類
アストロウイルス	AstV	アストロウイルス科アストロウイルス属
ヒトアデノウイルス	HA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
ウシアデノウイルス	BA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
ブタアデノウイルス	PA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
マウスアデノウイルス	MA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
トルクテノウイルス	TTV	アネロウイルス科
ブタ繁殖呼吸器病症候群ウイルス	PRRSV	アルテリウイルス科アルテリウイルス属
乳酸脱水素酵素ウイルス	LDV	アルテリウイルス科アルテリウイルス属
ラッサウイルス	LASV	アレナウイルス科アレナウイルス属
フニンウイルス	JUNV	アレナウイルス科アレナウイルス属
サビアウイルス		アレナウイルス科アレナウイルス属
ガナリトウイルス		アレナウイルス科アレナウイルス属
マチュポウイルス		アレナウイルス科アレナウイルス属
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	LCMV	アレナウイルス科アレナウイルス属
インフルエンザウイルス	FLU	オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルスA、B属
鳥インフルエンザウイルス		オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルスA、B属
ノロウイルス	NoV	カリシウイルス科カリシウイルス属
サッポロウイルス		カリシウイルス科サポウイルス属
ベシウイルス2117		カリシウイルス科ベシウイルス属
サーズコロナウイルス	SARS-CoV	コロナウイルス科
新型コロナウイルス	HCoV-EMC	コロナウイルス科
伝染性胃腸炎ウイルス	TGEV	コロナウイルス科コロナウイルス属
血球凝集性脳髄膜炎ウイルス	HEV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタ呼吸器コロナウイルス	PRCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタ流行性下痢症ウイルス	PEDV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ウシコロナウイルス	BCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
マウス肝炎ウイルス	MHV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ヒトコロナウイルス229E	HCV-229E	コロナウイルス科コロナウイルス属
ヒトコロナウイルスOC43	HCV-OC43	コロナウイルス科コロナウイルス属
ラットコロナウイルス	RCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
唾液腺涙腺炎ウイルス	SDAV	コロナウイルス科コロナウイルス属
トロウイルス		コロナウイルス科トロウイルス属
ブタサーコウイルス	PCV	サーコウイルス科サーコウイルス属
東部ウマ脳炎ウイルス	EEE	トガウイルス科アルファウイルス属
西部ウマ脳炎ウイルス	WEE	トガウイルス科アルファウイルス属
ベネズエラウマ脳炎ウイルス	VEE	トガウイルス科アルファウイルス属
チクングニアウイルス	CHIKV	トガウイルス科アルファウイルス属
風疹ウイルス	RUBV	トガウイルス科ルビウイルス属
ヒトパピローマウイルス	HPV	パピローマウイルス科パピローマウイルス属
ウシパピローマウイルス	BPV	パピローマウイルス科パピローマウイルス属
ニパウイルス	NiV	パラミクソウイルス科
ウシRSウイルス	BRSV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
ヒトRSウイルス	HRSV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
マウス肺炎ウイルス	PVM	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
パラインフルエンザウイルス3型	BPIV3	パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
センダイウイルス	SeV、HVJ	パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
ヒトメタニューモウイルス	HMPV	パラミクソウイルス科メタニューモウイルス属
偽牛痘ウイルス	PCPV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
ヘンドラウイルス	HeV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
麻疹（はしか）ウイルス	MeV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
ムンプス（流行性耳下腺炎）ウイルス	MuV	パラミクソウイルス科ルブラウイルス属
バルボウイルスB19型	B19	バルボウイルス科エリスロウイルス属
ウシバルボウイルス	BPV	バルボウイルス科バルボウイルス属
ブタバルボウイルス	PPV	バルボウイルス科バルボウイルス属
マウス微小ウイルス	MVM、MMV	バルボウイルス科バルボウイルス属
キルハムラットウイルス	KRV	バルボウイルス科バルボウイルス属
トーランウイルス		バルボウイルス科バルボウイルス属

ウイルス名	略称	分類
ヒトボカウイルス	HBov	バルボウイルス科ボカウイルス属
口蹄疫ウイルス	HMDV	ピコルナウイルス科アフトウイルス属
エンテロウイルス 1 型	PEV1	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
非ポリオエンテロウイルス	e.g., EV71	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ポリオウイルス	HPV	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ライノウイルス	HRV	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
脳心筋炎ウイルス	EMCV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
マウス脳脊髄炎ウイルス	TMEV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
アイチウイルス		ピコルナウイルス科コブウイルス属
A型肝炎ウイルス	HAV	ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属
エボラウイルス	EBOV	フィロウイルス科フィロウイルス属
マールブルグウイルス	MBGV	フィロウイルス科フィロウイルス属
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	CCHFV	ブニヤウイルス科ナイロウイルス属
ハンタウイルス		ブニヤウイルス科ハンタウイルス属
カシエ溪谷ウイルス	CVV	ブニヤウイルス科ブニヤウイルス属
リフトバレー熱ウイルス	RVFV	ブニヤウイルス科フレボウイルス属
重症熱性血小板減少症候群ウイルス	SFTSV	ブニヤウイルス科フレボウイルス属
C型肝炎ウイルス	HCV	フラビウイルス科C型肝炎様ウイルス属
マレーバレー脳炎ウイルス	MVEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
跳躍病ウイルス	LIV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウェッセルズブロンウイルス	WSLV	フラビウイルス科フラビウイルス属
日本脳炎ウイルス	JEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ロシア春夏脳炎ウイルス	RSSEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウエストナイルウイルス	WNV	フラビウイルス科フラビウイルス属
デングウイルス	DENV	フラビウイルス科フラビウイルス属
黄熱ウイルス	YFV	フラビウイルス科フラビウイルス属
中部ヨーロッパ脳炎ウイルス	CEE	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウシウイルス性下痢症ウイルス	BVDV、BDV	フラビウイルス科ベスチウイルス属
ブタコレラウイルス	HCV	フラビウイルス科ベスチウイルス属
ヒツジベスチウイルス	BDV	フラビウイルス科ベスチウイルス属
B型肝炎ウイルス	HBV	ヘパドナウイルス科オルトヘパドナウイルス属
E型肝炎ウイルス	HEV	ヘペウイルス科ヘペウイルス属
カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス	KSHV、HHV-8	ヘルペスウイルス科
ブタサイトメガロウイルス	SuHV-2	ヘルペスウイルス科
ウシヘルペスウイルス	BHV	ヘルペスウイルス科
ヒトヘルペスウイルス 7 型	HHV-7	ヘルペスウイルス科
マウス胸腺ウイルス	MTV	ヘルペスウイルス科
サイトメガロウイルス	CMV、HHV-5	ヘルペスウイルス科サイトメガロウイルス属
Bウイルス	CHV-1	ヘルペスウイルス科シンプレックスウイルス属
単純ヘルペスウイルス 1 型	HSV-1、HHV-1	ヘルペスウイルス科シンプレックスウイルス属
ヒトヘルペスウイルス 6 型	HHV-6A & 6B	ヘルペスウイルス科バラ疹ウイルス属
ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス	BoHV-1	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
仮性狂犬病ウイルス	PRV、SuHV-1	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
水痘帯状疱疹ウイルス	VZV、HHV-3	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
マウスサイトメガロウイルス	MCMV	ヘルペスウイルス科ミュロメガロウイルス属
EBウイルス	EBV、HHV-4	ヘルペスウイルス科リンホクリプトウイルス属
牛痘ウイルス	CPV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
ワクチニアウイルス	VACV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
天然痘ウイルス	VARV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
サル痘ウイルス	MPXV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
エクトロメリアウイルス	ECTV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
ブタポックスウイルス	SWPV	ポックスウイルス科スイポックスウイルス属
ウシ丘疹性口内炎ウイルス	BPSV	ポックスウイルス科バラポックスウイルス属
オルフウイルス	ORFV	ポックスウイルス科バラポックスウイルス属
サルポリオーマウイルス	e.g., SV40	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ウシポリオーマウイルス	BPvV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
JCウイルス	JCV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
BKウイルス	BKV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属



ウイルス名	略称	分類
Kウイルス	KV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ラットポリオーマウイルス		ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ボルナ病ウイルス	BDV	ボルナウイルス科
水疱性口内炎ウイルス	VSV	ラブドウイルス科ベシキュロウイルス属
狂犬病ウイルス	RABV	ラブドウイルス科リッサウイルス属
レオウイルス	REOV	レオウイルス科オルビウイルス属
ブルータンクウイルス	BTV	レオウイルス科オルビウイルス属
伝染性出血熱ウイルス	EHDV	レオウイルス科オルビウイルス属
ロタウイルス	RV	レオウイルス科ロタウイルス属
マウスロタウイルス	MRV	レオウイルス科ロタウイルス属
サルレトロウイルス	SRV	レトロウイルス科
内在性レトロウイルス	PERV	レトロウイルス科
異種指向性マウス白血病ウイルス	X-MLV	レトロウイルス科
異種指向性マウス白血病関連ウイルス	X-MRV	レトロウイルス科
ヒトT細胞白血病ウイルス1型	HTLV-1	レトロウイルス科BLV-HTLVレトロウイルス属
ヒトT細胞白血病ウイルス2型	HTLV-2	レトロウイルス科BLV-HTLVレトロウイルス属
サルリンパ球指向性ウイルス	STLV	レトロウイルス科BLV-HTLVレトロウイルス属
サル泡沫状ウイルス	SFV	レトロウイルス科スプーマウイルス属
トリ白血病ウイルス	ALV	レトロウイルス科トリC型レトロウイルス属
マウス白血病ウイルス	MLV	レトロウイルス科哺乳類C型レトロウイルス属
ヒト免疫不全ウイルス1型	HIV-1	レトロウイルス科レンチウイルス属
ヒト免疫不全ウイルス2型	HIV-2	レトロウイルス科レンチウイルス属
サル免疫不全ウイルス	SIV	レトロウイルス科レンチウイルス属

スク要因によっても左右される。そこで、患者及びドナー側に存在するリスク要因を探ることを目的として、ウイルス感染が報告された事例等における患者及びドナーの特徴をまとめた。

その結果、感染の有無や重篤性は、患者が免疫抑制状態にあるか否か（表2）、患者の妊娠可能性（表3）、ドナーの海外渡航歴（表4）、その他に影響されることがわかった。特に、多くの同種移植においては免疫抑制剤の併用が予想されることから、免疫抑制状態の有無はもっとも重要なリスク要因の一つと考えられた。そこで、予備危険源分析法（PHA法）によるウイルス安全性のリスク分析を試み、免疫抑制状態において感染リスクが

高いと思われるウイルスを予測した（平成24年度報告書に示す）。その結果、我が国の通知や海外のガイダンスに掲載されているウイルスについては、掲載されていないウイルスよりも感染リスクが高いという結果が得られ、我々が用いたリスク分析方法は概ね妥当と考えられた。また、リスク分析の結果、免疫抑制作用のある医薬品の種類によって、感染頻度の高いウイルスの種類が異なることが明らかになり、感染メカニズムの違いを考慮する必要性が示唆された。今後、表3及び表4に示したウイルスについても、感染リスク分析を実施する予定である。

表2 免疫抑制状態にある患者で感染報告のあるウイルスと関連疾患

ウイルス名	関連疾患
ヒトアデノウイルス	肺炎, 腸炎, 肝炎
パルボウイルスB19	伝染性紅斑・りんご病, 赤芽球癆
ヒトパピローマウイルス	子宮頸癌
E型肝炎ウイルス	E型肝炎
ヒトサイトメガロウイルス	間質性肺炎, 腸炎, 網膜炎
単純ヘルペスウイルス	口唇ヘルペス, ヘルペス脳炎
ヒトヘルペスウイルス6型	突発性発疹, 脳症
水痘帯状疱疹ウイルス	水痘, 帯状疱疹
EBウイルス	伝染性単核球症, リンパ腫, 胃癌
JCウイルス	出血性膀胱炎, 進行性多巣性白質脳症
BKウイルス	腎障害

表3 妊娠可能性のある女性が患者の場合で胎児等感染報告のあるウイルスと概要

ウイルス名	概要
風疹ウイルス	白内障・難聴・心臓と歯の奇形・小頭症
パルボウイルスB19	子宮内感染による流産・胎児水腫
B型肝炎ウイルス	母子感染の慢性肝炎への移行は約10%
E型肝炎ウイルス	妊婦への感染はしばしば重症となり、10-20%の高い死亡率
ヒトサイトメガロウイルス	聴力障害等
単純ヘルペスウイルス	産道感染、発熱・痙攣・脳炎等
水痘帯状疱疹ウイルス	低体重出生児・四肢の形成不全等

表4 ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスと渡航先

ウイルス名	渡航先
ラッサウイルス	ナイジェリア・リベリア・ギニア・シエラレオネ
フニンウイルス	アルゼンチン
サビアウイルス	ブラジル
ガナリトウイルス	ベネズエラ
マチュポウイルス	ボリビア
鳥インフルエンザウイルス	東南アジア・中東・ヨーロッパ・アフリカ
東部ウマ脳炎ウイルス	北米・中南米
西部ウマ脳炎ウイルス	北米・中南米
ベネズエラウマ脳炎ウイルス	北米・中南米
チクングニアウイルス	アフリカ・東南アジア・南アジア
ニパウイルス	マレーシア・バングラデシュ
ヘンドラウイルス	オーストラリア
麻疹（はしか）ウイルス	アフリカ・東アジア・南アジア・米国・カナダ・ヨーロッパ諸国・ニュージーランド
ポリオウイルス	アフガニスタン・ナイジェリア・パキスタン・チャド・コンゴ民主共和国・中国新疆ウイグル自治区
エボラウイルス	アフリカ中央部～西部
マルブルグウイルス	サハラ以南のアフリカ
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	中国西部・東南アジア・中央アジア・中東・東ヨーロッパ・アフリカ
リフトバレー熱ウイルス	アフリカ
ウエストナイルウイルス	アフリカ・欧州南部・中央アジア・西アジア・北米・中南米
デングウイルス	アジア・中南米・アフリカ、とくにインド・フィリピン・インドネシア
黄熱ウイルス	アフリカ・南米
サル痘ウイルス	コンゴ民主共和国・米国
狂犬病ウイルス	世界のほとんどの地域、特にアジア・アフリカ

#### 4) 製造方法及び品質管理側のリスク要因

細胞組織加工製品のウイルス安全性のリスク要因を製造方法及び品質管理の側から考察すると、次の7項目にまとめられる。i) ドナーの選択基準、適格性、ii) ドナー以外の生物由来原材料、iii) 細胞培養工程、iv) フィーダー細胞使用の有無、v) 培養以外の製造工程、vi) 細胞のバンク化、vii) 最終製品の品質管理、である。で

は、これらのリスク要因に対して、どのような対応が求められているのかを整理してみたい。

平成20年に発出された2指針と<sup>23,24)</sup>、昨年発出された5つの指針では<sup>1,5)</sup>、i) ドナーの選択基準、適格性に関して、先述したように数種類のヒト感染ウイルス(HBV, HCV, HIV, HTLV, B19等)についての制限が設けられている。iii) 及びv) に対する基本的な考え

方はGMPに示されている<sup>25)</sup>。また、vi) フィーダー細胞を使用する場合については、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針等3つの指針<sup>26-28)</sup>を参考にした品質評価が求められている。vi) 細胞のバンク化に関しては、ICH Q5A<sup>9)</sup>等を参考にする旨が記載されている<sup>1-5)</sup>。vii) 最終製品の品質管理に関しては、セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施されていない場合、あるいはバンク化されていないケースでウインドウピリオドが否定できない場合を想定し、HBV, HCV, HIV, HTLVを増殖させる可能性があるときには、最終製品等について増殖可能性のあるウイルスについての試験を実施することが要求されている<sup>1-5)</sup>。このように、細胞組織加工製品の製造・品質管理の多くのステップで、具体性には欠くものの、リスク対応策の基本的考え方は示されているといえる。しかし、ii) 原材料に関しては、生物由来原料基準<sup>29)</sup>が参考になるとはいえ、細胞組織加工製品に特有の課題も考慮すべきと考えられる。

細胞組織加工製品の製造工程には、細胞・組織の人為的な増殖、細胞の株化、細胞・組織の活性化、分化等を施す工程が含まれており、動物由来原材料である培養用ウシ胎児血清、タンパク質性成長因子、ブタ由来トリプシンなどに接触・暴露される可能性がある。従ってリスク要因として、原材料がウシ、ブタ、マウスなどの動物由来のウイルスにより汚染される可能性を十分考慮する必要がある。なぜなら、同様に生物由来原材料を用いるバイオ医薬品製造において、ウイルス汚染事例の多くは、ウイルスに汚染された動物由来原材料を使用したことによって引き起こされているからである。バイオ医薬品では、細胞培養技術の進歩に伴い、血清や増殖因子等の動物由来精製・分画成分を使わない方向で安全性が確保されつつあり、1990年代後半からは、動物由来原材料は、遺伝子組換えもしくは植物由来原材料へと置き換えられている。これに対して細胞組織加工製品に関しては、その技術が黎明期であることもあり、動物由来原材料を介してのウイルス汚染の可能性はもっとも注意を要する点の一つとなっている。しかもバイオ医薬品では、未精製バルクからの製造工程には、ウイルス不活化・除去工程が組み込まれ、精製工程のウイルスクリアランス評価も行われており、万が一未精製バルクがウイルスによって汚染されていても製品の汚染を防ぐように設計されている<sup>9)</sup>。これに対して細胞組織加工製品では一度ウイルス汚染が起きると、それを効率的に除くことが極めて困難である。実際、指針においても<sup>1-5)</sup>、「由来動物種に特異的なウイルスに関する適切な否定試験を行い、ウ

イルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること」が記されている。そこで、具体的にどのようなウイルスに関する否定試験が求められるかを、ウシ血清とブタ由来トリプシン、フィーダー細胞に使用されることの多いマウスのウイルスに着目して、表5にまとめた。

## 5. 今後の展開

初年度抽出した細胞組織加工製品のウイルス感染リスク要因と、公的に示されているリスク対応策、及び本研究で文献情報や症例報告等を参考に抽出した感染可能性

表5 生物由来原料に混入している可能性のあるウイルス

由来	ウイルス名
ウシ胎児血清	ウシアデノウイルス
	ウシRSウイルス
	ウシパルボウイルス
	ウシウイルス性下痢症ウイルス
	ウシポリオーマウイルス
	狂犬病ウイルス
	レオウイルス
ブタトリプシン	ブルータングウイルス
	伝染性出血熱ウイルス
	伝染性胃腸炎ウイルス
	血球凝集性脳髄膜炎ウイルス
フィーダー細胞	ブタサーコウイルス
	ブタパルボウイルス
	マウスアデノウイルス
	乳酸脱水素酵素ウイルス
	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス
	マウス肝炎ウイルス
	ラットコロナウイルス
	唾液腺涙腺炎ウイルス
	マウス肺炎ウイルス
	センダイウイルス
	マウス微小ウイルス
	キルハムラットウイルス
	トランウイルス
	マウス脳脊髄炎ウイルス
	ハンタウイルス
	マウス胸腺ウイルス
マウスサイトメガロウイルス	
エクトメリアウイルス	
Kウイルス	
ラットポリオーマウイルス	
マウスロタウイルス	

のあるウイルスリストの関係を表6にまとめた。現在、本稿で紹介した文献・症例調査と並行して、科学に基づくリスク分析を行うため、アカデミアを中心に、臨床検体を用いたウイルス感染データの収集、ウイルス汚染が起きた場合に想定されるウイルスの非宿主細胞への馴化の基礎的な解析、及びウイルス受容体のプロテオミクスの実施に向けた分析の最適化が行われている。また、網羅的ウイルス検出方法の開発が進行中であり、リスク評価に基づくリスク対応策の一つとして例示する予定である。今後、表1及び6に示したウイルス、感染リスク要因、公的ガイドライン、及びリスク対応策が整理されることにより、ウイルス、患者、ドナー、製造方法、及び品質管理の特性・特徴ごとにウイルス感染リスクマネジメントが具体的に示され、インフォームドコンセントの資料が提供できるものと期待される。

### 引用文献

- 1) 平成24年9月7日 薬食発0907第2号 厚生労働省 医薬食品局長通知 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
- 2) 平成24年9月7日 薬食発0907第3号 厚生労働省 医薬食品局長通知 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
- 3) 平成24年9月7日 薬食発0907第4号 厚生労働省 医薬食品局長通知 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
- 4) 平成24年9月7日 薬食発0907第5号 厚生労働省 医薬食品局長通知 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
- 5) 平成24年9月7日 薬食発0907第6号 厚生労働省 医薬食品局長通知 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
- 6) US FDA CBER, April 2008, Guidance for FDA reviewers and sponsors; Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs)
- 7) US FDA CBER, February 2010, Guidance for industry; Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications
- 8) 平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号 第十六改正日本薬局方
- 9) 平成12年2月22日 医薬審第329号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (ICH Q5A)
- 10) 日本医薬品等ウイルス安全性研究会編集：医薬品の品質管理とウイルス安全性，文光堂（2011）
- 11) 田代真人，牛島廣治編集：ウイルス感染症の検査・診断スタンダード，羊土社（2011）
- 12) US FDA CBER, August 2007, Guidance for industry; Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/PS)
- 13) 国立感染症研究所ホームページ（2013年4月25日にアクセス：<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>）
- 14) Garnick RL, *Dev Biol Stand.* 1996;88:49-56.
- 15) Burstyn DG, *Dev Biol Stand.* 1996;88:199-203.
- 16) Oehmig A, Buttner M, Weiland F, Werz W, Bergemann K, Pfaff E, *J Gen Virol.* 2003;84:2837-45.
- 17) Nims RW, *Dev Biol (Basel)*. 2006;123:153-64.
- 18) Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, Brennan DC, Storch GA, Sloots TP, Wang D, *PLoS Pathogens* 2007;3:595-604.

表6 ウイルス感染のリスク要因，関連ガイドライン及び対象ウイルス

リスク要因		関連ガイドライン等	関連表
患者	免疫抑制状態	2,4-6)	表2
	妊娠可能性	2,4-6)	表3
製造方法・品質管理	ドナーの選択基準，適格性	1-5,23-24)	表4
	ドナー以外の生物由来原材料	7,29)	表5
	細胞培養工程	25)	
	フィーダー細胞使用の有無	9,26-28)	表5
	培養以外の製造工程	25)	
	細胞のバンク化	1-5,9)	
	最終製品の品質管理	1-5)	

- 19) Harris RJC, Dougherty RM, Biggs PM, Payne LN, Goffe AP, Churchill AE, Mortimer R, *J Hyg Camb.* 1966;64:1-7.
- 20) Vannier P, Leforban R, Carnero R, Carioret R, *Ann, Rech Vet.* 1988;19:283-90.
- 21) Merten OW, *Cytotechnology* 2002;39:91-116.
- 22) Enserink M, *Science* 2013;339:1266-68.
- 23) 平成20年2月8日 薬食発第0208003号 ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- 24) 平成20年9月12日 薬食発第0912006号 ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- 25) 平成20年3月27日 薬食監麻発第0327025号 ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について
- 26) 平成16年7月2日 医政研発第0702001号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針
- 27) 平成12年7月14日 医薬審第873号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析
- 28) 平成14年7月9日 医政研発第0709001号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針
- 29) 平成15年5月20日 厚生労働省告示第210号 生物由来原料基準

## 細胞・組織加工製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

佐藤陽治<sup>#</sup>, 堤秀樹<sup>\*</sup>, 澤田留美, 鈴木孝昌, 安田智

### Regulatory science research to facilitate the development of cell/tissue-processed products

Yoji Sato<sup>#</sup>, Hideki Tsutsumi<sup>\*</sup>, Rumi Sawada, Takayoshi Suzuki, Satoshi Yasuda

Regenerative medicine is regarded as innovative therapy for severe diseases and damages caused by tissue loss and functional impairment. In Japan, regenerative medicine is one of the most important subjects issued by Council for Science and Technology Policy and also referred to in Medical Innovation of New Growth Strategy. Cell/tissue-processed products are living cells, which have been manipulated or processed for the purpose of regenerative medicine, and are extensively developing. Human somatic cells, somatic stem cells, embryonic stem cells, and induced pluripotent stem cells are cell sources used for regenerative medicine. Since we lack in experiences with cell/tissue-processed products, technical development of safety and quality assessment is urgently needed. National Institute of Health Sciences has carried out a mission of Regulatory Science and worked on safety assessment of pharmaceuticals and medical devices and their guideline development. The objective of our study is to develop safety and quality assessment methods for cell/tissue-processed products derived from stem cells, based on recent progresses in life science. We are currently developing methods to evaluate products as follows; a) useful and quantitative tumorigenicity tests to detect contamination of undifferentiated and/or abnormal cells in products, b) quality assessment by gene expression analysis and detection of genetic stability in a manufacturing process, and c) analysis of quality attributes associated with propensity of undifferentiated cells to set acceptable criteria of cell banks. We will be able to provide indicators to control the quality, efficacy and safety of stem cell-processed products and support efficient and economical promotion of the products. Especially, this study would help translate stem cell science into therapeutic products to patients with severe and life-threatening diseases, consequently contributing to administrative policy of Ministry of Health, Labor and Welfare.

Keywords: cell/tissue-processed products, induced pluripotent stem (iPS) cells, regenerative medicine

#### 研究目的

再生医療は、身体の一部の機能不全や欠損による重篤な疾患や障害を治療できる革新的な方法として注目されており、総合科学技術会議の提言や「新成長戦略」のメディカルイノベーションなどにおいても最重要課題とさ

れている。平成25年1月11日閣議決定の『日本経済再生に向けた緊急経済対策』でも、iPS細胞等を用いた再生医療等に係る研究開発・実用化を支援する環境整備に取り組むことが明記されている。平成25年2月には再生医療等の新規医療産業の国際競争力を高める司令塔機能として、内閣官房に『健康・医療戦略室』が設置された。また、平成25年4月26日成立の『再生医療推進法』には、再生医療の迅速かつ安全な研究開発及び提供並びに普及の促進に関する施策を総合的に策定及び実施する責務を国が有することが示されている。

再生医療（や細胞治療）に使用することを目的に生きた細胞を加工して製造される製品は細胞・組織加工製品と呼ばれ、国内外で活発に研究・開発が行われている。

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

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

<sup>\*</sup> Testing Services Department, Central Institute for Experimental Animals

細胞ソースとしてはヒト体細胞に加え、近年ではヒト体性幹細胞、胚性幹細胞（ES細胞）などの幹細胞が対象とされてきている。また最近、生命倫理的な問題や免疫学的な拒絶をクリアできると考えられる人工多能性幹細胞（iPS細胞）が登場し、再生医療が社会的に大きな期待を集めている。しかしながら細胞・組織加工製品は、臨床使用経験が少ないために知見の蓄積も乏しく、国内指針やICH、WHOなどの生物製剤製造国際ガイドライン等にある従来の品質・安全性評価法が役立つケースが頻出しており、新たに適切な評価技術を樹立することが火急の課題となっている。本研究では、新たなガイドライン作成に資する細胞・組織加工製品、特に幹細胞加工製品の品質・安全性評価法の開発を行うことを最終目的とする。具体的には、幹細胞の加工過程における未分化細胞／異常細胞の混入は、幹細胞加工製品においてがん化を引き起こすとして最も懸念される。最終製品に含まれるこれらの細胞の高感度かつ定量的な測定方法は開発が遅れている。そこで、本研究では汎用性・定量性のある幹細胞加工製品の造腫瘍性試験法の開発を目指した実験研究を展開する。また細胞の培養・加工過程での細胞の形質安定性も考慮に入れる必要があることから、培養工程での遺伝子発現の動態解析による品質評価法および遺伝子安定性評価法の開発に関する研究を行う。さらに安全性上の懸念として、ヒト多能性幹細胞株間での各種目的細胞への分化のし易さ（分化プロペンシティ）のバラツキがある。原材料の細胞の分化プロペンシティの情報は細胞株の選択に必要不可欠であり、その評価系は最終製品を見据えた細胞バンクの構築に必要である。未分化細胞において分化プロペンシティの評価系を含んだ細胞特性解析法を確立することにより、幹細胞由来加工製品の品質の一定性・有効性・安全性のさらなる確保に繋がることが期待される。

### 行政への貢献

本研究の成果により幹細胞加工製品の有効性・安全性に関する品質評価に必要な指標・試験法が示され、製品の迅速かつ経済的な開発を推進することが可能になることにより、特に治療困難な重篤な疾患に対して期待の大きい再生医療・細胞治療が実用化され普及することに貢献できる。国民に安全かつ有用性の高い再生医療・細胞治療をいち早く提供するという厚生労働行政の施策に大きく寄与するものと考えられる。具体的には、以下のことが挙げられる。1) 幹細胞加工製品の合理的な製法、工程管理に必要な要件、品質評価方法の確立に貢献できる。2) 均一性・再現性を確保するための原材料（幹細胞株／バンク）のあり方において、より合理的な規格の設定が可能となり、適切な開発が推進される。3) 生命

科学の進歩に見合ったガイドラインや基準の策定及び改訂に役に立つ。4) 幹細胞加工製品の科学的規制に関する国際調和に貢献できる。5) 幹細胞加工製品の先進性、有用性に関する理解が深められる。

### 研究の進捗状況

平成24年度の研究としては、1. 「汎用性・定量性のある幹細胞加工製品の造腫瘍性試験法の開発を目指した実験研究」として、新規免疫不全動物NOGヘアレスマウスを用いた造腫瘍性試験法の開発にむけた動物コロニーの拡大、および試験方法の条件検討を行った。2. 「培養工程での遺伝子発現の動態解析に基づく品質・安全性評価指標の開発に関する研究」として、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品質評価技術の開発を行い、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞のがん化と相関すると予想される遺伝子に関する機能解析を行った。3. 「製造工程における遺伝子安定性評価法の開発に関する研究」として次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析の性能評価を行った。また、4. 「幹細胞（未分化細胞）における分化プロペンシティの評価系の開発に関する研究」として、ヒト多能性幹細胞の分化プロペンシティを予測するための指標の同定の基盤となるデータの収集を行った。

#### 1. 新規免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験法の開発

我々は、重度免疫不全動物であるNOGマウスとヌードマウスにおけるHeLa細胞単独、あるいはマトリゲルとの混合物のTPD<sub>50</sub>（投与した動物の半数で腫瘍を形成するために必要な細胞数）を検討し、マトリゲルに検体細胞を懸濁してNOGマウスに投与することにより、ヌードマウスを用いた従来の国際ガイドラインにある方法より数千倍高感度で腫瘍細胞を検出することが可能であることを示すデータを得ている。実験動物中央研究所では、このNOGマウスをヘアレス化した系統を樹立しており、NOGマウスと同様の条件において造腫瘍性細胞の検出能力の検討を行った（その際の動物は、体外受精させた胚を仮親に移植して大量生産する手法を用いて作出した80匹以上の同一週齢雄動物を用いた）。雄NOGヘアレスマウスにおけるHeLa細胞のTPD<sub>50</sub>は、ヌードマウスの1/11 ( $3.7 \times 10^4 / 4.2 \times 10^5$ )、マトリゲルを混合した場合は1/2000 ( $2.1 \times 10^2 / 4.2 \times 10^5$ )であり、NOGマウスにおけるそれらよりも高値であった。これは、導入したヘアレス遺伝子がBalb/cマウス由来であり、免疫不全度が僅かながら低下したことによると推測された。NOGヘアレスマウスはNOGマウスと比較し、目視・触診による腫瘍形成の検出が容易であり、造腫瘍性試験の効率化が期待される。

2. 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品質評価技術の開発

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) の*in vitro*培養時の遺伝子発現変化を網羅的に解析し, Ewing肉腫4種類 (Hs822.T, Hs863.T, RD-ES, SK-ES-1) を陽性対照として比較検討することにより, 細胞のがん化の指標となり得る候補遺伝子として, これまでにCyclin D2, IGF2BP1など9遺伝子を見出している. そこで平成24年度は, hMSCへのCyclin D2, IGF 2 BP 1の過剰発現によるhMSCの増殖能, 老化及び染色体数等への影響について検討し, さらにhMSCの遺伝子発現パターンの変化について網羅的に解析した. その結果, Cyclin D2の強制発現によってhMSCの増殖が亢進され, 遺伝子発現の網羅的解析により細胞増殖などに関わる遺伝子発現の有意な変化が認められた. Cyclin D2はhMSCでは細胞増殖に正に関与し, さらに細胞老化を遅らせることによって増殖の亢進に寄与した可能性も示された. 遺伝子発現の網羅的解析でhMSCと発現パターンが似ていたHs822.T及びHs863.Tはほぼ正常な染色体数だったのに対し, RD-ES及びSK-ES-1はどちらも染色体数が大きく変化し, hMSCの遺伝子発現パターンとの類似性と同様の傾向が見られた.

3. 次世代シーケンサーを用いた細胞の遺伝的安定性評価指標の開発

細胞の遺伝的安定性評価を目的としたホールゲノムシ

ークエンスおよびエクソンシーケンスから得られるデータの品質評価および遺伝子変異検出の効率に関して, モデル細胞を用いた実データから検討を行った. その結果, 点突然変異および小さな増幅, 欠失変異に対する検出率および正確性の高さが確認できた. 一方, 大きな欠失, 増幅ならびに転座などの複雑なリアレンジメントに関しては, 通常の解析では検出が難しいことがわかり, これらに特化したデータ解析手法の検討が必要であることがわかった.

4. 分化プロペンシティを指標とした細胞特性解析法の開発

無フィーダー培養した未分化状態のヒトiPS細胞9株において網羅的なmRNA発現情報をジーンチップにより取得した. さらに細胞特性評価に用いる候補遺伝子の今後の絞り込みのため, iPS細胞株間で統計学的に有意に発現量の異なる遺伝子群を抽出した. ジーンチップデータを取得したヒトiPS細胞株から低吸着ディッシュ上で胚葉体を形成させRNAの抽出の後に, 三胚葉マーカー遺伝子発現を定量的RT-PCRで測定し, 各々の細胞株の分化プロペンシティを主成分分析により数値化した. その結果, 第1主成分得点は中胚葉分化の正の指標および初期外胚葉分化の負の指標となることが示された.

研究の将来展望

これらの成果を更に展開することにより細胞・組織加

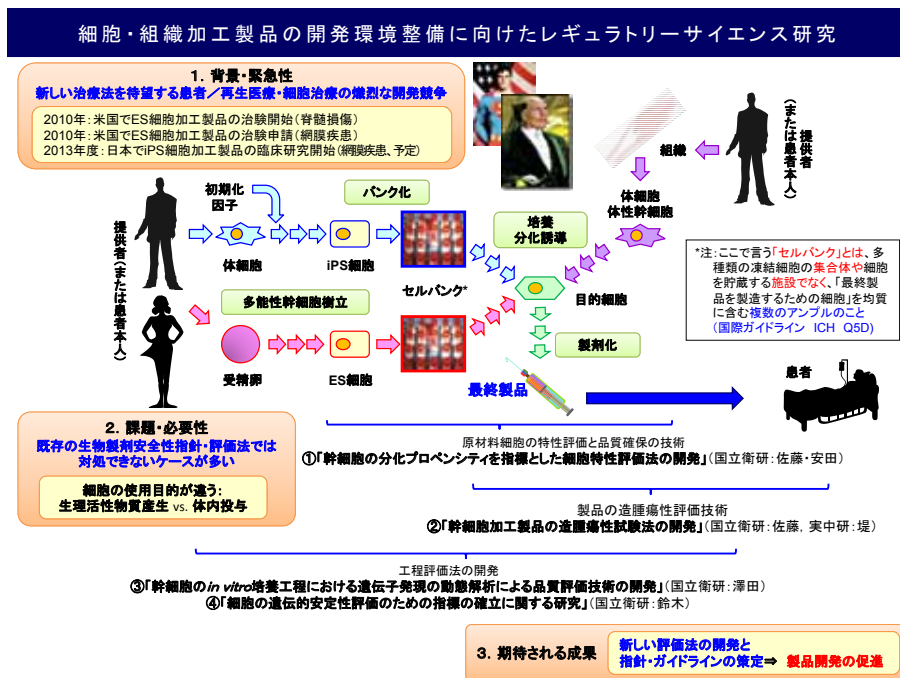


図 研究の背景・緊急性, 課題・必要性および期待される成果



工製品の有効性・安全性に関する品質評価に必要な指標・評価法が示され、迅速で適切な製品開発・審査および再生医療の実用化推進に貢献できると考えられる。

謝辞：本研究の成果は、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）「細胞・組織加工製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」（H24-医薬-指定-027）によるものである。

## タンパク質・内在性代謝物バイオマーカーを利用した医薬品開発の活性化に向けて

斎藤嘉朗<sup>#</sup>, 前川京子, 齊藤公亮, 佐藤陽治, 鈴木孝昌

### Toward acceleration of drug development with proteomic and metabolomic biomarkers

Yoshiro Saito<sup>#</sup>, Keiko Maekawa, Kosuke Saito, Yoji Sato, Takayoshi Suzuki

Biomarkers, reflecting disease states or predicting/assessing drug efficacy or adverse reactions, are expected to play pivotal roles in effective drug development and promoting proper usage of drugs. To accelerate biomarker identification and usage, administrative guidance can direct to design appropriate exploration, validation and utilization studies and show examination procedures. However, very limited number of guidance or its draft were released from Japanese, US and European regulatory authorities so far. From 2012, we have been conducting proteomic and metabolomic studies using blood and urine samples from human and rat, in order to establish draft guidance for sampling/storage of these biofluid and for extrapolation of biomarker candidates from animals in the non-clinical to humans in the clinical studies. The results are still partial and the rest of the analysis is ongoing. However, we developed sensitive proteomic system for urine and found large inter-sex differences in the proteomic profiles of rat. In addition, matrix-, sex- and generation-differences were also observed in the metabolite levels in human blood, some of which showed over 2-fold differences. We continue this regulatory science studies for contribution to accelerated novel biomarker findings and its usage by generation of the draft guidance.

Keywords: Biomarker, Biofluid, Drug development, Metabolomics, Proteomics

#### はじめに

バイオマーカーは、「客観的に測定され、評価される特性値であり、正常な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療の処置に対する薬理学的反応の指標」と米国のバイオマーカー定義ワーキンググループにて定義されている<sup>1)</sup>。臨床的な最終評価指標を、早期に、簡便に、かつ頑健に反映するサロゲート（代替え）マーカーとしての利用が医薬品開発において始まっている。疾患の状態や医薬品の有効性確保および安全性向上のための指標となり、医薬品開発が効率化されるため、バイオマーカーを利用した世界の臨床試験年間登録数は急増している<sup>2)</sup>。さらに医薬品の市販後においても、各患者における有効性を最大限に確保し、副作用を最小限に抑え

るために、その利用が期待されている。重篤な副作用は死亡や重い後遺症につながることもあり、バイオマーカーの診断費用を含めても医療経済学的に有用との研究結果もある<sup>3)</sup>。

バイオマーカー自体は、新しい概念ではなく、例えば肝障害におけるアラニンアミノトランフェラーゼ (ALT) や腎障害におけるクレアチニンなど、古くから用いられているものも多い。しかし臓器障害がある程度重篤になってからしか上昇が見られない、または臓器特異性が低いなど、問題が多いマーカーも使われており、臨床現場では問題となっている。そのため、より早期に軽症の段階で検出しようとする新規バイオマーカーの探索が活発に行われている。

バイオマーカーとしては、遺伝子多型やmRNAレベル等のゲノムバイオマーカーに関する検討が多くなされており、近年ではマイクロRNAも注目されている。しかし、遺伝子多型に関しては、ヒトに固有であり、一部の代謝酵素等を除いて非臨床試験段階で検討することは難しく、臨床試験段階で初めて十分なデータが得られる

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Yoshiro Saito; Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-9528; Fax: +81-3-3700-9788; E-mail: yoshiro@nihs.go.jp

ため、医薬品開発の初期から利用することは難しい。一方で、血液や尿などの体液に含まれるタンパク質<sup>4)</sup>や内在性代謝物<sup>5)</sup>は、種差が報告されている分子が一部存在するものの、非臨床で用いられる動物から、臨床におけるヒトへの外挿は、多くの場合、理論的に可能と考えられる。

## 1. バイオマーカーとしての要件

医薬品開発において有用なバイオマーカーは、

- 1) 種差なく共通して変化し、非臨床から臨床への外挿が可能、
- 2) 疾病や医薬品の有効性および安全性と、その早期段階から感度・特異度高く相関、
- 3) 食事や運動等の環境要因を含め、目的とする要因以外による影響を受けにくい、

ものと考えられる。さらにバイオマーカーを適切に評価するためには、正確度および精度高く測定することが必要であり、これには

- 4) 生体試料を測定する機器や方法（バイオアナリシス）の要件
- 5) 測定する試料の品質に関する要件

も重要となる。しかしバイオマーカーの利用はまだ緒に就いたばかりであり、各製薬会社はその利用方法を模索している状態である。

## 2. 行政的な動向

各国の規制当局である日本の厚生労働省/医薬品医療機器総合機構、米国・食品医薬品庁（FDA）、欧州・医薬品庁（EMA）もバイオマーカーについては注目しており、その積極的な利用を促進するため、いくつかのガイダンス等が公開されている。しかし、そのほとんどはゲノムバイオマーカーを対象にしており、タンパク質や内在性代謝物は対象外となっているものが多い。また、手続きに関する記載が多く、評価要件など技術的なものは少ない。

ゲノムバイオマーカーに関しては、その定義を「正常な生物学的過程、発病過程、及び／または治療の介入等への反応を示す指標となる、DNAもしくはRNAの測定可能な特性」としたゲノム薬理学における用語集について（ICH E15）<sup>6)</sup>を始め、ゲノムデータの申請方法（FDA）<sup>7)</sup>、バイオマーカーと診断法の同時開発（EMA）<sup>8)</sup>、臨床試験の研究デザインやデータ解析方法（EMA, FDA）<sup>9, 10)</sup>、薬物動態解析におけるゲノムバイオマーカー利用のスキーム（EMA）<sup>11)</sup>、医薬品の製造販売後監視におけるゲノムバイオマーカー利用の課題（EMA）<sup>12)</sup>、試料採取や保管・測定法・データ処理（EMA, FDA）<sup>13, 14)</sup>、に関するガイダンス（または案、コンセプトペーパーやリフレク

ションペーパーを含む）が公開されている。

一方、タンパク質や内在性代謝物に関するガイダンスは、ほとんど無い。適格性確認のための資料における用法の記載要領、構成及び様式を定めた「医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー（ICH E16）」<sup>15)</sup>はゲノム以外のバイオマーカーを明示的には適用範囲としていないが、この文書に記載される原則は、タンパク質等の他のバイオマーカーについても適用可能としている。これ以外には、組織学的知見を陽性対照としたFDAの概要的ガイダンス案<sup>16)</sup>しかなく、実データを反映した明確な評価要件がないため、その探索・検証・利用は個別に模索している状態である。

このようにバイオマーカーの有用性を担保するための評価要件が確立していない状況では、不適切な試料の利用や不的確なバイオマーカーの利用により、かえって医薬品開発の遅延や混乱を招く可能性がある。今後は、ゲノム同様、タンパク質や内在性代謝物に関する、測定試料の品質要件を始めとする多くのガイダンスを策定する必要がある。しかし、その策定の基礎となるデータは非常に乏しいのが現状である。

## 3. 体液中のタンパク質および内在性代謝物をバイオマーカーとする場合の、ガイダンス案策定に向けて

### 3-1. 研究班の目的、構成と期待される成果

平成24年度より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）「血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究（研究代表者：斎藤嘉朗，研究分担者：熊谷雄治（北里大学），鈴木孝昌，前川京子）」が開始された。本研究は、血液・尿中のタンパク質および内在性代謝物バイオマーカーの医薬品開発における利用を促進するための評価要件案作成の一環として、特に問題となる測定用試料の採取条件、および非臨床動物で見出されたバイオマーカーのヒトへの外挿性に関する評価要件案の作成を最終目標として、1) バイオマーカーの開発動向調査、2) 測定用血液・尿の採取等に関する要件の明確化、3) 動物モデルおよびヒト試料を用いた外挿性に関する実践的検討と、注意すべき評価要件の明確化、等を行うものである（図）。本研究の遂行により、血液・尿中のタンパク質および内在性代謝物バイオマーカーの測定用試料採取、および非臨床試験から臨床試験への外挿に関する評価要件案が作成され、ガイダンス等として発出されると、本邦におけるバイオマーカーの開発および利用推進につながり、医薬品開発を効率化して新薬創出の増加に結びつくと期待される。またこれら試料採取に関する要件案および非臨床から臨床への外挿に関する評価要件案は、世界的にも例がなく、国際的にも

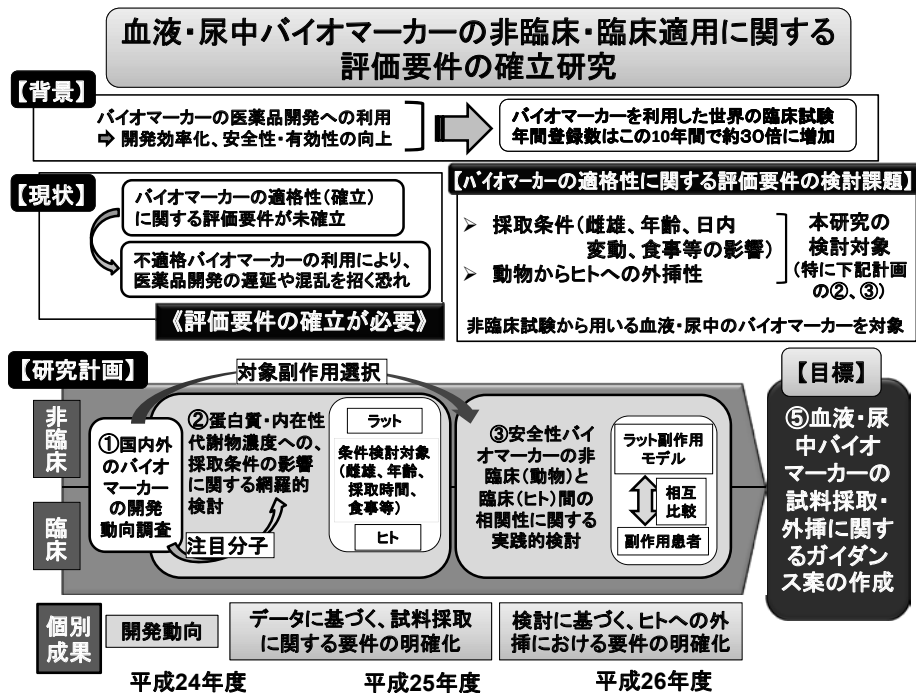


図 研究の背景、目的と計画

貢献できる研究である。

### 3-2. 研究の進捗状況

現在、三年計画の一年目が終了した段階であるが、下記の成果を挙げている。

#### 3-2-1. バイオマーカーの開発動向調査

開発動向としては、腎障害マーカーとして尿中Kim-1等の新規バイオマーカーが有用であることが報告されている<sup>17)</sup>。さらにタンパク質マーカーとしては、抗がん剤ゲムシタビンによる重篤な血液毒性(好中球減少および血小板減少)の発症と血中のハプトグロビンのレベルが有意に相関すること<sup>18)</sup>、血清中のアポリポ蛋白タンパク質Eのレベルが89%の正確性で薬物性肝障害患者と健常人を区別すること<sup>19)</sup>等が報告されている。代謝物マーカーとしては、薬物性肝障害に関して、血中ALT+γ-グルタミルシトルリンのレベルがマーカーとなりうること<sup>20)</sup>、急性腎障害患者の血清を対象とした研究でアシカルニチンや数種のアミノ酸レベルの増加、リゾホスファチジルコリンの減少<sup>21)</sup>が報告されている。

#### 3-2-2. プロテオミクス解析による尿中タンパク質に関する検討

ショットガンプロテオミクス法では、トリプシン消化後にタンパク質およびペプチド混合試料を、液体クロマトグラフ-質量分析計(LC-MS)で分析するが、尿中に

は高発現量のタンパク質があり、そのため微量のタンパク質は検出できない<sup>22)</sup>。そこで、雄ラット尿を用いて、有機溶媒による簡便な高発現タンパク質の除去に関する前処理条件の検討を行った。収率は低くなるものの高発現のタンパク質を効率的に除去し、低濃度のタンパク質を中心に一回の分析で700種以上を同定しうる系を構築した。これを用いて、ラット尿中のプロテオーム解析を行った。雌雄間の比較では、予想されたように差が認められ、特に雌雄のいずれかのみで発現が認められるタンパク質が、同定タンパク質数の約1/3程度を占めた。食事影響については、比較的小さいものであった。従って、非臨床試験に用いるラットの尿を対象としたタンパク質バイオマーカーの探索と候補の選択に当たっては、性差を十分考慮に入れる必要があると示唆された。一方、食事影響については、重要でないと考えられた。

さらに平成25年度の解析としては、高齢群の一部の個体において、ばらつきの原因となる高発現量のタンパク質の存在が明らかとなり、注意が必要であることが示唆されている。

#### 3-3. メタボロミクス解析による血中内在性代謝物に関する検討

内在性代謝物は親水性の高いもの(糖リン酸や核酸等)から低いもの(リン脂質やトリアシルグリセロール等)まで、その分子論的な性質は多様である。このため、現在の技術では一つの方法で全ての種類の内在性代謝物を

測定することは不可能であり、複数の方法を組み合わせる必要がある。本研究では、大きく親水性代謝物と疎水性代謝物に分類し、前者はLC/MSとガスクロマトグラフ質量分析計にて、後者はLC/MSにて、カラム等の条件を変えて測定を行った。

まず絶食後のヒト血液試料に関し、内在性代謝物濃度への採取・背景条件（性別、年齢、血漿・血清）および保管条件（凍結融解）の影響を、網羅的に明らかにした。測定可能であった代謝物数は、約550種である。血漿と血清間の比較では、親水性および疎水性代謝物共に、血液凝固に関係する代謝物群などの一部分子種で、そのレベルが血漿・血清間で大きく異なることが明らかになった。2倍以上のレベル差を示した代謝物数は、若年男性、老年男性、若年女性、老年女性のいずれの群でも30種程度で、親水性代謝物が多かった。

男女差に関しては、有意なレベル差のある代謝物が、老年よりも若年で多く認められた。若年ではアミノ酸類が男性において、脂肪酸類が女性において有意に高いレベルを示した。また年齢にかかわらず、女性でスフィンゴミエリンレベルが有意に高い傾向を示した。男女間で2倍以上の差があった代謝物は、若年血漿、老年血漿、若年血清、老年血清で、それぞれ数種であった。

年齢（30歳程度と60歳程度）に関しては、レベルに有意な差のある代謝物は、男性よりも女性で多く認められた。女性では、黄体ホルモン代謝物等が若年において、胆汁酸代謝物やトリアシルグリセロール等が老年において有意に高いレベルを示した。若年・老年間で2倍以上の差があった代謝物は、男性血漿、男性血清、女性血漿、女性血清で、それぞれ10種程度であった。

さらに若年男性の血漿と血清に関し、凍結融解回数（2回と10回）による相違について検討を行った。凍結融解を繰り返した場合、親水性代謝物では、血清と比べ血漿で大きなレベルの変化が認められる分子種が多かった。一方、疎水性代謝物では、血漿・血清ともに、ほぼすべてのリン脂質分子種等で、20-30%程度のレベル減少が認められた。

以上の結果、健常人というバックグラウンドレベルで、各条件につき2倍以上の差が認められた代謝物は、バイオマーカーの探索・診断の際に十分注意すべきであると考えられた。また、臨床におけるバイオマーカー診断に際しては、検体を選択することは不可能であり、検体間において普遍的なバイオマーカーが求められる。したがって、内在性代謝物をバイオマーカーとして測定する際には、1) 血液試料として、血漿・血清のいずれでも利用可能だが、親水性代謝物の場合は凍結融解の影響を考慮すると血清が望ましく、疎水性代謝物の場合は、血液凝固過程の影響を受けにくい血漿が望ましいこと、

2) 検出率が高く、試料背景間および各試料背景内における差異の小さい代謝物をバイオマーカーとして選択すること、3) 以上を満たせない場合には、これら背景の差異に対して、病気や薬剤反応性などによる差異が相対的に大きい代謝物（程度については、今後、検討予定）を選択すべきであること、が示唆された。

#### 4. 研究の将来展望

今後は、健常ラットと健常人におけるタンパク質および内在性代謝物レベルの相違（外挿性）について検討を行う予定である。さらに、特定の副作用に関し、ラットのモデル系と副作用患者の試料を比較して、副作用マーカーの外挿性を検討する。

これらの知見を基に、バイオマーカーの測定用試料採取、および非臨床試験から臨床試験へのバイオマーカーの外挿に関する血液・尿中バイオマーカーの評価要件案を作成する予定である。

#### 5. おわりに

総合科学技術会議は平成25年4月17日の会議で、「個別化医療の世界的研究開発競争における日本の出遅れ、および創薬力の低下」を指摘している。本邦におけるバイオマーカー探索・同定とその医薬品開発への応用の早期実現は、まさに待ったなしの状況である。本研究の遂行によるガイダンス案の作成は、バイオマーカー評価の一部ではあるが、国としての基準を示すものとなり、本邦におけるバイオマーカー開発とその利用を通じた医薬品開発の活性化につながると期待される。今後とも医薬品の品質、有効性および安全性を確保するための研究機関として、医薬品の開発と適正使用の推進に向けた適切な規制のための研究という社会的な役割を十分に果たしていきたい。

謝辞：本研究の成果は、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）「血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究」（H24-医薬-指定-028）によるものである。

#### 引用文献

- 1) Biomarkers Definitions Working Group.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89-95 (2001).
- 2) Phillips, K.A., Van Bebbber, S. and Issa, A.M.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 463-9 (2006).
- 3) Dong, D., Sung, C., Finkelstein, E.A.: *Neurology.* 79, 1259-67 (2012).
- 4) Feng, Z., Prentice, R. and Srivastava, S.: *Pharma-*

- cogenomics*. 5, 709-19 (2004).
- 5) Kell, D.B.: *Expert Rev. Mol. Diagn.* 7, 329-33 (2007).
  - 6) ゲノム薬理学における用語集. 薬食審査発第0109013号, 薬食安発第0109002号, 平成20年1月9日
  - 7) Pharmacogenomic Data Submission. FDA, March 2005.
  - 8) Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and Assays in the context of drug development (Draft). EMA/CHMP/641298/2008, 24 June 2010.
  - 9) Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (Draft). EMA/446337/2011, 9 June 2011.
  - 10) Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. FDA, January 2013.
  - 11) Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. EMA/CHMP/37646/2009, 12 December 2011.
  - 12) Concept paper on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products. EMA/CHMP/917570/2011, 15 December 2011.
  - 13) Reflection paper on pharmacogenomic samples, testing and data handling. EMEA/CHMP/PGx-WP/201914/2006, 15 November 2007.
  - 14) Pharmacogenomic Data Submission-Companion Guidance (Draft). FDA, August 2007.
  - 15) 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発における バイオマーカー: 適格性確認のための資料における用法の記載 要領, 資料の構成及び様式. 薬食審査発0120第1号, 薬食安発0120第1号, 平成23年1月20日.
  - 16) Use of histology in biomarker qualification studies (Draft). FDA, December 2011.
  - 17) Fuchs, T.C. and Hewitt, P.: *AAPS J.* 13, 615-31 (2011).
  - 18) Matsubara, J., Ono, M., Negishi, A., Ueno, H., Okusaka, T., Furuse, J., Furuta, K., Sugiyama, E., Saito, Y., Kaniwa, N., Sawada, J., Honda, K., Sakuma, T., Chiba, T., Saijo, N., Hirohashi, S. and Yamada, T.: *J. Clin. Oncol.* 27, 2261-8 (2009).
  - 19) Bell, L.N., Vuppalanchi, R., Watkins, P.B., Bonkovsky, H.L., Serrano, J., Fontana, R.J., Wang, M., Rochon, J., Chalasani, N.; US Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Research Group.: *Aliment Pharmacol. Ther.* 35, 600-12 (2012).
  - 20) Soga, T., Sugimoto, M., Honma, M., Mori, M., Igarashi, K., Kashikura, K., Ikeda, S., Hirayama, A., Yamamoto, T., Yoshida, H., Otsuka, M., Tsuji, S., Yatomi, Y., Sakuragawa, T., Watanabe, H., Nihei, K., Saito, T., Kawata, S., Suzuki, H., Tomita, M. and Suematsu, M.: *J Hepatol.* 55, 896-905 (2011).
  - 21) Sun, J., Shannon, M., Ando, Y., Schnackenberg, L.K., Khan, N.A., Portilla, D., Beger, R.D.: *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 893-4, 107-113 (2012).
  - 22) Decramer, S., Gonzalez de Peredo, A., Breuil, B., Mischak, H., Monsarrat, B., Bascands, J.L. and Schanstra, J.P.: *Mol. Cell. Proteomics.* 7, 1850-62 (2008).

## ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化

関野祐子<sup>#</sup>, 佐藤薫, 諫田泰成, 石田誠一

### Developing and standardizing experimental protocols using human iPS-derived cells to predict adverse drug reactions in pre-clinical safety studies

Yuko Sekino<sup>#</sup>, Kaoru Sato, Yasunari Kanda, Seiichi Ishida

In this study, we have standardized experimental protocols to evaluate the possibility of using cells differentiated from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) in the pre-clinical studies for the drug approval processes. Cells differentiated from hiPSC, especially cardiomyocytes, neurons and hepatocytes, are expected to be used as new pharmacological and toxicological assay tools. Current pre-clinical test methods have limitations for predicting clinical adverse drug reactions. This is because of the so-called ‘problem of species difference’. Drug-induced arrhythmia, cognitive impairment and hepatotoxicity which can’t be predicted in pre-clinical studies are major causes of the high rate attrition of new-drug candidates in clinical studies and of withdrawal of products from the market. The development of new pre-clinical test methods using cells differentiated from hiPSCs would resolve these problems, in addition to solving the issue of “the replacement, refinement and reduction (3Rs)” of animal experiments. From 2010 to 2011, we surveyed companies belonging to the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) and academic researchers about the usage of differentiated cells in their laboratories. We found that studies were performed using differentiated cells from different cell lines of hiPSC with laboratory-specific differentiation methods. The cells were cultured in various conditions and their activities were measured using different methods. This resulted in a variety of pharmacological responses of the cells. It is therefore impossible to compare reproducibility and ensure reliability of experiments using these cells. To utilize the cells in the drug approval processes, we need robust, standardized test methods to accurately reproduce these methods in all laboratories. We will then be able to compare and analyze the obtained results. Based on the survey, the Ministry of Health, Labor and Welfare funded our study. In our study, we standardize pharmacological methods among several laboratories, including our laboratory, to develop robust tests, using the same lot of cells, the same culture conditions, reference compounds, experimental protocols, and analysis methodology. In conclusion, to standardize robust test methods, we need a consistent supply of high-quality differentiated cells. Further, indexes to quantify the quality of the differentiated cells will be needed for their effective usage in the pre-clinical safety studies.

Keywords: human iPS cells, pre-clinical study, safety pharmacology, standardization

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Yuko Sekino; Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel/Fax: +81-3-3700-9692; E-mail: yukos@nihs.go.jp

#### 1. はじめに

本研究は、厚生労働科学研究費の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業の支援により、平成24年度から実施されている。本研究の目的は、ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) 由来の分化細胞 (心筋細胞, 神経細胞, 肝実質細胞) を用いた新規の薬理/毒性試験法の開発するだけでなく、複数の研究室間で試験法の標

準化を行い、結果の再現が保証される頑健な試験法を開発することである。さらに標準化された試験法を医薬品の承認申請に係る安全性薬理試験法の一つとして選択することについて、その科学的妥当性を検証する。

hiPSCから誘導された分化細胞を新薬開発の非臨床試験段階で用いることには、動物実験との種差の問題を克服したヒト特異的有害反応評価系の構築が期待されている。動物実験では予測できない有害反応には、致死的な薬剤性不整脈、認知・情動・記憶などの高次脳機能障害、薬物性肝障害などがある。これらにより、臨床試験段階での開発中止、さらに市場からの撤退などを余儀なくされており、その経済的損失は計り知れない。非臨床試験においてこれらの有害反応が予測できない原因は、実験動物とヒトとの種差にあると言われている。そこで、hiPSC由来分化細胞を非臨床試験への利用に関しては、種差の問題の克服が期待されているばかりでなく、動物実験の“the replacement, refinement and reduction (3Rs)”にも大きく貢献する。もしも実際にヒトの有害反応が予測できることが確認できれば、非臨床試験と臨床試験がシームレスとなる。また、患者由来のhiPSC由来分化細胞を用いることに関しても、探索ストラテジーの改革が期待されている。そのために、ほとんどの国内製薬関連企業がhiPSC由来分化細胞を用いた薬理/毒性試験の開発に高い関心を示している。

本研究に先行する平成22、23年度の調査研究において、日本製薬工業協会に所属する製薬関連企業と大学の中で、実際にhiPSC由来の分化細胞を用いた研究を行っている研究室から情報を収集した。その結果、それぞれの研究室で異なるhiPS株から分化誘導した細胞を使っていたり、分化誘導法が様々だったり、細胞機能の測定法や、反応を調べる薬物が異なっていたり、さらに解析の指標なども異なっていた。したがって、これらの情報からでは、hiPSCを用いた実験結果の再現性を評価することは不可能であった。さらに、hiPSC由来の分化細胞は、分化誘導後の培養条件の違いによっても、容易に異なる薬理学的特性を示すことも明らかとなった。そこで、我々はhiPSC由来の分化細胞を用いた頑健な薬理/毒性試験法を開発する手始めとして、まず同一の実験プロトコルを整備して、複数の研究室で同じ標本と同じ計測法を用いて、同一の化合物に対する反応を同一の指標により解析して、実験結果の再現性を検証することとした。

最近になってから、同一iPS細胞株から誘導され組織細胞マーカータンパク質発現により規格化された分化細胞が数種類入手可能となった。そこで、これらを利用して複数の研究室と情報交換をしながら、ヒト特異的有害反応評価系の評価指標を決定するための予備的薬理実験

を行い、実験プロトコルの標準化に取りかかった。実験プロトコルの標準化に関しては、神経細胞に関しては、群馬大学、産業総合研究所、アカデミアジャパン、リプロセルが協力している。心筋細胞については、東邦大学、エーザイ、三菱化学メディエンス、アカデミアジャパンが協力している。また、肝臓細胞についてはリプロセルアカデミアジャパンの協力を得ている。一部においては、医薬品開発業務受託機関によるデータ収集も含まれている。

ヒト有害反応の検出を可能とする評価指標については、心筋細胞の場合には集合活動電位記録とQT間隔、神経細胞の場合にはシナプス形成とその機能成熟、肝実質細胞の場合には薬物代謝酵素活性などを評価指標とすることとした。以下に、hiPSC由来の神経細胞、心筋細胞、肝実質細胞を用いた試験法開発の進捗状況を報告する。

今後、入手可能な分化細胞が増えることが予想されることから、同一実験プロトコルによる実験結果を収集し比較するプラットフォームを確立する必要がある。特に心筋細胞を用いた試験法においては、臨床におけるthorough QT (tQT) 試験データとhiPSCを用いた試験データの相関関係を解析することが今後の重要な課題となるであろう。

## 2. 研究方法

総括研究班を設置し、研究全体を統括した。研究分担者とオブザーバーによる総括的会合を年に2回開催し、それぞれの研究の方向性を打ち合わせし、情報を共有した。まずは、たたき台となるプロトコルを提案し、施設間比較(バリデーションスタディー)の企画立案をおこない、実験プロトコルの標準化に着手した。実験プロトコルについて施設間の実験結果を比較検討することにより、異なる結果がある場合には、密な情報交換を行い、施設間での実験条件の差を是正して、プロトコルを標準化した。hiPSC由来の神経細胞、心筋細胞、肝臓細胞に関しては、それぞれに応じたプロトコルの標準化を行った。

### 2-1. ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた試験法の確立

京都大学が樹立した201B7および253G1ヒトiPS細胞株を用いて慶応大学・岡野研で確立された神経幹細胞塊(neurosphere)<sup>1)</sup>の供与をうけ、neurosphereからの神経細胞分化方法と長期培養方法の確立を行った。

解凍したneurosphereはbasic fibroblast growth factor (bFGF) 中で12日間浮遊培養をおこなった。TripLE Select (Invitrogen) によりsingle cellにし、 $10^5$  cells/500  $\mu$ l/wellの割合でポリオルニチン/フィブロネクチン



コートした8 well スライドチャンバー(Nunc)に播種し, B27 supplement (Gibco) を含む分化誘導培地に切り替え分化誘導培養を行った. 上記分化誘導条件で 10-40 日間培養後, picrotoxin (50  $\mu$ M, 2 min), N-methyl-D-aspartate (NMDA) (50  $\mu$ M, 2 min), L-glutamate (L-Glu) (100  $\mu$ M, 2 min), adenosine- triphosphate (ATP) (100  $\mu$ M, 2 min), High  $K^+$  (80  $\mu$ M, 2 min), Ionomycin (5  $\mu$ M, 1 min) によって生じた細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇をfura2-AMカルシウムイメージング法<sup>2)</sup>を用いてAQUACOS-MOS/RATIOシステムで可視化, 定量した (Fig.1). 次に, 上記分化誘導条件で40日間培養後, MAP2 (樹状突起マーカー), PSD95 (シナプス後部マーカー), synapsin I (シナプス前部マーカー) の発現を免疫組織化学的に検討した.

## 2-2. ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた試験法の確立

分化心筋細胞として, Cellular Dynamics International社の心筋細胞 (iCell<sup>3)</sup>; ロット番号: 1089404) を用いて, 細胞シートを作成し, 多点電極 (Multiple electrode array; MEA) システムにより, 細胞外電位記録を行った.

MEAシステムとしてMED64 (アルファメッドサイエンティフィック社) を用いた. 細胞解凍後のプレ培養の細胞密度と培養期間, 電極への細胞の播種の細胞密度と培養期間, 薬剤の投与方法及び波形解析については, 総括班での打ち合わせ及び担当研究施設での話合いの結果統

一化した共通プロトコル通りにおこない (Table 1), これをたたき台として, 相互の情報交換により, 実験プロトコルの標準化にむけて実験条件を整えた. 薬理実験で使用した薬物は, 陽性対照物質としてIKr阻害剤E-4031とIKs阻害剤クロマノールを選択した.

## 2-3. ヒト幹細胞由来肝実質細胞を用いた試験法の確立

ヒト幹細胞由来肝実質細胞を用いた試験法の確立のために, 対照実験として, HepG2細胞を用いて, 実験データの再現性を確認した. HepG2細胞を播種後, acetaminophen (2.5 mM and/or 5 mM) または0.1 %DMSO (vehicle) 一定期間曝露後, 細胞毒性, ミトコンドリア膜電位/細胞膜透過性, 活性酸素, 酸化ストレスを測定した. 市販iPS細胞由来肝細胞の肝細胞への分化の指標として, CYP1A2, CYP3A4 酵素活性, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 の遺伝子誘導活性ならびにCYP1A2, CYP3A4酵素誘導活性を測定した. (倫理)

動物実験においては国立医薬品食品衛生研究所が保持する動物実験の適正な実施に関する規程に従った. 慶應大学よりヒトiPS細胞由来 neurosphere 等を受け入れるため, 慶應大学とMTAを取り交わした. Neurosphereに関しては, 分化済み細胞塊であるため, 国立医薬品食品衛生研究所倫理委員会より平成23年1月31日に倫理審査非該当と判定された. ストックバイアルは施設可能な国立医薬品食品衛生研究所薬理部第一室にて有人監視

## ヒトiPS細胞由来神経細胞機能を評価する標準プロトコル

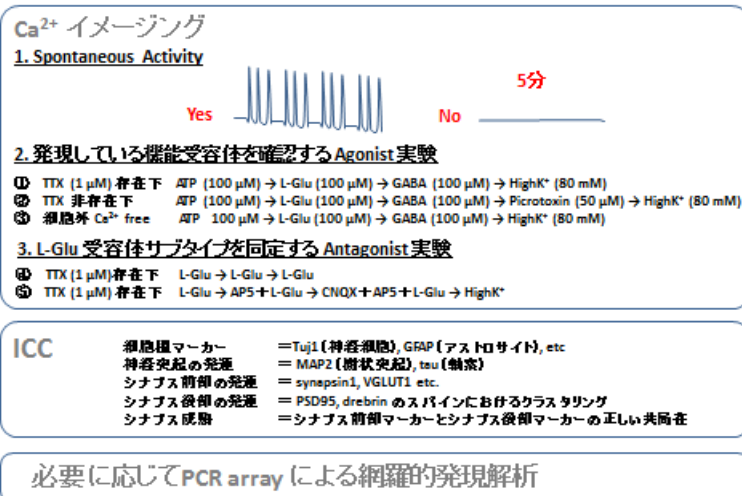


Fig.1. ヒトiPS細胞由来神経細胞のシナプス成熟度を評価するカルシウムイメージング法のプロトコル

シナプス機能への有害反応評価系の構築をめざすため, 各種グルタミン酸作動性受容体の機能的な発現を調べ, 十分なシナプス機能成熟段階に達しているかを見定めるための標準プロトコルで, 特にNMDA型グルタミン酸受容体の発現を確認することが重要なポイントとなる.

Table 1. 多施設間での実験結果比較のために作製した共通プロトコル

分化心筋細胞を多点電極上でシート状に培養して細胞外活動電位を記録する実験方法について、多施設間で実験結果を比較するために、解凍後のプレ培養の細胞密度と培養期間、多点電極への細胞播種の細胞密度と培養期間、などを取り決めて、多施設間（東邦大学、エーザイ、三菱化学メデイエンス、国衛研）で実験結果に関する密な情報交換を行い、薬理実験プロトコルの標準化をめざす。（平成25年3月5日現在）

大項目	内容	詳細①	詳細②
プレインキュベーション	6-wellプレートに播種	iCell 1バイアルあたり6mluプレートの2ウェルに等分に播種	細胞数はウエルごとの細胞密度を同じにするために半分にして撒く。生存率はカウントして記録
	培地交換	死細胞除去が主目的	wash数は任意（2-3回）
		プレインキュベーション期間は任意（15日間まで可？）として記録	48時間は必要
計測	計測期間	適宜（基盤播種後2-7日間）として記録	CDIは5-7日間を推奨
	播種密度	30,000 cells/2 uL/プローブ	
	基盤	新品を使用したサンプルか、再利用基盤を使用したか記録	
	薬剤	① E-4031 ② Chromanol 293B	0, 1, 3, 10, 30, 100 (nM) 0, 1, 3, 10, 30 (uM)
	計測時間	10分間/濃度	
	適用用量	適宜（半量交換、薬液のみ）として記録	温度変化を抑えるため（詳細は適宜とするが）37度にpre-warmすることは共通に実施。
	データ取得	最後の30拍（前後は確認のうえ適切な波形を選択）	
解析	温度記録	データ取得時の培養液温を記録する。インキュベーター内の測定か、キャップ法か記録	実際に記録する条件での液温を測定する。
	計測項目	FPDcF (Fredericia's correction) として算出	BPM, FPDも記録（添付） （表記例）○○nMの薬剤AでFPDcFが△△%延長
	波形データポイント	Peak to peak 波形の図を残す。	1st peakは起点、ネガ、ポジいずれも可 2nd peakはポジ優先（ネガも可）、単一ピークとして取得できれば可 微妙な異常が観察された場合は記録
	延長率 (%)	vs before (非添加群)	
	異常波形の扱い	測定中に検出した場合、FPD値は算出しない。 異常のタイプを記録し、波形の図を残す。 記載例① 記載例②	EAD-like (+) : 2nd peak 前後に extra peakが出現する 類脈-like (+) : 波形全体が変化する
	実験数 (n)	5, 6	実験数を記録する
	細胞ロット	#1202320	
期日	6月をメド		
留意事項	薬剤（候補）	Verapamil (Ca blocker), Pilsicainide (Na blocker)	今回の結果を踏まえて実施を検討

のもと液体窒素中保管している。実験に使用した細胞は実験終了後全てオートクレープし廃棄した。

### 3. 研究結果

#### 3-1. ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた試験法の確立

認知や記憶・学習などのヒト脳高次機能基本単位であ

るシナプス機能に着目して、シナプス形成とその機能成熟を評価することで、被験物質の中枢神経系に対する有害反応を予測する試験系を確立することをめざしている。慶応大学より供与された神経幹細胞塊 (Neurosphere; 201B7と253G1由来) から神経細胞を分化誘導し約2ヶ月間培養することに成功した。また、すでに神経前駆細胞にまで分化している市販品についても同様の

実験をおこなった。シナプス形成に伴う神経細胞の形態変化やシナプス機能マーカータンパク質発現と局在に関する科学的知見は、すでにげっ歯類の脳の初代培養神経細胞において明らかになっていることから、げっ歯類の初代培養神経細胞を対照実験としている。対照実験については、協力研究者である群馬大学神経薬理学教室の協力を得て、シナプス機能マーカー発現の観察に関する標準プロトコル作成を開始した。本年度は、シナプス機能マーカータンパク質の免疫組織化学染色と、グルタミン酸受容体とATP受容体刺激により上昇する細胞内カルシウム濃度を測定することにより、iPS細胞由来神経細胞標本のシナプス機能の成熟度を比較検討した。iPS細胞株や、細胞の培養密度や、接着因子を変えることにより培養条件を整えた。実験データの再現性については、同じiPS細胞株から分化した神経細胞においては確認することができた。

ATPとグルタミン酸 (L-Glu) を投与した際の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化をイメージング解析して、P2受容体、グルタミン酸受容体のシナプス後部における機能的な発現を比較検討した。

201B7由来神経細胞は分化誘導30日目にATPにのみ反応する細胞が現れ、40日目でATPに加え、L-Gluおよび  $\text{HighK}^+$  に反応する細胞が現れた (Fig.2)。しかし、40日目までNMDAやpicrotoxinに反応を示す細胞はあらわれなかった。また、40日間の実験中、個々の細胞の個々のリガンドに対する反応強度は非常に多様であった。253G1由来神経細胞は分化誘導10日目でL-Gluおよび  $\text{highK}^+$  にのみ反応し、40日目までその他のリガンド

(ATP, NMDA, Picrotoxin) に反応する細胞は現れなかった。(Fig.3: 30日目の典型的反応トレースを示す)。253G1由来神経細胞の反応強度はほぼ全ての細胞が非常に類似しており、201B7とは対照的であった。以上のようにシナプス後部の機能的な受容体発現において両株は全く異なる特性を持つことが明らかとなった。

40日目の免疫組織化学的検討では、ポストシナプスマーカーであるPSD95の発現パターンを比較検討した。201B7由来神経細胞では発現が樹状突起のシャフト部分に分散し、シグナル強度も非常に弱かった。一方253G1由来神経細胞ではPSD95がクラスター状に集積し、樹状突起上にクラスターが突出する、樹状突起スパインと思われるタンパク局在を示した (Fig.4)。そこで、253G1由来神経細胞についてsynapsin 1とPSD95の二重染色を行ったところ、synapsin 1のシグナルがPSD95のクラスター上に分布している様子が観察された (Fig.5)。このようにシナプス成熟マーカーの発現パターンにおいても201B7由来神経細胞と253G1由来神経細胞とは大きく異なることが明らかとなった。

### 3-2. ヒトiPS細胞由来心筋細胞の品質評価に関する研究

ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて医薬品の催不整脈作用を高感度で検出する実験法を提案した。本年我々は、技術的に平易である多点電極による細胞外電位記録法を選択した。また、電極への標本の接着性が高く、細胞間に形成されるギャップ結合により電気活動が均質化し、薬剤の浸透性が均一である、という理由で、細胞シ

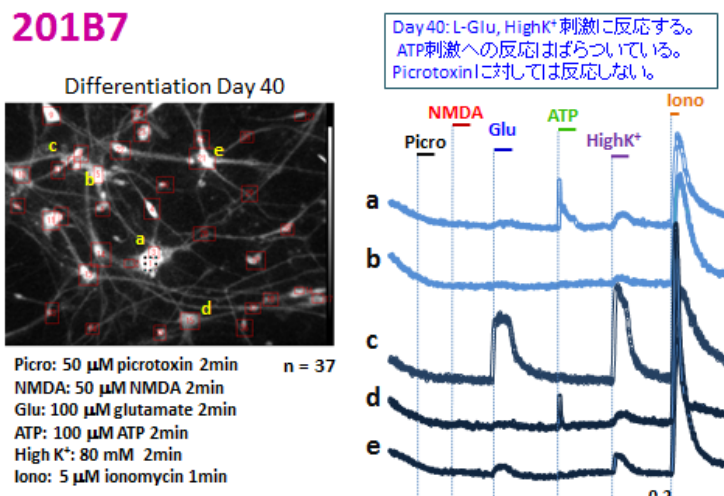


Fig.2. 分化誘導40日目の201B7由来神経細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  応答

201B7由来神経細胞の薬物 (ATPならびにグルタミン酸; L-Glu) に対するカルシウムの細胞内増加は、分化誘導30日以降に観察された。左はfura-2 AMをとりこんだ201B7由来神経細胞の典型的蛍光染色像である。右は典型的な細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  応答トレースを示す。分化誘導40日後にはATPに加え、L-Gluおよび  $\text{HighK}^+$  に反応する細胞が現れた。NMDAやpicrotoxinに反応を示す細胞はあらわれなかった。

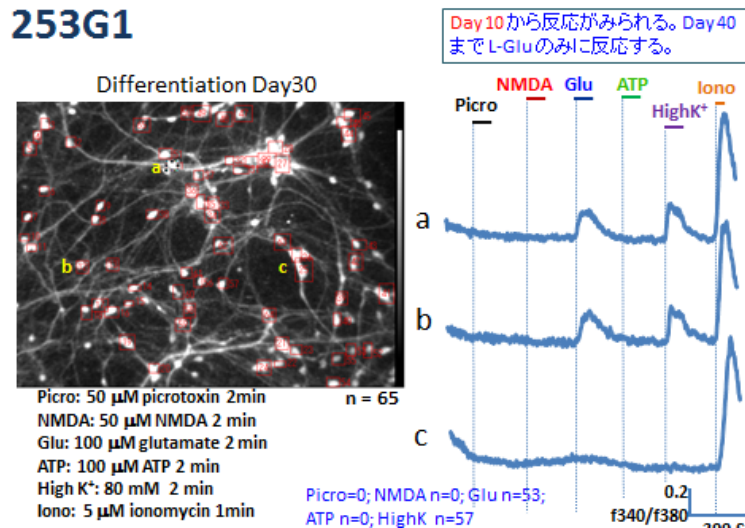


Fig.3. 分化誘導30日目の253G1由来神経細胞のCa<sup>2+</sup>応答

左はfura-2 AMをとりこんだ253G1由来神経細胞の典型的蛍光染色像。右は典型的な細胞内Ca<sup>2+</sup>応答のトレースを示す。L-GluおよびHighK<sup>+</sup>にのみ反応を示し、ATPに対する応答は観察されなかった。この反応は分化誘導10日目からあらわれ、40日目まで変化がなかった。ATP、NMDAやpicrotoxinに反応を示す細胞はあらわれなかった。

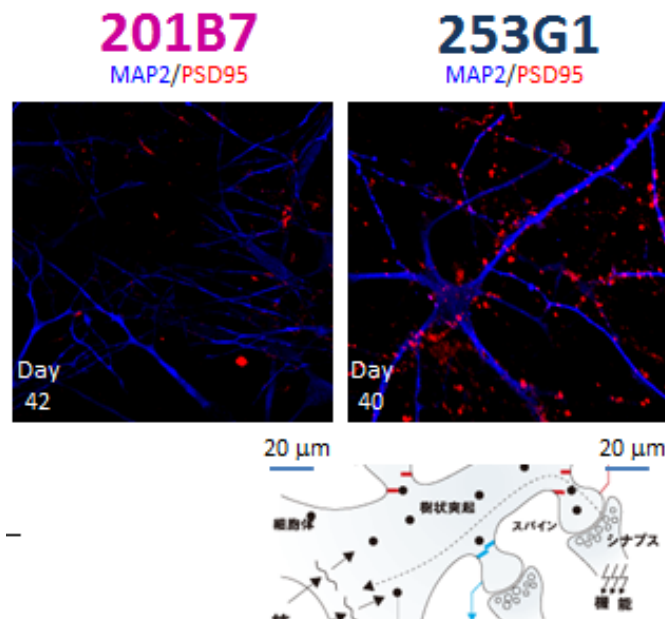


Fig.4. 分化誘導40日目の201B7および253G1由来神経細胞のMAP2, PSD95二重染色像

左は201B7由来神経細胞、右は253G1由来神経細胞。201B7由来神経細胞ではPSD95の発現が樹状突起のシャフト部分に分散し、シグナルも非常に弱かった。一方253G1由来神経細胞ではPSD95がクラスター状に集積していた。

ートを実験標本として採用した。今回使用した多点電極システムをFig.6に示す。細胞外電位 (Field potential; FP) は細胞内で記録される活動電位の微分波形に一致し、心電図によって得られる信号と同様の変化を記録することができる<sup>4)</sup>。従って、Fig.6に示すように、ナトリウムによるピークから活動電位再分極時に観察されるカリウムのピークまでの時間であるFPDは、心電図におけるQT間隔に相当する。このシステムを用いて、FPD

および拍動数の評価を行った。

製薬関連企業の中でもっとも多くの研究発表があり先行的に研究を行っているエーザイ (グローバルCV評価研究部) で採用している実験プロトコルを参考に標準プロトコルを作成した。

現在市販されているヒトiPS / ES細胞由来心筋細胞には、4種類ある (Table 2)。大量に入手可能な心筋細胞としては2種類の市販品があるが、同一iPS細胞株か

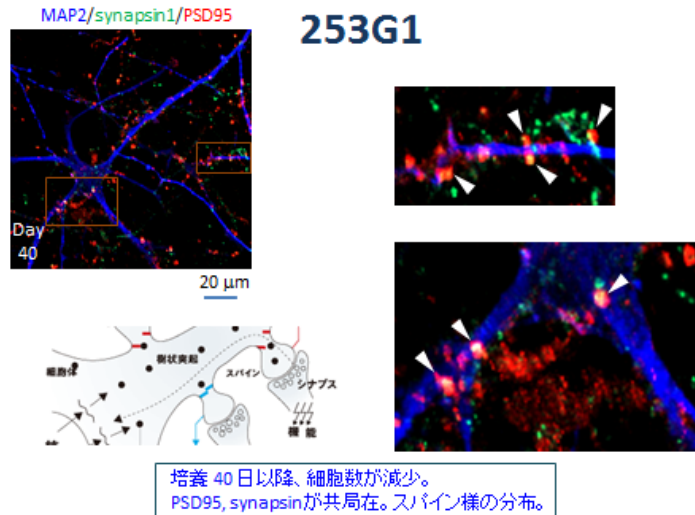


Fig.5. 分化誘導40日目の253G1由来神経細胞のMAP2, synapsin1, PSD95, 三重染色像

左はx40蛍光顕微鏡像である。右はそのインセットの拡大図である。synapsin1のシグナルがPSD95のクラスター上に分布している様子が観察された。シナプス前部とシナプス後部が会合していることが示唆された。

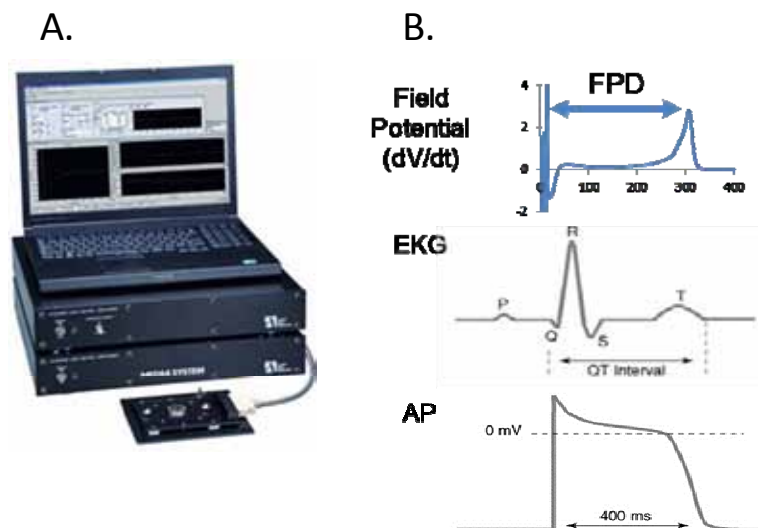


Fig.6. 多点電極システムによるFPDの測定

(A) 今回、多点電極システムとして、MED64 システム（アルファメッドサイエンティフィック株式会社）を用いた。

(B) 多点電極システムにおけるField Potential の長さ（FPD）はQT間隔に相当する。

ら同一分化条件で誘導され組織マーカータンパク質発現により規格化された分化細胞で、かつ細胞シートの作成に適している細胞（iCELL, CDI社）を用いて実験プロトコルの最適化を行った。その結果、データの再現性を得るためには、計測温度や分化心筋細胞の播種密度が非常に重要な条件であることがわかった。さらに、予備的薬理実験で使用したiCELLでは、陽性対照物質としてIKr阻害剤E-4031やIKs阻害剤クロマノールがともにQT延長を誘発することがわかった（Fig.7）。東邦大学、エーザイ、国衛研で心筋に関するサブ研究グループを作成し、プロトコル最適化のための擦り合わせ作業を行った

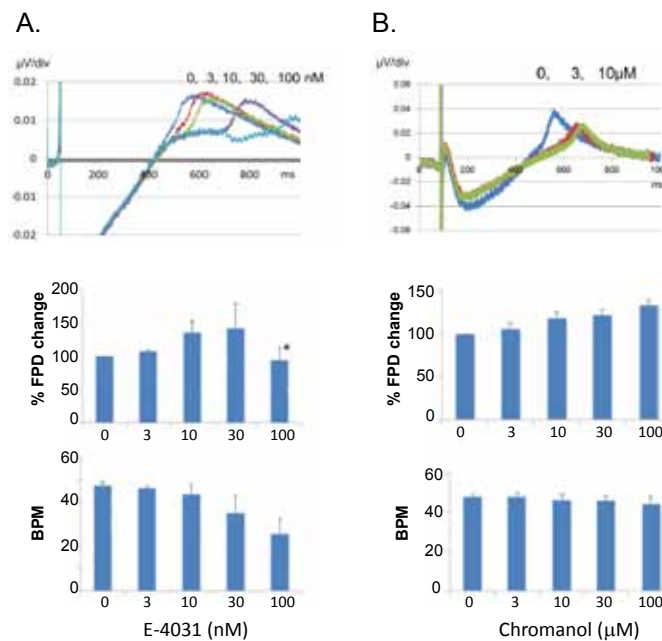
ところ、iCELLの薬理的性状はどの研究施設でも観察された。実験プロトコルは技術的に平易であり、今後複数の研究施設間で分化心筋細胞の薬理特性を比較する上で有用であると判断された。NEDO研究に参加している三菱化学メディエンスも我々が提案する標準プロトコルを導入する方針を固めた。また、安全性薬理研究会を通じて研究協力施設を募ったところ、東邦大学を中心として、医薬品開発業務受託機関にも標準プロトコルを導入して行くこととなった。また、製薬協への情報提供を行った結果、製薬協でタスクフォースがたちあがった。

### 3-3. ヒト幹細胞由来肝実質細胞を用いた試験法の確

**Table2. 市販されているヒトiPS/ES細胞由来心筋細胞**

現在市販されていて薬理実験に利用可能な主なヒトiPS/ES細胞由来心筋細胞を示す。このうち細胞シートを形成することができる形状で冷凍保存可能なCDI社のiCellを、実験プロトコルを整備するために利用した。実験プロトコルが整備された後に、京都大学で作製された分化心筋細胞について検討する予定である。

分化心筋細胞	販売会社
iPS cell-derived cardiomyocytes, iCell Cardiomyote	Cellular Dynamics International (CDI)
Stem cell derived cardiomyocyte product, hES-CMC	Collectis
Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes	GE Healthcare
ReproCardio	Reprocell



**Fig.7. iCellシートのfield potential duration (FPD) と心拍数 (Beat per minute: BPM) に対するE-4031とクロマノールの影響**

- (A) E-4031各濃度に対するFPD延長の典型例 (上段), E-4031によるFPDの延長とBPM減少 (n=4, \*n=3) (下段)  
 (B) クロマノール各濃度に対するFPD延長の典型例 (上段), E-4031によるFPDの延長とBPM減少 (n=3)

## 立

iPS細胞由来肝細胞を利用して医薬品の有害反応を評価する際の項目として、細胞毒性、ミトコンドリア膜電位、細胞膜透過性、活性酸素、酸化ストレスを採択した。現在入手可能なヒトiPS細胞由来肝実質細胞 (1種類3ロット) を用いて、発現が期待される酵素活性を測定した。ヒト幹細胞由来肝実質細胞では酵素活性が不十分な標本が多く見受けられた。

## 4. 考察

### 4-1. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理試験法開発 (総括班)

#### 4-1-1. 薬理作用の評価指標の選定について

ヒトiPS細胞から種々の臓器細胞を分化する実験技術はめまぐるしい進歩をみせており、神経細胞、心筋細胞、肝実質細胞への分化方法の改良がおこなわれている。どのような細胞が実用に最適であるかを知るためには、同一プロトコルと同一の薬物を用いて薬理実験を行い、分化細胞がどのぐらい目的とする細胞の特性を有しているか比較検討する必要がある。しかし、現時点ではそのような標準的な実験プロトコルは確立しておらず、使用する薬物も様々であり、現状のままでは分化細胞が

利用可能であるかを確認する方法がなかった。我々の研究は、標準的プロトコルで同一薬物を用いたデータを集積することを最終ゴールとするために計画されている。

ヒトiPS細胞分化細胞を用いて非臨床試験法を開発するためには、何を調べたいのかを明かにして、それを調べるだけの機能が発現しているか確認する必要がある。そのためには、まずヒト有害反応の検出を可能とする評価指標を明確にする必要がある。

神経細胞の場合にはシナプス形成とその機能成熟、心筋細胞の場合には集合活動電位記録とQT間隔、肝実質細胞の場合には薬物代謝酵素活性などを評価指標とすることとして、実験プロトコルの開発に着手した。

我々は、分化神経細胞、分化心筋細胞、分化肝実質細胞を予備的薬理実験に用いるために十分な量を入手するルートを平成24年度に確立していたことから、本年度の研究開始日には、すぐに予備的薬理実験に着手した。どの分化細胞にしても、製造ロットの違いにより、細胞の状態が異なることが確認できたが、どのぐらいの幅で変動しているのかを今後確認していく必要がある。

現時点においては、同一iPS細胞株から同一分化条件で誘導され、組織マーカータンパク質発現により規格化された分化細胞であれば、細胞密度などの培養条件を整えることで薬理実験の結果に再現性があることが確認された。

#### 4-1-2. 実験プロトコルの標準化について

評価指標を決定したあとは、その指標を評価するための実験プロトコルを標準化する。同じ方法で多施設での実験結果を比較することにより、実験結果の再現性に関わるさまざまな要因が明らかとなった。

#### 4-2. ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた試験法の確立

神経細胞の場合には、ATP、グルタミン酸、高カリウム液、ピクロトキシンを投与し、これらの刺激による細胞内カルシウム濃度変化を指標として、分化誘導後の培養日数と応答性の変化を調べ、シナプス後部の受容体機能の発現をしらべる実験をおこなった。シナプス後部の機能的な受容体発現において両株は全く異なる特性を持つことが明らかとなった。また、免疫組織化学を行い、シナプス後部マーカータンパク質であるPSD95と、シナプス前部のマーカータンパク質であるsynapsin Iの局在を解析した。これも、細胞株により分布が異なることが明らかとなった。

iPS株間での違いはあるものの、同一株であれば、再現性は得られるのであれば、試験法としての確立が可能である。ただし、今回の株間での相違が大元のiPS細胞

株間の違いに由来するものか、Neurosphere間の違いに由来するものかの判定はできておらず、現段階では、長期培養を擁することや安定した薬理学的特性が得られにくいため、Neurosphere から各研究施設で神経細胞を分化誘導する試験系を確立することは困難であると判断された。

#### 4-3. ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた試験法の確立

複数のES/iPS細胞株における心筋分化能の評価を行い、細胞株における分化指向性の違いがあることが明らかになった。iPS細胞からの安定した高効率な大量培養系の開発が必須である。今後さらに心臓組織により近い遺伝子発現プロファイルを示す心筋細胞の作製を目指すことが重要であると考えられた。

プロトコルの標準化のたたき台となる実験方法として、標準は細胞シートを用いること、測定系には多点電極システムによる細胞外電位記録を採用した。プロトコルの標準化には、技術的な容易さも重要なファクターである。細胞内電位記録は技術習得が難しいことから、細胞外電位記録を採用した。また、個々の細胞の電気特性をそろえるためにある密度で心筋細胞培養するとギャップジャンクションを形成して、電気的特性が平均化されることから、細胞シートからの細胞外電位記録を行うこととした。そのためには、品質がそろった心筋細胞が大量に必要であるため、我々はまず市販のヒトiPS細胞あるいはES細胞由来の分化心筋細胞の調査を行った。iCell心筋が国内外でもっとも流通しており、これらを用いた薬理実験が多く行われていたので、この細胞を用いてプロトコルの整備を行った。その結果、陽性対照物質によるQT延長を確認でき、多施設間でデータを比較できる標準的試験プロトコルを開発することに成功した。

#### 4-4. ヒトiPS細胞由来肝実質細胞を用いた試験法の確立

分化肝実質細胞を実用化するためには、薬物代謝酵素の活性が十分に得られていることが必須となる。現時点で我々が入手して予備的な計測実験を行ったところ、安定した酵素活性を確認することができなかった。実験毎に分化誘導しているため、再現性の確認が難しい。まず分化細胞の供給の問題を克服しない限り試験法としてプロトコルを整備することが難しい。

#### 4-5. 成果の今後の活用

本研究で得られた成果は、主催したシンポジウムや、日本毒性学会、米国Health and Environmental Science Instituteでのワークショップ、また各分野の国内学会・

国際学会での研究発表により、関連業界の研究者に情報提供した。特に日本安全性薬理研究会では、研究会幹事を通じて関連企業に対して試験技術導入に関する希望を募った。標準化された試験プロトコルの公定化には、多施設が参加するバリデーション研究が必須であるので、同一プロトコルで薬理試験を行うことのできる研究施設を増やす必要がある。現在、複数の関連企業から技術導入の希望があり、研修などによる技術移植を予定している。また、平成25年度から開始される日本製薬工業協会医薬品評価委員会 基礎研究部会タスクフォース5 (TF-5)『ヒトiPS細胞応用安全性評価』の研究アドバイスを進めていく予定である。また、当該タスクフォースでは、心筋、神経、肝臓を対象とした医薬品の安全性評価にヒトiPS細胞由来分化細胞が利用出来るかどうかを検討する目的で平成25年度秋にコンソーシアムを立ち上げる計画である。このコンソーシアムについても研究アドバイスを進める。さらに、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発プロジェクト」に対して、我々が標準化した分化心筋用の実験プロトコルを提供するなど協力的な体制を構築する。今後行われる複数の被験物質の選択などに関するアドバイスを進める。

## 5. 結論

ヒトiPS細胞分化細胞を用いた非臨床試験法を開発するためには、まずヒト有害反応の検出を可能とする評価指標を明確にする必要がある。分担研究において、現在入手可能な数種類のヒトiPS細胞由来心筋細胞、神経細胞、肝臓細胞を用いて予備的な薬理実験を行い、各分化細胞が獲得している細胞機能を評価した。神経細胞の場合にはシナプス形成とその機能成熟、心筋細胞の場合には集合活動電位記録とQT間隔、肝実質細胞の場合には薬物代謝酵素活性などを評価指標とすることとして実験プロトコルの整備にとりかかった。

ヒトiPS細胞由来神経細胞標本のシナプス機能成熟はもととなるiPS細胞株やNeurosphere株によって特徴が異なる可能が示唆された。また、ヒトES/iPS細胞株により組織細胞への分化指向性が異なることが心筋細胞への分化指向性を比較する研究から明らかとなった。iPS細胞株間の分化指向性の違いが、分化細胞の薬理学的特質の株間の差につながるかどうかは不明であるが、ヒトiPS細胞由来の分化細胞を用いた薬理試験法開発においては、少なくとも元となるiPS細胞株の違いに十分に留意する必要がある。

同一ヒトiPS細胞から同一条件で分化誘導されて同一の組織マーカータンパク質の発現などで規格化された心

筋細胞を用いた実験結果と、同一の神経細胞塊から分化誘導した神経細胞を用いた実験結果からは、分化細胞をなんらかの条件により規格化すれば、薬理学的特性はある程度の変動内に収まり、再現性の高い薬理試験結果が得られる可能性が示唆された。

肝細胞については、医薬品の有害反応を評価する際の項目として、細胞毒性、ミトコンドリア膜電位、細胞膜透過性、活性酸素、酸化ストレスは、acetaminophenの濃度依存的な変化をしめすことから、評価指標として有用である。入手可能なiPS細胞由来肝細胞をモデルとして、細胞機能の評価に着手した結果、現時点で提供されるiPS細胞由来肝細胞では十分に酵素活性が得られない場合が多く観察された。現時点では、肝細胞は実験毎に分化誘導して供給している状態であるため、実験結果の再現性にしての同一施設内または多施設間比較を可能にする分化細胞の供給の問題を解決する必要がある。

本研究では、ヒトiPS細胞由来神経細胞標本を用いてシナプス機能への有害反応評価を実現するため、標本が満たすべき基準およびそれを確認するための標準プロトコルを定め、実験の再現性を確認した。今後は、同一のプロトコルを多施設間で実施して同一の薬物への反応性の比較を行う必要がある。現在入手可能な複数の分化細胞以外にも利用可能な細胞が今後開発されることが予想され、標準プロトコルで複数の化合物に対するデータを収集して比較する作業が必須となる。そして、実験結果を収集し比較するための、研究プラットフォームを確立する必要がある。

## 引用文献

- 1) Nori, S. Okada, Y., Yasuda, A., Tsuji, O., Takahashi, Y., Kobayashi, Y., Fujiyoshi, K., Koike, M., Uchiyama, Y., Ikeda, E., Toyama, Y., Yamanaka, S., Nakamura, M. and Okano, H. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4, 16825-30 (2011)
- 2) Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Tsuda, M., Oh-sawa, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. *J Neurochem.*, 78, 1339-49 (2001)
- 3) [http://www.cellulardynamics.com/products/lit/CDI\\_iCell\\_Cardiomyocytes\\_DS-CM130102.pdf](http://www.cellulardynamics.com/products/lit/CDI_iCell_Cardiomyocytes_DS-CM130102.pdf)
- 4) Kamp, T.J. and January, C.T. *Drug Discovery Today: Disease Mechanism* 1,45-51 (2004)



## 最近5年間の「医薬品安全性情報」から

天沼喜美子

### Topics from “Overseas Drug Safety Information” in the past five years

Kimiko Amanuma

The Drug Safety Information Section of the Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals has been providing bulletins titled “Overseas Drug Safety Information” in Japanese since 2003. These bulletins comprise summarized and translated reports of important post-marketing drug safety information that are published by foreign regulatory agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medical Agency. A new issue of the bulletin is posted every two weeks on the website of the National Institute of Health Sciences, Japan; to date (May 2013), a total of 280 issues have been posted, covering approximately 2400 foreign news items and articles since its inception. Recently, visits to the bulletin website have been increasing: the number of hits for each issue totaled 570,000 in fiscal 2012.

Among the “Overseas Drug Safety Information” issued in the past five years, I briefly describe here several topics which interested me: erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease and their cardiovascular risk; bisphosphonates and atypical femur fracture; effectiveness of oral liquid cough medicines containing codeine in children; bevacizumab for metastatic breast cancer; and congenital abnormality associated with the use of antiepileptic drugs by pregnant women. I also describe the potential safety signals identified by FDA using its Adverse Event Reporting System, and their importance in ensuring the safe use of drugs in the post-marketing phase.

Keywords: drug safety information, adverse reaction, post – marketing, safety signal, FDA Adverse Event Reporting System

#### 1. はじめに

筆者は2008年6月に安全情報部第一室の室長に採用され、2013年5月末でちょうど5年間「医薬品安全性情報」発行を担当してきた。「医薬品安全性情報」は、海外規制機関が公表する市販後医薬品の最新の副作用情報を提供している。それと並行して国際的な医学論文誌に掲載された医薬品の副作用に関する文献情報の提供も行ってきた。薬学部の生物系出身で、生化学や分子生物学の実験研究に従事してきた筆者にとって、医薬品の市販後に

明らかになってくる副作用には驚かされるものも多く、各国規制機関による対応の違いに考えさせられることもあった。本稿では、このような規制機関情報や文献情報から特に印象に残ったものを紹介するとともに、市販後における副作用の検出に重要な「シグナル」についても紹介したい。

#### 2. 国立医薬品食品衛生研究所「医薬品安全性情報」

まず安全情報部第一室が発行している「医薬品安全性情報」<sup>注1)</sup>について簡単に紹介する。第一室は、海外からの市販後の副作用情報提供をミッションとしている。米国食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA) などの海外規制機関のウェブサイトを毎日チェックし、掲載された医薬品の副作用情報から重要と思われるものを翻訳・要約して、それらをまとめた「医薬品安全性情報」を隔週ごとに当研究所のウェブサイトに掲載している。

To whom correspondence should be addressed:

Kimiko Amanuma; Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1248; Fax: +81-3-5717-7180; E-mail: amanuma@nihs.go.jp

「医薬品安全性情報」の作成にあたっては、国内外の添付文書などの背景情報も調査し、必要な場合には関連する原著論文、治療ガイドライン、臨床試験登録サイトなどでの確認も行っている。2003年の発行開始から2013年5月末までに計280号を発行し（規制機関の記事数としては約2400件）、各号は、当研究所のウェブサイトで閲覧可能である。

各号へのアクセス数の合計は2008年度には25万件であったが、2011年度には40万件、2012年度には57万件と顕著に増加してきている（図1）。増加の理由は明らかではないが、近年、市販後の安全性が重要視されるようになってきたことや、薬学部に6年制が導入され、臨床薬学や薬剤疫学の教育が行われるようになってきたことが関係しているのかもしれない。

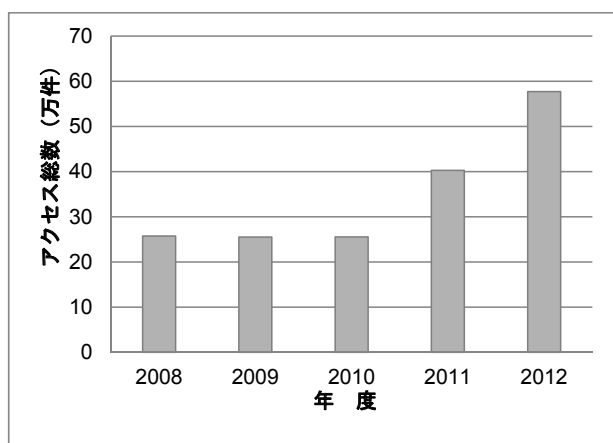


図1 「医薬品安全性情報」への年度別アクセス総数の推移

当室では、New England Journal of Medicine (N Engl J Med), Journal of the American Medical Association (JAMA), Lancet, British Medical Journal (BMJ) といった著名な医学論文誌に発表された医薬品の副作用に関する重要な論文についても要約を行い、関係者間での情報共有を図っている。ここ数年、副作用に関する論文が増加傾向にあり、2012年度に紹介した論文は約50報であった。これらの論文情報はウェブサイトには掲載していないがデータベースに蓄積しており、情報提供や研究に役立てている。

各規制機関からの市販後の情報提供の方式やツールは、市販後の安全性が重要視されるに伴い、この5年で大きく変わってきた。米国FDAやEU EMAでは新たな法令の施行によって透明性が強化され、ある医薬品に、ある副作用について懸念が生じた時点、詳細な検討を行うこととなった時点、添付文書改訂を行うことになった時点など状況が変わるたびに情報提供が行われ、根拠と

なるエビデンスについても詳しく情報提供されるようになった。FDAでは、副作用に関する情報提供が2010年1月からはDrug Safety Communicationサイト<sup>1)</sup>に一本化され、医療従事者も患者もこのサイトから必要な情報を得られるようになった。EMAでは、2012年7月から施行された新たなファーマコビジュランス法のもとで、ヒト用医薬品に関するリスク管理を担うファーマコビジュランス・リスク管理委員会 (PRAC) が設立され、その詳細な議事録が公表されるようになった<sup>2)</sup>。

### 3. 最近の規制機関情報から

#### 3-1. 赤血球造血刺激剤 (ESA, エリスロポエチン製剤) を用いた治療では、血中ヘモグロビン値を正常値に戻すことが良いとは限らない。

慢性腎不全患者での貧血の原因は主に腎臓でのエリスロポエチン産生低下にあることから、エリスロポエチンを補充するESAの投与は、理にかなった治療法と考えられる。ところが正常ヘモグロビン値 (Hb値) を目指してESA治療を行うと、死亡や重篤な心血管系のリスクが上昇することが示唆されている<sup>3)</sup>。

ESAは、ヒト型の遺伝子組換え製剤が医薬品として生産され (Epoetin Alfa, Epoetin Beta, Darbepoetin Alfaなど)、慢性腎不全患者において輸血を回避できQOL (生活の質) が改善されることから、慢性腎不全による貧血に広く使用されてきた。当初このような患者では、Hb値を正常値 (12g/dL以上) に戻すことを目標としてESAが用いられた。ところが、透析を受けていない腎不全患者を対象とし、ESA治療での2つの目標Hb値 [13.5g/dL (正常値) と11.3g/dL (低値)] について心血管系アウトカムを比較した臨床試験 (CHOIR試験) において、正常値群のほうが死亡や重篤な心血管系リスクが高いことが示された。さらに、2型糖尿病を有する腎不全患者を対象とし、目標Hb値13.0g/dL (正常値) と9.0g/dL以下 (低値) での心血管系アウトカムを比較したTREAT試験においては、正常値群の方が脳卒中のリスクが有意に高いという結果が示された。正常値を目指した治療では、追加のベネフィットが得られないばかりか、むしろリスクが高いという予想外の結果になったのである。これらの試験を根拠に添付文書からは目標Hb値の考え方は除かれ、枠組み警告<sup>注2)</sup>として上記のリスクやESAの用量に関する記載 (赤血球輸血の必要性を減少させるため必要な最低限の用量を使用するようにとの推奨) が追加された<sup>3)</sup>。Hb値を正常値に戻すことによるマイナス作用が、投与したESA自体によるのか、Hb値が上がることによるのかはわかっていない。

ESAは米国においては、癌患者での貧血やQOL改善を目的としても用いられている<sup>注3)</sup>。この適応でESA投

与の目標Hb値を12g/dL以上に設定した臨床試験においても、有害な影響（全生存期間の短縮や腫瘍進行）が認められた。このことから、癌患者への適応については、添付文書改訂（枠組み警告の追加、癌患者への使用条件の明確化、用法の制限など）に加えて、さらに厳しい供給制限プログラム<sup>注4)</sup>下でのみ処方や使用が許可されることとなった<sup>4)</sup>。

### 3-2. 骨粗鬆症治療薬の使用に伴い、ある種の通常はめったに起こらない骨折のリスクが上昇する。

骨は、骨吸収と骨形成を繰り返す「リモデリング」によって恒常性を保っており、このバランスが崩れて骨吸収が骨形成を上回ると骨粗鬆症が発生すると考えられている。ビスホスホネート系骨粗鬆症薬は、ピロリン酸の酸素原子が炭素で置き換えられた構造を持ち、骨の成分であるハイドロキシアパタイトへの親和性が強く、破骨細胞に取り込まれて骨吸収を阻害し骨強度を増すことにより骨折のリスクを低減する医薬品である。

骨折リスクが低下しているはずのビスホスホネート系薬長期使用者において複数の大腿骨転子下または大腿骨幹部のストレス骨折症例が文献報告され、英国医薬品庁（MHRA）から安全性情報が出されたのは2009年のことである<sup>5)</sup>。これらの骨折は、通常はめったにみられない大腿骨の太い部分での骨折で（骨粗鬆症患者での大腿骨骨折は、通常は最も力のかかる大腿骨頸部に発生する）、外傷がなくストレス骨折の様相を示していたことなどから非定型大腿骨骨折と呼ばれている。非定型大腿骨骨折については、その後、米国骨代謝学会の特別委員会が公表文献や前臨床試験などの詳細な調査を行い、入手できた報告中の「非定型大腿骨骨折」310症例のうち94%（291症例）がビスホスホネート系薬を使用しており、そのほとんどが5年以上使用していたこと、非定型大腿骨骨折発生は全ての大腿骨骨折の1%以下であり極めてまれであること、しかしビスホスホネート系薬使用と非定型大腿骨骨折との間には因果関係があるとはまだ言えないことを発表した<sup>6)</sup>注5)。この報告書などにもとづき、米国ではすべてのビスホスホネート系薬の添付文書に「非定型大腿骨骨折」のリスクが追加されることとなった<sup>7)</sup>。

このリスクについて調査するため、3つの大規模無作為化試験が二次解析されたが、非定型大腿骨骨折の発生頻度が極めて低かったため検出力が非常に弱く、はっきりした結論は得られなかった（有意な関連はみられないという結果ではあった<sup>8)</sup>。その後のデータベースを用いた2つの大規模な観察研究<sup>9,10)</sup>では、ビスホスホネート系薬の使用と非定型大腿骨骨折のリスク上昇との間に関連が示された。

1つは、カナダ・オンタリオ州のデータベースを用い

たコホート内症例対照研究<sup>9)</sup>注6)で、高齢女性での5年以上のビスホスホネート使用は、一時的な使用と比較して大腿骨の非定型部位での骨折リスクが有意に高いことが示された〔調整済みオッズ比2.74, 95%信頼区間（CI）[1.25~6.02]〕。この研究では二次解析として、骨粗鬆症に特徴的な部位での大腿骨骨折のリスクも解析しており、こちらはビスホスホネートの5年以上の使用でリスクが減少していた（調整済みオッズ比0.76, 95%CI [0.63~0.93]）。

もう1つのスウェーデンの全国登録を用いたコホート研究およびコホート内症例対照研究<sup>10)</sup>注7)では、骨折部位に加えてX線画像でストレス骨折と確認された症例を非定型大腿骨骨折症例とした研究が行われた。非定型ストレス骨折症例と対照（通常の大腿骨骨折の患者）とを比較すると、ビスホスホネート使用歴のある人での非定型ストレス骨折の調整済みオッズ比は33.2, 95%CI [13.6~80.9]と極めて高く、2年以上の同薬の使用者に限るとオッズ比はさらに高くなることが報告された。ただし、絶対リスク（ビスホスホネート使用によって、非定型大腿骨骨折症例が何人増加するか）でみると、1万人の1年間の使用で5症例（95%CI [4~7]）が増える程度であった。

現在、骨粗鬆症の治療と予防におけるビスホスホネート系薬のベネフィットはリスクを上回っていると考えられているが、同薬の最適な使用期間に関する推奨は、筆者の知る限りではまだ出されておらず、5年以上の使用にあたっては特に、治療を継続する必要があるかを定期的に検討すべきであるとされている。

骨吸収を阻害して骨強度を増すとされるビスホスホネート系薬によって、むしろ非定型大腿骨骨折が増えてしまう機序の説明として、骨の代謝回転が過度に抑制され、微小損傷を修復する骨のリモデリングができなくなって骨の強度が低下することが指摘されている。既に知られているビスホスホネート系薬の副作用である顎骨壊死にも同様のメカニズムが関与していると考えられている。

最近、骨吸収を抑制する分子標的薬デノスマブ<sup>注8)</sup>の臨床試験において、同薬で長期治療中の患者で、まれ<sup>注9)</sup>ではあるが非定型大腿骨骨折症例がみられるとの規制機関情報が出されている<sup>11)</sup>。これらの症例も、上記と同様のメカニズムで生じた可能性が考えられる。

### 3-3. コデインの小児での有効性と安全性：鎮咳薬としての有効性を示すエビデンスはなく、過量服用や誤用に注意が必要

コデインは代表的な鎮咳薬として知られるが、MHRAから公表された評価報告書<sup>12)</sup>によると、小児に対する咳止め用コデインの有効性については「頑健なエビデン

スがない」<sup>10)</sup>。この評価報告書は、英国の医薬品委員会と小児用医薬品専門家諮問グループがまとめたもので、コデイン含有小児用咳止め経口薬<sup>11)</sup>の安全性と有効性について、入手可能なすべてのデータがレビューされた結果の報告書である。

評価報告書によると、18歳までの小児でコデインを含有する咳止め・かぜ薬の急性の咳に対する有効性を調べた論文は、これまでに4報発表されている<sup>12)</sup>。1つの研究では、上気道感染症に伴う就寝中の咳がある小児患者を対象とし、コデイン（去痰薬guaifenesinを併用）、dextromethorphan（guaifenesinを併用）またはプラセボ対照を無作為に割り付けた比較試験が行われた。その結果は、3つのいずれの群でも3日間の治療後に咳の症状は大幅に緩和され、2種類の薬剤の有効性はプラセボ対照と同等というものであった。

他の2研究は、コデイン（またはコデイン配合剤）服用群とpholcodine（またはpholcodine配合剤）服用群を比較した研究で、両群で咳の改善がみられているが、プラセボ群は設定されていない。

評価報告書では、コデインの有効性について、これまでは急性の咳に対して最も効果的な咳止め薬と考えられ、他の咳止め薬の参照薬とみなされてきたが、今回のレビューから、かぜによる咳の緩和のための小児へのコデイン使用を支持するエビデンスはほとんどないことが明らかになったと結論している。この結果を受けて、MHRAでは、コデイン含有小児用咳止め経口薬の18歳未満の小児への使用は推奨されないとしている<sup>12)</sup>。

コデインの副作用に関しては、コデインはCYP2D6（チトクロムP450の1種）によってその一部が体内でモルヒネに変換されるため、CYP2D6による代謝活性が遺伝的に高いultra-rapid metaboliserでは、モルヒネ毒性のリスクが高くなるという問題がある。最近米国では、閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術／アデノイド切除術を受け、鎮痛薬としてコデインを使用した小児で死亡例があったことをきっかけに、包括的なレビューが行われ、死亡した小児はCYP2D6の遺伝子型がultra-rapid metaboliserであった可能性が高いことが報告された<sup>13)</sup>。死亡した小児は呼吸器系の基礎疾患を有していたため、コデインが急速にモルヒネに変換されて呼吸困難を起こした可能性がある。米国では、このような呼吸抑制と死亡例があったことが添付文書の枠組み警告に追加された<sup>14)</sup>。また、ultra-rapid metaboliserの識別は容易ではないことから、扁桃摘出術／アデノイド切除術を受けた小児での術後管理へのコデインの使用は禁忌となった。

EU EMAでは、扁桃摘出術／アデノイド切除術の術後だけでなく、小児での疼痛緩和全般へのコデイン含有

医薬品の使用の安全性についても調査が必要とされ、調査が開始された<sup>15)</sup>。

日本人では、白人と比べてultra-rapid metaboliserの頻度が低いと言われているが、コデインを小児で鎮痛剤として使用する際には十分注意を払うべきであり、鎮咳薬としての使用の際にもこのようなリスクと（鎮痛薬としての使用に比べ通常は用量が低いが、過量服用等では鎮痛薬と同様のリスクが考えられる）、有効性のエビデンスがほとんどないことを比較考量すべきであろう。

### 3-4. 血管新生阻害薬bevacizumabの転移性乳癌への適応（bevacizumabは転移性乳癌患者に本当にベネフィットをもたらすのか）

Bevacizumabは血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するヒト化モノクローナル抗体であり、血管新生を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。成人では創傷治療の場合などを除いて血管新生はほとんど起こらない一方、固形癌の成長には血管新生が必要なことから、bevacizumabによる血管新生の阻害は固形癌に対する選択性の高い理想的な治療法に思われた。現在、bevacizumabは、転移性の特定の癌（結腸癌、肺癌など）の治療を適応として承認されている。しかしその添付文書の冒頭には消化管穿孔、瘻孔（ろうこう）、重度の出血など、致死例もあるさまざまな重大な副作用が記載されている。転移性乳癌への適応については、米国では一旦「迅速承認」されたが、その後の確認試験の結果から安全性も有効性も示されなかったと結論され<sup>16)</sup>、2011年11月に適応削除が決定されている<sup>17)</sup>。

FDAにおいて乳癌への適応が削除された理由を簡単に述べると、bevacizumabの有効性を評価するための4つの試験（それぞれ基本となる癌の化学療法が異なる<sup>13)</sup>）が行われたが、どの試験でも癌患者の「全生存期間」は延びず、重大な副作用が増加していたことによる<sup>16)</sup>。一旦「迅速承認」された根拠は、1つの試験で「無増悪生存期間の延長」（乳癌進行の遅延）はみられていたことによる。抗癌薬の有効性の評価に「無増悪生存期間」を用いることには多くの問題点が指摘されており、真の有効性を評価する「全生存期間」に対して、「無増悪生存期間」は評価の指標として仮のもの（代替エンドポイント）と考えられている。詳しくは著者らの解説を参照されたい<sup>18)</sup>。Bevacizumabの例は、抗癌薬の有効性の評価に、「無増悪生存期間の延長」が必ずしも真の有効性「全生存期間の延長」（真の臨床ベネフィット）を評価していることにはならなかった1例である。

FDAがbevacizumabの乳癌への適応を削除した一方で、EMAは、上記4試験のうち「無増悪生存期間の延長」が認められた1試験（paclitaxelとの併用）を重視する

決定を行っている。すなわち、paclitaxel/bevacizumab併用では、「無増悪生存期間」が延長し、全生存期間に悪影響がみられず、したがってこの場合にはベネフィットがリスクを上回ると結論している<sup>19)</sup> (EMAは、この併用での乳癌患者への適応は削除しなかった)<sup>14)</sup>。両者の対応の違いについてこれ以上の議論は控えるが、paclitaxel/bevacizumab併用で見られる重大な副作用の増加が本当に「無増悪生存期間の延長」に見合ったものなのか、今後もそのリスク・ベネフィットバランスの検討が重要である。

#### 4. 文献情報から

安全情報部第一室では、規制機関情報に加えて、N Engl J Med, JAMA, Lancet, BMJといった国際的な医学論文誌も毎号チェックし、重要と考えられる医薬品の副作用に関する論文の要約を作成して関係者での情報共有を図っている。ここ数年、医薬品の副作用に関する論文が増加傾向にあり、特に大規模なデータベースを用いた観察研究の論文が増えているように思われる。このことは、市販後のreal worldでの医薬品安全性の評価が重要視されるようになってきたことの現れであると考えられる。

##### 4-1. 最近の文献情報にみる妊婦での抗てんかん薬使用とその出生児への有害作用

市販後の安全性研究では、小児、妊婦、高齢者など、通常は臨床試験に組み込まれることの少ない集団での研究が重要である。妊婦は倫理的な理由で承認時の臨床試験に組み込まれることがほとんどないため、胎児への影響評価は、市販後において特に重要な課題である。抗てんかん薬は、治療上の理由で妊娠中も使用せざるを得ないことがある医薬品で、実際、妊娠可能な年齢の女性に処方されることの多い医薬品の1つとなっている。最近5年間に上記の医学系4大論文誌に発表された「医薬品と先天性異常のリスク」に関する論文には、抗てんかん薬に関するものが最も多く、特にバルプロ酸に関するものが多かった(表1)。これらの研究には、欧州でのEUROCATデータベース(約10万例の先天性奇形が登録されている)やデンマークの全国登録を用いた研究、特定の抗てんかん薬を使用する妊婦を多施設にわたって登録したNEAD<sup>15)</sup>研究などがあり、これらは従来の研究よりも大規模で信頼性の高い研究である。

EUROCATデータベースを用いた大規模な研究では、妊娠第1三半期でのバルプロ酸の使用は、これまでに知られている二分脊椎のリスクに加えて、心房中隔欠損、口蓋裂、尿道下裂、多指症、頭蓋骨癒合症といった先天性奇形のリスクの上昇とも有意に関連することが示

された<sup>20)</sup> <sup>16)</sup>。また、EUROCATデータベースを用いた別の研究では、妊娠第1三半期でのカルバマゼピンへの曝露についても二分脊椎のリスク上昇と関連することが示唆されたが、そのリスクはバルプロ酸曝露の場合よりも低かった<sup>21)</sup>。

バルプロ酸による先天性奇形は、妊娠第1三半期での高用量使用でリスクが高くなることが知られているが、奇形が発生する用量よりも低用量で使用した場合の精神神経系発達への悪影響も懸念されている。NEAD研究では、米国と英国の25のてんかん治療施設において、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、またはバルプロ酸)を単剤で使用中のてんかん患者の妊婦が登録され、その出生児の認知機能が3歳時(中間解析)<sup>22)</sup> および6歳時(主解析)<sup>23)</sup> に調査された。その結果、バルプロ酸に曝露した小児は、他の抗てんかん薬への曝露児と比較して、3歳時でも6歳時でもIQが有意に低いことが示された。米国ではこれまでバルプロ酸は胎児危険度分類(pregnancy category) D(妊婦の当該薬の服用でベネフィットが得られる可能性があるため、胎児へのリスクの可能性もあるにもかかわらず服用が許容される場合がある)に分類されていたが、FDAは上記の結果を重く見て、妊婦での片頭痛予防への使用<sup>17)</sup>を禁忌とし、片頭痛への適応については、胎児危険度分類をDからX(妊婦の当該薬の服用に伴う胎児へのリスクはいかなるベネフィットをも明らかに上回る)に変更することを通知している<sup>27)</sup> <sup>18)</sup>。

さらに、ごく最近発表されたデンマークの全国登録をリンケージしたコホート研究では、1996~2006年にデンマークで出生したすべての小児が対象とされ、妊婦のバルプロ酸使用と、出生児の自閉症および自閉症スペクトラム障害のリスクとの関連が解析された<sup>24)</sup>。その結果、バルプロ酸への曝露のなかった小児と比較して、バルプロ酸に曝露した小児ではこれらのリスクが上昇することが示されている。

新世代の抗てんかん薬と先天性奇形のリスクについてもデンマークの全国登録を用いた研究が行われ<sup>25)</sup>、ラモトリギンとオクスカルバゼピンではバルプロ酸にみられたようなリスクの上昇はないことが示唆された。しかし、わずかなリスク上昇の可能性を除外することはできないと著者らは述べている。

以上のように、出生児への悪影響を示唆するエビデンスはバルプロ酸に関して増加している。抗てんかん薬の中で、バルプロ酸だけが環状構造を持たない分岐鎖脂肪酸である(図2)ことは興味深い<sup>19)</sup>。

表1 妊婦での抗てんかん薬使用による出生児への悪影響のリスクを調査した最近の主要な論文

タイトル(日本語訳)	解析対象とした薬剤	研究のデザイン	調査した妊娠中の曝露期間	主な評価項目	主な結果
◆ Meador KJ et al. N Engl J Med 2009 <sup>22)</sup>					
抗てんかん薬に母体内曝露した小児の3歳時における認知機能への影響	カルバマゼピン ラモトリギン フェニトイン バルプロ酸	NEAD研究の3年目の中間解析。1999～2004年英国および米国の25施設で抗てんかん薬の単剤治療を受けている妊婦を登録し、その出生児約300人を追跡調査した前向きコホート研究。	特に限定していない	3歳時の知能指数(IQ)	バルプロ酸(単剤)に曝露した小児の平均IQ(調整済)は92で、他の抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、またはフェニトイン(いずれも単剤)に曝露した小児(それぞれ、98, 101, 99)より有意に低かった。
◆ Jentink J et al. N Engl J Med 2010 <sup>20)</sup>					
妊婦におけるバルプロ酸単剤療法と先天性大奇形	バルプロ酸	8つのコホート研究からバルプロ酸曝露で発生率が上昇する先天性大奇形を特定し(14種特定された)、この14の奇形に関してEUROCATデータベース(380万例以上の出生からの98,075例の奇形が登録されている)を用いた症例対照研究を実施	妊娠第1三半期	二分脊椎、心房中隔欠損、口蓋裂、尿道下裂、多指症、頭蓋骨癒合症など先天性大奇形に分類される14種の奇形	バルプロ酸単剤使用は、14種のうち上記の6種類の先天性大奇形と有意に関連(非曝露との比較、他の抗てんかん薬との比較いずれでも)。
◆ Jentink J et al. BMJ 2010 <sup>21)</sup>					
カルバマゼピンへの母体内曝露と特定の先天性奇形: システムティックレビューと症例対照研究	カルバマゼピン バルプロ酸 その他の抗てんかん薬	8つのコホート研究からカルバマゼピン曝露で発生率が上昇する先天性大奇形を特定し(5つ特定された)、この5つの奇形に関してEUROCATデータベースを用いた症例対照研究を実施	妊娠第1三半期	二分脊椎、総肺静脈還流異常、口唇裂、横隔膜ヘルニア、尿道下裂	二分脊椎のみがカルバマゼピンの曝露と関連。非曝露と比較したオッズ比は2.6, 95%CI[1.2～5.3]。二分脊椎のリスクは、カルバマゼピン曝露の方がバルプロ酸曝露よりも低かった(バルプロ酸と比較したオッズ比は0.2, [0.1～0.6])。
◆ Mølgaard-Nielsen D et al. JAMA 2011 <sup>25)</sup>					
新世代の抗てんかん薬と先天性奇形のリスク	ラモトリギン オクスカルバゼピン トピラマート ガバペンチン レベチラセタム	デンマークの全国登録を用いたコホート研究。1996～2008年にデンマークで出生した全ての小児(837,795人)	妊娠第1三半期	生後1年間に診断された先天性大奇形(EUROCATの定義による)	5つの新世代抗てんかん薬のいずれかへの曝露は、非曝露と比較してリスク上昇と関連しなかった(調整済み有病オッズ比0.99, 95%CI[0.72～1.36])。
◆ Meador KJ et al. Lancet Neurol 2013 <sup>23)</sup>					
抗てんかん薬への母体内曝露と6歳時での認知機能に対する影響(NEAD研究) - 前向き観察研究	カルバマゼピン ラモトリギン フェニトイン バルプロ酸	NEAD研究の6年目の主解析	特に限定していない	6歳時でのIQ	バルプロ酸(単剤)に曝露した小児の平均IQ(調整済)は97で、他の抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、またはフェニトイン(いずれも単剤)に曝露した小児(それぞれ、105, 108, 108)より有意に低かった。
◆ Christensen J et al. JAMA 2013 <sup>24)</sup>					
バルプロ酸: 母体内曝露と自閉症スペクトラム障害および小児自閉症のリスク	バルプロ酸	デンマークの全国登録を用いたコホート研究。1996～2006年にデンマークで出生した全ての小児(655,615人)	受胎30日前から出産日まで	自閉症スペクトラム、小児自閉症(追跡終了時の小児の平均年齢: 8.84歳)	バルプロ酸に曝露した小児(508人)では、曝露しなかった小児(655,107人)と比較して、自閉症スペクトラムおよび小児自閉症のリスクが上昇(調整済みハザード比はそれぞれ2.9, 95%CI[1.7～4.9]; 5.2, [2.7～10.0])。

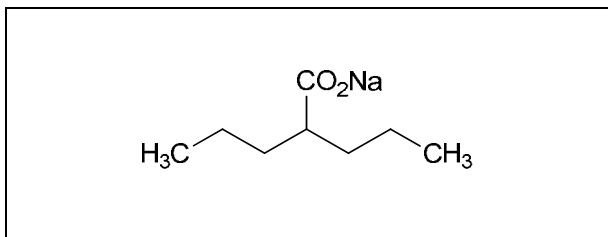


図2 バルプロ酸ナトリウム

## 5. 市販後の医薬品安全性監視における「シグナル」とは

「シグナル」と言えば、細胞におけるシグナル伝達を

思い浮かべる人が多いのではないだろうか。市販後の医薬品安全性監視での「シグナル」とは、簡単に言うと、ある薬に、ある副作用(たとえば心臓発作のリスクや先天性奇形のリスク)があるかもしれないという情報である。WHOでは、「シグナル」を「ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか、または記録が完全ではないもの)の可能性について報告された情報」と定義している<sup>26)</sup>。

FDAやEMAなどの規制機関は、それぞれが保有する有害事象報告データベースを用いて定期的に「シグナル」検出を行うことにより、市販後の医薬品に対策を取るべき副作用が現れていないかチェックを行っている。「シ

グナル」検出に用いるデータベースとしてFDAにはFDA有害事象報告システム (FAERS)、EMAにはEudraVigilanceがあり、どちらも医薬品の使用に伴って発生した有害事象報告を世界中から収集・蓄積している<sup>注20)</sup>。

FDAでは、2007年のFDA改革法にもとづき、2008年から年4回、FAERSで検出された「シグナル」をウェブサイトで公表している。EMAも、2012年の新ファーマコビジランス法の施行に伴い、EudraVigilanceで検出されたシグナルをPRACの議事録で公表するようになった<sup>注21)</sup>。

### 5-1. 米国FDAが公表している副作用シグナルの有用性に関する調査研究

2008年にFDAがFAERSで検出したシグナルの公表を始めて以来、安全情報部では、新たなシグナルの検出情報が公表されるたびに、「医薬品安全性情報」の記事として「医薬品名と重篤なリスク／新たな安全性情報のシグナル」の一覧表を紹介してきた<sup>27)</sup>。今回、FDAが公表するシグナルの有用性を検討するために、掲載されたシグナルが、その後どの程度、添付文書改訂などの措置に繋がったかを調査した。

#### ◇方法

シグナルがウェブサイト<sup>28)</sup>に最初に公表された時点での情報(2008～2011年公表分を「医薬品安全性情報」で確認。FDAからの公表は4半期毎)と、2012年10月にFDAのウェブサイトで確認した最新情報(2012年8月時点の情報)をもとに、FDAの取った対策を比較した。

#### ◇結果・考察

2008～2011年に208件のシグナルが公表された。これらのうち、最初にFDAのウェブサイトに掲載された時点で既に添付文書改訂等の対策が行われていたものは23件(11%)、措置が不要と判断されていたもの<sup>注22)</sup>は7件(3%)、評価中のもは159件(76%)であった(表2、図3)。一方、2012年8月の時点でこれら208件のシグナルは、添付文書改訂等が既に行われたものが143件(69%)、措置が不要と判断されたものが44件(21%)、評価中が21件(10%)となり、対策が取られたものが大半を占めていた(表2、図3)。シグナルとして検出され、その後添付文書で最も厳しい警告である枠組み警告に記載されたもの(12件)を表3に示した。

以上の結果は、FDAが公表したシグナルの多くが、評価の結果、対策が必要と判断されて添付文書改訂等に繋がったことを示しており、シグナルは注目すべき情報であると考えられる。

次に、米国で添付文書改訂等が行われた上述の143件の副作用のうち、日本で上市されている47の医薬品<sup>注23)</sup>について、2013年1月時点の日本の添付文書での当該副作用の記載状況を調査した。その結果、45の医薬品の添付文書にはその副作用の記載があることがわかった<sup>注24)</sup>。

また、米国で枠組み警告に追加された副作用について、日本で上市されている8医薬品の添付文書での記載状況をみると、米国同様に最も厳しい「赤枠・赤字警告」や、「禁忌」に記載があったのは4件であり、「その他の副作用」欄に記載されていたものが2件であった(表3)。

#### 6. おわりに

最近5年間の海外の医薬品安全性情報から、特に印象

表2 FAERSで2008～2011年に検出されたシグナルとその後の安全対策

シグナル 検出年	総件数 (%)	ウェブサイトに最初に掲載された時点					2012年8月の時点		
		添付文書 改訂など *a	措置不 要*b	その他*c	評価中、 評価継続	不明*d	添付文書 改訂など *a	措置不 要*b	評価中、 評価継続
2008	63 (100)	9 (14)	4 (6)	8 (13)	31 (49)	11 (17)	40 (63)	20 (32)	3 (5)
2009	47 (100)	8 (17)	2 (4)	0	37 (79)	0	35 (74)	11 (13)	1 (2)
2010	49 (100)	2 (4)	0 (0)	0	47 (96)	0	39 (80)	8 (16)	2 (4)
2011	49 (100)	4 (8)	1 (2)	0	44 (90)	0	29 (59)	5 (10)	15 (31)
計	208(100)	23 (11)	7 (3)	8 (4)	159 (76)	11 (5)	143 (69)	44 (21)	21 (10)

\*a 自主回収、リスク評価・軽減対策(REMS)の要求などを含む

\*b 「添付文書の記載は適切」と判断されたものなどを含む

\*c 情報提供など

\*d 措置状況が確認できなかったもの

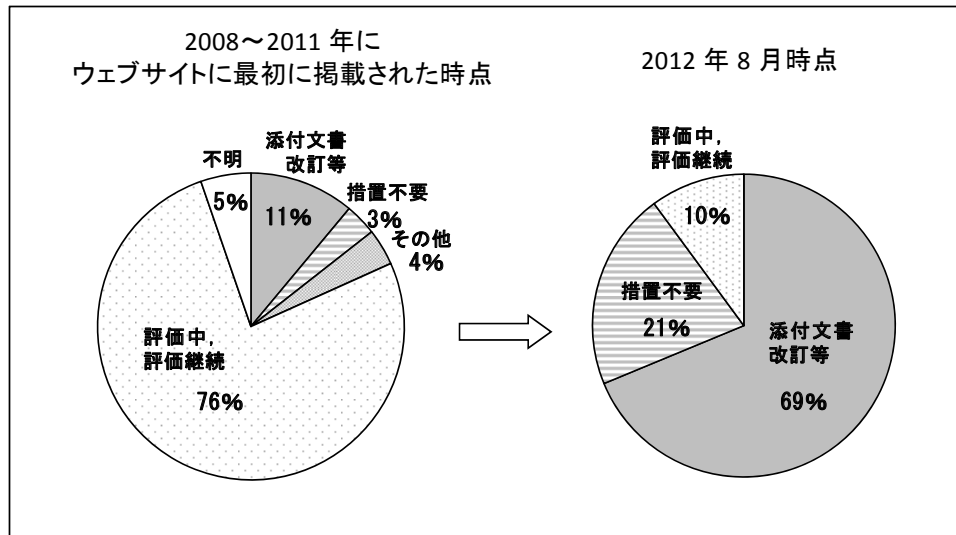


図3 FAERSで2008～2011年に検出されたシグナルとその後の安全対策

表2の結果をグラフ表示した。2008～2011年に、FAERSで検出されたシグナル全208件について、ウェブサイト最初に掲載された時点での措置状況と、2012年8月時点での措置状況とを比較した。

表3 2008～2011年にFAERSで検出されたシグナルのうち、米国において枠組み警告に追加されたものと、それらの日本の添付文書での記載状況

シグナル掲載年	医薬品名 (一般名 [商品名])	シグナルとして検出された副作用	日本の添付文書での記載状況*
2008	Icodextrin [Extraneal]	低血糖症	その他の副作用に記載あり
	Lapatinib [Tykerb]	肝毒性	警告, 重要な基本的注意, 重大な副作用に重篤な肝機能障害の記載あり
	Perflutren リピッドマイクロスフェア製剤 [Definity]	心肺有害反応	国内発売なし
	腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬	小児および若年成人の癌	警告, 重要な基本的注意に記載, 臨床成績に詳細な情報あり
	フルオロキノロン系抗菌薬	腱炎と腱断裂のリスク	重大な副作用に記載あり
	Propylthiouracil および Methimazole	肝毒性	禁忌: 本剤使用後肝機能が悪化した患者, 使用上の注意: 肝障害のある患者, 重大な副作用: 劇症肝炎, 黄疸の記載あり
	Testosterone ゲル [Androgel], [Testim]	意図しない曝露による有害事象	国内発売なし
2009	Promethazine 注射剤	壊疽などの重度組織損傷	その他の副作用に, 筋肉内投与による局所の壊死の記載あり
	Deferasirox [Exjade]	死亡	警告として記載あり, 使用上の注意: 肝機能障害のある患者
2010	Trastuzumab [Herceptin]	新生児の肺低形成	妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与に胎児の肺形成不全の記載あり
2011	Brentuximab vedotin [Adcetris]	進行性多巣性白質脳症	国内発売なし
	Rubidium Rb 82 generator [CardioGen-82]	心筋造影後の意図しない放射線被曝 (ストロンチウム同位体)	国内発売なし

\* 2013年1月時点

に残ったものを紹介した。本稿では日本の状況については詳しく触れなかったが、2013年4月よりわが国でもリスク管理計画を伴う医薬品の承認が開始された。新たな

制度の下で、海外の先行事例を参考に、市販後の医薬品のより有効で安全な使用がなされることが望まれる。

最後に、医薬品の安全性についてほとんどバックグラ



ウンドがなかった筆者が「医薬品安全性情報」発行のミッションを続けられたのは、ひとえに、森川馨元部長、春日文子現部長、ならびに安全情報部1室の皆様のおかげであり、ここに記して、皆様に感謝します。さらに、大変お世話になった安全情報部や図書室をはじめ国立衛研の皆様にも感謝します。

## 引用文献

- 1) FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>
- 2) EMA: [http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf)
- 3) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.15 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/15110721.pdf>
- 4) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.8 No.6 (2010) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/06100318.pdf>
- 5) MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.7 No.9 (2009) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/09090430.pdf>
- 6) Shane, E., Burr, D., Ebeling, P.R., Abrahamsen, B., Adler, R.A., et al.: *J Bone Miner Res* 25, 2267-94 (2010).
- 7) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.8 No.24 (2010) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/20101125.pdf>
- 8) Black, D.M., Kelly, M.P., Genant, H.K., Palermo, L., Eastell, R., et al.: *N Engl J Med* 362, 1761-71 (2010).
- 9) Park-Wyllie, L.Y., Mamdani, M.M., Juurlink, D.N., Hawker, G.A., Gunraj, N., et al.: *JAMA* 305, 783-9 (2011).
- 10) Schilcher, J., Michaelsson, K., Aspenberg, P.: *N Engl J Med* 364, 1728-37 (2011).
- 11) MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.7 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/07130327.pdf>
- 12) MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.8 No.23 (2010) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly8/20101111.pdf>
- 13) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.10 No.18 (2012) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/18120830.pdf>
- 14) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.6 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/06130314.pdf>
- 15) EMA: 医薬品安全性情報 Vol.10 No.23 (2012) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/23121108.pdf>
- 16) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.2 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/02110120.pdf>
- 17) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.24 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/24111124.pdf>
- 18) 太田有子, 天沼喜美子, 青木良子, 森川馨: *医学のあゆみ* 242, 612-20 (2012).
- 19) EMA: 医薬品安全性情報 Vol.9 No.2 (2011) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly9/02110120.pdf>
- 20) Jentink, J., Loane, M.A., Dolk, H., Barisic, I., Garne, E., et al.: *N Engl J Med* 362, 2185-93 (2010).
- 21) Jentink, J., Dolk, H., Loane, M.A., Morris, J.K., Wellesley, D., et al.: *BMJ* 341, c6581 (2010).
- 22) Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N., Clayton-Smith, J., Combs-Cantrell, D.T., et al.: *N Engl J Med* 360, 1597-605 (2009).
- 23) Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N., Cohen, M.J., Bromley, R.L., et al.: *Lancet Neurol* 12, 244-52 (2013).
- 24) Christensen, J., Gronborg, T.K., Sorensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., et al.: *JAMA* 309, 1696-1703 (2013).
- 25) Molgaard-Nielsen, D., Hviid, A.: *JAMA* 305, 1996-2002 (2011).
- 26) WHO: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.12 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/12130606.pdf>
- 27) FDA: 医薬品安全性情報 Vol.11 No.11 (2013) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/11130523.pdf>
- 28) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>

## 文末脚注

注1) <http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

注2) 米国の添付文書における最も厳しい警告で、添付文書の冒頭に黒い枠組みで記載される。日本の添

付文書の冒頭に記載される赤字の枠組み警告に相当する。

- 注3) 日本ではこの適応は承認されていない。
- 注4) APPRISEオンコロジープログラム：FDAのリスク評価・軽減策(REMS)としてのプログラムで、医療従事者や病院の登録、医療従事者の教育、患者へのリスクの説明の確認などを行う実施システムを伴った管理プログラム。
- 注5) この報告には非定型大腿骨折の定義がなされており、症例報告の質を改善して適切な医療記録のレビューが行えるように、非定型大腿骨折の診断や手技に関する新たなコードを作成することを推奨している。また、欧州の骨粗鬆症関連学会の作業部会も包括的な文献レビューを行い、同じような結論を得ている。
- 注6) 68歳以上のビスホスホネート系薬使用を開始した女性約20万人をコホートとして、大腿骨転子下または大腿骨幹部骨折(いずれも非定型な部位での骨折、国際疾病分類ICD-10コードによる分類)による入院とビスホスホネートへの曝露(一時的か、3年未満か、3～5年か、5年以上か)との関連が評価された。
- 注7) 2008年に55歳以上の女性約150万人のうち大腿骨折を起こした約13万人を対象として行われた。
- 注8) ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤。RANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制すると考えられている。
- 注9) 1万人あたり、1例以上～10例未満
- 注10) この報告書では、2008年のコクランレビューによると成人の咳の緩和についてのエビデンスも欠如しているとしている。
- 注11) 英国では乾性の咳の緩和に用いるコデイン含有医薬品はOTC薬として薬局で入手できる。
- 注12) 原著論文を確認すると、1報は小児が対象の研究ではなく、実際には3報である。咳止めのコデインが小児患者に有益であることを示す頑健なエビデンスがないという結論は変わらない。
- 注13) Bevacizumabは基本となる化学療法との併用で用いられる。4試験ではそれぞれ、ベースとなるpaclitaxel, capecitabine, docetaxel, またはtaxane/anthracyclin治療への上乗せとして(bevacizumab併用の有無で)、bevacizumabの有効性、安全性が検討された。
- 注14) 日本でも、bevacizumabのpaclitaxelとの併用での乳癌への適応が承認されている。
- 注15) Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic

## Drugs

- 注16) 本研究では、バルプロ酸曝露に関連して奇形のリスク上昇がみられたが、一方で奇形の絶対発生率は低いことも記載されている〔第1三半期でのバルプロ酸曝露による絶対リスク(バルプロ酸曝露によると考えられる奇形発生率の増加)の推定値は、二分脊椎が約0.6%、心房中隔欠損0.5%、口蓋裂0.3%、尿道下裂0.7%、多指症0.2%、頭蓋骨癒合症0.1%。〕
- 注17) バルプロ酸は、てんかんの治療以外に躁病や双極性障害の躁状態の治療にも適応があり、最近では片頭痛にも適応拡大されている。
- 注18) 我が国では、妊婦では原則禁忌である。
- 注19) バルプロ酸の薬効には、脳内でガンマアミノ酪酸(GABA)濃度を上昇させることが関係していると考えられている。
- 注20) これらのデータベースへの有害事象報告には因果関係は問われないため、医薬品とは関係のない事象(保有する疾患に原因があって発生した事象や偶然発生した事象など)も含まれている。これらの有害事象の中から医薬品と関連する可能性が高い事象を特定していくことがシグナル検出である。
- 注21) PMDAでも「医薬品に関する評価中のリスク等の情報について」というウェブサイトが開設された。
- 注22) 添付文書に適切に記載されていると判断されたものも含む。
- 注23) 93医薬品は日本で未発売、2医薬品は米国特有の問題と考えられることから除外した。
- 注24) 残りの2医薬品でも、その副作用そのものではないが、それを含むより広範囲の副作用は記載されていた。

## 各種インターフェロン製剤における自殺または糖尿病関連の副作用発現期間の比較

小林哲

### Comparative study of the time period between the initiation of various interferon therapies and the onset of suicide- or diabetes-related side effect

Tetsu Kobayashi

To compare the safety profiles of the various interferon (IFN) therapies, the time period between the initiation of IFN therapy and the onset of suicide- or diabetes-related side effects and clinical outcomes was extracted from open-source data obtained from spontaneous reports published on the homepage of the Pharmaceutical and Medical Devices Agency on October 18, 2012. The analysis of the time period between the initiation of therapy and the onset of diabetes-related side effects in 114 cases showed that the period of the group treated with IFN-alpha (median 0.78 years, interquartile range 0.44-1.19) was significantly longer than those of the IFN-beta group (0.12, 0.04-0.48) and the pegylated IFN group (0.48, 0.27-0.76) ( $P < 0.05$ ). In the case of suicide-related side effects, the analysis of 68 cases showed that the time period did not differ significantly between the IFN-alpha group (0.09 years, 0.05-0.49) and the IFN-beta group (0.31, 0.11-0.65), but was significantly shorter than that of the pegylated IFN group (0.32, 0.18-0.58) ( $P < 0.05$ ). In clinical outcomes, the percentage of deaths was 56% (10/18) in the IFN-alpha group, 7% (1/14) in the IFN-beta group, and 29% (9/31) in the pegylated IFN group. These results suggested that the side-effect profiles differed among the various IFNs.

Keywords: interferon, suicide, diabetes

#### 1. 緒言

インターフェロン (IFN) はウイルス増殖の阻止などの働きをするサイトカインの一種であり、I型とII型のIFNがこれまでに医薬品としての承認を受けていて、それぞれ受容体が異なる。I型IFNには大きく分けてIFN $\alpha$ とIFN $\beta$ とがあり、IFN $\alpha$ としては「インターフェロン アルファ (BALL-1)/オーアイエフ」, 「インターフェロン アルファ (NAMALWA)/スミフェロン」, 「インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)/イントロンA」, 「インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)/アドバフェロン」の4種類、IFN $\beta$ としては「インターフェロン ベータ/フェロン」, 「インターフェロ

ン ベータ-1a (遺伝子組換え)/アポネックス」, 「インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)/ベタフェロン」の3種類が日本で市販されている。また、IFN $\alpha$ にはポリエチレングリコールで修飾した誘導体 (以下、ペグIFN) も存在し、「ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)/ペガシス」と「ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)/ペグイントロン」の2種類が市販されている。これらのIFN製剤のうち、アポネックスとベタフェロンは多発性硬化症、その他はC型肝炎等の治療に用いられる。C型肝炎の治療には各種のIFNにリバビリンが併用されることも多い。IFNには自殺及びうつ関連の副作用が知られており、IFN $\alpha$ による治療をうつ症状のため中止した既往のある症例において、例数は少ないもののIFN $\alpha$ とリバビリンの併用療法はIFN $\alpha$ に比べてうつなどの副作用に対する認容性が高いことが示されている<sup>1)</sup>。また、複数の臨床試験においてペグIFNの方がIFN $\alpha$ よりも鬱病関連の副作用の頻度は少ないと報告されている<sup>2-3)</sup>。一方、IFNのもうひとつの重要な副作用である糖尿病については、ペグIFN

To whom correspondence should be addressed:

Tetsu Kobayashi; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9084; Fax: +81-3-3700-9084; E-mail: kobayash@nihs.go.jp

とIFN $\alpha$ とで投与開始からI型糖尿病発現までの期間が異なるという報告があり、とくにリバビリンを併用したペグIFN投与群では、リバビリンを併用していないIFN $\alpha$ 投与群と比較して有意に発現期間が短縮されていた<sup>4)</sup>。

ペグIFNの特性としてIFN $\alpha$ と比較して血中半減期が長く、効果が持続するために発現期間が短縮されたと考えられる。そこで、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が公開している副作用データベースの症例報告ラインリストでは投与開始日と副作用発現日が記載されていることを利用して、これらの症例報告を用いた場合にも同様な傾向が観察されるかどうかを検討し、IFN $\beta$ との比較もあわせて行った。

## 2. 方法

2012年8月17日の時点でPMDAが公開していた副作用データベースを用いて、医薬品名にインターフェロン、副作用名に自殺、または糖尿病を含む症例を検索し、その中から投与開始日と発現日が明記されている症例を選択した。投与開始日から自殺及びうつまたは糖尿病関連の副作用発現日までの年数を発現期間として算出し、IFN $\alpha$ 投与例とIFN $\beta$ 投与例、またはペグIFN投与例についてメディアン(中央値)検定を行った。性別・年代・併用薬・原疾患等の患者背景や臨床転帰についても検討した。

## 3. 結果・考察

### 3-1. 糖尿病関連症例

糖尿病関連副作用とIFNとの組み合わせについては全部で243件、このうち投与開始日と発現日が明記されている症例としては115件が報告されていた。このうち1件はIFN $\gamma$ を用いており、IFN $\alpha$ やIFN $\beta$ とは受容体が異なるため、以下の解析からは除いた。

解析の結果、IFN $\alpha$ 投与例の発現期間(メディアン0.78年; 四部位範囲0.44-1.19年)はIFN $\beta$ 投与例(0.12年; 0.04-0.48年)およびペグIFN投与例(0.48年; 0.27-0.76年)よりも有意水準5%で有意に長かった(表1および図1A)。ただし、IFN $\alpha$ のリバビリン非併用群とペグIFNのリバビリン併用群とで検定を行った場合は有意でなく、

表1 糖尿病関連の全症例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
全症例数	18	19	77
メディアン(年)	0.78	0.12*	0.48*
四部位範囲(年)	0.44-1.19	0.04-0.48	0.27-0.76

\*: IFN $\alpha$ の投与例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

リバビリン併用の影響はとくに認められなかった(表2と3および図1B)。また、ブランド別に解析したところでは、グループ内に大きな変動は認められなかった(図1C)。患者背景を比較すると、IFN $\beta$ でやや男性と

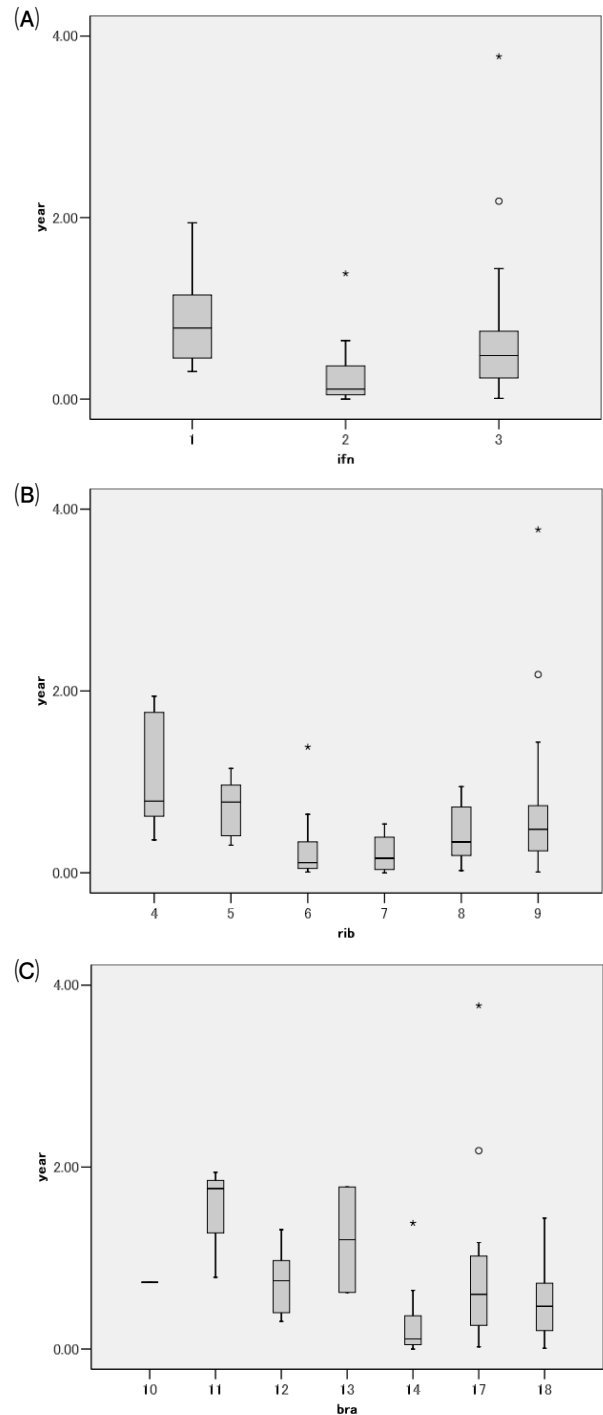


図1 糖尿病関連症例における発現までの投与期間

(A) グループ別: 1: IFN $\alpha$ , 2: IFN $\beta$ , 3: ペグIFN (B) リバビリン併用の影響: 4: IFN $\alpha$ 単独(リバビリン非併用), 5: IFN $\alpha$ +リバビリン, 6: IFN $\beta$ 単独, 7: IFN $\beta$ +リバビリン, 8: ペグIFN単独, 9: ペグIFN+リバビリン (C) ブランド別: 10-13: IFN $\alpha$ , 14: IFN $\beta$ , 17-18: ペグIFN

表2 糖尿病関連のリバビリン非併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン非併用例	9	16	7
メディアン (年)	0.79	0.11*	0.34
四部位範囲 (年)	0.54-1.77	0.04-0.41	0.08-0.88

\*: IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

表3 糖尿病関連のリバビリン併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン併用例数	9	3	70
メディアン (年)	0.78	0.25	0.49
四部位範囲 (年)	0.40-0.97	n.d.	0.27-0.76

\*: IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

20代以下が多く、糖尿病の原疾患をもつ症例も多かった(図2 A, BおよびC). 転帰は $\beta$ でやや未回復例が少なく、回復例が多かった(図3 D).

IFN $\beta$ がIFN $\alpha$ よりも発現期間が短いという結果については、IFN $\beta$ 投与例にもともと糖尿病の原疾患をもつ症例が多いことから、糖尿病の増悪例が多かったために発現期間が短くなったとも考えられる。そこで、糖尿病の原疾患をもつ症例に限定して比較したところ、IFN $\beta$ 投与例16例のメディアンは0.088年であり、やはりIFN $\alpha$ 投与例(5例, 0.73年)やペグIFN投与例(19例, 0.27年)よりも短いという結果が得られた。

一方、ペグIFN $\alpha$ がIFNよりも短いという結果については、ペグIFN投与例にはIFN $\alpha$ 等他のIFNからの切り替え症例が含まれているので、その影響が出たとも考えられた。そこで、他のIFNが併用薬として記載されていた症例61例とそうでない症例5例とを比較したところ、それぞれのメディアンは0.44年と0.53年であり、切り替えの影響は認められなかった。他のIFNが記載されていても切り替えとは限らず、切り替え前の薬剤が記載されていない可能性も考えられた。

### 3-2. 自殺関連症例

自殺関連副作用とIFNとの組み合わせについては全部で86件、投与開始日と発現日が明記されている症例とし

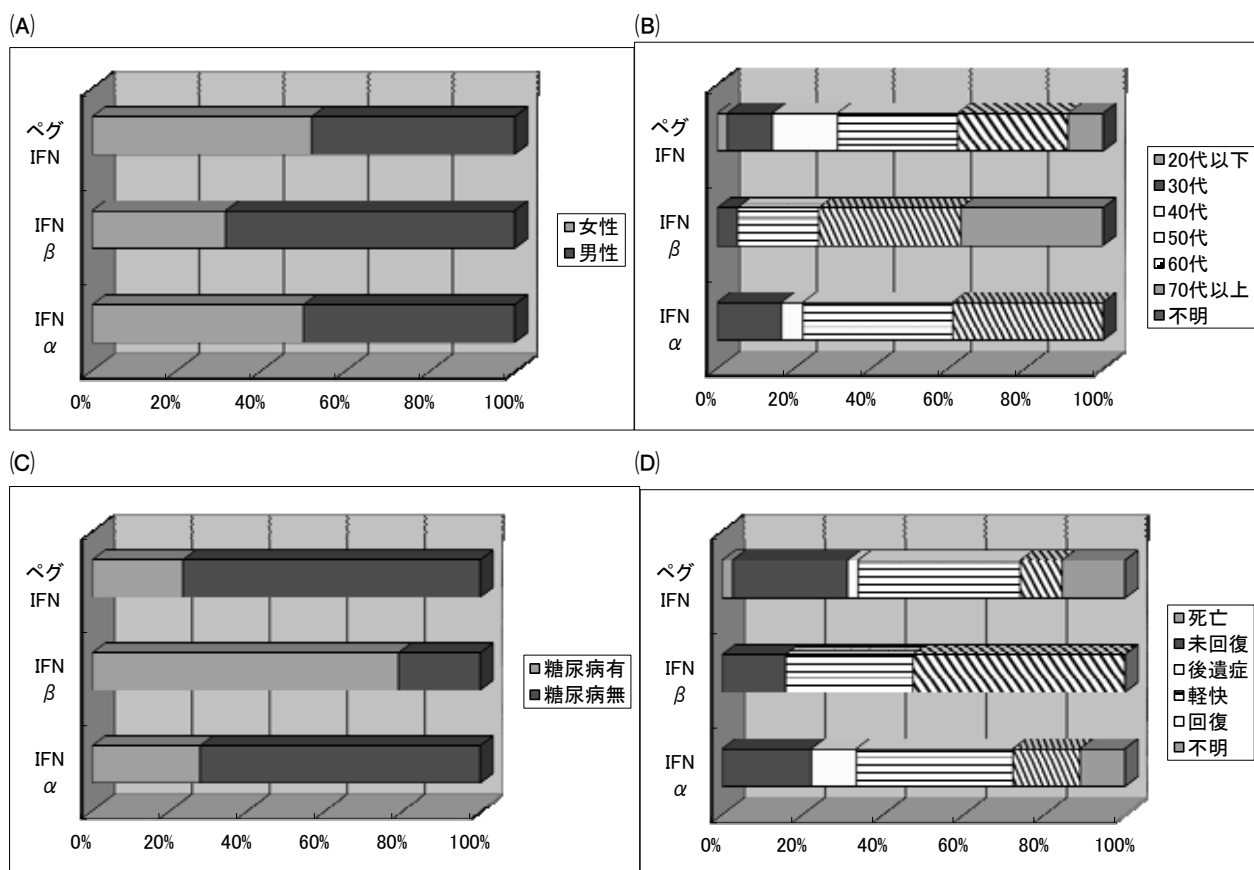


図2 糖尿病関連症例の患者背景・転帰

(A) 性別 (B) 年代別 (C) 原疾患糖尿病の有無別 (D) 転帰別

ては68件が報告されていた。発現期間を解析した結果、IFN $\alpha$ 投与例（メディアン0.09年；四部位範囲0.05-0.49年）はIFN $\beta$ 投与例（0.31年；0.11-0.65年）に対しては有意水準5%で有意差を認めなかったが、ペグIFN投与例（0.32年；0.18-0.58年）に対しては有意水準5%で有意に短かった（表4および図3A）。リバビリンの併用による影響はとくに認められなかった（表5と6および図3B）。ブランド別にみるとベタフェロンではフェロンよりもやや発現期間が長く（図3C：16 vs. 14）、分子種や適応症の違いによる可能性も考えられた。患者背景についてはIFN $\beta$ で20代以下が多いものの、女性が多く（71%（10/14））、糖尿病関連の場合（32%（6/19））とは異なっていた。

転帰が不明の時を除いた時の転帰死亡の割合はIFN $\alpha$ 投与例で56%（10/18）、IFN $\beta$ 投与例で7%（1/14）、ペグIFN投与例で29%（9/31）であった（図4）。このことは、IFN $\beta$ については発現期間がIFN $\alpha$ より長かったことと合わせ、うつなどの副作用に対する認容性が高いことが示されていることと矛盾しなかった<sup>1)</sup>。また、ペグIFNについても臨床試験においてペグIFNの方がIFN $\alpha$ よ

表4 自殺関連の全症例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
全症例数	18	14	36
メディアン（年）	0.09	0.31	0.32*
四部位範囲（年）	0.05-0.49	0.11-0.65	0.18-0.58

\*：IFN $\alpha$ の投与例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

表5 自殺関連のリバビリン非併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン非併用例	11	12	5
メディアン（年）	0.08	0.41	0.32*
四部位範囲（年）	0.05-0.46	0.14-0.66	0.26-0.61

\*：IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

表6 自殺関連のリバビリン併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン併用例数	7	2	31
メディアン（年）	0.10	0.10	0.30
四部位範囲（年）	0.02-0.63	n.d.	0.15-0.52

\*：IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

りも鬱病関連の頻度が少ないと報告されていることと矛盾しなかった<sup>2-3)</sup>。

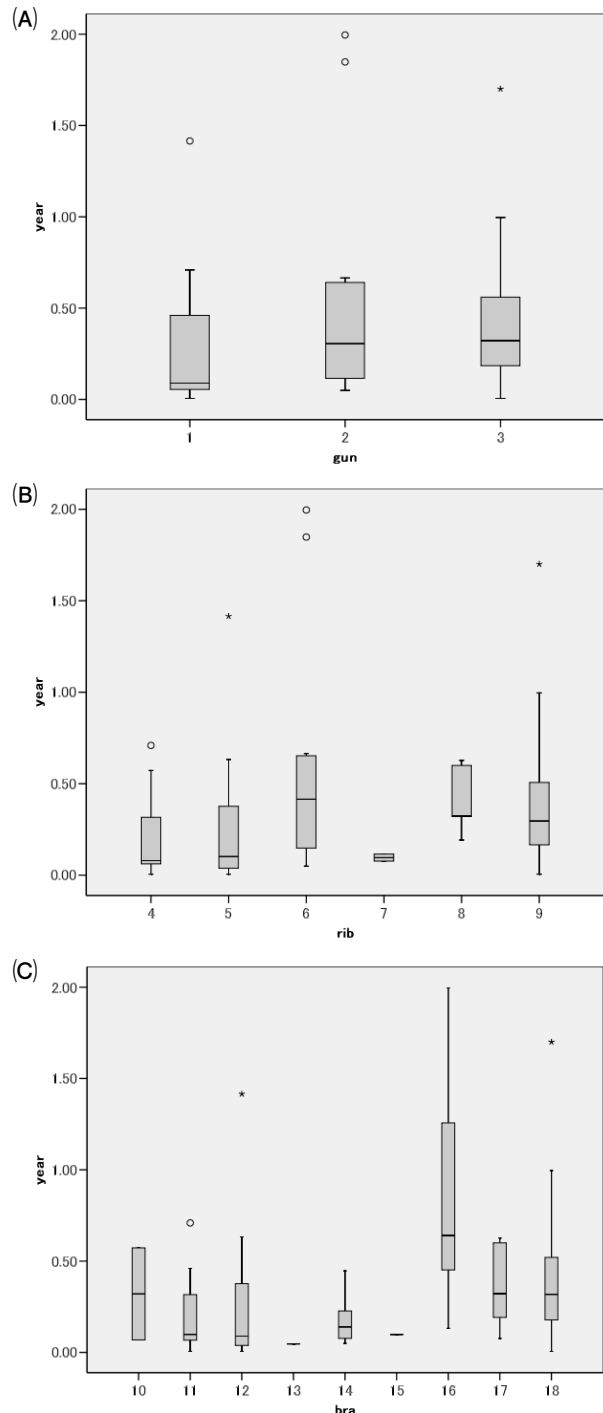


図3 自殺関連症例における発現までの投与期間

(A) グループ別：1：IFN $\alpha$ 、2：IFN $\beta$ 、3：ペグIFN (B) リバビリン併用の影響：4：IFN $\alpha$ 単独、5：IFN $\alpha$ ＋リバビリン、6：IFN $\beta$ 単独、7：IFN $\beta$ ＋リバビリン、8：ペグIFN単独、9：ペグIFN＋リバビリン (C) ブランド別10-13：IFN $\alpha$ 、14：IFN $\beta$ 、15：IFN $\beta$ -1a、16：IFN $\beta$ -1b、17-18：ペグIFN

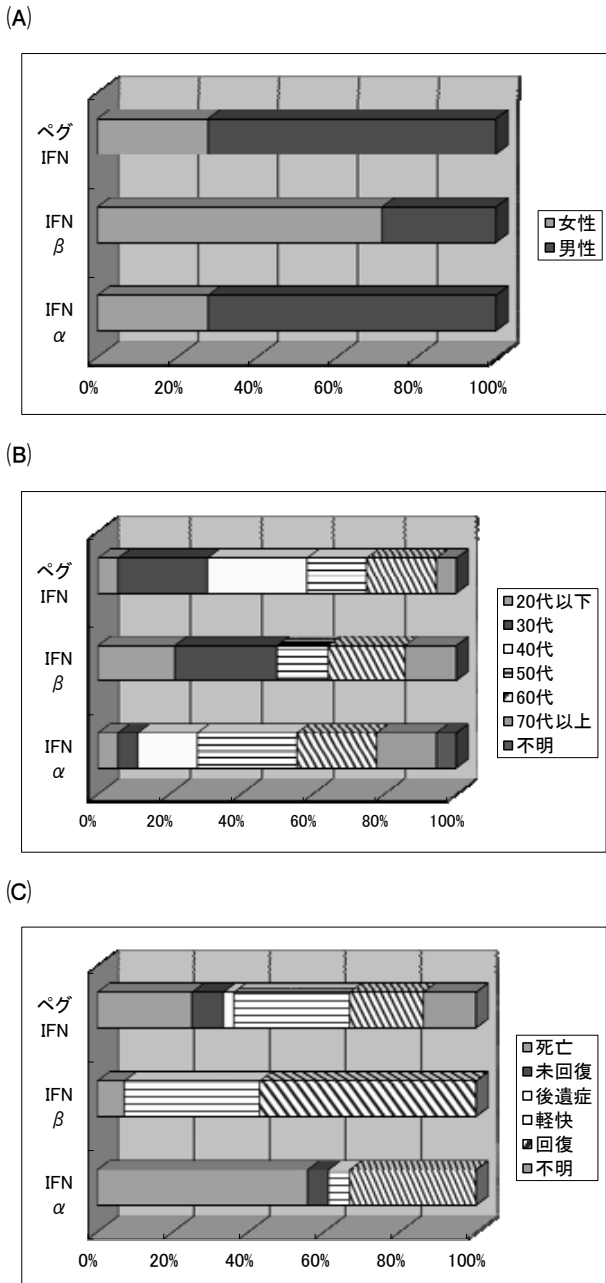


図4 自殺関連症例の患者背景・転帰

(A) 性別 (B) 年代別 (C) 転帰別

### 3-3. 総括

以上の結果により、各IFNのグループ間ではもとより、グループ内においてもIFNの種類によって副作用のプロファイルは異なる場合があることが示唆された。IFN $\beta$ は海外では主に多発性硬化症の治療に使われており、肝炎治療での使用は少なく情報が限られているため、自殺関連の副作用について発現期間が長いこと、および転帰死亡の割合が少ないことは重要な知見と思われる。今後さらに大規模なコホートや臨床試験によって確認されることが望ましい。

本研究の限界としては、自発報告であるために過少報告が考えられること、投与開始日・副作用発現日が明記されていない欠測症例も多かったことがあげられる。とくに、報告した医療機関や輸入・製造販売業者によって追跡期間が異なり、転帰の判断に影響を及ぼしている可能性が大きい。なお、Nakamuraらによって示されたようなペグIFN・リバビリン併用による糖尿病発現までの投与期間短縮は<sup>4)</sup>、本研究では例数が少ないために有意でなかった可能性がある。ただし、ペグIFN・リバビリン非併用群と比較して併用群ではメディアンや四部位範囲はむしろ延長されているので(表2と3および図1B)、リバビリン併用によって投与期間が短縮される可能性は低いと考えられた。

### 謝辞

本研究を開始するにあたって重要な情報を提供していただいたPMDA安全第二部の御前智子氏、安藤祐実氏に深謝いたします。

### 引用文献

- 1) Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H, *Intern. Med.* 2011;50:2083-8.
- 2) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, *Albrecht JK, Lancet* 2001;358:958-65.
- 3) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J, *NEJM* 2002;347:975-82.
- 4) Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Kobayashi T, Shimada A, Nakanishi K, Makino H, Maruyama T, Hanafusa T, *Diabetes Care* 2011;34:2084-9.

## ショットガンプロテオミクスによる加水分解小麦と その原料であるグルテンに含まれるタンパク質の網羅的解析

中村里香, 酒井信夫, 薮島由二, 福井千恵, 鈴木孝昌, 中村亮介, 蜂須賀暁子, 安達玲子, 手島玲子<sup>#</sup>

### Comprehensive analyses of hydrolyzed wheat protein using shotgun proteomics

Rika Nakamura, Shinobu Sakai, Yuji Haishima, Chie Fukui, Takayoshi Suzuki, Ryosuke Nakamura, Akiko Hachisuka, Reiko Adachi, Reiko Teshima<sup>#</sup>

Hydrolyzed wheat protein (HWP; hydrolyzed gluten) is used in various types of products worldwide. Several cases of wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis following exposure to HWP (Glupearl 19S) in cosmetics have been reported. Glupearl 19S was produced from the gluten after partial hydrolysis with hydrogen chloride, and its allergenicity is larger than that of gluten (Adachi R., *Allergy* 2012;67:1392-9). It is considered that provocation of allergic manifestations is caused by deamidated gluten in food and/or non-food products. Moreover, an increasing number of studies have shown that HWP can induce IgE-mediated hypersensitivity by skin contact and/or food ingestion. However, the essential molecular properties and profiles of HWP are still unknown. In this study, bioinformatic and multivariate analyses using shotgun proteomics have revealed that 27 proteins significantly decreased in Glupearl 19S compared with intact gluten as shown by the ratio of ion signal intensity of tryptic peptides. In contrast, a single protein significantly increased in HWP compared with intact gluten as shown by the ratio of ion signal intensity of tryptic peptides. Furthermore, we have identified six Glupearl 19S-specific peptides using shotgun proteomics, database searches on Mascot Sequence Query, and *de novo* sequencing. The six peptides were identified as the specific markers of Glupearl 19S.

Keywords: hydrolyzed wheat protein, shotgun proteomics, mass spectrometry, deamidation

#### 緒言

近年, 加水分解小麦 (hydrolyzed wheat protein, HWP) を含有する洗顔用石鹸の長期使用において, 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis; WDEIA) を発症した事例が数多く報告され, 本邦にて大きな社会問題となっている<sup>1-2)</sup>. このアレルギー病態の特徴は, 当該石鹸の使用前には小麦アレルギーの既往症の無かった人が, 石鹸中に含まれるHWP (グルパール19S<sup>®</sup>, Glupearl 19S) によって経皮・経粘膜的に感作され, その後の小麦の摂食

によりWDEIAを発症することにある.

小麦タンパク質の主成分であるグルテンは, 可溶性小麦タンパク質であるグロブリンを水で洗い流した後の残渣に含まれるエタノール可溶性画分に分画される. これを加水分解すると, タンパク質が部分的に切断されて可溶性が増大するため, 起泡性や手触りを良くする目的で, シャンプー等の化粧品・医薬部外品にHWPが使用されている. グルパール19Sは, 小麦グルテンを部分的に酸加水分解して製造された化粧品原料で, 比較的分子量の大きなペプチド断片が残存している<sup>1)</sup>. 一般的にタンパク質を加水分解, 低分子化することによりその抗原性は減弱すると考えられているが, HWPにおいては, 酸加水分解によってグルテンよりも抗原性が増強することが明らかになっている<sup>1-3)</sup>. 酸加水分解によりグルテンの抗原性が増強する理由としては, 可溶性の増大により生体内に侵入しやすくなっていること, 更に酸によりタンパク質の一次構造に物理化学的変化が生じ, 新たな

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Reiko Teshima; Division of Novel Foods and Immunochimistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1349; Fax: +81-3-3700-7438; E-mail: rteshima@nihs.go.jp



エピトープが生じている可能性等が考えられている。グルテンタンパク質の物理化学的変化としては、セリアック病でグルタミン残基の脱アミド化が抗原性に寄与していることが報告されている<sup>4)</sup>。我々は、グルタミン酸残基及びアスパラギン酸残基を特異的に切断する酵素であるV8プロテアーゼを用いて、グルパール19Sのタンパク質に含まれるグルタミン残基及びアスパラギン残基が脱アミド化修飾されていることを明らかにしているが<sup>5)</sup>、ペプチドレベルでの研究は未だ行われていない。また我々は、グルテンを原料として酸加水分解を行ったHWPは、30分から1時間程度の部分的な分解によって抗原性が顕著に増強し、更に長時間分解を進めることにより、分子量の減少と共に抗原性が減弱することを明らかにしている<sup>6)</sup>。これらの知見から、ある特定の加水分解条件によって生成されたHWPのみが抗原性を有することが示唆されているが、分子量以外に抗原性の指標となるファクターは明らかにされていない。

そこで本研究は、強い抗原性を有するグルパール19Sに特徴的なペプチドの探索を目的とし、液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)を用いた網羅的解析を行った。同時に、グルテンとHWPのペプチドプロファイリングを比較するショットガンプロテオミクスにより、酸加水分解によるHWPの一次構造の物理化学的変化を推察した。

## 実験方法

### 1. 試料

グルパール19S<sup>®</sup>は、株式会社片山化学工業研究所より入手した。グルテン(Sigma社)及びグルパール19S粉末に乾燥重量で100 mg/mLとなるよう1M Tris [tris (hydroxymethyl) aminomethane, pH 11.4]を加え、終夜室温で静置しストック懸濁液を調製した。また、抗原性が減弱したHWPとして、酸加水分解を24時間行った低分子化HWP(HWP24h)を調製した。酸加水分解は、0.1N塩酸中にグルテンスストック懸濁液を終濃度1 mg/mLとなるよう加え、100℃のヒートブロック上で所定の時間(0-24h)加熱して行った。その後、経時的に0.1M水酸化ナトリウム水溶液で中和して酸加水分解反応を停止した。グルテン、グルパール19S、及び経時的な酸加水分解により調製した8種HWPのSDS電気泳動パターンをFig. 1に示す。

LC-MSサンプルの調製は、以下に示す方法で行った。グルテン及びグルパール19Sのストック懸濁液に細胞溶解液[7M urea, 2M thiourea, 30 mM Tris, 4% (w/w) CHAPS: pH 8.5]を加えてタンパク質を溶解させた後、2-D Quant Kit (GE Healthcare社)を用いてタンパク質量を定量し、その20 µgをトリプシン消化に供し

た。Dithiothreitolで還元、IodoacetamideでSH基のカルボキシメチル化を行った後、Trypsin Gold, Protease MAX (Promega社)を加えて37℃で終夜インキュベートした。10% Trifluoroacetic acid (TFA)を終濃度0.5%となるよう加えて酵素反応を停止し、得られたペプチドをバリアン社製OMIX Tip (C18, 100 µL)にて脱塩し、0.1% TFA含有2%アセトニトリルに再溶解した。

## 2. 装置

・質量分析計

Thermo Scientific社製リニアイオントラップ/フーリエ変換ハイブリッド型質量分析計LTQ Orbitrap XL  
測定前にTyrosine-1,3,6-Standard (CS Bio Co.)を用いてチューニング及び質量校正を行った。

・Nano-LC

HTC-PALオートサンプラー (CTC Analytics)を装備したADVANCE nano UPLC (AMR)

・トラップカートリッジ

CERI社製L-Trap (0.3×5 mm, L-C18, 5 µm, 12 nm)

・分析用逆相カラム

CERI社製L-column Micro (L-C18, 0.1×150 mm, 3 µm, 12 nm)

## LC-MS/MS条件

イオン源にはCaptive Ion Sprayシステムを使用し、試料のイオン化はESI positive ion mode (スプレー電圧1.6 kV)により行った。MSスペクトルはFT analyser (分解能30,000, 測定質量範囲m/z 300-1,400, Lock mass = フタル酸ジエチルヘキシル及びシロキサン, Profile mode)により取得し、XCalibur data dependent modeにより、スキャンにおけるイオン強度の高い3種のピークを順次選択してイオントラップによりMS/MSスペクトルを測定した (CID, Normalized collision energy 35 kV, Activation time 300 ms, Dynamic exclusion duration 60 s, Centroid mode)。測定時間は150分間とし、価数判別機能を利用して1価イオンのMS/MSスペクトルは測定しないように設定した。

Nano-LCの移動相には、A溶媒 (0.1%ギ酸含有2%アセトニトリル)とB溶媒 (100%アセトニトリル)を使用した。流速は300 nL/minとし、サンプル注入 (1.0 µg)はオートサンプラーを使用して行った。1分析あたりの溶出時間は150分とし、サンプル注入後、0-40% B/125 min → 40-55% B/130 min → 55-100% B/135 min → 100% B/145 min → 0% B/160 minのグラジエントプログラムで溶出した。

### 3. 試験操作

#### 3.1. ショットガンプロテオミクスによる網羅的な構成タンパク質変動比較

グルテン及びグルパール19SのMSデータは各2回ずつ取得し、全データをi-RUBYソフトウェア（メディカルプロテオスコープ）にアップロードし、Mascot/UniProt/NCBI nr (Taxonomy; Green plants) データベースによるタンパク質同定、MS/MSスペクトル相同性に基づくピークマッチングと保持時間補正を行うことにより、タンパク質の比較定量解析を行った。

#### 3.2. グルパール19Sのペプチド結合開裂及び脱アミド化の検討

ペプチド結合の開裂解析には、Proteome Discovererソフトウェア上でのMascot検索条件の消化酵素設定を“None”とし、同定されたペプチド配列のうち末端がトリプシン切断部位でない酸加水分解によるペプチド結合の切断の割合を算出した。

脱アミド化の分析には、Mascot検索条件のvariable modification設定に“deamidation (NQ)”を追加し、脱アミド化修飾されたペプチドを同定した。

#### 3.3. 多変量解析によるグルパール19Sに特徴的なペプチドの探索

グルテン、グルパール19S及びHWP24hのMSデータをプロテオーム定量解析ソフトウェアProgenesis LC-MS (Nonlinear Dynamics社) にアップロードし、Swiss-Prot (Taxonomy; Green plants) データベースによるタンパク質同定、イメージ解析によるピークマッチングと保持時間補正を行い、3サンプル間各ペプチドピークのシグナル強度を比較した。タンパク質の同定はProteome Discovererソフトウェア (Thermo Scientific社) を使用したMascot検索 (NCBI nrデータベース, Taxonomy; Green plants) を並行して行った。

#### 3.4. *de novo* sequencingによるペプチド配列の推定

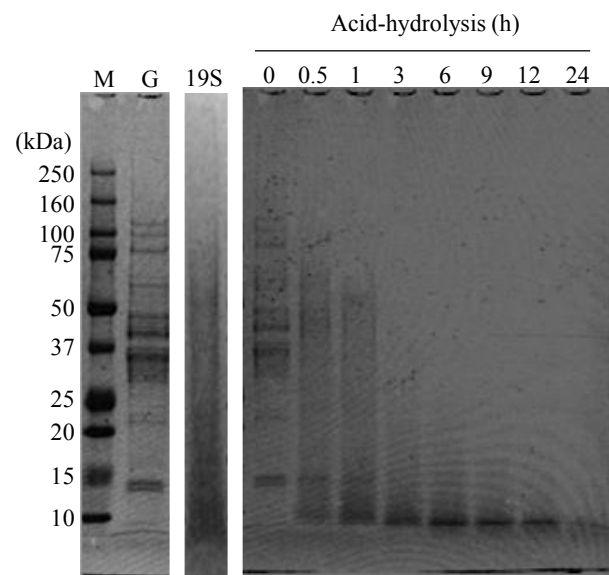
*de novo* sequencingにはPEAKS Studio v6.0 (インフォコム社) を使用した。消化酵素設定を“None”としてアミノ酸配列の推定を行った。TLC (Total Local Confidence) が60%以上のスコア値を示したアミノ酸配列を信頼度の高いデータと判断し、その配列をNCBI protein-protein BLAST (blastp) 検索 (Taxonomy; Green plants) に供した。

## 結果

### 1. SDS電気泳動による分子量の比較

グルテン、グルパール19S、及び経時的な酸加水分解

により調製した8種HWPのSDS電気泳動パターンをFig. 1に示す。グルテンでは構成タンパク質が明確なバンド状に現れるのに対し (lane G), グルパール19Sでは明確なバンドは認められず100 kDa以下にラダー状のパターンが認められた (lane 19S)。経時的な酸加水分解により調製したHWPでは、0.5h加水分解物がグルパール19Sと同様に高分子領域にラダー状のバンドを呈していた。加水分解の時間経過と共にラダーが低分子領域にシフトし、24h経過後には15 kDa以上の明瞭なバンドが完全に消失した。



**Fig. 1 SDS-PAGE pattern of gluten, Glupearl 19S and HWP**

Gluten, Glupearl 19S, and HWP (2.5 µg protein/lane) were separated in a 10-20% acrylamide gel (D.R.C. Co., Ltd.) and the gel was stained with coomassie brilliant blue. Lane M, molecular weight marker; lane 19S, Glupearl 19S; lane G, native gluten

### 2. ショットガンプロテオミクスによるグルパール19Sとグルテンの網羅的な構成タンパク質変動比較

グルパール19Sとグルテンとの比較において、酸加水分解の過程でどのような構成タンパク質に変化が生じているかを明らかにするため、ショットガンプロテオーム解析を行った。グルテン及びグルパール19Sのトリプシン消化物より取得したMS/MSデータを、i-RUBYソフトウェアにてGreen plantsのタンパク質データベース内で検索したところ、発現比較の対象となるタンパク質の総数は5,074であった。そのうち変動比較の候補タンパク質をイネ科コムギ属 (*Triticum*) としたところ、954のタンパク質を絞り込むに至った。これら候補タンパク質のうち、グルテンとグルパール19Sとの間の発現比が5倍以上または1/5以下であるタンパク質は268 (28.1%)

であった。更に対象をコムギ (*Triticum aestivum*, common wheat) とし、候補タンパク質中の重複を除いた28タンパク質の発現比をTable 1 に示した。

グルテンと比較して、グルパール19Sにおけるシグナル比が1/5以下に減少しているタンパク質数は27であり、 $\gamma$ -グリアジン、LMW-グルテニン、HMW-グルテニン等の主要な小麦アレルゲンタンパク質が含まれていた。一方、グルテンと比較して、グルパール19Sにおけるシグナル比が5倍以上に増加したタンパク質数はわずか1であり、そのタンパク質はHistone H4であった。

### 3. グルパール19Sのペプチド結合開裂及び脱アミド化の分析

前項に示したショットガンプロテオーム解析では、グルテンにおいて検出されたトリプシン消化ペプチドの多くがグルパール19Sにおいては検出されなかった。この原因として、HWPはグルテンの酸加水分解過程において、ペプチド結合の非酵素的な開裂やグルタミン残基、アスパラギン残基の脱アミド化が生じている可能性が考えられた。そこでペプチド結合の開裂とグルタミン残基、アスパラギン残基の脱アミド化を分析するため、ト

リプシン消化ペプチドのMS/MS検索条件の消化酵素設定を“None”とし、NCBInrおよびSwiss-Protデータベース (Taxonomy; Green plants) 内でのデータベース検索を行った。その結果、グルパール19Sでは全911ペプチドがヒットし、そのうちペプチドの末端がトリプシン特異的残基 (Arginine, R; Lysine, K) 以外のアミノ酸残基、つまり非酵素的に切断されていたペプチドの総数は353 (38.7%) であった。一方、HWP 24hでは全496ペプチドがヒットし、そのうち299ペプチド (60.3%) の末端が非酵素的に切断されていることが明らかになった (データ示さず)。

また、グルタミン残基、アスパラギン残基の脱アミド化修飾を評価する目的で、データベース検索条件のvariable modification設定に“deamidation (NQ)”を追加し、グルタミンとアスパラギンの脱アミド化の解析を行った。その結果、Table 1に挙げられた小麦の主要アレルゲン (High molecular weight glutenin subunit, Gamma-gliadin, LMW-m glutenin subunit, alpha gliadin, Alpha/beta-gliadin) において、数種の脱アミド化修飾のバリエーションをもつ同一のペプチド配列が同定された (Table 2)。脱アミド化修飾部位をもたないペプチド

Table 1 Differences in the protein expression between gluten and Glupearl 19S

Hit Title	Description	Glupearl 19S/Gluten Ratio	Peptide Count	Max Protein Score
1	gi 32400748 seed storage protein [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.002	3	104.74
2	gi 147883548 alpha-gliadin [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.008	3	91.80
3	GDA9_WHEAT Alpha/beta-gliadin MM1 OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=1 SV=1	0.010	2	94.08
4	NLT2G_WHEAT Non-specific lipid-transfer protein 2G OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=1 SV=1	0.017	2	29.09
5	GDA7_WHEAT Alpha/beta-gliadin clone PW8142 OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=3 SV=1	0.024	5	130.97
6	gi 94315065 1Bx high molecular weight glutenin subunit [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.040	5	154.19
7	gi 32400762 AmiB [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.050	5	138.05
8	GDA2_WHEAT Alpha/beta-gliadin A-II OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=2 SV=1	0.053	3	103.12
9	GDA0_WHEAT Alpha/beta-gliadin OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=2 SV=2	0.077	2	93.49
10	GDB0_WHEAT Gamma-gliadin (Fragment) OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=2 SV=1	0.087	2	61.19
11	gi 209971843 gamma-gliadin [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.096	11	316.23
12	gi 110341796 Y-type HMW glutenin [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.098	8	136.29
13	gi 162415987 high molecular weight glutenin subunit [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.107	7	180.66
14	gi 21749 unnamed protein product [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.107	7	180.66
15	gi 4007846 beta purothionin [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.114	2	71.28
16	gi 170743 HMW glutenin subunit Ax2* [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.114	11	179.43
17	gi 133741924 gamma gliadin [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.136	6	348.99
18	gi 21743 high molecular weight glutenin subunit 1Ax1 [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.141	9	129.82
19	gi 32400760 unknown [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.141	2	66.43
20	gi 663263 15kDa grain softness protein [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.157	3	139.48
21	gi 238800252 low molecular weight glutenin [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.159	8	411.25
22	gi 164470672 LMW-m glutenin subunit 0877L13-M [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.162	7	390.57
23	GDBB_WHEAT Gamma-gliadin B OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=3 SV=1	0.162	5	254.97
24	gi 169788569 putative puroindoline-like protein [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.180	2	58.79
25	gi 221855615 gamma-gliadin [ <i>Triticum aestivum</i> subsp. macha]	0.182	3	110.61
26	gi 148508784 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase [ <i>Triticum aestivum</i> ]	0.195	3	129.82
27	GLT0_WHEAT Glutenin, high molecular weight subunit DY10 OS= <i>Triticum aestivum</i> GN=GLU-D1-2B PE=3 SV=1	0.198	18	391.19
28	H41_WHEAT Histone H4 variant TH011 OS= <i>Triticum aestivum</i> PE=3 SV=2	5.700	5	100.12

はその90%以上がグルテンにおいて検出されたのに対し、脱アミド化修飾数が1つ以上のペプチドは主としてグルパール19Sにおいて検出された。

#### 4. 多変量解析によるグルパール19Sに特徴的なペプチドの探索

次に、グルパール19Sのように強い抗原性を有するHWPに特徴的なペプチドを同定することを目的として、グルテン、グルパール19S、及び抗原性を示さないHWP24hから得られたペプチドのMSデータを多変量解析により比較し、グルパール19Sにのみ特徴的に発現するペプチドの探索を行った。

Progenesis LC-MSソフトウェアを用いて3サンプル間のMS<sup>1</sup>のピーク強度を比較した。観測された32,749本の総ピークより、グルテン及びHWP24hのピーク強度がグルパール19Sのピーク強度の1%未満である179本のピークを抽出し、更にタンパク質消化物由来と考えられる10本のピークをグルパール19Sに特徴的なペプチドとして絞り込んだ (Table 3)。

Progenesis LC-MS上でMascot検索 (データベース: Swiss-Prot, Taxonomy: Green plants) を行ったところ、

2本のペプチドピークをPuroindoline A (#6) 及び $\alpha$ -gliadin clone PW1215 (#8) と同定した (Table 4)。

また、Proteome Discovererソフトウェアを用いたMascot検索 (データベース: NCBI, Taxonomy: Green plants) を行ったところ、更に2本のペプチドピークをHMW glutenin subunit (#1及び#5) と同定するに至った。これら4本のペプチド配列には、脱アミド化修飾が認められた。

残り6本の候補ピークについては、それらのMS/MSデータをPEAKS Studioソフトウェアにアップロードして*de novo* sequencingを試みた。TLCスコア60%以上を信頼度の高いデータと判断し、2本のペプチド配列 (#3及び#9) を予測するに至った (Fig. 2)。この予測配列をprotein-protein BLAST (blastp) 検索に供することにより、イネ科コムギ属 (*Triticum*) のタンパク質の部分配列であるNADP-dependent malic enzyme 1 (#3) 及びWIR1 (#9) がヒットした (Table 4)。残りの4本のピーク (#2, #4, #7, 及び#10) はMS/MSの取得情報が少なく、TLCスコア60%以上の信頼度において、それらのペプチド配列を予測することができなかった。

Table 2 List of representative deamidated peptides in the major wheat allergens

Peptide ID	Peptide sequence	Compositional ratio (%)		Count	Charge	m/z	Peak retention time
		Gluteparl 19S	Gluten				
High molecular weight glutenin subunit							
2426	K.AGSFYPSSETTPSQQLQQMIFWGIPALLR.R	3	97	33	3	1056.208	104.5
4225	K.AGSFYPSSETTPSQQLQQMIFWGIPALLR.R + 1 Deamidated (NQ)	91	9	33	3	1056.537	106.9
1055	K.AGSFYPSSETTPSQQLQQMIFWGIPALLR.R + 2 Deamidated (NQ)	95	5	33	3	1056.863	107.5
50	K.AGSFYPSSETTPSQQLQQMIFWGIPALLR.R + 3 Deamidated (NQ)	99	1	33	3	1057.192	111.3
3535	K.AGSFYPSSETTPSQQLQQMIFWGIPALLR.R + 4 Deamidated (NQ)	99	1	33	3	1057.522	114.3
Gamma-gliadin							
3671	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S	2	98	14	3	952.8804	70.6
4406	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S + 1 Deamidated (NQ)	87	13	14	3	953.2072	71.3
1397	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S + 2 Deamidated (NQ)	100	0	14	3	953.5348	72.6
36	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S + 3 Deamidated (NQ)	100	0	14	3	953.8628	73.8
6220	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S + 4 Deamidated (NQ)	100	0	14	3	954.1912	74.4
194	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S + 5 Deamidated (NQ)	100	0	14	3	954.5197	75.3
3200	R.RPLFQLVQGGIHPQQPAQLEVIR.S + 6 Deamidated (NQ)	83	17	14	3	954.8472	76.8
LMW-m glutenin subunit 0877L13-M							
1665	K.VFLQQCSPVAMPQSLAR.S	9	91	81	3	687.3517	58.0
273	K.VFLQQCSPVAMPQSLAR.S + 1 Deamidated (NQ)	98	2	81	3	687.6814	63.2
1456	K.VFLQQCSPVAMPQSLAR.S + 3 Deamidated (NQ)	100	0	81	3	688.3355	62.2
345	K.VFLQQCSPVAMPQSLAR.S + 4 Deamidated (NQ)	100	0	81	3	688.6638	63.6
Alpha gliadin							
3707	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.L	0	100	4	4	1045.279	75.1
8911	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.L + 2 Deamidated (NQ)	95	5	4	4	1045.765	73.7
5960	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.L + 3 Deamidated (NQ)	95	5	4	4	1046.014	80.3
7138	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.L + 4 Deamidated (NQ)	87	13	4	4	1046.260	82.9
2715	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.L + 5 Deamidated (NQ)	37	63	4	4	1046.505	84.1
3776	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.Q	0	100	4	4	1045.279	75.1
13628	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.Q + 2 Deamidated (NQ)	95	5	4	4	1045.765	73.7
10675	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.Q + 3 Deamidated (NQ)	95	5	4	4	1046.014	80.3
7256	R.DVIVLQQHNIHESQVQLQSSYQVQLQLCCQQLR.Q + 5 Deamidated (NQ)	37	63	4	4	1046.505	84.1
Alpha/beta-gliadin							
2402	R.NLALQTLPAMCNVYIPPYCTIAPFGIFGTN.-	0	100	3	3	1119.559	100.9
3825	R.NLALQTLPAMCNVYIPPYCTIAPFGIFGTN.- + 1 Deamidated (NQ)	90	10	3	3	1119.884	102.1
1257	R.NLALQTLPAMCNVYIPPYCTIAPFGIFGTN.- + 2 Deamidated (NQ)	97	3	3	3	1120.213	103.4
6282	R.NLALQTLPAMCNVYIPPYCTIAPFGIFGTN.- + 3 Deamidated (NQ)	99	1	3	3	1120.543	104.6

Table 3 The specific peptides in Glupearl 19S

peptide No.	m/z [Da]	charge	Retention time [min]	Normalized abundance		
				Glupearl 19S	HWP24h	Gluten
1	652.821	2	32.59	50890	297	191
2	652.821	2	34.24	45905	220	285
3	500.759	2	56.88	37989	309	9
4	324.121	2	50.77	32961	97	275
5	486.297	2	45.97	32003	134	176
6	763.804	2	40.89	27374	194	120
7	566.723	2	32.95	8217	30	17
8	513.800	2	53.25	5804	0	2
9	518.250	2	53.16	5119	0	50
10	446.245	2	88.20	2964	0	0

Table 4 Sequences of the specific peptides in Glupearl 19S identified by bioinformatics

peptide No.	method	Sequence	Ion Score	$\Delta M$ [ppm]	Accession	Description
1	MS/MS ion search	<b>Q</b> *YE <b>Q</b> QPVVPSK	32	-1.70	gi: 162415987	high molecular weight glutenin subunit [Triticum aestivum]
2	-	not identified	-	-	-	-
3	de novo sequencing	TMYKPVVY	65	-	ABY25986.1	NADP-dependent malic enzyme 1 [Triticum aestivum] 638 MYTPV 642 192 PVVY 195
4	-	not identified	-	-	-	-
5	MS/MS ion search	LVA <b>V</b> S <b>Q</b> VVR	33	-1.16	gi: 14329763	high molecular weight glutenin subunit y [Triticum aestivum]
6	MS/MS ion search	GG <b>C</b> Q <b>E</b> LLG <b>E</b> CCSR	47	-1.75	P33432	Puroindoline-A OS=Triticum aestivum GN=PINA PE=1 SV=2 - [PUIA_WHEAT]
7	-	not identified	-	-	-	-
8	MS/MS ion search	NLAL <b>Q</b> TLPR	41	-1.53	P04726	Alpha/beta-gliadin clone PW1215 OS=Triticum aestivum PE=3 SV=1 - [GDA6_WHEAT]
		NLAL <b>Q</b> TLPR	25	-1.53	P04726	Alpha/beta-gliadin clone PW1215 OS=Triticum aestivum PE=3 SV=1 - [GDA6_WHEAT]
9	de novo sequencing	YR <b>C</b> YAFR	70	-	CAA61018.1	WIR1 [Triticum aestivum] 70 YRCY 73 126 RCYAFR 131
10	-	not identified	-	-	-	-

\* Modified residues are represented in Bold (**Q**, **N**: deamidation, **C**: carbamidomethylation).

## 考察

### 1. SDS電気泳動による分子量の比較

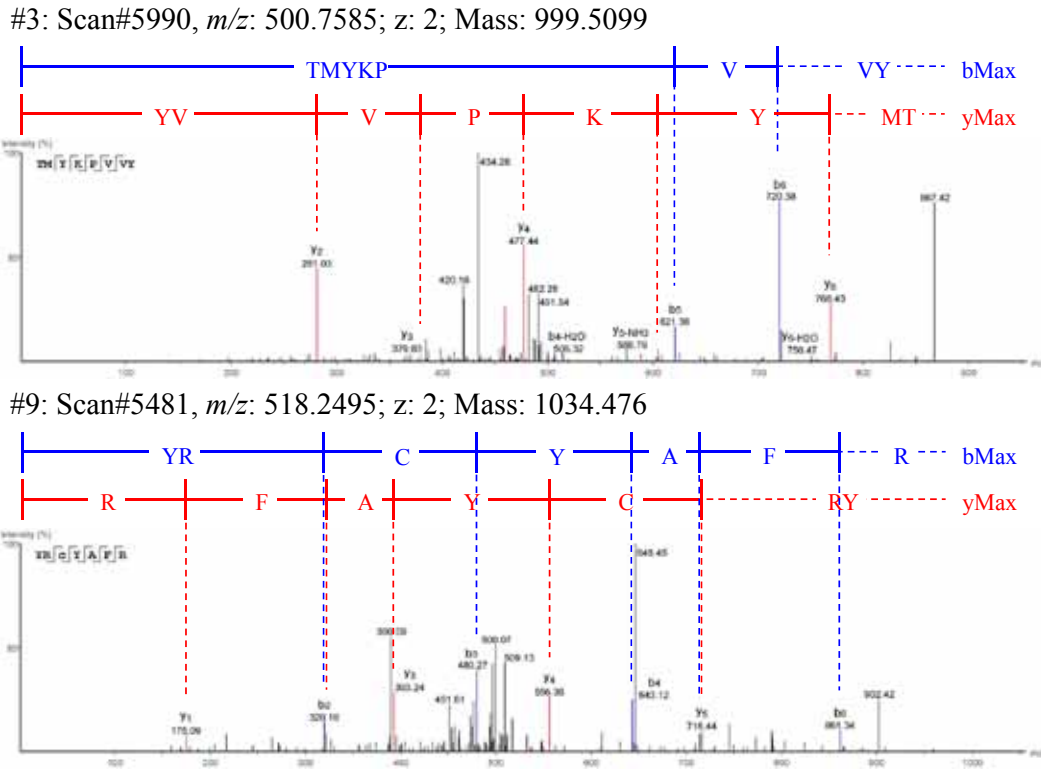
グルテンを酸加水分解して製造したグルパール19Sは、SDS電気泳動パターンがラダー状であった (Fig. 1)。これは、酸加水分解によりグルテン構成タンパク質のペプチド結合がランダムに切断されていることに加え、本来の小麦構成タンパク質よりも大きい分子量の重合体を形成していることに起因するものと考えられた。

グルテンを酸加水分解することにより調製したHWPは経時的に低分子領域にラダーがシフトし、加水分解時

間が長くなるに従いランダムなペプチド結合の切断が進んでいることが示唆された。また、HWP24hにおいては15 kDa以上の明瞭なバンドが完全に消失していたことから、分子量が抗原性を予測するファクターであるとの既報<sup>6-8)</sup>の結果を裏付ける結果となった。

### 2. ショットガンプロテオミクスによるグルパール19Sとグルテンの網羅的な構成タンパク質変動比較

グルテンの酸加水分解では、ランダムなペプチド結合の開裂と共に、タンパク質のグルタミン残基またはアス



**Fig. 2 Collision induced dissociation spectra of two *de novo* sequenced peptides from Glupearl 19S**

The results of *de novo* sequencing of the peptides #3 and #9 using PEAKS software are shown.

The upper panel (#3) showing the fragmentation of TMYKPVVYamide and the lower panel (#9) showing the fragmentation of YRCYAFRamide. The b- and y-type fragment ions and the theoretical fragment ion masses found in the spectra are indicated in the spectra.

パラギン残基に脱アミド化を生じるものと考えられる。そのためグルパール19Sにおけるショットガンプロテオミクスでは、グルテンのトリプシン切断によって生じるペプチドピークが消失していることが予想された。グルパール19Sとグルテンの構成タンパク質の差異を比較解析した結果、実際に、データベースに記載されているペプチドのシグナル比はグルテンよりもグルパール19Sで減少し (Table 1), トリプシン消化によって生じるペプチドが非酵素的に切断され、脱アミド化修飾している可能性が考えられた。グルパール19Sでシグナルが减弱していたタンパク質として同定された $\gamma$ -グリアジン, LMW-グルテニン, HMW-グルテニンは主要な小麦アレルゲンとして知られている。本研究の結果は、グルテンの酸加水分解が主要な小麦アレルゲンタンパク質の一次構造に影響を及ぼしていることを示唆しており、HWPアレルギーが従来の小麦アレルギーとは異なるアレルゲンが原因であると主張した既報の結果<sup>1-2)</sup>を強く支持している。一方、グルテンと比較して5倍以上のシグナル比が得られたHistone H4に関しては、当該タンパク質が酸性条件下において抽出されやすく、グルパール19Sの製造過程で酸性溶液中に溶出してきた、または酸加水分

解によるペプチド結合の開裂に伴いトリプシンがアクセスしやすくなることに起因し、ペプチドピークが特異的に生じたものと考えられた。

### 3. データベース検索によるグルパール19Sのペプチド結合開裂及び脱アミド化の分析

酸加水分解によるグルテンの物理化学的变化について、MS/MSデータからペプチド結合の切断とグルタミン残基及びアスパラギン残基の脱アミド化を検討したところ、抗原性の強いグルパール19Sではランダムにペプチド結合が切断されたペプチドや、脱アミド化修飾のバリエーションをもったペプチドが多く検出された (Table 2)。更に、HWP24hにおいては、ペプチド結合が非酵素的に切断されているものが多く検出されていた。グルテンのトリプシン消化では、グルタミン残基の多い繰り返し配列部分は切断されず、ペプチドが得られなかったが、HWP24hでは繰り返し配列部分が非酵素的に切断されていたため、部分的なペプチド配列を検出することができた (データ示さず)。

これらの結果より、グルパール19Sにおいてはグルテン構成タンパク質のランダムなペプチド結合の切断と共

に、アミノ酸残基の脱アミド化修飾が生じ、これらタンパク質の物理化学的な構造変化は酸加水分解が進行することにより更に起こりやすくなることが示唆された。

#### 4. 多変量解析によるグルパール19Sに特徴的なペプチドの探索

強い抗原性を有するグルパール19Sに特徴的に発現するペプチドを探索することを目的として、(1)グルテンを加水分解することにより新たに生じたペプチドであり、かつ(2)長時間の酸加水分解によって抗原性が消失したHWP24hにおいては発現していないペプチドを対象として多変量解析を行った。Table 3に示した10本のペプチドピークは、いずれもグルパール19Sにのみ十分なピーク強度が得られた。これら候補ペプチドピークのMS/MS相同性検索の結果、HMW-グルテニンや $\alpha/\beta$ -グリアジンといった小麦アレルゲンに由来する脱アミド化修飾されたペプチドが同定された (Table 4)。一方HWP24hでは、加水分解の進行に伴い脱アミド化修飾及びペプチド結合の開裂が進んだために、グルパール19Sにのみ特徴的に発現するペプチド由来のピークが消失したと考えられた。*de novo* sequencingはデータベースに因らずMS/MS取得データのみにより配列を予測するため、コムギ (*T. aestivum*) のようにプロテインデータベースが完全に整備されていないものや、グルパール19Sのように酸加水分解によるペプチドへの非酵素的な修飾が考えられる場合には、有用な情報を与えうる。本研究では、MS/MS取得データから断片的なペプチド配列を予測し、その配列をデータベース検索することで、タンパク質を予測するボトムアッププロテオミクスが有用であった。他方、*de novo* sequencingを用いても配列が予測できなかった4本のペプチドに関しては、MS<sup>1</sup>ピーク強度としては十分なものもあったことから、ペプチドの特性により得られたMS/MSシグナルが少なかったものと考えられた。

本研究において、グルパール19Sに特徴的なペプチドとして10本の候補ペプチドを抽出した。これらのペプチドが抗原性を示すHWPのマーカーとなることを確認するためには、*in vivo*による皮膚感作性試験等との整合性を十分に検討した上で、加水分解条件(処理方法や時間)の異なるHWPを用いた確認試験を行う必要があると考えられた。

#### まとめ

グルテンのトリプシン消化ペプチド由来ピークの多くが、グルパール19Sでは減弱していた。グルパール19Sにおいては、グルテンのトリプシン消化ペプチドがランダムに切断されたものや、グルタミン残基の一部が脱ア

ミド化修飾されたペプチドが多く検出された。

強い抗原性を有するHWPに特徴的なペプチドの候補として10本のペプチドピークを抽出し、そのうち4本の配列をデータベース検索にて、2本の配列を*de novo* sequencingにて同定した。

#### 引用文献

- 1) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:531-533.e 1-3.
- 2) Chinuki Y, Morita E: *Allergol Int.* 2012;61:529-37.
- 3) Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R: *Allergy* 2012;67:1392-9.
- 4) Mothes T: *Adv Clin Chem.* 2007;44:35-63.
- 5) Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R: *J. Allergy Clin. Immunol., in press*
- 6) Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;160:259-64.
- 7) 手島玲子: *ファルマシア* 2013;49:116-20.
- 8) Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, Kaneko S, Tokuda R, Nagao M, Fujisawa T, Morita E: *Contact Dermatitis* 2012;68:86-93

## インドネシアで流通している複合ビタミンBシロップ製剤中の ビタミンB群のイオンペアクロマトグラフィー分析

宮崎玉樹<sup>#</sup>, 堀壽允文, 阿曾幸男, 奥田晴宏

### Ion-pair HPLC analysis of B vitamins in syrup products in Indonesia

Tamaki Miyazaki<sup>#</sup>, Tadafumi Horisaki, Yukio Aso, Haruhiro Okuda

A training course for analysis of B vitamins in syrup products was undertaken at the National Agency of Drug and Food Control at Jakarta as part of the project to deliver safe drugs to people in Indonesia by Japan International Cooperation Agency. Analytical methods have been developed for quantitative determination of B vitamins by ion-pair high-performance liquid chromatography using 1-hexanesulfonic acid sodium salt. Measurements were performed for two syrup products removed from a drug store in Jakarta to determine the amount of each vitamin B. The measured values of riboflavin 5'-phosphate sodium, nicotinamide and pyridoxine hydrochloride were almost the same with those of nominal content for both products. While the measured values of thiamine hydrochloride, pantothenol and cyanocobalamin were approximately twice the amount of nominal contents.

Keywords: B vitamins, ion-pair HPLC, syrup, Indonesia

#### はじめに

インドネシアでは、公的病院や保険所などに供給された医薬品が地域住民の医療を支えている。しかし、製造・品質管理が不十分で品質の劣る医薬品、あるいは偽医薬品の流通が問題になっており、GMP査察や試験検査技術の向上など国家医薬品食品監督庁 (BPOM) における品質確保および安全対策が喫緊の課題となっている。独立行政法人国際協力機構 (JICA) による「インドネシア・安全な医薬品を届けるプロジェクト」はそのような相手国の薬事事情の改善を支援するため、提言、セミナー、研修などを通じ、BPOMおよび地方支所職員の医薬品管理に係る知識と技術の向上を目標としている。今回、2007年から5カ年計画で実施されている当該プロジェクトの一環として、ジャカルタに本拠を置くBPOMにおいて二週間の医薬品分析研修を行った。

今年度の研修は、インドネシアにおいて公的な試験法が設定されていない複合ビタミンBシロップ製剤中のビ

タミンB群 (塩酸チアミン (VB<sub>1</sub>), リン酸リボフラビンナトリウム (VB<sub>2</sub>), ニコチンアミド (VB<sub>3</sub>), パントテノール (VB<sub>5</sub>), ピリドキシリン塩酸塩 (VB<sub>6</sub>), シアノコバラミン (VB<sub>12</sub>)) の一斉定量法の設定を目的として行われた。BPOMでは、インドネシアで流通している小児用複合ビタミンBシロップ製剤の品質確保のため、製剤中に含有されるビタミンB群の定量が試みられていた。しかし、米国薬局方のVB<sub>6</sub> (Pyridoxine Hydrochloride) 各条に記載されている高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を参考にした分析条件により複合ビタミンBシロップ製剤の測定を行ったところ、想定していた数以上のピークが観察されたこと、各ピークの分離が不十分であったことなどから、分析条件の設定に関してJICAプロジェクトに技術協力が求められた。そこで研修においては、イオンペアHPLC分析における溶離液中の有機溶媒の比率やイオンペア試薬の濃度、カラム温度などの分析条件がビタミンB群のピークの分離に及ぼす影響について理論を講義した後、実技演習を行った。しかし、分離が不十分な成分があるうえ、未知成分のピークも検出されたことから、研修期間中には分析条件を確立できなかった。そこで、帰国後当所において、フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) を使用して未知成分の推定を行うとともに、HPLC分析条件の改良を試みた。

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed to Tamaki Miyazaki; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 227; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: miyazaki@nihs.go.jp



本研究では、インドネシアで流通している複合ビタミンBシロップ製剤中のビタミンB群の定量に適用可能な新たなイオンペアHPLC法を確立したので、研修の講義で用いた参考データ作成のための基礎検討結果も含めて報告する。

## 実験方法

### 1. 試薬

リボフラビンおよびp-ヒドロキシ安息香酸は試薬一級を、ブチルパラベン液体クロマトグラフ用標準品を、VB<sub>5</sub>は試薬グレードの物を用いた。メタノールは高速液体クロマトグラフ用を、アセトニトリルはLC/MS用を使用した。1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム (1-HexSO<sub>3</sub>Na) および1-オクタンスルホン酸ナトリウム (1-OctSO<sub>3</sub>Na) はイオンペアクロマトグラフ用を用いた。リボフラビンとVB<sub>5</sub>以外のビタミンB (VB<sub>1</sub>, VB<sub>2</sub>, VB<sub>3</sub>, VB<sub>6</sub>, VB<sub>12</sub>) およびその他の試薬は、特級を使用した。試薬類は全て、和光純薬工業(株)製であった。水は、超純水製造装置 (Millipore社製Direct-Q<sup>®</sup>3UV) により精製した比抵抗値が18.2MΩ・cm以上の純水を用いた。

### 2. 試料

インドネシアの薬局から入手した小児用複合ビタミンBシロップ製剤2種類 (Becombion<sup>®</sup>Syrup, Becombion<sup>®</sup>Extra Lysine) を試料とした。含有されるビタミンB群の種類と5 mLあたりの含量の表示量は両製剤ともに、VB<sub>1</sub>が5 mg, VB<sub>2</sub>が2 mg, VB<sub>3</sub>が20 mg, VB<sub>5</sub>が3 mg, VB<sub>6</sub>が2.5 mg, VB<sub>12</sub>が3 μgであった。

### 3. 装置

高速液体クロマトグラフは、(株)島津製作所製のオンラインデガッサ (DGU-12A), 送液ユニット (LC-10AD<sub>VP</sub>), カラムオープン (CTO-20AC), PDA (SPD-M10A<sub>VP</sub>) あるいは紫外可視検出器 (UV-VIS, (SPD-20A)), オートサンプラー (SIL-10AD<sub>VP</sub>), データ処理ソフトウェア

(CLASS-VP) を使用した。

### 4. 標準溶液の調製および検量線の作成

各ビタミンB標準溶液の調製には、試薬を用いた。標準溶液の原液としてVB<sub>1</sub>は0.5 mg/mL, VB<sub>2</sub>は4 mg/mL, VB<sub>3</sub>は2 mg/mL, VB<sub>5</sub>は2 mg/mL, VB<sub>6</sub>は0.5 mg/mL, VB<sub>12</sub>は0.5 mg/mLの水溶液を調製した。リボフラビン標準溶液の原液は、メタノール/水 (1/2) 混液で0.06 mg/mLとなるように調製した。ビタミンB群のHPLCピークの分離に及ぼす測定条件の影響を検討する際は、各ビタミンB標準溶液の原液をHPLCの溶離液で2~10倍希釈した単一成分溶液, あるいは数種類の標準溶液の原液を適宜混合した溶液を用いた。

シロップ製剤中の各ビタミンBの定量に際しては、標準溶液の原液をHPLCの溶離液で希釈し、それぞれ下記の濃度範囲で5点検量線を作成した。

VB <sub>1</sub>	0.02~0.10 mg/mL
リボフラビンおよびVB <sub>2</sub>	0.01~0.05 mg/mL
VB <sub>3</sub>	0.02~0.10 mg/mL
VB <sub>5</sub>	0.2~1.0 mg/mL
VB <sub>6</sub>	0.01~0.05mg/mL
VB <sub>12</sub>	0.0002~0.0010 mg/mL

### 5. 定量

シロップ製剤中の各ビタミンBの定量は、Table 1に示す3通りの条件で行った。VB<sub>5</sub>とVB<sub>12</sub>を定量する際は製剤原液を、VB<sub>1</sub>, VB<sub>2</sub>, VB<sub>6</sub>を定量する際はHPLCの溶離液で製剤を25倍に希釈した溶液を、VB<sub>3</sub>を定量する際は製剤を100倍に希釈した溶液を試料溶液とし、その20 μLを高速液体クロマトグラフに注入した。予め各ビタミンBの検量線作成過程で得られたピークの保持時間および保持時間においてPDAにより得られた紫外吸収スペクトル (UVスペクトル) の情報を参考に、試料溶液のクロマトグラム上でそれぞれのビタミンBに相当するピークを同定し、その面積を求め、予め作成しておいた

Table 1 HPLC conditions used for B vitamins analysis

	#1	#2	#3
Mobile phase (A/B)	7/3	9/1	9/1
A:	5 mL acetic acid+1 L water, 10 mM 1-HexSO <sub>3</sub> Na	10 mM sodium phosphate buffer (pH 4.0), 5 mM 1-HexSO <sub>3</sub> Na	0.2 % phosphoric acid, 5 mM 1-HexSO <sub>3</sub> Na
B:	methanol	acetonitrile	acetonitrile
Column temperature	25°C	40°C	40°C
Flow rate	0.8 mL/min	1.0 mL/min	1.0 mL/min
UV wavelength for detection	270 nm for VB <sub>1</sub> , VB <sub>2</sub> , VB <sub>3</sub> ; 290 nm for VB <sub>6</sub>	270 nm for VB <sub>1</sub> , VB <sub>2</sub> , VB <sub>3</sub> ; 290 nm for VB <sub>6</sub> ; 360 nm for VB <sub>12</sub>	220 nm for VB <sub>5</sub>

各ビタミンBの検量線から試料溶液中の対象ビタミンB濃度を求めた。さらに、得られたそれぞれのビタミンB濃度に希釈倍率を乗じて製剤中の濃度を算出し、結果は3回測定の実測値と標準偏差とを成分表示量に対する百分率で示した。

### 結果と考察

インドネシアのBPOMにおいて検討されていた分析条件は米国薬局方のPyridoxine Hydrochloride各条に記載されている条件を参考にしており、オクタデシルシリル化シリカゲル (ODS) を充填したカラムを用い、5 mMの1-HexSO<sub>3</sub>Naを含む酢酸水溶液 (酢酸5 mL+水1 L, pH 2.8) とメタノールを7対3の割合で混合した液を溶離液とし、カラム温度は30°Cである。しかし、この条件では一部のビタミンBの分離が不十分なため、溶離液中のメタノールの比率、pH、イオンペア試薬の濃度や種類、カラム温度を変えてより良い条件を検討した。

Fig. 1に、各ビタミンBの保持時間に及ぼすメタノール混合比の影響を示す。溶離液中のメタノール混合比が低いほどそれぞれのビタミンBの分離はよくなったが、保持時間が長くなった。一方、溶離液のpHを変えるとVB<sub>1</sub>とVB<sub>12</sub>ではピーク形状と保持時間が変化した (Fig. 2)、今回検討したpHの範囲内では他のビタミンBの保

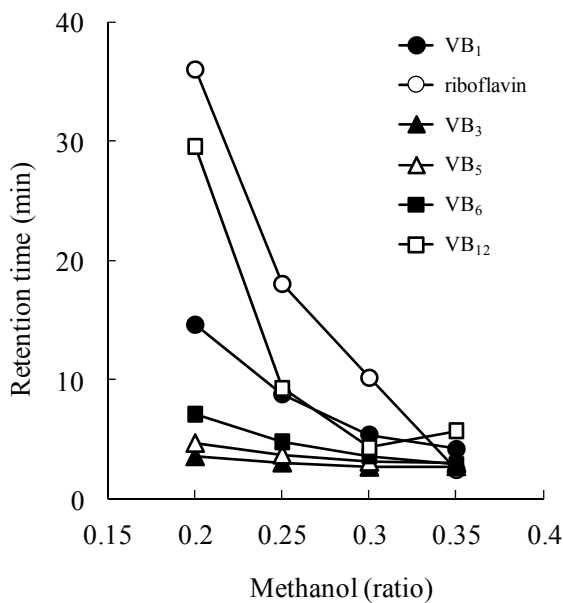


Fig. 1. Effect of methanol on the retention time of B vitamins

Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)  
 Mobile phase: A/B (4/1-13/7), A; 10 mM phosphate buffer (pH 2.8) containing 5 mM 1-HexSO<sub>3</sub>Na, B; methanol  
 Flow rate: 1.0 mL/min  
 Column temperature: 30°C  
 Detector: UV-VIS (200 nm)

持時間には大きな影響が見られなかった。

Fig. 3に、ビタミンBの保持時間に及ぼす溶離液中のイオンペア試薬濃度の影響を示す。1-HexSO<sub>3</sub>Naの濃度が増加するとVB<sub>1</sub>、VB<sub>3</sub>、VB<sub>6</sub>の保持時間が長くなり、特にVB<sub>1</sub>の保持時間の遅れが顕著であった。また、VB<sub>1</sub>のピークのシンメトリー係数は1-HexSO<sub>3</sub>Na濃度の増加に従って減少し (1 mM: 2.4  $\rightarrow$  5 mM: 1.7  $\rightarrow$  10 mM: 1.2  $\rightarrow$  20 mM: 1.1), 10 mM以上の1-HexSO<sub>3</sub>Na濃度においてテーリングがほぼ抑制されることが示された。

イオンペア試薬を1-HexSO<sub>3</sub>Na (5 mM) から1-OctSO<sub>3</sub>Na (5 mM) に変えると、VB<sub>3</sub>の保持時間は約2倍に、VB<sub>6</sub>の保持時間は約3倍になった。VB<sub>1</sub>は1-OctSO<sub>3</sub>Naをイオンペア試薬として用いると、90分までに溶出しなかった。さらに1-OctSO<sub>3</sub>Naをイオンペア試薬として用いると、VB<sub>3</sub>のピークはテーリングし、VB<sub>12</sub>のピークはブロード化した。したがって、ビタミンBの分析には1-OctSO<sub>3</sub>Naよりも1-HexSO<sub>3</sub>Naが適していると考えられた。

Fig. 4に、ビタミンBの保持時間に及ぼすカラム温度の影響を示す。カラム温度が低いほど、クロマトグラムの先頭付近に溶出するVB<sub>3</sub>とVB<sub>12</sub>の分離がよくなった。30°Cで使用するよりもカラム圧が約2 MPa/cm<sup>2</sup>増加し

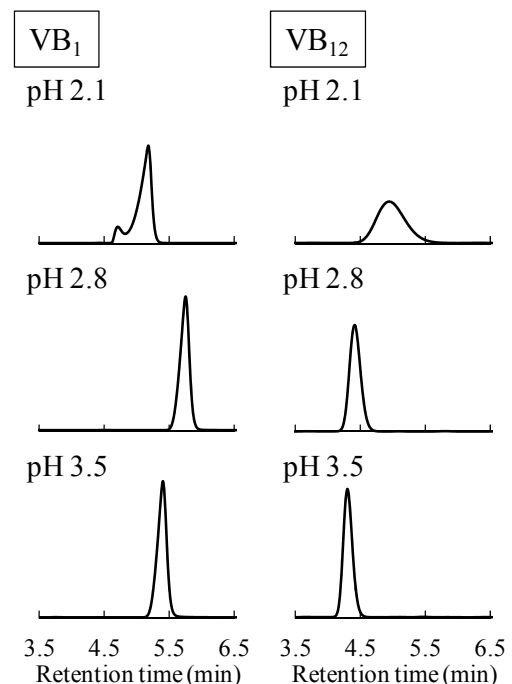
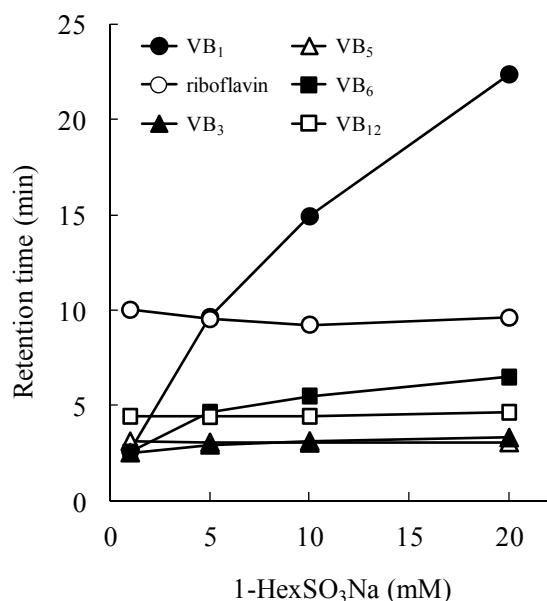


Fig. 2. Effect of pH of aqueous mobile phase on the peak shape and retention time of VB<sub>1</sub> and VB<sub>12</sub>

Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)  
 Mobile phase: A/B (7/3), A; 10 mM phosphate buffer containing 5 mM 1-HexSO<sub>3</sub>Na, B; methanol  
 Flow rate: 1.0 mL/min  
 Column temperature: 30°C  
 Detector: UV-VIS (200 nm)



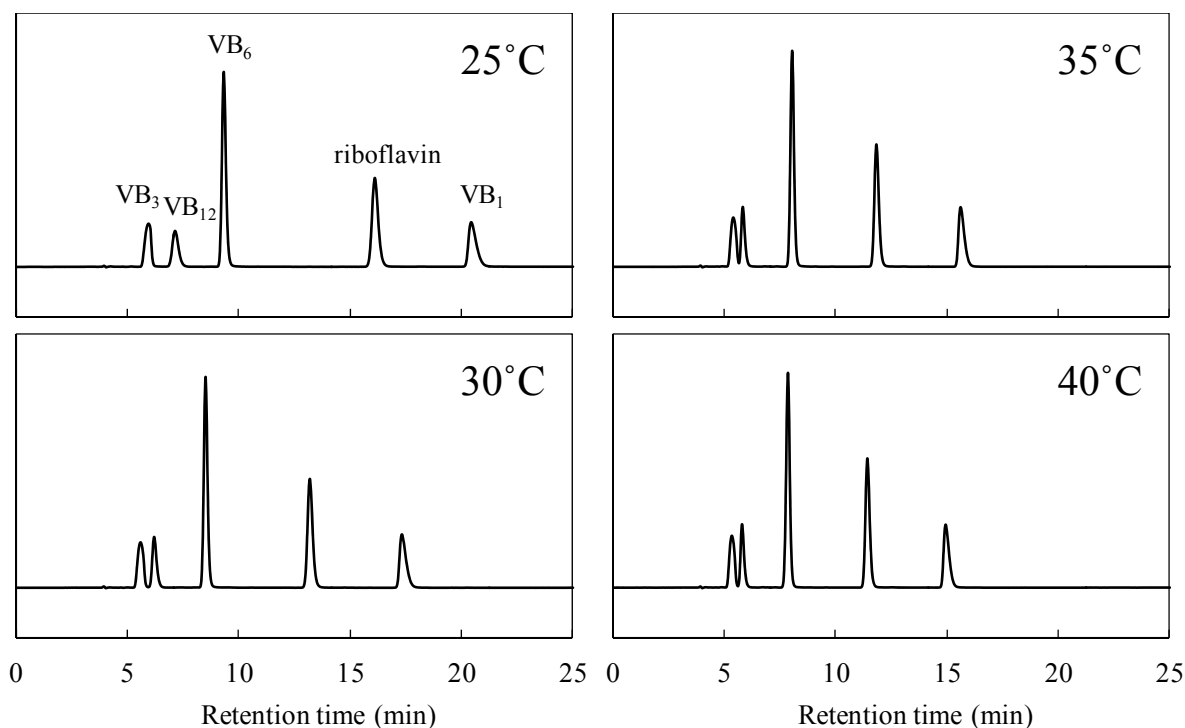
**Fig. 3. Changes in the retention time of B vitamins with increasing the concentration of 1-HexSO<sub>3</sub>Na**

Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)  
 Mobile phase: A/B (7/3), A; 5 mL acetic acid+1 L water containing 1-20 mM 1-HexSO<sub>3</sub>Na, B; methanol  
 Flow rate: 1.0 mL/min  
 Column temperature: 30°C  
 Detector: UV-VIS (200 nm)

たが使用推奨最大圧力以下であったので、成分分離の観点から25°Cが適切と考えられた。

以上の検討をもとに選択した分析条件 (Table 1, #1) により測定したBecombion<sup>®</sup>Syrupのクロマトグラムを Fig. 5に示す。Becombion<sup>®</sup>Extra Lysineにおいても、同様のクロマトグラムが得られた。ピークの同定は、保持時間とPDA検出器で得られたUVスペクトルの比較により行った。

製剤に含まれる6種類のビタミンBの中ではVB<sub>2</sub>が最も早く溶出し、このピークより前に溶出したピークは、製剤中のビタミンB以外の成分あるいはインジェクションショックと推定された。また、VB<sub>2</sub>は図中で枠囲みした2本のピークに割れた。検量線の作成時など標準溶液を注入した場合も同様にピークが2本観察されたこと、初めのピークの立ち上がり付近である保持時間2.7 minから2本目のピークトップのやや後 (保持時間3.1 min) までのUVスペクトルが同じ吸収パターンを示したことから、両ピークをもってVB<sub>2</sub>とみなした。VB<sub>5</sub>はVB<sub>2</sub>とVB<sub>3</sub>のピークの間保持時間を有するが、250 nm以上の波長領域に特徴的な吸収を持たないこと、VB<sub>3</sub>に比べて含有量が約1/10と少ないことから、本分析条件では定量できなかった。VB<sub>3</sub>の後に溶出するVB<sub>12</sub>については、



**Fig. 4. Chromatograms of mixture of B vitamins measured under different column temperature**

Column: Shim-pack CLC-ODS (M) (5  $\mu$ m, 4.6  $\times$  250 mm)  
 Mobile phase: A/B (7/3), A; 5 mL acetic acid+1 L water containing 5 mM 1-HexSO<sub>3</sub>Na, B; methanol  
 Flow rate: 0.7 mL/min  
 Column temperature: 25-40°C  
 Detector: PDA (280 nm)

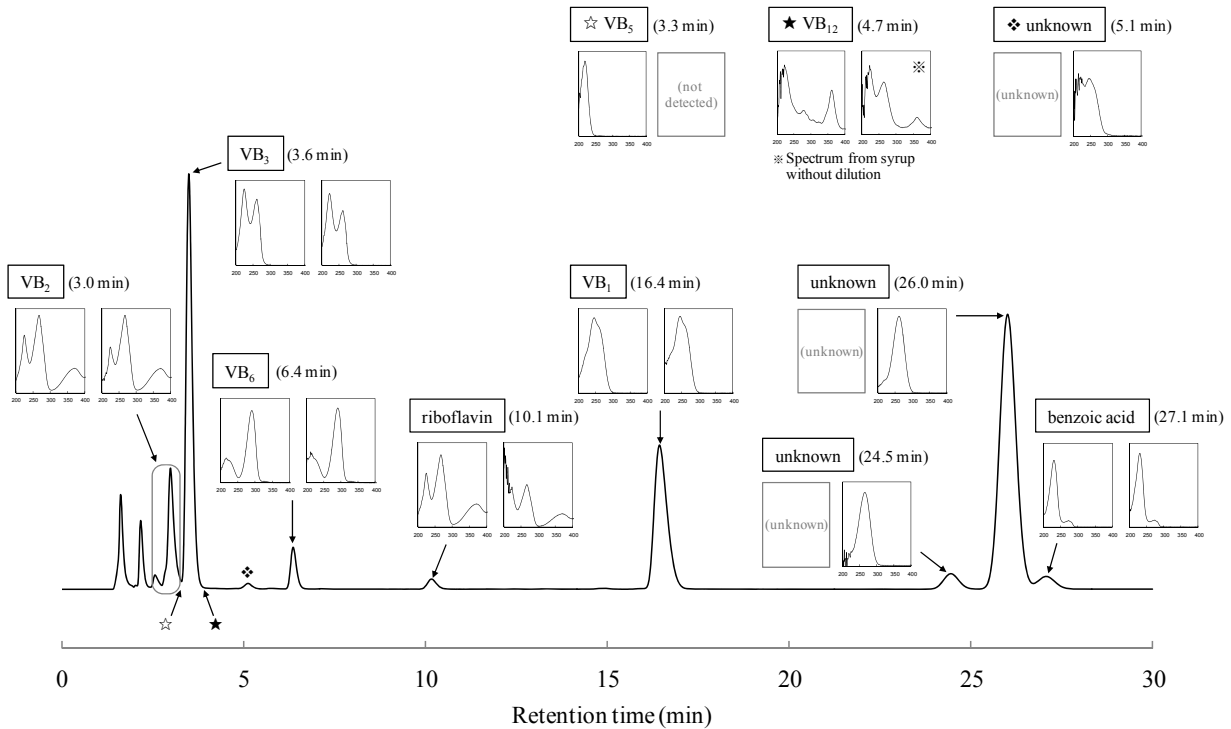


Fig. 5. Chromatogram of Becombion<sup>®</sup>Syrup (25 times dilution) under the HPLC conditions of #1

Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)

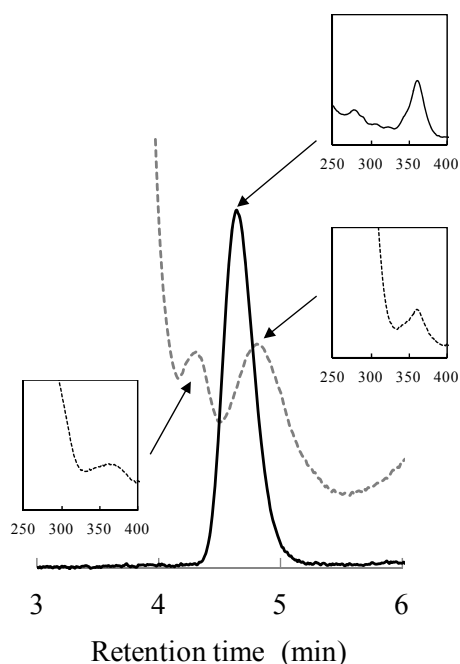
Detector: PDA (270 nm)

Time in parenthesis is the retention time of each substance. Spectra in the left side are those obtained by PDA from standard solutions, and spectra in the right side are those from the sample solution.

標準溶液のクロマトグラムではほぼ対称な1本のピークが観察されたのに対し、製剤のクロマトグラムでは2本のピークが観察された (Fig. 6)。PDA検出器で測定されたUVスペクトルは、2本のピークのどちらも370 nm付近にVB<sub>12</sub>に特徴的な吸収極大を示したが、保持時間がVB<sub>12</sub>の標準溶液と一致しなかったため、本分析条件ではVB<sub>12</sub>の定量を行わなかった。5.1, 10.1, 24.5, 26.0, 27.1 minには、含有成分として表示されているビタミンB群以外のピークが観測された。10.1 minのピークはリボフラビンであり、VB<sub>2</sub>の不純物として含まれていたものか、あるいはVB<sub>2</sub>の分解により生成したものと考えられる。VB<sub>2</sub>の表示量に対するリボフラビンの相対的な量は、Becombion<sup>®</sup>Syrupでは7.7 $\pm$ 0.3%，Becombion<sup>®</sup>Extra Lysineでは6.0 $\pm$ 0.1%であった。27.1 minのピークは保持時間とUVスペクトルから、安息香酸であることが確認された。24.5 minと26.0 minのピークも保存剤に由来すると考えられるが、保持時間とUVスペクトルからパラベン類やp-ヒドロキシ安息香酸ではないことが明らかになった。

#1の分析条件ではVB<sub>5</sub>とVB<sub>12</sub>の2つのビタミンBが定量できなかったため、ジーエルサイエンス(株)が公表している複合ビタミンB (VB<sub>1</sub>, VB<sub>2</sub>, VB<sub>3</sub>, パントテン

酸, VB<sub>6</sub>)の一斉分析<sup>1)</sup>の溶離液 (5 mM 1-HexSO<sub>3</sub>Naを含む0.2%リン酸水溶液/アセトニトリル (9/1))を用いて分析したところ、VB<sub>12</sub>は標準溶液の原液を注入した場合にも溶出が確認できなかった。VB<sub>12</sub>は溶離液のpHが低くなると保持時間が延長し、ピークがブロード化する傾向がある (Fig. 2)。VB<sub>12</sub>はpH 2付近において、解離状態の異なる分子種が共存することが報告されている<sup>2)</sup>。5 mMの1-HexSO<sub>3</sub>Naを含む0.2%リン酸水溶液のpHは1.9であるため、この水溶液を用いた溶離液中ではVB<sub>12</sub>が種々の荷電状態を有する複数の分子種として存在し、ピークがブロード化して検出できなかったと考えられた。VB<sub>12</sub>はpH 4付近ではほぼ1種類の荷電状態を示すことから、1-HexSO<sub>3</sub>Na (5 mM)を含むpH 4.0の10 mMリン酸ナトリウム塩緩衝液を用いた溶離液を検討した (Table 1, #2)。この溶離液を用いて得られたクロマトグラムをFig. 7に示す。VB<sub>12</sub>は他のビタミンBや未知物質と完全に分離し、16.1 minに溶出した。またVB<sub>1</sub>, VB<sub>3</sub>, VB<sub>6</sub>の分離も良好であった。ただし、VB<sub>2</sub>は#1の分析条件の場合と同様、図中に枠囲みで示した2本のピークとなり、VB<sub>5</sub>のピークと重なった。溶離液の組成比やカラム温度を調整してもVB<sub>5</sub>と他のビタミンBとの分離を改善することができなかったため、VB<sub>5</sub>はジ

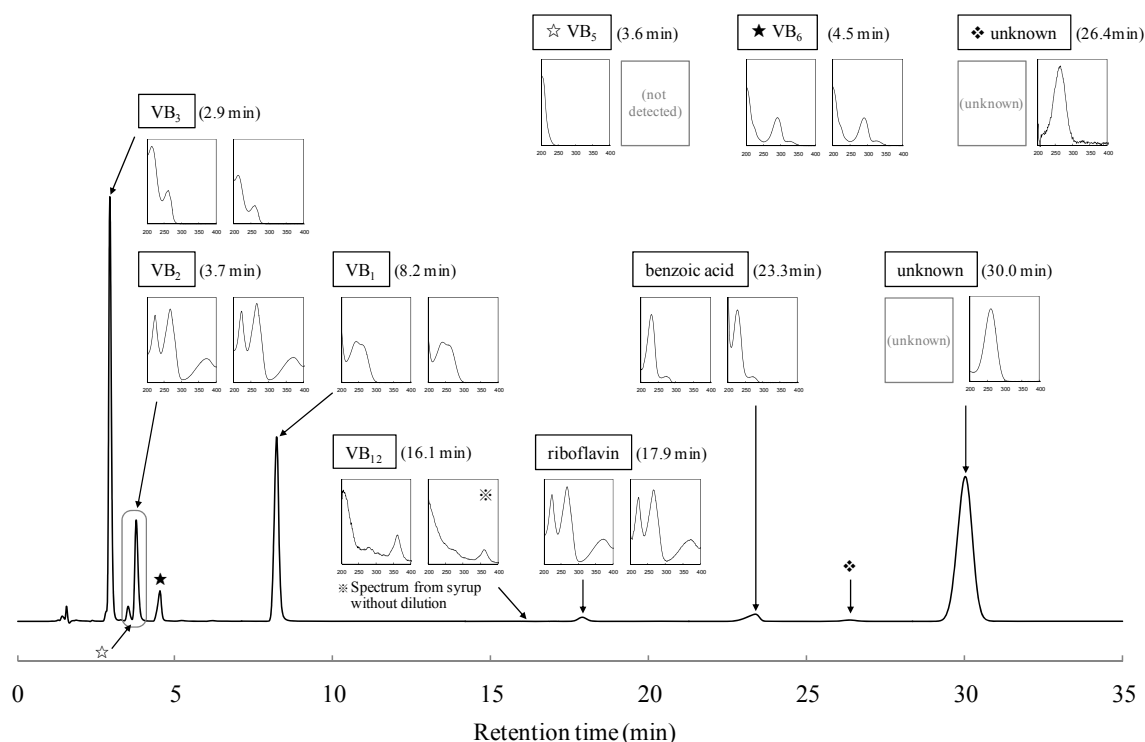


**Fig. 6. Comparison of chromatograms for VB<sub>12</sub> in a standard solution (solid line) and in Becombion<sup>®</sup> Syrup (dotted line) measured under the HPLC conditions of #1**  
 Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)  
 Detector: PDA (360 nm)  
 UV spectra were obtained by PDA at the retention time of each peak top.

ーエルサイエンス(株)が公表している溶離液 (Table 1, #3) を用いて定量することとした. VB<sub>5</sub>は紫外および可視領域における吸収が小さくシロップ製剤を希釈せずに注入しなくてはならなかったが, VB<sub>3</sub>のピークの裾に溶出した (Fig. 8).

今回選択した分析条件が, 異なるメーカーのODSカラムを用いた場合にも適用可能か, 用いるカラムをInertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm) からShim-pack CLC-ODS (M) (5  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm) に変えて測定を行った. Shim-pack CLC-ODS (M) では, 分析対象ビタミンB群の中で最後に溶出するVB<sub>12</sub>の保持時間が9.5 min, 検出される全ピークの中で最後に溶出する未知物質の保持時間が23.9 minと, やや測定時間が短縮されたが, 各ビタミンBと未知物質の溶出順序には変わりがなく, それぞれのピークの分離も良好であった.

#1, #2あるいは#3の分析条件により測定したインドネシアで市販されているシロップ製剤中の6種類のビタミンBの定量結果をTable 2に示す. VB<sub>2</sub>, VB<sub>3</sub>, VB<sub>6</sub>は, ほぼ表示どおり含有されていた. VB<sub>1</sub>とVB<sub>12</sub>については, 表示量の約2倍の値が得られた. VB<sub>1</sub>は, 溶離液の異なる2種類の分析条件下でほぼ同等の定量値が得られたこと, PDA検出器によって測定されたUVスペ



**Fig. 7. Chromatogram of Becombion<sup>®</sup> Syrup (25 times dilution) under the HPLC conditions of #2**

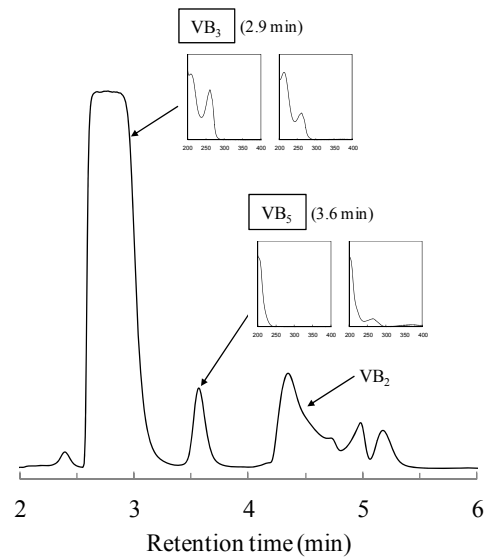
Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)

Detector: PDA (270 nm)

Time in parenthesis is the retention time of each substance. Spectra in the left side are those obtained by PDA from standard solutions, and spectra in the right side are those from the sample solution.

クトルがピークの先端, 極大, 裾のいずれにおいても VB<sub>1</sub>試薬のスペクトルと同じであり単一成分のピークであると確かめられたことから, 含有量が表示量の2倍であると考えられた. VB<sub>12</sub>については1種類の溶離液での定量結果であるが, PDA検出器によって測定されたUVスペクトルがVB<sub>12</sub>に特徴的なスペクトルであったことから, 未知成分の妨害はなく, 表示量の2倍のVB<sub>12</sub>が製剤中に含まれていると考えられた. VB<sub>5</sub>は, Fig. 8の試料溶液におけるUVスペクトルからわかるように, 標準溶液では見られなかった270 nm付近の吸収が認められ, 約十倍量含有されるVB<sub>3</sub>との分離が不完全であることが考えられた. また, カラム [1] での結果がカラム [2] での結果よりも低い傾向が見られたことから, カラムの種類によってVB<sub>3</sub>やその他製剤マトリクス由来の成分との分離が異なる可能性が考えられた. シロップ製剤の検体数を増やすなどして, 傾向と再現性を確かめる必要がある.

今回設定した分析条件#2と#3の併用を, インドネシアで流通する複合ビタミンBシロップ製剤中のビタミンB群の定量の“in-house method”として採用するため, 両分析条件についてインドネシアの試験機関



**Fig. 8. Part of chromatogram of Becombion® Syrup (without dilution) under the HPLC conditions of #3**  
 Column: Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm)  
 Detector: PDA (220 nm)  
 Time in parenthesis is the retention time of each B vitamin. Spectrum in the left side is that obtained by PDA from standard solutions, and spectrum in the right side is that from the sample solution.

**Table 2 Nominal amount and relative measured values of B vitamins in syrup samples**

	Nominal amount (mg/5 mL)	HPLC conditions	HPLC column*	Relative measured values against nominal amount (%)	
				Becombion® Syrup	Becombion® Extra Lysine
				VB <sub>1</sub>	5
		#2	[1]	193.2 $\pm$ 2.8	188.4 $\pm$ 2.3
		#2	[2]	194.2 $\pm$ 2.0	185.6 $\pm$ 2.4
VB <sub>2</sub>	2	#1	[1]	95.9 $\pm$ 3.9	96.6 $\pm$ 0.2
		#2	[1]	101.8 $\pm$ 2.3	102.1 $\pm$ 1.0
		#2	[2]	100.4 $\pm$ 0.3	100.4 $\pm$ 1.0
VB <sub>3</sub>	20	#1	[1]	98.3 $\pm$ 0.8	101.6 $\pm$ 2.1
		#2	[1]	102.5 $\pm$ 0.3	102.0 $\pm$ 0.4
		#2	[2]	98.8 $\pm$ 2.6	101.0 $\pm$ 1.0
VB <sub>5</sub>	3	#3	[1]	129.0 $\pm$ 1.1	87.9 $\pm$ 1.0
		#3	[2]	162.4 $\pm$ 8.7	212.8 $\pm$ 4.8
VB <sub>6</sub>	2.5	#1	[1]	99.9 $\pm$ 4.3	98.5 $\pm$ 0.4
		#2	[1]	101.0 $\pm$ 2.4	98.3 $\pm$ 2.7
		#2	[2]	103.1 $\pm$ 4.6	103.6 $\pm$ 1.9
VB <sub>12</sub>	0.003	#2	[1]	205.1 $\pm$ 2.6	204.0 $\pm$ 5.2
		#2	[2]	190.9 $\pm$ 2.5	186.7 $\pm$ 0.4

Relative measured values are the average  $\pm$  standard deviation (n=3).

\* HPLC column used: [1] Inertsil ODS-3 (3  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm); [2] Shim-pack CLC-ODS(M) (5  $\mu$ m, 4.6  $\times$  150 mm).

(BPOMおよび地方支所)においてバリデーションを行うこととなった。その際、分析条件#3については、カラム温度や流速などの調整によりVB<sub>3</sub>、VB<sub>5</sub>、VB<sub>2</sub>の分離の改善を試みて、最終的な分析条件を決定する予定である。

#### 参考文献

- 1) InertSearch™ for LC, Inertsil® Applications, Data No. LA028-0000
- 2) <http://www.chemicalize.org/structure/#!mol=cyanocobalamin&source=fp>

## EUにおける繊維および革製品中のアゾ染料由来の特定芳香族アミン類の違反事例の特徴

河上強志<sup>#</sup>, 伊佐間和郎, 五十嵐良明

## Characterization of cases contravening of regulations regarding primary aromatic amines originating from azo dyes in commercial textile products and leather products in European Union

Tsuyoshi Kawakami<sup>#</sup>, Kazuo Isama, Yoshiaki Ikarashi

Contraventions of regulations regarding primary aromatic amines (PAAs) originating from azo dyes in commercial textile products and leather products in European Union (EU), notified in the period between 2006 and 2012 were collected from the Rapid Alert System for non-food consumer products (RAPEX), were characterized. Various types of products (clothes, footwear, bedding, etc.) and their raw materials (cotton, silk, viscose, leather, etc.) were reported to have contravened the regulations. The contravention frequencies for products made in China and India were higher than those for other countries. Ten percentage of the country in which the reported products were produced was unknown. The notification frequencies for benzidine and 4-aminoazobenzene were higher than those for other PAAs. Contravention of regulations regarding benzidine, 4-aminoazobenzene, and 3,3'-dimethoxybenzidine were notified every year. Contraventions of regulations regarding five PAAs – classified as IARC group 1 – were notified one or several times. Since the scale of the survey conducted in Japan were small compared with RAPEX, it is necessary that many kinds and number of products should be surveyed in Japan. In addition, it is also necessary to pay attention to 4-aminoazobenzene, while it has not been detected in the previous studies conducted in Japan.

Keywords: primary aromatic amine, azo dye, textile and leather product, EU, RAPEX

## 1. 背景および目的

アゾ染料は世界中で広く用いられている染料の一つであり、繊維製品、紙製品および革製品など様々な製品の染色に用いられている。一部のアゾ染料は皮膚表面、肝臓および腸内細菌などで還元的に分解され、芳香族第一アミン類 (Primary Aromatic Amines: PAAs) を生成する<sup>1-3)</sup>。このアゾ染料に由来するPAAsのうち特に発がん性を有するPAAsの事を、一般的に特定芳香族アミンと呼び区別している。

European Union (EU) では、2002年9月にEU Di-

rective 2002/61/EC により、特定芳香族アミンとして22種類のPAAs (Table 1) を指定し、皮膚に直接触れる可能性のある繊維製品および革製品に対して、これらのPAAsを生成する可能性のあるアゾ染料の使用を禁止した<sup>4)</sup>。現在これらのアゾ染料は「化学物質の登録、評価、認可および制限に関する規則 (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals: REACH)」により規制されている<sup>5)</sup>。この22種類のPAAsは、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) による分類<sup>6)</sup>では、グループ1 (ヒトに対して発がんである) に5種類、グループ2A (ヒトに対しておそらく発がんである) に1種類、グループ2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある) に14種類、グループ3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に2種類がそれぞれ分類される (Table 1)。EUでは、亜ジチオン酸ナトリウムを用いた還元処理によりアゾ基を開裂し、PAAsを生成させ測

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Tsuyoshi Kawakami; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 367; Fax: +81-3-3700-6950; E-mail: tkawa@nihs.go.jp



Table 1 List of PAAs banned in EU

No.	Name	CAS No.	Chemical structure	IARC Group <sup>a)</sup>
1	4-Aminobiphenyl	92-67-1		1
2	Benzidine	92-87-5		1
3	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	95-69-2		2A
4	2-Naphthylamine	91-59-8		1
5	<i>o</i> -Aminoazotoluene (Solvent Yellow 3)	97-56-3		2B
6	5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	99-55-8		3
7	4-Chloroaniline	106-47-8		2B
8	2,4-Diaminoanisole	615-05-4		2B
9	4,4'-Methylenedianiline	101-77-9		2B
10	3,3'-Dichlorobenzidine	91-94-1		2B
11	3,3'-Dimethoxybenzidine	119-90-4		2B
12	3,3'-Dimethylbenzidine	119-93-7		2B
13	4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine	838-88-0		2B
14	<i>p</i> -Cresidine	120-71-8		2B
15	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	101-14-4		1
16	4,4'-Oxydianiline	101-80-4		2B
17	4,4'-Thiodianiline	139-65-1		2B
18	<i>o</i> -Toluidine	95-53-4		1
19	2,4-Diaminotoluene	95-80-7		2B
20	2,4,5-Trimethylaniline	137-17-7		3
21	<i>o</i> -Anisidine	90-04-0		2B
22	4-Aminoazobenzene (Solvent Yellow 1)	60-09-3		2B

<sup>a)</sup> IARC classification groups: 1 = Carcinogenic to humans, 2A = Probably carcinogenic to humans, 2B = Possibly carcinogenic to humans, 3 = Not classifiable as to carcinogenic to humans <sup>6)</sup>

定している (Fig. 1). しかし, 実際にはこの還元処理によって測定できないPAAsが存在する<sup>7)</sup>. 一つは, 5-nitro-*o*-toluidineであり, 還元操作によって同じく規制対象PAAである2,4-diaminotolueneに変換する. もう一つは, *o*-aminoazotolueneであり, 還元操作によってアゾ基が開裂し, 規制対象である*o*-toluidineと規制対象外の2,5-diaminotolueneが生成する. 4-Aminoazobenzeneについても還元処理によってアゾ基が開裂し, anilineと1,4-phenylenediamineが生成するため, 規制当初はanilineまたは1,4-phenylenediamineの検出に加え, 製造者への使用染料の聞き取り調査などから違反かどうか判断していた<sup>7)</sup>. しかし, 還元処理条件などが改定された別法が革製品には2011年<sup>8)</sup>に, 繊維製品では2012年<sup>9)</sup>に適用され, 現在では4-aminoazobenzeneとして測定することが可能となった.

中国をはじめとしたアジア諸国でも同様の規制もしくは自主基準が運用されている<sup>10)</sup>. 我が国では, 2012年3月に日本繊維産業連合会および日本皮革産業連合会から自主基準の策定と運用が公表された<sup>11, 12)</sup>. 我々はこれまでに我が国に流通する繊維製品および革製品中のアゾ染料由来のPAAsについて実態調査を行い, 一部の製品から高濃度のPAAsが検出されることを明らかにした<sup>13, 14)</sup>. この結果をもとに, 現在「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」(昭和48年10月12日法律第112号, 家庭用品規制法)に基づくPAAsの規制に関して, 薬事・食品衛生審議会化学物質安全対策部会および家庭用品安全対策調査会で審議が行われている.

先行して規制が実施されているEUでは, 食料品, 医薬品および医療機器以外の消費者製品について, 域内の加盟国からの違反事例の報告を緊急警戒システム<sup>15)</sup> (Rapid Alert System for non-food consumer products: RAPEX) にて週単位で集計しウェブ上で公開しており, 特定芳香族アミンについても違反の報告が掲載され

ている. RAPEXでは違反製品の種類, 生産国, 検出されたPAAsなどの情報も報告されており, 違反事例の特徴を把握することは, 今後我が国での規制基準策定および運用時に有用な情報となり得ると考えられる. そこで, RAPEXに報告されたPAAs違反データを収集し解析して, 若干の考察を行ったので報告する.

## 2. 方法

EUのRAPEXサイト<sup>11)</sup>での報告の一例をFig. 2に示した. この報告フォーマットでは, カラム左から報告年と週, リファレンス番号, 違反を通報した国, 製品情報, 違反となった事項, 対応, 別の国から同じ違反が報告されているかなどが記載されている (Fig. 2). まず, 2006年から2012年までの7年間に繊維製品および革製品での特定芳香族アミンの違反に該当した報告をRAPEXサイトよりダウンロードし, 年単位で集計した. 次にこれをカテゴリー別 (Clothing, textiles and fashion items, Toys など) に集計した後, さらに製品別 (Scarf, Gloves, Puppet など) に分類した. その際に, PAAsを検出した製品の素材や色について記載があった場合には, それについても記録した. また, 製造国別およびPAAsの種類別の集計も年単位で行った. なお, 一つの報告の中に複数の製品が記載されている場合 (Fig. 2では赤色と紫色の2製品) があったが, その場合はそれぞれ一件とカウントして違反製品件数とした. 同一製品の複数の部位からPAAsが検出されている場合には, 製品としての報告件数は一件としてカウントし, 個々のPAAsの検出数としてはそれぞれカウントした.

## 3. 結果および考察

各年毎のカテゴリー別の違反製品件数および違反製品名とその件数をTable 2に, 素材, 色および検出されたPAAsの種類と報告件数をTable 3に示した. 製造国別

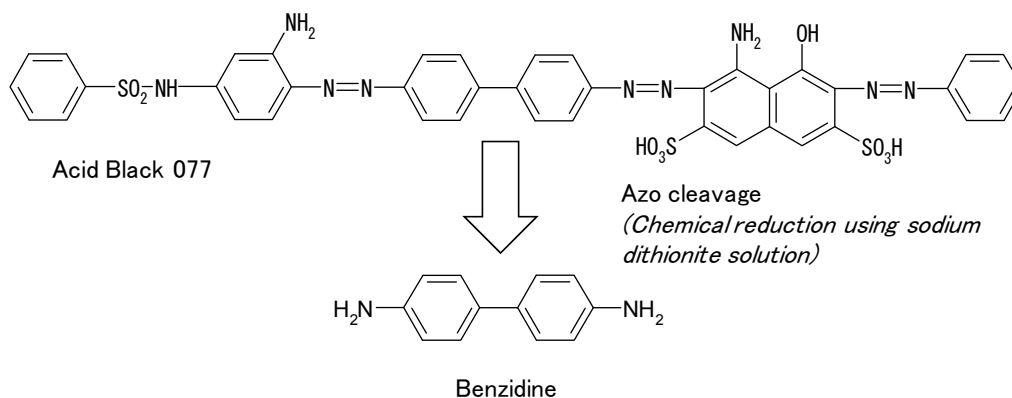


Fig. 1 Formation of benzidine from azo dye by reduction reaction during analytical process


Year - Week	No. Ref.	Notifying country	Product (Click on the photo to enlarge)	Danger	Measures adopted by notifying country	Products were found and measures were taken also in:
2010 - 4	33 0113/10	Finland	Category: Clothing, textiles and fashion items Product: Scarves  Brand: L'assessor Type/number of model: 1. Art No AF-4671 2. Art No AF-4671  Description: 1. a red silk scarf. Size 50x180 cm; 2. a purple silk scarf. Size 50x180 cm.  Country of origin: India  	Chemical  The product poses a chemical risk because it contains banned azocolourants. The colour on the red scarf released 77 mg/kg of benzidine and the colour on the purple scarf released 96 mg/kg of benzidine which both exceed the limit of 30 mg/kg.  The products do not comply with the REACH Regulation.	Import rejected by the customs authorities.	

Fig. 2 RAPEX report notified on week 4 (2010)<sup>15)</sup>

の違反製品件数をTable 4に、PAAsの種類別違反件数とその濃度範囲をTable 5にそれぞれ示した。なお、カテゴリー、製品、素材および色の表記については原文に準じて記載した。また、同一報告中の製品でも、素材や色などが異なっている場合があるため、各項目間の合計件数は必ずしも一致していない。

### 3.1 カテゴリー、製品種および素材別の違反製品件数

2006年から2012年の7年間で185件の違反製品が報告されており、平均すると年間で26件であった。ただし、各年の違反製品件数は変動が大きく、2007年は最も少なく10件であったのに対して、2009年から2011年にかけては36~43件と違反製品件数が多かった (Table 2)。カテゴリー別では、“Clothing, textiles and fashion items” および “Toys” が毎年報告され、年間の違反製品件数に占める割合も大きかった。特に、“Clothing, textiles and fashion items” は2007年を除き、全ての年で最も違反製品件数が多く、2010年には37件の報告があった。一方、“Toys” は2007年および2008年で違反製品件数が6件ずつと多かったが、その後は年間1~3件で推移している。その他のカテゴリーは年によって数件の報告があるのみであった。“Clothing, textiles and fashion items” については、本カテゴリーに分類される製品の種類が多いため、報告件数が多い要因であると思われる。

違反製品の種類を詳しく見てみると、違反製品件数の多かった2009年から2011年にかけては、スカーフの占める割合が大きかった (Table 2)。子供用、男性用および女性用の製品は毎年ほぼ必ず報告されており、その内訳は下着およびTシャツの様な衣類、靴およびブーツの様な履物をはじめ手袋や寝具などと多岐にわたっていた。

違反が報告された製品の素材についての記載は、ほとんどの場合無かったが、繊維製品では、主に綿、絹、羊毛、ビスコースおよびポリエステルなどが報告されている (Table 3)。また、革製品ではグローブやリストバンドで違反が報告されている。我々がこれまでにに行った我が国での実態調査では、繊維製品では綿または絹製のランチョンマット、シート・カバーおよびショールから、革製品では革細工用の端切れからのみ基準値を超える濃度のPAAsが検出された<sup>13, 14)</sup>。今後、家庭用品規制法において規制基準が策定された場合には、様々な種類および素材の製品を調べる必要があるものと思われる。

### 3.2 製造国別の違反製品件数

違反製品の製造国として報告されたのは18カ国あり、中国で製造された製品の違反件数 (89件) が最も多く、全報告数の半数近くを占めた (Table 4)。また、中国製の製品はどの年においても、最も違反製品の報告件数が多かった。次いで報告件数が多いのはインド製の製品で44件の報告があり、全体の4分の1程度であった。インド製の製品の場合には2009年から2011年までの報告が突出しており、この時期にインド製スカーフの違反が多く報告されていることが影響していた。その他は、バングラディッシュ製の製品が6件報告され、残りは1~3件以内であった。また、製造国不明の製品も7年間で23件報告され、全体の1割強を占めていた。これまでにに行った我が国の実態調査では、インド製の製品からはEU基準値を超えるPAAsを検出しているが、中国製の製品からはEU基準値を超えるPAAsは検出されていない<sup>13, 14)</sup>。しかしながら、EUでの違反報告の状況を鑑みると、中国製の製品について今後も調査を行う必要があるものと思われる。

**Table 2 Summary of notifications of PAAs contravention in consumer products (Categories, products and countries)<sup>a)</sup>**

Year	Categories	Products
2006 (21)	Clothing, textiles and fashion items (16)	Baby sling (2), Children's briefs (2), Boy's boxer shorts (1), Boy's briefs (1), Girl's dress (1), Gloves (1), Lingerie (1), Leather gloves (1), Men's shirt (1), Men's flannel shirt (1), Silk Scarf (1), Scarf (1), Peaked cap (1), Workman's cap (1)
	Toys (2)	Toy Santa (1), Rag doll (1)
	Hobby/sports equipment (2)	Boy's tracksuit (1), Cycling gloves (1)
	Jewellery (1)	Textile necklace (1)
2007 (10)	Toys (6)	Vicky doll (2), Devil glove puppet (1), Finger puppet "devil" (1), Glove puppet (1), Textile baby book (1)
	Clothing, textiles and fashion items (2)	Children's jeans (1), Underpants (1)
	Hobby/sports equipment (1)	Cycling gloves (1)
	Protective equipment (1)	Working gloves (1)
2008 (22)	Clothing, textiles and fashion items (15)	Scarf (3), Bikini (1), Black dress (1), Children's boots (1), Children's pyjamas (1), Children's underpants (1), Corduroy jeans for girls (1), Fleece gloves (1), Leather key wallet (1), Riding gloves (1), Shoes for men (1), Strap nightdress (1), Women's briefs (1)
	Toys (6)	Rag doll (4), Devil puppet (1), Doll (1)
	Jewellery (1)	Bracelet (1)
2009 (36)	Clothing, textiles and fashion items (32)	Scarf (18), Baseball cap (1), Bedspread (1), Black leather gloves (1), Brassiere (1), Briefs (1), Children's boots (snow boots) (1), Children's costume witch (1), Jeans (1), Ladies' suit (1), Ladies' trousers (1), Ladies' T-shirt (1), Men's shoes (1), Microfibre fitted sheet (1), Wallet (1)
	Childcare articles and children's equipment (2)	Set four baby bibs (2)
	Protective equipment (1)	Work gloves (1)
	Toys (1)	Wooden theatre playset (1)
2010 (43)	Clothing, textiles and fashion items (37)	Scarf (12), Men's shoes (2), Baby sling (1), Baseball cap (1), Bed linen (1), Body (1), Children's outfit (1), Children's pyjamas (1), Children's sweatshirt (1), Children's track suit (1), Cushion cover (1), Dress (1), Fleece blanket (1), Gloves (1), Jeans (1), Ladies' boots (1), Men's socks (1), Overall (1), Purse (1), Pullover (1), Socks (1), Sweatshirt for boys (1), Trousers (1), T-shirt (1), Women's boots (1), Women's blouse (1)
	Toys (3)	Children's costume (1), Children's pirate costume (1), Finger puppets (1)
	Childcare articles and children's equipment (1)	Baby shoes (1)
	Decorative articles (1)	Christmas sock (1)
	Hobby/sports equipment (1)	Sleeping bag (1)
2011 (38)	Clothing, textiles and fashion items (36)	Scarf (5), Boy's underwear (2), Handbag (2), Bedspreads (2), Pashmina-style scarf (2), Bag (1), Bed linen (1), Baby's shoes (1), Blouse (1), Children's cardigan (1), Children's jacket (1), Children's sweatshirt (1), Children's T-shirt (1), Cushion cover (1), Denim dress with belt (1), Dress (1), Girl's dress (1), Jeans (1), Ladies' dress (1), Long-sleeved T-shirt (1), Men's shorts (1), Men's T-shirt (1), Sports shoes (1), Towel (1), Trilby hat (1), Women's blouse (1), Women's jacket (1), Women's top (1)
	Toys (2)	Fancy-dress costume (1), Finger puppet (1)
2012	Clothing, textiles and fashion items (13)	Men's leather wristband (3), Baseball cap (2), Bed linen sets (1), Children's sports shoes (1), Girls' shorts (1), Ladies' suede glove (1), Men's jeans (1), Scarf (1), Shorts (1), Socks (1)
	Protective equipment (1)	Work gloves (1)
	Toys (1)	Play mat (1)

<sup>a)</sup> The number of parentheses denote the number of products notified.

Table 3 Summary of notifications of PAAs contravention in consumer products (Materials, colour and PAAs)<sup>a)</sup>

Materials	Colour	PAAs	
Unknown (113)	Black	4-Aminoazobenzene (13), Benzidine (5), 3,3'-Dimethoxybenzidine (3), 3,3'-Dimethylbenzidine (1)	
	Red	3,3'-Dimethylbenzidine (4), 4-Aminoazobenzene (3), 4-Chloro- <i>o</i> -toluidine (3), Benzidine (3), 2,4-Diaminotoluene (3), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1), 4-Aminobiphenyl (1), 4-Chloroaniline (1), <i>o</i> -Toluidine (1)	
	Brown	4-Aminoazobenzene (4), 2,4-Diaminotoluene (1), Benzidine (1), [Aromatic amine (2)]	
	Blue	3,3'-Dimethoxybenzidine (4), Benzidine (3), 4-Aminoazobenzene (1)	
	Dark blue	3,3'-Dimethoxybenzidine (5), 4-Aminoazobenzene (1), Benzidine (1)	
	Orange	4-Aminoazobenzene (4), Benzidine (1)	
	Yellow	4-Aminoazobenzene (4), [Azo dye (1)]	
	Grey	4-Aminoazobenzene (2), Benzidine (1)	
	Light green	4-Aminoazobenzene (2)	
	Red/orange	4-Aminoazobenzene (2)	
	Beige brown	4-Aminoazobenzene (1)	
	Blue-black	[Azo-dye (1)]	
	Dark green	Benzidine (1)	
	Dark red	Benzidine (1), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
	Gold	4-Aminoazobenzene (1)	
	Green	Benzidine (1)	
	Grey black	4-Aminobiphenyl (1), Benzidine (1), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
	Light brown	4-Aminoazobenzene (1)	
	Olive green	4-Aminoazobenzene (1)	
	Shiny dark brown	4-Aminoazobenzene (1)	
	Shiny grey	4-Aminoazobenzene (1)	
	Silver	4-Aminoazobenzene (1)	
	Unknown	4-Aminoazobenzene (13), benzidine (12), 3,3'-Dimethoxybenzidine (6), 2,4-Diaminotoluene (5), 3,3'-Dimethylbenzidine (2), 4-Chloroaniline (2), 4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline) (2), 2-Naphthylamine (1), 4,4'-Methylenedianiline (1), 4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine (1), 4,4'-Oxydianiline (1), <i>o</i> -Toluidine (1), [Aniline (1), Azo dye (2)]	
	Cotton (21)	Black	Benzidine (2), 4-Aminobiphenyl (1)
		Dark blue	3,3'-Dimethoxybenzidine (2)
		Green	Benzidine (2), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1)
		Blue	3,3'-Dimethoxybenzidine (1)
Navy blue		Benzidine (1)	
Olive-green		4-Aminobiphenyl (1), Benzidine (1), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
Purple		3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
Red		Benzidine (1)	
Unknown		Benzidine (8), 2,4-Diaminotoluene (2), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1), [Aniline (2)]	
Viscose (18)		Blue	Benzidine (4), 3,3'-Dimethoxybenzidine (3), 3,3'-Dimethylbenzidine (1)
	Red	4-Aminobiphenyl (1), Benzidine (4)	
	Black	Benzidine (3), 4-Aminobiphenyl (1), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
	Dark blue	Benzidine (2), 3,3'-Dimethoxybenzidine (2)	
	Green	4-Aminobiphenyl (1), Benzidine (1)	
	Grey	Benzidine (1)	
	Orange	Benzidine (1)	
	Turquoise blue	Benzidine (1), 3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
	Turquoise colour	Benzidine (1)	
	Unknown	Benzidine (1)	
	Leather (11)	Black	Benzidine (9), 4-Aminobiphenyl (2), [Aniline (1)]
Fuchsia rose		4-Aminoazobenzene (1)	
Red		4-Aminoazobenzene (2)	
Unknown		Benzidine (1)	
Silk (7)	Red	3,3'-Dimethylbenzidine (5), Benzidine (3)	
	Black	4-Aminobiphenyl (1), Benzidine (1), [Aniline (1)]	
	Purple	Benzidine (1)	
Polyester (4)	Black	[Azo-dye (2)]	
	Dark brown	4-Aminoazobenzene (1)	
	Orange	4-Aminoazobenzene (1)	
	Red	4-Aminoazobenzene (1)	
Wool (3)	Brown	4-Aminoazobenzene (2)	
	Unknown	4-Aminoazobenzene (1)	
Cotton(80%), polyester(20%) (1)	Red	Benzidine (1)	
	Violet	Benzidine (1)	
Acryl (1)	Black	Benzidine (1)	
Elastic cotton (1)	Unknown	3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
Knitted [polyester] (1)	Black	4-Aminoazobenzene (1)	
Knitted[wool(70%), angora(20%), polyamide(10%)] (1)	Red	Benzidine (1)	
Linen (1)	Blue	3,3'-Dimethoxybenzidine (1)	
Nylon (1)	Grey	4-Aminoazobenzene (1)	
Synthetic fibres (1)	Unknown	4-Aminoazobenzene (1)	
Polyester(65%), cotton(35%) (1)	Dark blue	4-Aminoazobenzene (1)	
Viscose(91%), silk(9%) (1)	Black	Benzidine (1)	

<sup>a)</sup>The number of parentheses denote the number of product or PAA notified.

**Table 4** Number of notifications by country of origin of the notified product

Year	Country	Number
2006	China	9
	Thailand	2
	Turkey	2
	Bangladesh	1
	France	1
	India	1
	Pakistan	1
	Unknown	4
2007	China	7
	Hong Kong	1
	Pakistan	1
	Unknown	1
2008	China	11
	India	2
	Bangladesh	1
	Denmark	1
	Taiwan	1
	Unknown	6
2009	China	15
	India	15
	Bulgaria	2
	Vietnam	1
	Unknown	3
2010	China	21
	India	12
	Philippines	2
	Bangladesh	1
	Bulgaria	1
	France	1
	Guatemala	1
	Unknown	4
2011	China	17
	India	12
	Bangladesh	3
	Greece	1
	Syria	1
	Unknown	4
2012	China	9
	India	2
	Germany	1
	Serbia	1
	Turkey	1
	Unknown	1

### 3.3 検出が報告されたPAAの特徴

2006年から2012年までの7年間で、benzidine、4-aminoazobenzeneおよび3,3'-dimethoxybenzidineは毎年検出が報告された (Table 5)。最も多く報告されたのはbenzidineで84件、その次に多かったのは4-aminoazobenzeneで69件であった。3,3'-Dimethoxybenzidineについては35件の報告があった。IARCの発がん性分類でグループ1に分類される5種類のPAA (Table 1) は、それぞれ1回以上の検出報告があった。検出された

PAA濃度は、EU基準値 (30 µg/g以下) レベルから数千µg/gレベルの範囲となっており、概ね数百µg/gレベルで検出されることが多かった。

Benzidineは製品中で単独で検出されるだけではなく、同一製品から4-aminobiphenylや3,3'-dimethoxybenzidineおよび3,3'-dimethylbenzidineと一緒に検出される事が多かった。また、3,3'-dimethoxybenzidineは黒、青および紫系統の色を用いた製品から主に検出され、3,3'-dimethylbenzidineは赤色を用いた製品から主に検出されており、使用された染料の化学構造の違いが反映されているものと考えられる (Table 3)。これらのPAAは綿やビスコースのようなセルロース系繊維を用いた製品から主に検出され、これらの繊維に使用するアゾ系染料である直接染料、アゾイック染料および反応染料 (ビスコースのみ)<sup>16)</sup> に由来する可能性が高いと考えられた。我が国に流通する製品を対象としたこれまでの実態調査でも、benzidine、3,3'-dimethoxybenzidine、3,3'-dimethylbenzidineおよび2,4-diaminotolueneが綿製品および革 (端切れ) 製品からEU基準値以上で検出され<sup>13, 14)</sup>、製品の色によって3,3'-dimethoxybenzidineと3,3'-dimethylbenzidineの検出傾向が異なることも認められている。そのため、セルロース系繊維を用いた製品については、EUと我が国とで同様のPAAの検出傾向を示す可能性が示唆された。

一方、4-aminoazobenzeneは単独で検出され、特にポリエステルなどの合成繊維を用いた製品から検出される場合が多かった (Table 3)。4-Aminoazobenzeneはそれ自体も分散染料 (Solvent Yellow 1) であり、疎水性繊維の染色に用いられるためと考えられた。我が国ではこれまでに繊維製品および革製品中から4-aminoazobenzeneが検出された事例は報告されていないが、EU諸国では報告が非常に多いことから、今後も注視していく必要があるものと思われる。

### 4. まとめ

繊維製品および革製品中に含まれるアゾ染料由来のPAAについて、2006年から2012年までの7年間のEUにおける違反製品の種類、生産国、検出されたPAAなどの情報をRAPEXを用いて収集した。その結果、違反製品の種類は衣類から履物、寝具に至るまで多岐にわたること、その素材については、綿、絹、ビスコース、ポリエステルや革など様々であることなどがわかった。また、中国で製造された製品について違反件数が最も多く、次いでインドで製造された製品であったが、製造国が不明なものも全体の1割程度を占めていた。これまで我々が行った実態調査でEUの基準値を超えるPAAが検出されていなかった製品および素材からも、RAPEX

Table 5 Number of notifications by each PAA and their concentrations

Year	PAAs	Number	Concentration ( $\mu\text{g/g}$ )
2006	Benzidine	12	60-1007
	3,3'-Dimethoxybenzidine	5	82-1288
	3,3'-Dimethylbenzidine	3	52-1000 <sup>a)</sup>
	4-Chloroaniline	2	39-246
	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	2	305-575
	2,4-Diaminotoluene	1	220
	4-Aminoazobenzene	1	750
	4-Aminobiphenyl	1	44
	<i>o</i> -Toluidine	1	174
2007	4-Aminoazobenzene	4	315-372
	3,3'-Dimethoxybenzidine	2	745
	Benzidine	2	450-504
	2,4-Diaminotoluene	2	330-860
	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	1	- <sup>b)</sup>
2008	Azo-dye	1	-
	4-Aminoazobenzene	12	140-1400
	Benzidine	11	30-1123
	3,3'-Dimethoxybenzidine	2	140-156
	3,3'-Dimethylbenzidine	1	270
	Aniline	1	-
2009	Azo dye	1	-
	Benzidine	22	1.504-880
	4-Aminoazobenzene	14	39-1000 <sup>a)</sup>
	3,3'-Dimethoxybenzidine	10	45-590
	4-Aminobiphenyl	3	41-177
	2,4-Diaminotoluene	2	55.2-156
	3,3'-Dimethylbenzidine	1	121
	Aniline	2	1.367-100 <sup>c)</sup>
2010	Azo dye	2	-
	Benzidine	14	77-1571
	4-Aminoazobenzene	12	43-150
	3,3'-Dimethoxybenzidine	6	30 <sup>d)</sup> -496
	3,3'-Dimethylbenzidine	6	30 <sup>d)</sup> -640
	2,4-Diaminotoluene	3	48.0 - 530
	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	1	1471
	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	1	92.4
	4,4'-Methylenedi- <i>o</i> -toluidine	1	64.1
	4,4'-Oxydianiline	1	210.8
	Aniline	2	1100-1200
	Azo dye	2	97-287
	Aromatic amine	2	34.1-209.5
2011	Benzidine	19	48-4500
	4-Aminoazobenzene	16	66.3-1000
	3,3'-Dimethoxybenzidine	6	8.7-615
	4-Aminobiphenyl	5	6.14-83
	2,4-Diaminotoluene	3	51-160
	3,3'-Dimethylbenzidine	2	5.16-60
	4-Chloroaniline	1	33
	4,4'-Methylenedianiline	1	73.4
	<i>o</i> -Toluidine	1	5.92
2012	4-Aminoazobenzene	10	101-765
	Benzidine	4	48.9-801.6
	3,3'-Dimethoxybenzidine	4	64-140
	4-Aminobiphenyl	1	88.5
	2-Naphtylamine	1	142.2

a) > 1000  $\mu\text{g/g}$ , b) No data, c) >100  $\mu\text{g/g}$ , d) >30  $\mu\text{g/g}$

では基準値を超えるPAAの検出が報告されていることから、我が国でもそれらの製品について注意が必要と考えられた。PAAの種類では、benzidineおよび4-aminoazobenzeneの件数が非常に多く、3,3'-dimethoxybenzidineを含めた3種類のPAAは毎年必ず違反が報告されていた。また、IARCグループ1に属する5種類のPAAは、7年間でそれぞれ1回以上違反が報告されていた。4-Aminoazobenzeneについては、これまで我が国の実態調査では検出が報告されていないが、今後も注視していく必要があるものと思われる。

## 5. 引用文献

- 1) Collier SW, Strom JE, Bronaugh RL: *Appl Pharmacol*. 1993;118:73-9.
- 2) Hildenbrand S, Schmahl FW, Wodarz R, Kimmel R, Dartsch PC: *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72 (Suppl 3): M52-6.
- 3) Platzek T, Lang C, Grohmann G, Gi U-S, Baltes W: *Hum Exp Toxicol*. 1999;18:552-9.
- 4) European Union: *Off J Eur Commun*. 2002;L243:15-8.
- 5) European Union: Commission regulation (EC) No 552/2009 of 22 June 2009, amending regulation (EC) No 1907/2006 of the European parliament and of the council on the registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals (REACH) as regards annex XVII
- 6) International Agency for Research on Cancer (IARC): <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- 7) EN14362-1: 2003 "Textiles - Methods for the determination of certain aromatic amines derived from azo colorants- Part 1: Detection of the use of certain azo colorants accessible without extraction"
- 8) EN17234-2:2011 "Leather - Chemical tests for the determination of certain azo colorants in dyed leathers, Part 2: Determination of 4-aminoazobenzene (ISO 17234-2: 2011)"
- 9) EN14362-3: 2012 "Textiles - Methods for the determination of certain aromatic amines derived from azo colorants- Part 3: Detection of the use of certain azo colorants, which may release 4-aminoazobenzene"
- 10) 独立行政法人中小企業基盤整備機構: 平成21年度情報調査業務「繊維製品中の有害物質に関する調査事業」; [http://www.smrj.go.jp/keiei/dbps\\_data/\\_material/\\_common/chushou/b\\_keiei/keieiseni/pdf/53201-1.pdf](http://www.smrj.go.jp/keiei/dbps_data/_material/_common/chushou/b_keiei/keieiseni/pdf/53201-1.pdf)
- 11) 日本繊維産業連盟: 繊維製品に係る有害物質の不使用に関する自主基準; <http://www.jtf-net.com/news/120329VSNHS.htm>
- 12) 日本皮革産業連合会: 皮革製品に係る有害物質の不使用に関する自主基準; [http://www.jlia.or.jp/index.php?pg=news\\_release.detail&get=483](http://www.jlia.or.jp/index.php?pg=news_release.detail&get=483)
- 13) Kawakami T, Isama K, Nakashima H, Tsuchiya T, Matsuoka A: *J Environ Sci Health Part A*. 2010;45: 1281-95.
- 14) Kawakami T, Isama K, Nishimura T: *J Environ Chem*. 2012;22:197-204.
- 15) Rapid Alert System for non-food consumer products (RAPEX): [http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex\\_archives\\_en.cfm](http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex_archives_en.cfm)
- 16) 安部田貞治, 今田邦彦: 染料総論, 解説染料化学, pp.1-13, 色染社, 大阪市, 1988



## 平成24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 川西 徹  
前所長 大野 泰雄

平成24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・再生医療製品分野、食品衛生分野、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遂行した。一方で発足以来140年になろうとしている歴史の中でも、今現在研究所として大きな節目を迎えつつあると感じている。

昨年度移転予定地を川崎市殿町三丁目地区に変更して以来、関係者のご支援のもと、必要な土地の購入、移転先変更に伴う施設建設計画の見直し、さらに国土交通省関東地方整備局による設計業者選定のための各種資料作成作業を行ってきた。臨海地域への移転先の変更とともに、平成23年の東日本大震災の経験を踏まえ、施設建設費の増加が見込まれるものの、引き続き関係者のご理解、ご協力をいただきながら、21世紀における国立衛研の活動を支える新天地での施設建設を行いたいと考えている。また、施設の建設とあわせて、移転後を見据え、殿町三丁目地区に建設あるいは移転を予定している他試験研究機関等と試験研究活動面での連携を開始しており、その手始めとして川崎市および実験動物中央研究所との連携協定を締結し、共同研究の検討を開始した。

このように試験研究施設の移転計画は大きく進捗している一方で、そのもととなる試験研究組織については将来を危うくする状況が生まれつつあると感じている。近年の国家公務員の定員削減は極めて厳しく、平成25年度にいたっては8名（定員の約4%）の定員削減を求められる事態となった。これに対して増員で削減の一部を補っているものの、増員のほとんどは新規業務の実施を理由に認められるため、部門（室）あるいは業務あたりの研究者の数は減少の一途にあり、試験研究活動に支障をきたしかねないレベルとなっている。また一人室長の研究室の増加は将来的な後継者育成を困難にし、組織の将来に大きな陰を落としている。具体的には、平成23年度の業務報告で報告したように、国立衛研の試験研究業務を象徴するレギュラトリーサイエンスについては、我が国の科学技術政策として取り込まれ、医療イノベーションやライフイ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ため、最近では再生医療製品、医薬品、あるいは医療機器関連の審査指針や基準の策定、標準的評価試験策定関係についての増員は比較的認められやすい。一方放射性物質による食物汚染のモニタリング関係をのぞいて、食品や生活衛生関係の安全性に関わる研究領域での増員は困難な状況にある。

このように定員状況については危機的な状況にあるものの、当所は過去、現在においても、また未来においても医薬品、医療機器、再生医療製品にとどまらず、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、今後とも関係領域のレギュラトリーサイエンス実践のための試験研究機能を維持・充実すべきと考えている。当所に課せられた領域における新規課題に関しては選択と集中により増強をはかりつつ、継続すべき機能については維持・充実させるための知恵と工夫が試されている。

平成24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替えへの取組：川崎殿町三丁目地区への移転先変更が正式に決定し、これにあわせて移転計画の変更作業をおこなった。さらに国土交通省関東地方整備局による設計業者の入札、選定、契約に伴い、当所に依頼された各種資料作成作業を行い、設計業者（株式会社日建設計）の決定・契約に至った。
- (2) 移転予定地区の研究機関との連携：移転先での研究連携の活発化を図るために、1月30日に川崎市（川崎市衛生研究所（現健康安全研究所））および実験動物中央研究所と互いの設備や能力を生かした連携、協力を進める連携協定を結び、共同研究テーマの検討を開始した。
- (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24年度は新たに大阪大学大学院薬学研究所および静岡県立大学とそれぞれ医薬品分野と食品・生活衛生分野の両分野にわたる広範囲な連携大学院協定を締結した。この結果、合計9大学院と連携協定を結ぶこととなった。
- (4) 医薬品、医療機器、再生医療分野での人材交流：医療イノベーションを推進する上でレギュラトリーサイエンスに関わる人材育成、およびアカデミアやナショナルセンターとの共同研究のために、北海道大学大学院薬学研究所、東北大学大学院薬学研究所、国立成育

医療研究センター病院，名古屋市立大学大学院薬学研究科，大阪大学大学院薬学研究科，大阪大学大学院医学系研究科，先端医療振興財団等と人材交流を開始した。

- (5) 所員研修：公務員としての研究倫理，法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに，当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として，新人職員全員および該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した。内容は当所の歴史・使命・業務内容，評価制度，公務員倫理，研究者倫理，および所内で研究活動を行う上での各種の規程の紹介・教育である。また，適正な放射性同位元素使用実験および病原体等の安全な取扱及び管理を進めるための講習会を開催し，法令遵守の徹底と知識及び技術の向上を図った。
- (6) 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) 第2回国立衛研シンポジウムを「食品のレギュラトリーサイエンス 一食の安全を目指して」をテーマとして平成24年7月27日に国立衛研講堂で開催し，170名の参加者を得た；2) 一般公開は昨年度に引き続き土曜日の開催とし，「医薬品や食品等の品質確保，安全性，有効性を求めて」をテーマに7月28日に行い，過去5年では最多(227名)の見学者の訪問を受けた；さらに，3) 所ホームページへの「お問い合わせ」への対応及び研究等月例報告(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。
- (7) 夏期エネルギー節約への取組：昨年度に引き続き，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2,200KWを上限とし，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自粛，夏期試験計画の変更等の措置により，これを達成した。

平成24年度の全国衛生化学協議会は高松市で開催され(11/7-8)，食品衛生，環境衛生，薬事衛生等のすべての分野で当研究所の職員が大きな活躍をした。大野所長は盛岡市で開催された“いわて国際環境シンポジウム～難分解性有機フッ素化合物汚染の現状と将来展望～”において「難分解性有機フッ素化合物の安全対策」について講演した(7/23)。また，「レギュラトリーサイエンスの実践と活用」という統一課題で第二回レギュラトリーサイエンス学会学術年会を年会長として開催した(9/2-3)。川崎市との連携強化の一環として，羽田空港ビルで開催された平成24年度臨海部活性化シンポジウムにおいて「医療イノベーションの実現に向けた国立医薬品食品

衛生研究所の取組」という課題で講演した(11/1)。なお，陸上自衛隊用賀駐屯地創立49周年祝賀会(5/13)と東京都健康安全研究センター本館開所式に出席した(6/18)。川西副所長は，中国・西安で開催された第二回薬局方グローバルサミット会議(9/5-9)，オランダ・アムステルダムで開催されたWHO/FIP合同薬局方会議およびWHO医薬品品質管理専門家委員会会議(10/5-13)，および米国・ロックビルで開催された薬局方検討会議(11/5-9)に参加した。

今年度も本省等との併任，各種審議会への参画，医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会，消費者庁の専門委員等，並びにWHO，OECD，ICH等の国際会議への参画を通じ，国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。

学術の面でも国立衛研職員の貢献が認められ，平成24年度は食品添加物部の六鹿元雄室長が公益財団法人日本食品衛生学会奨励賞を受賞した。また同じく食品添加物部の河崎裕美非常勤職員及び佐藤恭子第一室長他による日本食品化学学会誌掲載論文が日本食品化学学会論文賞を受賞した。

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，当所では引き続き食品部，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を継続的に実施している。また医薬品，医療機器，再生医療製品に関連する部門では，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おり，関係機関との人材交流等を活用しつつ，研究体制の強化をはかっている。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，引き続き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

### 1. 組織・定員

平成23年度末定員は，213名であったが，24年度においては，①緊急時放射性物質汚染の健康影響に関連する広範囲測定法並びに汚染の軽減に関する研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)，②医薬品の安全性確保のための副作用患者試料の大規模集積とバイオ

マーカー探索に関する研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）、③in vivo（個体レベル）遺伝毒性評価に関する研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研3級）、④食品中の放射性物質の分析法開発並びに健康危害低減に関す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）が認められた。

また、平成24年度見直し時期到来分の①新世代バイオ医薬品の品質・安全性評価手法の開発に関する研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、②植物由来違法ドラッグによる健康被害防止のための研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、③埋植医療機器評価に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、④ナノマテリアルの健康影響に必要な研究業務体制の強化に伴う定員1名（主任研究官・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、24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178名、計210名となった。

## 2. 人事異動

- (1) 平成25年3月31日付けで大野泰雄所長が定年退職し、同年4月1日付けで川西徹副所長が所長に、奥田晴宏薬品部長が副所長にそれぞれ昇任し、合田生薬部長が薬品部長に配置換となった。併せて、合田薬品部長が生薬部長の併任となった。
- (2) 平成25年3月31日付けで松田りえ子食品部長が定年退職し、同年4月1日付けで手島玲子代謝生化学部長が同部長に配置換となった。併せて、代謝生化学部長の併任となった。
- (3) 平成25年3月31日付けで松岡厚子医療機器部長が定年退職し、同年4月1日付けで新見伸吾生物薬品部第三室長が同部長に昇任した。
- (4) 平成25年3月31日付けで山本茂貴食品衛生管理部長及び小西良子衛生微生物部長が退職し、同年4月1日付けで奥田晴宏副所長が両部長の事務取扱となった。

## 3. 予 算

平成24年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成24年度の一般会計予算は、消耗品等の積算の見直しによる削減等により、裁量の経費は対前年度約2千1百万円の減となり、非裁量の経費は人件費の増等により約9百万円の増となった。一方、施設の老朽化等に対応するため、「8号館空調設備改修工事」が認められたことから施設整備費関係はほぼ前年度同額となり、全体としては約1千3百万円の減額となった。

個別の研究費については、「安心安全次世代医療機器事業費」17,715千円が平成23年度限りで事業終了とな

り、新たに平成24年度からは、「遺伝毒性試験・発がん性試験を統合する包括的試験法の開発に関する基盤的研究」15,729千円が認められた。

また、東日本大震災復興特別会計において、食品中の放射性物質の測定等を行うための増員に係る経費15,782千円が新たに認められた。

## 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24年度は、厚生労働科学研究費補助金1,235,787千円及び文部科学省所管の補助金73,680千円等、総計1,920,738千円（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24年度海外派遣研究者は、延べ224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98名、その他会議・学会への出席が延べ120名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ5名、二国間共同研究への参加が1名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ7名、WHOが延べ7名、FAO/WHO合同会議が延べ3名、ICHが7名、その他が延べ74名であった。

## 6. 移転関係

当所の移転計画については、平成24年2月に川崎市から厚生労働大臣へ国立衛研の川崎市殿町地区への誘致の要望があり、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立衛研に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立衛研が取得することで、移転先を府中市から川崎市へ変更して調整することとなった。

土地取得費として平成24年度へ繰越し手続きを行った総合特区推進調整費の18億円は、平成24年8月に独立行政法人都市再生機構との契約を締結し、平成25年2月に所有権移転及び登記を完了し、平成25年3月に支払いが行われた。

また、国立衛研において、府中市から川崎市への移転先変更に伴う諸元表の精査を行うため、平成24年8月に入札公告を行い、一般社団法人公共建築協会と契約を締結し、基本設計及び実施設計に向けた準備を行うことと

なった。

なお、新研究所の設計業務については、平成24年10月に国土交通省関東地方整備局において入札公告が行われたが、書類不備等のため平成24年11月に再公告となり、その結果、平成25年2月に株式会社日建設と契約を締結している。

今後、平成28年度末竣工に向けて、関係機関と連携を図りながら、基本設計及び実施設計等に適切に対応していく必要がある。

#### 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24年度は19名に対し、計547,785千円配分した。

#### 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年度より実施しており、平成24年度は7月27日(13:30~17:40)に開催した。

主題として「食品のレギュラトリーサイエンス 食の安全を目指して」を掲げ、担当研究部長等が講演を行い、外部機関の研究者等169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24年度は7月28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「食中毒の新顔ご紹介します!」と「動物実験の3Rs」の講演を行い、見学者数は227名であった。

## 平成24年度予算額

事 項		平成23年度 (A)	平成24年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
1. 一般会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,208,538	3,195,423	△ 13,115
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,125,791	2,129,089	3,298
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,125,791	2,129,089	3,298
	既定定員に伴う経費	1,900,637	1,955,476	54,839
	定員削減に伴う経費	0	△ 46,182	△ 46,182
	増員要求に伴う経費	0	4,905	4,905
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	61,912	67,917	6,005
	安全性生物試験研究センター運営費	86,472	81,962	△ 4,510
	施設管理事務経費	44,008	43,153	△ 855
	移転調査検討費	822	299	△ 523
	研究情報基盤整備費	31,940	21,559	△ 10,381
(項)	厚生労働本省試験研究所施設費	96,642	96,197	△ 445
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	96,642	96,197	△ 445
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	96,642	96,197	△ 445
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	975,061	959,204	△ 15,857
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	975,061	959,204	△ 15,857
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	57,738	56,214	△ 1,524
	基盤的研究費	185,313	182,817	△ 2,496
	特別研究費	801	0	△ 801
	安全性生物試験研究センター運営費	47,446	44,469	△ 2,977
	施設管理事務経費	24,071	23,747	△ 324
	受託研究費	102,783	101,327	△ 1,456
	総合化学物質安全性研究費	78,104	76,084	△ 2,020
	共同利用型高額研究機器整備費	153,930	151,857	△ 2,073
	研究情報基盤整備費	31,903	30,959	△ 944
	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	9,136	9,013	△ 123
	競争的研究事務経費	50,421	54,365	3,944
	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	30,312	29,852	△ 460
	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	27,914	27,486	△ 428
	健康安全確保のための研究費	175,189	171,014	△ 4,175
(項)	血清等製造及検定費	11,044	10,933	△ 111
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	11,044	10,933	△ 111
	一般事務経費	1,929	1,909	△ 20
	事業費	9,115	9,024	△ 91
2. 特別会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	0	15,782	15,782
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	0	15,782	15,782
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	0	15,782	15,782
	増員要求に伴う経費	0	15,362	15,362
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	0	420	420
3. 移替予算				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	85,175	67,882	△ 17,293
(項)	地球環境保全等試験研究費	10,301	0	△ 10,301
(項)	環境研究総合推進費	21,613	15,126	△ 6,487
(項)	科学技術戦略推進費	53,261	52,756	△ 505

\* 予算額については両年度とも当初予算額

## 薬品部

部長 合田 幸 広  
前部長 奥 田 晴 宏

### 概要

薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っている。具体的には、第一室では、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証に関する研究、第四室では、高機能製剤の有効性・安全性に係わる品質特性および体内動態評価研究を主に実施している。

平成24年度特筆すべきこととしては、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に参加し、東大、北海道大学、国立がんセンターとの共同研究がスタートしたこと及び、GMP査察の国際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）参加にむけて、GMP査察手法およびGMPガイドラインの国際整合化を推し進め、合理的な行政向けのGMP監査手法を構築し、GMP施行通知の改正に寄与するとともに、当所の試験検査体制の整備を実施したことが挙げられる。

人事面では奥田部長が平成25年4月1日付けで副所長に昇進し、後任として、合田が同日に薬品部長に就任（生薬部長兼任）した。また、四方田第一室長が、平成25年3月31日に定年退職し、後任として、同年4月1日付けで伊豆津主任研究官が昇進した。さらに、木戸葉月非常勤職員が平成25年1月末に退職し、後任として、小番万里非常勤職員が平成25年1月に採用された。さらに、保立仁美非常勤職員が、平成25年3月31日付けで退職した。

平成24年11月1日付けで中村孝司博士（北海道大学）が、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に係る人材交流として、協力研究員に委嘱された。

平成25年3月31日をもって山縣美奈子氏が派遣職員の任期を終了した。平成24年4月1日付けで堀壽允文氏が派遣職員として採用され、平成25年3月28日付けで任期を終了した。平成24年4月2日付けで日高征幸氏が派遣職員として採用され、平成25年3月31日付けで任期を終了した。平成25年2月5日付けで水谷佐久美氏が派遣職員として採用された。

短期の海外出張については次の通りである。奥田部長は、第54回及び第55回医薬品国際一般名称（INN）専門家会議（平成24年4～5月及び10月）出席のため、スイス、ジュネーブに出張した。宮崎玉樹主任研究官は独立

行政法人国際協力機構の国際協力のためインドネシアに出張した（平成24年6月～7月）。香取典子室長、阿曾幸男室長、宮崎玉樹主任研究官、柴田寛子主任研究官は、2012AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国に出張した（平成24年10月）。香取典子室長は第5回ヨーロッパ・バイオアナリシス・フォーラム公開会議において講演を行うためスペインに出張した（平成24年11月）。四方田千佳子室長、阿曾幸男室長は、第25回日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のため米国サンディエゴに出張した（平成24年11月）。四方田千佳子室長は、米国薬剤学会ワークショップにおける講演のため米国ベセスダに出張した（平成25年3月）。坂本知昭主任研究官はピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議（PITTCON2013）で研究発表のため米国に出張した（平成25年3月）。

### 業務成績

#### 1. 一斉取締試験

エダラボン点滴静注液 30mg 22品目、アトルバスタチンカルシウム水和物内用剤12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、ジェネリック医薬品の品質に関する情報を、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収集して精査した。品質に対する信頼確保を目的として検討課題を設定し、セファゾリンナトリウム注射剤および注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの純度試験、アミオダロン塩酸塩錠の溶出試験を市場流通製剤について実施した。また地方衛生研究所10機関と共に行った血圧降下剤の溶出試験結果について、類似性の解析・判定を行なった。試験結果から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、軽微な課題が認められたものについては追試験を実施し、ジェネリック医薬品品質情報検討会に結果を報告した。

#### 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、68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19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24年5月14日～6月15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23回必須医薬品製造管理研修(平成24年11月)および第28回アジア諸国薬事行政官研修(平成24年11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13回シンポジウム「生物学的同等性に関する最近の議論 - BE試験ガイドラインの改訂及び開発段階におけるBA/BEの評価-」(平成25年1月)、および第14回シンポジウム「ICH Q11: その意義と日本への適用」(平成25年3月)を開催した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病(マラリア感染症)用の国内未承認医薬品であるリアメット錠(アーテメター及びルメファントリンの合剤)について、HPLC/蒸発光散乱検出器(ELSD)を用いた同時定量法の開発及びアーテメター等セスキテルペン・ラクトン過酸化物に属する一連の抗マラリア薬の一斉分析条件の開発を行った。(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を用いた医薬品品質評価について検討を行った結果、錠剤表面及び断面の含有成分分布を近赤外イメージングにより測定、解析を行う際に

は、原料の粒子径が測定、解析結果に影響す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低含量製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。超高速クロマトグラフィー技術として、分析用超臨界クロマトグラフィーシステムを用いた水素添加還元不斉合成工程における光学純度の経時的解析を行い、反応工程のリアルタイム解析への導入可能性を示すことができた。テラヘルツパルス波発振装置を用いてコーティング工程におけるコート錠の適切な膜厚計測のためのテラヘルツ電場波形の適切な解析アプローチを示した。また、経年コート錠を用いて、コート錠の品質変化に対するテラヘルツ分光法の非破壊検査の有用性も示すことができた(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68機関および地衛研19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)。

### 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局方医薬品の残留溶媒等の不純物に対する品質評価手法として、NMR法が有用であることを示した。  
②理化学試験の国際整合に関し、錠剤、注射剤、添加剤についてヒ素、無機水銀、鉛、カドミニウムの添加回収試験を実施し、USPに記載された個別金属測定法について検討した。  
③製剤総則の改定に対応した製剤試験法の新規設定を目的として、フランツの拡散セル法を取り込んだ放出試験案を作成した。  
④国際調和候補品目であるアルファー化デンプンの確認試験法について、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、デンプンの三者を識別する試験法を考案した。

### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

薬物封入リボソーム製剤の特性について、蒸発光散乱検出器を用いた構成脂質と分解物の同時定量法を構築し、封入薬物の各pHにおける溶解性やリン脂質分解産物の生成が放出挙動に与える影響を明らかにした(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

難溶性薬物含有経口固形製剤の溶出試験法の有用性評価を目的に、イトラコナゾール製剤のフロースルーセル法による模擬消化管液等を用いた溶出試験を試み、製剤特性と溶出試験液の組み合わせにより、フロースルーセル法の攪拌力の弱さが顕著に現れることなど、製剤特性の差が大きくなる可能性を示した(厚生労働科学研究費

補助金／政策創薬総合研究事業)。

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として、マイクロスフェア製剤からの薬物放出挙動に与える試験液組成等（緩衝液の種類、pH、塩濃度や界面活性剤）の影響を評価するとともに、フローセル法溶出試験装置を使って薬物放出性を測定し、温度制御などの問題点と有用性を示した。生物学的同等性試験での溶出性評価における界面活性剤の使用について、難溶性薬物の溶出挙動と、界面活性剤の種類の影響を検討した。フランツの拡散セル法を用いた経皮吸収製剤等の放出試験について、日本薬局方の一般試験法への取り込みを検討した。坐剤の放出性と、融点測定結果の関係から、融点測定はかなり放出性を説明できることが明らかとなった（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）。

吸入製剤の送達量および溶解性評価に関する研究として、肺胞表面モデルを用いて、肺サーファクタントや吸入製剤中の添加用乳糖が、薬物溶出に及ぼす影響について検討し、乳糖の存在が主薬の溶出を促進させることを示した。

分子間相互作用の制御による医薬品の溶解性改善に関する研究として、凍結乾燥医薬品の処方と工程における熱履歴が、成分の混合性と溶解性を左右することを明らかにし、評価法の指針を示した。

#### 4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

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目的で、オキサリプラチン併用療法患者について、PK解析、メタローム解析を行った。

#### 5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

動的粘弾性測定において、非晶質ニフェジピン固体分散体中で観察された比較的長い緩和時間を有する動きの弾性率は高分子の種類によって異なり、PVPよりもHPMCを混合した試料の方が高い弾性率を示した。

非晶質ニフェジピンの表面における結晶化はPVPあるいはHPMCで被覆すると抑制されることが分かった。非晶質薬物の物理的な安定性を向上する手法として有用であることが示唆された。

市販製剤中のタンパク質医薬品について<sup>13</sup>C-NMR測定が可能かを検討した。タンパク質が5%程度処方された注射剤であれば<sup>13</sup>C-NMR緩和時間を測定できることが分かった。製剤から糖類などの添加剤を除去するとタンパク質の緩和時間が小さくなり、緩和時間により運動性を評価できることが示唆された。

湿式粉碎法により得られたナノ微粒子をヒドロキシプロピルセルロースとともに凍結乾燥することにより、再分散性に優れた固形製剤を得ることができた。

<sup>13</sup>C-固体高分解能NMRのスペクトル変化から、55℃で保存した非晶質ニフェジピンの結晶化は、まず準安定形のニフェジピンが生成し、それが安定形ニフェジピンに変化することを明らかにした。

ニフェジピンの光安定性は試料の粒子径に大きく影響され、粒子径の小さい試料ほど速やかに分解されることを明らかにした。また、ニフェジピンとPVPやHPMCとの物理混合物では、高分子の比率が高い試料ほどニフェジピンが速やかに分解することが分かった。

#### 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

リポソーム製剤の安全性に関わる品質特性について研究を開始した。また、ブロック共重合体ミセルの会合数を解析するために、多角度光散乱検出器と高感度屈折率測定器を用いたシステムの構築を行った（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

FRETミセルを作製しブロック共重合体ミセルの細胞内動態評価について評価手法を構築するとともに、トランスポーターをはじめとする生体内因子の関与について精査した。（厚生労働科学研究費補助金／政策創薬総合研究事業）。

先発医薬品を参照としたリポソーム製剤の開発に同等性/同質性（コンパラビリティ）の概念を適応することの適切性について考察した。欧州医薬品庁とナノメダイシンの規制に関わる議論を行い、「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発について厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパー（案）」を作成した。経口固形製剤に含有されるシリカ粒子、及び酸化チタンの腸管吸収、毒性評価システムを構築し、サイズ・凝集性との関連性を精査した（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）。

アカデミアとの人材交流を行い、リポソーム製剤、高分子ミセル製剤の評価すべきポイントを検討した。リポソーム製剤の免疫学的反応の評価について調査した（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省））。

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、イムノリポソームの抗体の修飾様式と細胞表面への結合との関連性を調べるための手法を検討した。（保健医療分野における基礎研究推進事業（医薬基盤研））。

リポソーム構成成分が内包薬物の細胞内放出挙動に及



ばす影響を薬効の観点から検討した。また、脂溶性ビタミン誘導体を主構成成分とする二分子膜小胞体を作製し、細胞内取り込み機構及び細胞内動態を精査した（科学研究費補助金（文部科学省））。

## 7. 医薬品の品質保証に関する研究

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。溶出試験器のメカニカルキャリブレーションでは、USPキャリブレーターを用いた昨年度の検討で適合性が疑われた機器について、装置の調整と機械的校正への適合を確認した後に試験を行い、適合性の向上を確認した。また、剤形の多様化に対応した評価システムの構築を目的とした検討から、凍結乾燥製剤におけるmyo-イノシトールの新規結晶多形を見出すとともに、処方および工程の重要パラメータを明らかにし、制御法を示した。

品質システムに関する研究においては、今年度は定期の品質照査などGMPの新たな要件を含め、品質システムの実践導入において考慮すべき点に関する文案を作成し、GMP施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。（以上、厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

主としてテラヘルツ領域の電磁波を用いて、製錠工程における主薬成分の水和及び脱水現象を振動分光学的に経時解析し、擬似結晶形転移を追跡する手法を確立した。また、脱水条件の制御により、脱水後に発現した水素結合に由来するテラヘルツ吸収を検出し、化学結合の直接的な観察が可能なることを具体的に示すことができた。また、近赤外（NIR）光を用いた医薬品分析・品質評価技術の開発に関する研究を行った。モデル錠剤を用いて、検量モデル構築のための適切な処方プロトコルを作成することにより、従来法と比較して少ないサンプル数で精度の高い検量モデルを構築することができた。また、新規に開発された高分解能NIR分光器を使用したIn-line高速錠剤透過含量測定法の開発を行った。

固形製剤において、近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析をPCA及びPLSを用いて多変量複合解析を行うことにより単独では得られない情報が得られ、医薬品の品質特性解析を行うのに有効な手法であることを明らかとした。

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を実施した。PIC/S GMPガイドラインとの整合性を確保するために現行の国内GMPと比較し、施行通知及び事例集の改訂作業を行った。（以上、厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

GMP査察に関して、我が国のPIC/Sへの早期加盟に伴い必須要件となる、査察当局の品質システムの構築、公的試験検査機関の整備を行った。地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所からなる試験機関群がGMP査察のための試験検査機能を担うためには、試験機関の品質システムの構築が必須であり、地衛研に対する共通の品質マニュアルの構築、共通の手順書の早期作成を行うと共に、国立医薬品食品衛生研究所における品質システムを構築し、品質マニュアル、各手順書の作成、教育研修の実施などを行った。（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）。

品質リスク管理（QRM）に基づく主要な柱であるクオリティーバイデザイン（QbD）等のICH Qトリオのコンセプトの適用を目指し、下記のような検討を行った。

新原薬に関して、開発から承認審査の過程を精査し、QbDに基づく製造工程を開発・設計する際の課題と解決策に関する研究を実施した。

製剤の製造工程を開発・設計する際の課題と解決策に関する研究をQRMのコンセプトに基づき実施、上記の課題例を含め解決を優先すべき課題を決定し、解決策を考察した。特にPATを導入した製剤試験の考え方に関しては製剤均一性試験におけるサンプルサイズと試験特性の関係について検討し、推奨されるべき判定基準を示した。（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）。

## 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、再度プレスステップ2文書を改訂して、より広い関係者に意見を求めた（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）。

バイオアナリシス（生体試料分析）のバリデーションについて、内外の現状分析と指針を検討し、今年度は国内の状況に応じた、主に低分子化合物の定量に対する、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドラインの素案作成を行い、厚労省に提出した。このガイドラインについては意見募集が行われている。また、内外の専門家の意見および製薬協等の関連団体からのコメントを求め、本ガイドラインに対するQ&Aの作成を開始した。また、ELISA等のリガンド結合分析（LBA）をバイオアナリシスへ適用の際の分析バリデーションガイドラインについてワーキンググループを立ち上げ、LBAガイドラインの作成を検討した。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

## 生物薬品部

部長 川崎 ナナ

### 概要

未だ満たされていない医療ニーズに応える医薬品として、バイオ医薬品等の開発と実用化には大きな期待が寄せられている。平成24年度は、5品目のバイオ医薬品が新有効成分として承認されたことに加え、第3、4番目のバイオ後続品が相次いで承認された。また、新たな作用メカニズムを持つ抗体医薬品やがんワクチンなど先端的バイオ医薬品の開発研究に進展が見られた。このような現状を踏まえ生物薬品部は、バイオ医薬品等の開発促進と審査の迅速化に資する、バイオ医薬品等の品質・有効性・安全性評価に関する生化学的研究、並びに先端的バイオ医薬品等の早期実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究を実施している。

平成24年度は、バイオ医薬品の品質評価に関する研究として、糖タンパク質医薬品等の試験的製造、構造・物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、不純物、及び感染性因子に関する評価技術の開発と標準化を行った。バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究として、抗体医薬品等の薬理作用及び体内動態評価法に関する研究、免疫原性評価法の標準化、及びインターフェロン製剤の薬剤疫学研究等を行った。また、ヘパリン製剤の規格及び試験方法の策定を含む高分子生理活性医薬品等の品質評価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・安全性評価に関する研究、ウイルス等感染性因子の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）研究班による薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究を実施した。

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バイオアナリシス分析法バリデーションガイドライン、日局各条ヘパリン試験法、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）試験法の改正あるいは新規策定、並びに参考情報ペプチドマッピング及びSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法の国際調和に向けたコメント案作成に係わった。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）における審査業務等に協力した。さらに、GMP調査体制の国際協調に対応するため、公的認定試験検査機関に求められる手順書等の整備を行った。

人事面では、平成24年4月1日付けで、多田稔研究員が主任研究官に昇格した。PMDAとの人事交流の一環

として安全第一部・安全第二部に異動した小林哲主任研究官が、平成24年10月1日付けで帰任した。また、当部に在籍した栗林亮佑研究員が、平成25年1月1日付けでPMDAに帰任し、一般薬等審査部に配属された。約三十年に渡り当部に在籍し研究業務において多大な貢献をされた新見伸吾第三室長が、平成25年4月1日付けで医療機器部長に就任された。平成24年6月11日付けで川東真理子氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。平成24年5月7日付けで高林誠氏が、また、平成24年6月1日付けで宮間ちづる氏が研究支援者として採用された。平成24年9月7日より中国医学科学院輸血研究所研究員苑宇哲氏が日中笹川医学奨学金制度研究者として在席している。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第54回及び第55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24年5月2日、平成24年10月15日、16日）に出席した。橋井則貴第一室長は、第60回米国質量分析学会（カナダ・バンクーバー：平成24年5月20日～24日）に参加した。橋井室長及び石井明子第二室長は、ヘパリン製剤の品質評価に関するワークショップ（米国・ロックビル：平成24年8月14日、15日）に参加した。石井室長は、米国薬局方主催第5回バイオアッセイワークショップ（米国・ロックビル：平成24年12月3日～5日）に参加した。新見室長は、免疫原性サミット2012（米国・ベセスダ：平成24年10月9日～14日）、アジアバイオ医薬品及びバイオ後続品免疫原性（シンガポール・シンガポール：平成24年10月14日～17日）及び免疫原性及び免疫毒性（米国・サンジェゴ：平成25年1月30日～2月2日）に参加した。原園景主任研究官は、第26回国際糖質シンポジウム（スペイン・マドリッド：平成24年7月22～27日）に参加した。

### 業務成績

#### 1. 日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局医薬品各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムの定量法及び抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比試験法のパブリックコメント案、並びに日局医薬品各条ヘパリンナトリウム注射液の定量法のパブリックコメント案を策定した。日局医薬品各条ヘパリンナトリウムへの日局エンドトキシシン試験法の適用可能性を検討した。

#### 2. 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、上記コースの講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。

### 3. 国際協力

川崎部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。また、公益財団法人交流協会の依頼により、台湾衛生署食品薬物管理局組長とバイオ後続品等バイオ医薬品の品質評価に関する意見交換を行った。石井室長は、国際厚生事業団（JICWELS）の平成24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。新見室長は、USP上席科学連絡係と生物薬品部の品質試験等に関する意見交換を行った。

### 4. 地方衛研への協力

バイオ医薬品の品質評価に関して、富山県薬事研究所寺崎さち子副主幹研究員の研修に協力した（平成24年9月24日～10月12日）。

### 5. 大学との連携

北海道大学大学院生命科学院との連携大学院協定に基づき博士課程学生を受け入れ指導した。明治薬科大学及び日本大学生物資源科学部から実習生を受け入れ指導した。石井室長は、高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した（平成24年6月）。新見室長は、日本大学生物資源科学部において「バイオ医薬品が承認されるには品質の観点から何が必要か」（平成24年11月）、また、徳島大学薬学部において「バイオ医薬品が承認されるには何が必要か－品質担当の専門委員の立場から－」（平成25年1月）について講義した。

### 6. シンポジウム及び学術集会等の開催

バイオロジクスの研究開発・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バイオロジクスフォーラムを運営し、第10回学術集会「期待されるバイオロジクス・イノベーションとは」を開催した。川崎部長は日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会世話人会からの推薦により、日本薬学会第133回年会においてシンポジウム「バイオ医薬品開発最前線とレギュラトリーサイエンス」を開催した。新見室長は、全国科学技術協議会第49回年会の幹事として、一般発表の薬事部門の座長を選定し、部門別研究会の薬事部門の企画運営に協力した。

### 7. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAの新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品

質評価に協力した。

### 研究業績

#### 1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) バイオ医薬品の合理的品質管理技術及び安全性評価手法の開発と標準化（政策創薬マッチング研究事業）

① カラムスイッチングシステムと液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）を組み合わせて、抗体医薬品のグライコフォームをモニタリングするPATシステムを構築し、培養工程で利用できることを確認した。

② 酸性糖鎖含有糖タンパク質医薬品の糖鎖試験法の標準化を行った。

③ 抗体医薬品等の結合性試験に用いられる非競合ELISAを対象とし、試験条件設定における実験計画法の有用性、良好な結果を得るための試験デザイン及びデータ解析手法、各試験デザインで適した試験成立条件を明らかにした。また、日局参考情報表面プラズモン共鳴法の案を作成した。

④ HEVのカプシドタンパク質をバキュロウイルスを用いて昆虫細胞で大量に生合成し、培養上清中に分泌されたタンパク質を精製し、非エンベロープ人工ウイルス様粒子を作製することができた。

2) 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究（厚生労働科学研究費補助金）

① 抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品に対する高親和性ペプチドを用いてカラムを作製し、血中抗体医薬品の回収に利用できることを示した。今後、抗体医薬品のグリコフォームと血中濃度の関係の解析に役立つことが期待される。

② 抗HER2抗体の実験的製造システムを構築し、プロテインAカラムクロマトグラフィー工程をモデルとして、宿主由来タンパク質（HCP）除去のためにデザインスペースを設定する際の留意点を抽出した。また、ショットガン解析で残留するHCPを同定した。

③ 海外におけるバイオ後続品のガイドラインについて、新規策定/改訂の動向、及び記載内容を調査し、バイオ後続品の規制に関する国際的動向を明らかにした。また、これらとの比較により日本のバイオ後続品指針の特徴並びに必要と考えられる改訂事項を明らかにした。

④ バイオ医薬品のトランスジェニックマウス及びT細胞アッセイにおいて、バイオ医薬品の目的物質由来不純物である凝集体が免疫原性を誘導することを文献調査等により明らかにした。

- ⑤ 遺伝子治療Regulators Forum等の資料を調査し、遺伝子治療の海外規制動向を明らかにすることにより、国内遺伝子治療臨床研究指針の改定で盛り込むべき安全性要件を明らかにした。
- 3) 水素/重水素交換反応及び質量分析法 (HDX/MS) による糖タンパク質の高次構造解析技術の開発 (科学研究費補助金 (文部科学省))  
 バイオ医薬品の作用機序の構造的背景を解明する目的で、HDX/MSによりTNF- $\alpha$ と抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品の相互作用解析を行い、抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品のエピトープ候補を明らかにした。
- 4) 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)  
 エリスロポエチンをインタクトの状態にLC/MSにて分析し、デコンボリューションにより質量スペクトルを得た。観測されたほとんどのピークはポリペプチド鎖に結合した糖鎖の質量の違いとして帰属可能であった。ピーク解析ソフトウェアにより各グライコフォームピークの強度を求め、ピーク強度比並びにその再現性の評価を行い、LC/MSは、グライコフォーム類似性評価法として有用であることを確認した。
- 5) バイオ後続品の品質評価等に関する研究  
 抗CD20抗体リツキシマブの先行品及び海外で後続品として使用されている製品について、SPR法を用いた結合特性解析を行い、後続品ではFc $\gamma$ RIIa及びFc $\gamma$ RIIIaとの結合性が先行品と異なることを見出した。
- 6) 抗体医薬品の医薬品各条における規格及び試験方法の設定に関する研究  
 ① 抗体医薬品のインタクト質量分析において、マススペクトルをデコンボリューション処理する際のパラメータが質量スペクトルに及ぼす影響について検討した。質量分析計及びデコンボリューションのソフトウェアにそれぞれ特徴があることが分かった。  
 ② 抗体医薬品の相対力価の算出において4-パラメータロジスティックモデルによる回帰式を用いる際に、回帰式の係数を用いた試験成立条件設定が有用であることを確認した。
2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究
- 1) 免疫原性評価手法の開発と標準化 (政策創薬マッチング研究事業)  
 抗体医薬品をウサギに免疫して抗薬物抗体を作製し、各種分析方法を用いて抗原抗体結合活性を測定した結果、いずれの方法もヒト血清の添加により回収率は顕著に低下することを明らかにした。
- 2) 膜結合型TNF- $\alpha$ との複合体形成に着目した抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品の生物学的特性解析 (科学研究費補助金 (文部科学省))  
 膜結合型TNF- $\alpha$ を発現する細胞株を複数樹立し、既承認の抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品の膜結合型TNF- $\alpha$ に対する結合親和性及び免疫エフェクター細胞活性化能の差異を明らかにした。
- 3) 薬物結合抗体の動態関連分子結合性が細胞内・体内動態に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金 (文部科学省))  
 標的細胞内に薬物を輸送することが可能な抗体 (抗HER2抗体、抗EGFR抗体) に化合物を結合し、細胞内での動態解析を行うための抗体薬物複合体モデルを11種作製した。また、抗原結合性を解析するために、EGFR細胞外領域の発現・精製を行った。
- 4) 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)  
 リガンド結合法を用いた生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関して、ガイドラインに盛り込むべき項目を明らかにした。
- 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 (科学研究費補助金 (文部科学省))  
 抗体医薬品をプレートに固相化し、末梢血単核球 (PBMC) から放出される18種類のサイトカインを同時に測定する実験系を構築した。10種類の抗体医薬品の比較により、PBMCにおける抗原発現の有無、抗体サブクラスにより異なったサイトカイン放出が生じることを明らかにした。また、FCGR2A遺伝子の多型により生じるFc $\gamma$ RIIa L273P変異体において、受容体架橋刺激による細胞内タンパク質のチロシンリン酸化が亢進することを明らかにした。
- 6) 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))  
 糖転移酵素との共発現あるいは糖転移酵素阻害剤の添加によるシアル酸高付加型・高マンノース型糖鎖修飾をうける抗体発現系を構築し、得られた抗体の特性解析に着手した。
- 7) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究  
 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要件を明らかにした。
- 8) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究  
 培養ラット肝細胞において、増殖促進因子として作用するアネキシンA3のノックダウンにより、増殖抑制に関与する可能性のあるperoxiredoxin-1の発現が

増加することをプロテオーム解析により明らかにした。

### 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

- ① 日局ヘパリンカルシウム各条定量法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抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比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定量法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抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比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注射液各条定量法のパブリックコメント案を策定した。

#### 2) グリコサミノグリカン類の特性解析技術の開発（科学研究費補助金（文部科学省））

微量グリコサミノグリカンの構造及び分子不均一性解析技術を開発する一環として、アセトン沈殿法を利用した微量糖ペプチド及び糖鎖回収方法を開発した。また、ナノフロー LC/MSの最適化を行った。

### 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) 新規基材を用いて製造されるバイオ医薬品の品質・安全性確保に関する研究（政策創薬マッチング研究事業）

トランスジェニックカイコを用いて生産された抗CD20抗体の生物活性を測定し、トランスジェニックカイコ由来の抗体は哺乳動物細胞で生産されたものと比べて、FcγRIIIaに対して高親和性で高ADCC活性を示すこと、一方でCDC活性が減弱していることを明らかにした。また、トランスジェニックカイコをバイオ医薬品の生産基材として用いるための要件を考察し、バンク化及びバンクの試験方法に関する具体的な考え方を提示した。

#### 2) ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

- ① 細胞組織利用医薬品に感染する可能性のあるウイルスリストを作成し、一部のウイルスについて、文献データ及び患者感染率を基にリスク分析を行った。
- ② ウイルス感染リスク評価の一環として、プロテオミクスの技術を用いた細胞表面のウイルス受容体解

析を行うため、グアニジン塩酸を用いた改良ゲル内タンパク質回収方法を開発した。

- ③ 細胞組織加工医薬品に混入の恐れのあるヒト感染ウイルス、ウシ胎児血清、ブタトリプシンを汚染する可能性のあるウイルスをリストアップし、その高感度の試験法とウイルスのモニター評価系の検討を行った。また自然宿主以外の細胞への馴化過程の解析を行った。
- ④ バイオ医薬品のウイルス安全性について、企業において明らかになった培養工程でのウイルス汚染事例を調査し、その対策について考察した。また、ウイルスクリアランス試験に用いる適切なモデルウイルスの組み合わせ、及び抗体医薬品の精製工程におけるウイルスの不活化/除去方法を考察した。
- ⑤ 医薬品への異常プリオン混入リスクの見直しを目的として欧米の規制動向を調査した結果、欧米でプリオンリスクの再評価が行われており、当初の想定よりもリスクが低いと考えられていることが明らかになった。

#### 3) 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究（厚生労働科学研究費補助金）

Fc領域改変抗体の非臨床評価において注意すべきヒトとモデル動物間のFc受容体（FcγR及びFcRn）の種差について、最新の知見をまとめ、考察した。また、Fc領域の構造変化のモデルとして強制酸化処理を施したセツキシマブを用いて、各種Fc受容体との相互作用及び免疫エフェクター細胞活性化能について解析を行った結果、酸化処理によりFcγRIIaを介したエフェクター細胞の活性化が減弱する可能性を明らかにした。

#### 4) 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）

前年度の調査研究に基づいて血液製剤のNATガイドラインで改定すべき項目等を明らかにした。また、NAT試験法設定においてバリデーションに使用するウイルス標準品等の作製を行った。

#### 5) 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及びペプシン消化を組み合わせた手法により、血中半減期の異なる抗TNF-α抗体及びFc融合タンパク質のFc領域の高次構造解析を行い、高次構造の差異を明らかにした。
- ② 前年度までに構築したADCC活性測定レポーターアッセイ系を用いることで抗原エピトープの差異を反映したADCC活性の評価が可能であり、抗体医薬品の初期スクリーニングに有用であることを示し

た、細胞株の安定供給のため発現安定性の高いレポーター細胞株を樹立した。

- ③ 抗体の動態評価法として、蛍光共鳴エネルギー転移 (FRET) 型の標識抗体及びspectral unmixing法を用いて、*in vivo*で抗体と分解物を区別してイメージング解析する方法を開発した。
- ④ 昨年度に引き続き、選定した2種類のPEI結合カラムについて、さらに複数のウイルス除去及び不純物除去の最適化条件を検討し、その有用性を明らかにした。

6) 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)

昨年度に引き続き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。

7) 医薬品の活性測定法及び薬理作用評価法に関する研究 (政策創薬マッチング研究事業)

- ① 網羅的にキナーゼ阻害活性を測定し、抗腫瘍効果を有する化合物がオーロラキナーゼなどの複数のキナーゼを阻害することを明らかにした。
- ② オーロラキナーゼ阻害活性が見出された化合物が、ヒト肝癌由来HuH7細胞の細胞周期をG2/M期で停止させることを明らかにした。

8) 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

高機能性製剤の構成要素となる抗体医薬品について、IgGサブクラス毎のFcγ受容体結合特性の特徴を明らかにした。

9) 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細胞を用いて生産したTNFR-Fc融合タンパク質は植物細胞特有の糖鎖修飾をうけること、植物型の糖鎖修飾は抗原結合・中和活性に影響を及ぼさない一方で、Fcγ受容体との結合能及び熱安定性を低下させる可能性を明らかにした。

10) 新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

がんワクチンガイドラインに盛り込むべき要素を明らかにするために、NIH臨床試験データベースを中心に、世界各国で実施されている臨床試験においてどのような免疫指標を用いた検討が行われているかを解析した。また既存の抗がん剤における評価指標との関連性についても調査を行い、がんワクチンガイドライン作成のために基礎データを収集した。

## 生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

### 概 要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物、無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている。

平成24年度で最も注目すべきことは、いわゆる脱法ハーブ (違法ハーブ) の社会的広がりに対し、迅速に対応する目的で、指定薬物制度に包括規制が導入されたことである。平成25年2月20日に指定薬物を包括指定する省令が公布され、3月22日より施行となった。2月20日の時点での指定薬物数は851物質 (包括指定772、個別指定79) となったが、本指定には、生薬部第三室を中心とした、国立衛研の多大な貢献がある。厚生労働科学研究費、移替え経費等で対応している生薬部第三室の年間の実態調査数は700件程度あり、このようなデータに基づき、世界的に見てスピード感のあるインパクトの高い論文を継続的に発出しており、3年連続で複数の国際誌において年間最多引用論文となっていることは、特筆すべきことと考える。また、当部の対応に基づいた麻薬指定も、継続的に行われており、平成24年度は、7月4日に4物質 (8月3日施行)、25年1月30日に6物質 (3月1日施行) が指定され、さらに、平成25年4月26日 (公布) より、2物質が指定されている。

第二室関連では、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の承認基準の改正であるが、一般用医薬品漢方処方に関する検討会及び薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会審議を受けて、平成24年8月30日発出の厚生労働省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」(薬食審査発第0830第1号) が発出された。本通知は、従来の承認基準 (平成23年4月15日発出薬食審査発第0415第1号通知) に新規31処方を追加し、合計294処方に関する承認基準を示すもので、本通知発出で、一般用漢方処方の承認基準改正は、ほぼ終了したことになる。

第一室関連では、23年振りの日本薬局方外生薬規格の大改訂が行われ、平成24年10月30日、薬食審査発1030第1号として、日本薬局方外生薬規格2012 (局外生規2012) が発出された。局外生規2012では、新規収載18品

目を含む56品目が収載されているが、今後も、継続的に、局外生規を改訂していく予定となっている。

生薬部では、所掌にないが、国立衛研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24年度は、「医薬品の成分本質に関するWG」が2度開催されたが、会議の開催に対して、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に全面的に協力した。

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24年11月27～28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3～6日に香港で開催された香港生薬標準第7回国際助言委員会に参加するとともに、同年10月7～8日にオランダ・アムステルダムで開催された国際薬学連合(FIP)薬局方100周年会議へ出席し「天然物医薬品各条の進歩と天然物医薬品の利用への挑戦」と題するセッションで講演を行った。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24年4月12～13日にドイツ・ベルリンで開催された中国伝統医学(仮称)の国際標準化をめざす国際標準化機構(ISO)のTC249 Working Group 2 Meeting、同年5月22～25日に韓国・大田で開催されたISO TC249 Plenary Meeting、及び同年10月10～11日にドイツ・ベルリンで開催されたISO TC249 Working Group 2 Meetingに参加した。花尻及び内山は、平成24年6月8～16日に米国・パームスプリングスで開催された2012 NIDA International Forum(米国国立薬物乱用研究所国際フォーラム)及び74th Annual meeting of CPDD(薬物依存学会)に参加し研究発表を行った。また、平成25年1月7～18日まで、シンガポールのHealth Sciences Authority (HAS) の、Dr Ge Xiaowei が、生薬部に研修滞在した。

平成24年度の人事面の移動は以下の通りである。平成24年4月1日付けで、渥美さやか博士が非常勤職員(研究助手)として採用された。また同日、在間一将博士が派遣研究員として採用された。4月30日付けで、鄭美和博士(任期付き研究員)が退職した。6月30日付けで、共同利用型機器担当の非常勤職員であった大屋のぞみさんが退職し、後任に、岡田ひろみさんが採用された。さらに、12月31日付けで、派遣研究員であった若菜大悟博士が星薬科大学助教として転出した。

なお、平成25年3月に、若菜博士が当部派遣研究員時代に行った研究が、日本食品化学学会論文賞に内定した。

## 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. [6]-ギンゲロールを含む漢方処方製剤(半夏厚朴湯及び真武湯)18検体について同物質含量について分析試験を行い、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、195製品について、指定薬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、188製品、193試料から分析対象化合物を検出した。そのうち規制対象化合物として、麻薬1試料、指定薬物38試料より検出した。内訳として、平成19年4月に指定薬物として規制された4-fluoroamphetamineを2製品、平成20年1月より指定薬物として規制されたbk-MDEAを3製品、平成23年10月より指定薬物として規制されたAM-2201を2製品から検出した。さらに買上時期直前となる平成24年11月より指定薬物として規制された、MAM-2201を1製品、UR-144を1製品、XLR-11を27製品、 $\alpha$ -PVPを3製品から検出した(のべ数)。また、1製品から麻薬methyloneを検出した。強壯用健康食品は、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ホモシルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル、ホンデナフィル、ウデナフィル、アミノタダラフィル、プソイドバルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、キサントアントラフィル、ノルネオシルデナフィル、ニトロデナフィル、チオデナフィル、ホモチオデナフィル、チオキナピペリフィル、ノルホンデナフィル、アセチルアシッド、イミダゾサガトリアジノン、ムタプロデナフィルについて分析を行い、107製品(ロット別118製品、重複11製品)全製品から対象薬物は検出されなかった。また、カプセル剤32製品のカプセル基剤中からも対象薬物は検出されなかった。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。別に、ネットを通じて厚生労働省が買い上げた同様の125製品について分析を実施し、強壯用製品では60製品中49製品で対象化合物が検出され、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96件、計104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. 鑑識用麻薬標品として、平成24年度前半に新たに麻薬に指定された4化合物(Cannabicyclohexanol 4.9

- g, JWH-018 5.03 g, Mephedrone 4.9 g, MDPV 4.9 g) 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、平成25年3月時点で鑑識用標準品として106化合物を管理し、平成23年度は、のべ42化合物を全国の鑑識機関に交付した。
6. LC-PDA-MSを用いたホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルの迅速分析法を作成し、医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  7. 平成24年度に新たに指定薬物として指定された34化合物 (平成24年6月1日公布9化合物, 平成24年10月17日公布17化合物, 及び平成24年12月17日公布8化合物):  $\alpha$ -PVP, 4-methylamphetamine, buphedrone, 6-APB, 4-ethylmethcathinone, 3,4-dimethylmethcathinone, 5-IAI, 4-MePPP, 5-API (5-IT), ethylphenidate, methoxetamine, MDPBP, BMDP (bk-MDBZ), 2C-C-NBOMe, 25I-NBOMe, UR-144, XLR-11, RCS-4 *o*-isomer, AM-679, AB-FUBINACA, APINACA, JWH-022, JWH-007, JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog, cannabipiperidiethanone, JWH-398, AM-2233, APICA, CB-13, MAM-2201, JWH-213, JWH-182, AM-2232, AM-1220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、平成25年3月時点で指定薬物分析用標品として117化合物1植物を管理し (包括指定化合物の一部を含む)、平成24年度はのべ103化合物を全国の分析機関に交付した。
  8. 平成24年度に新たに指定薬物として指定された34化合物中、平成25年1月30日公布により麻薬として規制された $\alpha$ -PVPを除く33化合物: 4-methylamphetamine, buphedrone, 6-APB, 4-ethylmethcathinone, 3,4-dimethylmethcathinone, 5-IAI, 4-MePPP, 5-API (5-IT), ethylphenidate, methoxetamine, MDPBP, BMDP (bk-MDBZ), 2C-C-NBOMe, 25I-NBOMe, UR-144, XLR-11, RCS-4 *o*-isomer, AM-679, AB-FUBINACA, APINACA, JWH-022, JWH-007, JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog, cannabipiperidiethanone, JWH-398, AM-2233, APICA, CB-13, MAM-2201, JWH-213, JWH-182, AM-2232, AM-1220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。(平成24年6月28日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0628第1号, 平成24年11月6日薬食監麻発1106第1号, 平成25年1月7日薬食監麻発0107第1号「指定薬物の測定結果等について」)
  9. 平成24年度に指定薬物に指定された未記載フェネチルアミン誘導体2化合物 (2C-C-NBOMe, 25I-NBOMe) 及びそれらの構造類似化合物6化合物 (25H-NBOMe, 25B-NBOMe, 25D-NBOMe, 25I-NBMD, B-DFLY, 3C-B-FLY) 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24年4月18日, 8月30日, 10月16日, 11月28日及び平成25年2月15日に開催された薬事・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25年2月22日に46都道府県62名の担当者を対象として、平成24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含有成分分析を実施し、医薬食品局監視指導・麻薬対策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) の配布 (のべ119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. 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。
  16. 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, 丸山)。また、内閣府の食品安全委員会専門委員 (合田) および厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会等



の委員として、審議に参画した(合田, 花尻, 丸山).

17. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った.

## 研究実績

1. 漢方処方の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(16局)第二追補および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. 公定書未収載生薬の英名について検討した.
3. 漢方製剤の安全性確保を目的として、薬局における「安全のための使用者確認票」を7処方について作成した.
4. 薬局方においてqNMRが収載され、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題を考察、検討し、解決策を明らかにした.
5. イオンモビリティ分離技術を利用した生薬中の異性体成分の構造推定法について検討した.
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、新規31処方の承認基準を収載した平成24年薬食審査発0830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、取りまとめ等を行った.
7. 六君子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、半夏の寄与が大きいことを明らかにした. また、腸内細菌*Lactobacillus reuteri*の生育を促進させる漢方処方の一つである茯苓飲について、その構成生薬のうち陳皮に濃度依存的な菌増殖促進活性があることを見出した. 更に、陳皮に含有される活性成分の分離を試み、オリゴ糖画分に活性があることを明らかにした.
8. 葛根湯のグリチルリチン酸ならびに小青竜湯のグリチルリチン酸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.
9. 生薬及び生薬製剤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、柴朴湯、半夏厚朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、十全大補湯、小柴胡湯、無コウイ大建中湯、麦門冬湯及び苓桂朮甘湯を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った.
10. 生薬の国際調和に関する研究として、ハノイで開催された第10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.
11. 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、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータを用いたシャクヤク及びカンゾウのメタボローム解析により、成分パターンの分類を行った.

12. 依頼のあった新規な植物由来物質8品目、化学物質1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.
13. 強壯用健康食品に添加される無承認無許可医薬品として、早漏抑制剤や性欲減退治療薬の混入が東南アジアで報告されたことから、これらの物質の標品を入手し、各種機器データ及び分析法をまとめた.
14. 健康食品素材として使用される*Inula*属植物について、遺伝子情報による基原種鑑別、成分探索及び分析法の検討を行った.
15. 食薬区分の範囲の見直しが必要な*Sida*属植物について、世界各地の薬用植物園より導入した試料の塩基配列解析を行った.
16. インド及びバングラデシュの市場でシャタバリ(*Asparagus racemosus*)として販売されていた試料を入手し、昨年度確立した遺伝子解析法(ARMS-PCR)及びステロイドサポニン成分分析により基原植物種の確認を行った結果、インドの試料は*Asparagus*属であったが、バングラデシュの試料は*Stemona*属であることを明らかにした.
17. 日本薬局方収載候補品目であるベラドンナ総アルカロイドについて、各種各条規格の検討を行い、収載原案を作成した.
18. “脱法ハーブ”が関与したと考えられる死亡1事例において、LC-MS/MS及びLC-QTOFを用いて、関与が疑われた製品及び生体試料中の薬物及び代謝物の分析を行い、原因化合物の特定を行った.
19. 平成24年度に初めて導入された包括規制に対応し、規制前後の合成カンナビノイド流通傾向、また平成24年度の違法ドラッグ全体の流通傾向について、国立衛研買上製品分析結果をもとに調査した. また、GC-MS及びLC-MS分析を用いた包括範囲内の化合物のスクリーニング分析法を提示した.
20. ISSR-PCR法を用いた大麻DNAの多型解析を行うとともに識別マーカーの作成を行った.
21. 植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)48製品についてDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った.
22. 違法ドラッグ市場において、今後、流通の可能性が示唆される植物種について、文献調査を行った.
23. 活性未知の新規流通違法ドラッグ27化合物について、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討することを目的として、モノアミン再取り込み阻害作用もしくはカンナビノイドCB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>受容体結合能を

- 検討した。その結果、健康被害が問題となったMAM-2201において強いCB<sub>1</sub>受容体結合能が認められた。
24. 平成24年度前半に買い上げられた違法ドラッグ219製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、15化合物を同定した。合成カンナビノイド及びその関連化合物としては10化合物、その他としては、カチノン関連化合物1化合物、フェネチルアミン系化合物4化合物を検出した。
25. 平成24年度後半に買い上げられた違法ドラッグ264製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、28化合物を同定した。合成カンナビノイド及びその関連化合物14化合物、フェネチルアミン系化合物3化合物、カチノン系化合物4化合物を検出した。さらに、チオフェン系化合物 $\alpha$ -PVT及び3種類のプロモチオフェン化合物、その他に、AH-7921、ピペラジン系化合物MT-45、合成ペプチドnoopeptを検出した。
26. カチノン系化合物 $\alpha$ -PVP及び合成カンナビノイドMAM-2201について単独、または両化合物を混合したものを、それぞれラットの腹腔内に投与し、脳波および自発運動量の変化について検討を行った。その結果、 $\alpha$ -PVPは興奮作用を有し、また、 $\alpha$ -PVPとMAM-2201を混合投与した場合、先に $\alpha$ -PVPが作用し、その後MAM-2201が作用する可能性が示唆された。さらに、いずれの場合もラットの脳波に有意な変化が生じた。  
(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)
27. フーリエ変換ーリニアイオントラップ型質量分析計を用いた迅速スクリーニング法開発に用いる違法ドラッグ及び法規制薬物について、薬物投与ラット尿及び毛髪を調製し分離手法の検討を行った。
28. 代表的な合成カンナビノイドとして、cannabicyclohexanol, JWH-018, (-)-CP-55940を選定し、予試験としてWTマウスに対する自発運動量の変化について検討を行った。また、睡眠覚醒障害モデル動物として遺伝子欠損マウス(リボカリン型プロスタグランジンD合成酵素:LPGDs)を用いて同様の検討を行った。  
(以上、日本学術振興会科学研究費補助金)
29. 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、市場に流通するハンゲ及びカクコンの遺伝子情報を解析した。
30. 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、ダイオウ、サイコ及びソヨウ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)

31. ISO TC249(中国伝統医学(仮題)標準化専門委員会)における東アジア伝統医学の品質及び安全性確保に資する国際標準の作成作業に参画し、GMPの考え方を加味した生薬及び処方国際標準案の作成に寄与した。  
(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)
32. 日本薬局方収載候補生薬であるシングについて、<sup>1</sup>H-NMRデータの多変量解析を利用した品質評価法について検討した。また、TLCによる確認試験における基準物質の決定を行った。
33. トウシンソウについてTLCによる確認試験における基準物質の決定を行った。
34. 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チェストツリーを入手し、LC/MS/MSによる詳細な成分分析を行い、医薬品と著しく成分含量が異なる健康食品、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。  
(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)
35. 生薬製剤承認審査基準原案策定の基盤整備として、局方医薬品承認申請の手引きの見直しのために収集した、生薬の有効性・安全性等に関する文献をもとに、一般用医薬品として適切と考えられる新規効能効果案を挙げ、それを支持する文献のうち、臨床研究かつ単味製剤に関する研究について内容の精査及びエビデンスレベルの評価を行った。また、単味生薬の承認申請に関する手順を示すガイドライン作成の基礎とするため、生薬製剤の品質に関わる欧米のガイドラインにおける比較対比表を作成した。  
(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業及び医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
36. 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

### 概要

遺伝子治療薬、核酸医薬、細胞・組織利用医薬品や新規の診断プラットフォームなどの革新的医薬品・医療機器の実用化には、難治性疾患等に苦しむ患者への福音という保健衛生上の意味だけでなく、新たな産業の創生と

いう意味でも非常に大きな期待がかかっている。このような革新的製品の实用化・産業化を促進するには、医療イノベーションの進展と共に登場してくるリスクの合理的評価法を他国に先駆けて開発する必要がある、これら革新的製品の品質・安全性確保のための、国立衛研を含めた国レベルでの新たな基盤技術の整備が急務である。

平成23年8月の閣議決定による『第4期科学技術基本計画』（平成23-27年度）の「ライフイノベーション推進のためのシステム改革」の方策として、「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、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」ことが挙げられており、遺伝子細胞医薬部は現在、上記基本計画に対して積極的な関与が求められている。即ち、上記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」の一環として、革新的治療法の確立を目指した研究開発の促進として、核酸医薬が筆頭に挙げられているが、核酸医薬の活性本体となる核酸の有効性・安全性の評価に関しては、当部の第一室の所掌業務の一つである。また、上記基本方針の一環として、再生医療に関し、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掲げられており、これには当部第二室の所掌業務、すなわち、再生医療・細胞治療に用いられる細胞・組織利用医薬品等（再生医療製品）の品質・安全性に関する研究が該当する。また、上記基本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ことになり、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が、診断薬に関する研究は当部第三室の所掌業務となっている。

特に平成24年度は、京都大学・山中伸弥博士にノーベル医学・生理学賞が授与されたことに象徴されるように、国内外で幹細胞を用いた再生医療・細胞治療の实用化を推進する動きが顕著であり、例えば、平成24年6月6日に政府の医療イノベーション会議が発表した「医療イノベーション5か年戦略」においては、研究開発の重点領域のひとつに幹細胞を用いた再生医療が挙げられているとともに、再生医療の基準作成と实用化に向けた国立医薬品食品衛生研究所等の体制強化が挙げられた。更に、平成25年1月11日閣議決定の『日本経済再生に向けた緊急経済対策』でも、iPS細胞等を用いた再生医療等

に係る研究開発・実用化を支援する環境整備に取り組むことが明記され、平成25年2月には再生医療等の新規医療産業の国際競争力を高める司令塔機能として、内閣官房に『健康・医療戦略室』が設置されている。

当部は上述のように、遺伝子治療薬・核酸医薬、細胞・組織利用医薬品等および診断薬に関する研究業務を従来展開しており、これらの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積極的に寄与してきた。平成24年度においても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参画・協力している。

人事面では、平成24年4月1日付で、遺伝子細胞医薬部第二室の室長であった佐藤陽治が、平成23年度末に定年退官した鈴木和博博士の後任として新たに部長に就任した。なお、名古屋市立大学薬学研究科医薬品質保証学分野の客員准教授であった佐藤は4月に客員教授となっている。さらに、第二室所属の主任研究官であった安田智博士が平成24年5月14日付で第二室の室長に就任した。平成24年度に特筆すべき事項としては、同年度から開始された厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において採択された計21課題のうちの約1/4にあたる5課題について、革新的製品の開発を目指す研究機関との人材交流を開始したことが挙げられる。同事業と関係して、井上貴雄主任研究官が平成24年10月1日より大阪大学大学院薬学研究科の招へい准教授に就任し、吉田徳幸博士（大阪大学大学院薬学系研究科・特任助教、平成24年10月1日付）、高田のぞみ氏（先端医療振興財団先端医療センター・研究員、平成24年10月1日付）、齋藤充弘博士（大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター・講師、平成24年11月1日付）、伊東絵望子博士（大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学・特任研究員、平成24年11月1日付）、田埜慶子博士（国立成育医療成育センター・研究員、平成24年11月1日付）、五十嵐友香博士（国立成育医療研究センター・研究員、平成25年2月1日付）が協力研究員として当部に合流した。また、客員研究員としては小木美恵子博士（金沢工業大学教授）、降旗千恵博士（青山学院大学名誉教授）に加えて、新たに鈴木和博前部長（PMDA専門委員）および荒戸照世博士（北海道大学教授）を招聘した。なお、第三室の主任研究官として長年、当部に大きく貢献してきた押澤正博士が平成25年3月に定年退官となった。

海外出張としては、佐藤と安田智室長が平成24年6月2日から8日まで、欧州PDA学会および先端医療医薬品GMPワークショップでの情報収集および専門家との討論のためにポルトガルのカスカイスに渡航した。また佐藤は、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TERMIS 2012 (第3回世界組織工学・再生医療会議)に参加するため、平成24年9月4日から10日までオーストリアのウィーンに渡航した。さらに、平成24年12月1日から7日まで、佐藤と安田智室長は世界幹細胞サミットにおいて日本の現在のヒト幹細胞加工医薬品等の規制状況についての発表と意見交換を行うため、米国フロリダ州のウェストパームビーチに渡航した。井上主任研究官は、核酸医薬の研究開発の情報を収集するため、平成24年5月19日から26日および平成24年10月27日から11月2日にそれぞれ、米国ネバダ州ラスベガス市で開催されたTIDES2012 (オリゴヌクレオチド医薬品の研究、技術、製品開発に関する学会)および米国マサチューセッツ州ボストン市で開催されたOTS2012 (核酸医薬学会年会)に出席した。鈴木孝昌室長は、平成24年5月30日より6月3日に韓国ソウルにて開催された韓国毒性学会、公衆衛生学会合同国際シンポジウムに招聘され、講演を行った。また、鈴木室長は、平成24年8月20日より8月25日に米国ワシントンDCにて開催された次世代診断薬サミットに参加し、コンパニオン診断薬等の開発と規制に関する最新動向調査を行うとともに、平成24年9月5日から13日にギリシャ・カニア市にて開催された第1回国際幹細胞会議に出席し、幹細胞研究に関する最新情報を入手するとともに、会議参加者との情報交換を行った。

## 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、血液事業部会安全技術調査会および血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会の審議に協力した。日本薬局方原案審議会生物薬品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」、厚生労働省研究開発振興課の委託業務「ヒト幹細胞臨床研究調査委員会」、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」(文部科学省・厚生労働省)の課題運営委員会、JST戦略的イノベーション創出推進プログラム研究開発テーマ中間評価委員会、の各委員会に委員として参画した。さらに、「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」の参考人として、海外における再生医療/細胞・組織加工製品の品質・有効性・安全性に関する規制の考え方・原則を概説した。これらに加え、医療機器部とともに、次世代医療機器再生医療審査WG事務局を担当し、「自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標(案)」の作成に寄与した。

学会活動として、5月26日開催の日本環境変異原学会

の公開シンポジウムの世話人として、会を企画、開催し、無事成功させた。これにより、放射線のリスクに関して、一般市民に向けた情報発信、リスクコミュニケーションに寄与することができた。なお、ヒューマンサイエンス振興財団の規制動向調査に関して、コンパニオン診断薬を用いた個別化医療に関する情報提供を行うとともに、報告書の作成に協力した。

(独) 医薬品医療機器総合機構への協力としては、医療機器承認基準等審議委員会への委員として医療機器の認証基準に関する助言を行った他、科学委員会細胞組織加工製品専門部会への臨時委員としての参画、専門委員としての専門協議への協力が挙げられる。

## 研究業績

### 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 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究の一環として、AAVベクターの開発動向と評価法の調査を行い、その開発や品質・安全性評価で考慮すべき要件を明らかにするとともに、siRNA、アンチセンス、アプタマー、デコイ核酸等の各種核酸医薬品に関して開発動向を包括的に調査し、核酸医薬品開発の問題点を抽出した。(厚生労働科学研究費補助金)
- ② 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究の一環として、がん免疫療法用製品のうち、遺伝子改変細胞製品を中心に国内外の開発動向と規制、臨床における考慮事項等を調査し、国際調和に必要な要素を考察した。(厚生労働科学研究費補助金)
- ③ 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、持続発現型センダイウイルスベクターを用いてgp91phox遺伝子を導入した骨髄細胞のX-CGDモデルマウスへの移植により、in vivoでの遺伝子発現、機能回復を確認した。(一般試験研究費)
- ④ 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、レーザ誘起インパルス応力波を用いた遺伝子導入条件の最適化と遺伝子導入後の細胞の遺伝的安定性について検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ⑤ 核酸医薬品の細胞内輸送に関わる分子を特定するためのアッセイ法を確立し、系の最適化を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ⑥ 国立成育医療研究センターとの共同研究により、遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発にむけ

た安全性、有効性評価法の確立・ガイドライン作成に関する研究として、現行の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」の問題点を抽出し、改正に向けて対応すべき要素をまとめた。（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

- ⑦ 大阪大学大学院薬学研究科との共同研究により、核酸医薬品の非臨床試験に関する問題点を抽出し、コンセプトペーパーの素案を作成した。（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

## 2. 細胞・組織加工医薬品等の特性と品質評価に関する研究

- ① ヒトがん細胞由来株を陽性対照として、新規重度免疫不全マウス（NOG-hairlessマウス）を用いた新しい造腫瘍性評価系の基本性能を評価した。また、iPS細胞株9株において未分化状態の網羅的なトランスクリプトーム解析を行った。各々のiPS細胞株の分化プロベンシティを評価するために、胚葉体を形成させ、三胚葉マーカー遺伝子発現を定量した。さらに、細胞の遺伝的安定性の新規評価法として、次世代シーケンサーを用いたシーケンス解析法の応用に関する基礎検討を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ② 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を目的として、これまでに同定した骨髄間葉系幹細胞の虚血応答性VEGF分泌制御因子候補について組織特異性および作用機序についての検討を行い、他組織の細胞での同様の作用および低酸素誘導因子HIFによる発現制御を明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会））
- ③ 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の行政的・円滑な施行に資するQ&A等の作成及び指針の国際発信を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ④ 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として、細胞・組織加工医薬品の製造工程における造腫瘍性細胞の混入を検出する試験系の確立を目指し、重度免疫不全マウス（NOGマウス）への移植試験におけるHeLa細胞（陽性対照、単独投与）の検出限界の評価および投与方法の最適化を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ⑤ 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を目指し、国内外

のヒト胚性幹細胞（ES細胞）加工製品および「臨床グレード」のヒトES細胞の開発状況の情報を収集するとともに、米国FDAにおける再生医療関連のオーファン関連規制の考え方を調査した。（厚生労働科学研究費補助金）

- ⑥ ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来心筋細胞の品質評価のための試験系の選択とその妥当性評価の手順について検討した。（JST戦略推進費）
- ⑦ ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来網膜色素上皮細胞の臨床応用における安全性に関し、高感度in vitroアッセイ系の開発を行うとともに、国内外の規制動向について情報発信を行った。（JST戦略推進費）
- ⑧ 大阪大学大学院医学研究科、国立成育医療研究センター、（公財）先端医療振興財団との共同研究により、細胞・組織加工飛躍品等の品質・安全性評価のための新たな試験法に関する研究として、新たな品質・安全性試験法の確立に着手した。（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

## 3. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- ① 変形性関節症の血液中バイオマーカー探索に向け、血清の前処理法の検討とLC-MS分析法の最適化によるプロテオーム解析の高感度化を行った。（科学研究費補助金（日本学術振興会））
- ② 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立に向け、プロテオーム解析による血中、尿中バイオマーカーの開発動向調査を行うとともに、ラットを用いた尿中プロテオーム解析における測定試料の採取に関する要件の検討と基礎データ取得を行った。（厚生労働科学研究費補助金）
- ③ アリストロキア酸による腎傷害予測バイオマーカー探索のため、動物モデルを用いた尿プロテオーム解析を行い、バイオマーカー候補タンパク質を同定した。（厚生労働科学研究費補助金）

## 4. 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、昨年度に引き続き、選定した2種類のPEI結合カラムについて、さらに複数のウイルス除去及び不純物除去の最適化条件を検討し、その有用性を明らかにした。（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、前年度の調査研究に基づいて血液製剤のNATガイドラインで改定すべき項目等を明らかにした。また、NAT試験法

設定においてバリデーションに使用するウイルス標準品等の作製を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

- ③ 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究として、局方に収載されているマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに向けて、共同検定を開始した。(財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究費)

## 5. 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

胚性幹細胞の心筋分化制御因子を同定し、分化過程において細胞シグナル伝達によるそれらの因子の発現制御機構を見出した。さらに心筋分化制御因子の一部においては相互作用するタンパク質を同定した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

## 6. 食品添加物等のリスク評価法に関する研究

In vivo遺伝毒性試験と発がん性の定量的相関関係の評価手法の一般化を行うとともに、中～高用量領域での用量依存性データから低用量領域での用量反応および閾値の有無を予測するモデルの提唱を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

### 医療機器部

部長 新見 伸吾  
前部長 松岡 厚子

### 概要

医療機器分野でのトピックスの一つは、平成24年11月29日に、植込み型補助人工心臓HeartMate II、(米国ソラテック社)の製造販売が承認されたことである。平成22年に国産の当該品目2件が承認されており、国内で使用できる3件目の製品である。いずれも、患者は当該製品の使用により、装置につながれるという形ではなく、携帯可能な装置とともに自宅に戻ることができ、さらには社会復帰も可能となった。心臓移植を病院のベッドで待つというこれまでの状態から、大幅なQOLの改善が図られたことになる。

医療機器の改良、改善は日々行われており、日々進歩する各種科学技術の結晶とも言える。技術力では高い水準にある日本の「ものづくり」を実際に目に見える医療機器の実用化につなげるべく、行政では各種施策を打ち出している。その一つとして、平成24年度通常国会で、医療機器の特性を考慮した薬事法の改正が予定されてい

たが、最終的には審議されなかった。おそらく、平成25年度には国会に提出されるものと思われる。

医療機器は現在、薬事法のもとで規制されているが、本来医薬品とは大きく異なる特性をもつ医療機器を、医薬品を規制する同じ法律のもとで規制することによる不都合が、業界団体から指摘されてきた。業界団体からは、医療機器に特化した法律の制定を望む声まで寄せられている。

当部では、業務として、医療機器の審査時に評価が必要な材料の生物学的安全性試験に関する規格文書の策定を行ってきている。平成24年3月1日付けで発出された通知「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」の和英対訳版を、ISO/TC 194国内委員会の試験法エキスパートの協力を得て作成し、11月15日に出版できた。医療機器部としてISO/TC 194活動には積極的に関与しているが、国内規制を外国からの参加者に正しく理解していただき、国際会議での討議を円滑に進めるためにもこの和英対訳版は役立つものと期待している。

人事面では、松岡厚子前部長が平成25年3月31日付けで定年退職され、生物薬品部新見伸吾第三室長が、新医療機器部長へ昇格した。松岡前部長は、医療機器部では平成13年6月より11年10ヶ月勤務され、主に医用材料の遺伝毒性評価に従事されてこられた。退職後は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構規格基準部医療機器基準課のテクニカルエキスパートとして勤務されており、今後も医療機器関連分野でご活躍の予定である。

松岡は、平成24年4月サンディエゴ(米国)で開催された、ISO/TC 194会議へ日本代表として参加し、WG6、15、17での文書策定に参加した。松岡、中岡は、平成24年6月、成都(中国)で開催された第9回世界生体材料会議に参加し、ポスター発表を行った。松岡は平成24年6月ストレーザ(イタリア)で開催されたISO/TC 229に参加し、WG3エキスパートとして、ナノ材料の安全性に関する文書策定に参加した。松岡及び宮島は、同月ストックホルムで開催されたヨーロッパ毒性学会に参加し、ポスター発表を行った。平成24年9月にはモスクワ(ロシア)でISO/TC 150総会が開催され中岡と迫田が出席し、文書策定に参加した。松岡は平成24年10月リスボンで開催された欧州インビトロ毒性学会に参加しポスター発表を行った。松岡及び宮島は、平成24年11月デルフト(オランダ)で開催されたISO/TC 194中間会議に出席し、WG 10及び17での文書策定に参加した。迫田はアメリカ整形外科学会に出席するため、平成25年2月サンアントニオ(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。宮島は平成25年3月サンアントニオで開催されたアメリカ毒性学会年會に参加し、ポ

スター発表及び意見交換を行った。

平成24年9月18日に第10回医療機器フォーラムを開催し、「製品開発／上市化の最前線」をテーマとした。医療機器をものづくりの観点からとらえ、材料の開発とそれを使った製品の製造の立場からご講演いただき、最後にパネルディスカッションを行った。

## 業務成績

### I. 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、ISO/TC106（歯科材料）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25件のJIS原案（制定6件、改正19件）、5件の医療機器承認基準原案（改正）及び68件の医療機器認証基準原案（制定2件、改正66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 再生医療製品の評価指標WG：自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）
- I-2 活動機能回復装置審査WG：医療・福祉分野において利用されるロボット機器の市場規模及び費用対効果に関する調査研究を行ったと共に、活動機能回復装置（リハビリロボット）の安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標（案）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）
- I-3 ナノ材料を応用した医療機器審査WG：ナノ材料を応用した医療機器の評価指標作成のための調査及び討議を行い、WGとしての見解をまとめた。（医薬品審査等業務庁費）
- I-4 重症下肢虚血疾患治療用医療機器WG：専門家で構成されたワーキンググループを立ち上げ調査及び討議を行い、重症下肢虚血疾患治療用医療機器の評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

### II. 革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究

- 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：組成比の異なるPVP含有PSFシート及びMEA/HEMAランダム共重合体

表面に吸着するヒト血漿蛋白質の網羅的比較定量解析を行い、過去に実施した対照材料の解析結果と比較検討した結果、血液適合性評価マーカーとしてVTNC、FINC、C1r、C1s、C3、C5、FHR1、FA7、FA9、FA12、FIBB、GPX3及びPLD5が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：4級アミンとリン酸エステルからなるベタイン構造を模倣した2官能基表面の調製を試みたところ、常法では想定していた単分子膜構造は調製されないこと、反応系に水が存在すると単分子膜構造を取ることを示唆する結果を得た。（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：Ti表面へのCa導入処理によりhMSCの骨分化が誘導される事が判明し、その作用機作としてはBMP2、Cox2、PTH1LHの誘導及びWnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路の活性化、noncanonical BMPシグナル伝達系の関与等を見出した。またhMSCの骨分化誘導能は、Ti表面へのCa導入量及びアパタイト形成量により影響を受ける可能性が示唆された。（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：組成比率の異なるPMEAおよびPHEMAの共重合体でコーティングした材料表面がhMSCに与える影響をタンパク質の網羅的発現解析で検討した結果、細胞形態や接着および細胞外基質に関連するタンパク質群の発現に影響をおよぼすことが示唆された。（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：形状変化による評価法で超低摩擦を示す新規材料の摩擦特性を精度よく評価できた。親水性界面を持つ材料の摩擦特性の評価を行い、摩擦係数が0.001という超低摩擦を実現していることがわかった。（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：医用材料の生体適合性における水の役割を解明することを目的として、PMEAを例にとり水の存在部位、動きやすさを動径分布関数及び拡散係数等により分子シミュレーションできることを明らかにした。さらに、NMRでの計測結果から、PMEAには高分子に取り込まれた水の存在が示唆され、それはメトキシ基の酸素原子に存在するものであると推察された。（厚生労働科学研究費補助金）
- II-7 医用材料の血液適合性を含む生体適合性における細胞応答に関する研究：MPCポリマー、PMEA/PHEMA等のバイオ合成高分子の培養基質が、細胞毒

性、遺伝毒性等に及ぼす影響について検討した結果、MPCポリマー上で培養したCHL細胞では外来の化学物質に対する細胞毒性は減弱したが、A549、RAW細胞では増強した。(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 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究：可塑剤含有量の異なるPVCシートを作製して評価した結果、可塑剤溶出量と溶血阻止能との間には明瞭な相関性があると共に、DINCH及びDOTPがDEHP代替可塑剤として利用できることが明らかとなった。(厚生労働科学研究費補助金・一般試験研究費)
- Ⅲ-2 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ゲルに包含した分化促進骨芽細胞からのmRNA抽出に様々な方法を試みたが、その抽出は困難であった。(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

- Ⅳ-1 患者別に機能発現する階層構造インプラント：カスタムメイドインプラントは形状が複雑でかつ小さいため規格化された試験法の適用が難しいこと、この試験法は固定部位が多くコンピュータシミュレーションでの境界条件設定が難しいことが明らかになった。共焦点蛍光顕微鏡により金属粉末が細胞に取り込まれることを確認した。(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：LPSが示すhMSCの増殖能亢進作用は、エンドトキシン(LPS)刺激に対するストレス応答に由来する反応であり、少なくとも細胞内におけるSOD2の発現上昇とアポトーシス抑制が密接に関与していることが示唆された。(一般試験研究費)
- V-2 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：Cyclin D2の強制発現によってhMSCの増殖が亢進されることが確認された。また、遺伝子発現の網羅的解析により細胞増殖などに関わる遺伝子発現の有意な変化が認められており、Cyclin D2はhMSCでも細胞増殖に正に関与する事を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- V-3 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：関節軟骨損傷治療への同種軟骨細胞シートの適応に際し、in vitroにおける同種軟骨細胞シートの免疫応答に対する影響を検討した。今年度は検体を入手できた

2例で検討を行った結果、両検体から作製した積層化軟骨細胞シートは、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、この抑制効果の一部にTGF-βの関与を示唆する結果が得られた。これらのことより、関節軟骨損傷の治療には、自己だけでなく同種積層化軟骨細胞シートを使用出来る可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

### 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：酸化金属ナノマテリアルの化学組成の違いが細胞毒性に及ぼす結果を元に、遺伝毒性について検討した結果、物理化学的状態の異なる酸化亜鉛の細胞毒性と遺伝毒性には関連がないことが示された。(厚生労働科学研究費補助金)

### Ⅶ. テーラーメイド医療機器開発に関する基礎的研究

- Ⅶ-1 人工心臓弁機能不全のリスクアセスメント手法開発：人工心臓弁使用者の血液サンプルが供与されなかったため、SNPタイピングを行うことができなかった。(一般試験研究費)

### Ⅷ. 医療機器の適正使用に関する研究

- Ⅷ-1 医療機器の製造工程に対する監査手法に関する研究：QMS省令に従った医療機器の品質マネジメントシステム監査手法に関する調査と情報収集を行った。また、薬事衛生管理研修の運営補助を行った。(一般試験研究費)
- Ⅷ-2 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究：医療機器の不具合に関する用語集を利用して、不具合報告電子化を啓蒙するための電子化報告デモンストレーション用ウェブサイトの構築を試み、実際の電子化報告と同様のフォームをもつウェブページを構築した。(厚生労働科学研究費補助金)

### Ⅸ. ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

- Ⅸ-1 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：ステントグラフト挿入においてスキルの高い医師が感覚的に捉えている内容を他の人にも伝えられる方法として模型を対象に挿入術を行い、そのときの情報を磁気式位置センサーで計測し、バーチャルリアリティ技術を用いてPC上で再現する可視化システムを開発した。(文部科学省科学研究費補助金)



## X. ISO/IEC医療機器規格策定戦略の構築に関する研究

X-1 医療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：ISO/TC194/WG9が実施する溶血性試験ラウンドロビンを寄与することを目的として、日本が開発した溶血性試験用陽性対照材料の性能を各種公定法により評価した結果、いずれの試験法においても、その有用性が確認された。また、感度的にはASTM法が最も優れていることが明らかとなった。（厚生労働科学研究費補助金）

X-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：産官学連携のもと、国際標準化に関する戦略的な考え方を取りまとめた政策的提言を作成し、厚労省医療機器審査管理室に提出した。溶血性試験用陽性対照材料の試験的製造及び基本的な性能評価も完了し、Genapol X-080含有ヒートプレスPVCシートが陽性対照材料として使用できることを見出した。（厚生労働科学研究費補助金）

X-3 医療機器規制分野におけるISO/IEC規格の認証基準への直接活用に関する研究：現在、認証基準では、JIS規格を引用しているが、対応国際規格からの翻訳JISの作成には複数年を要し、国内では国際規格の改正にタイムリーに対応できていない。そこで、ISO/IEC規格の直接活用の可能性を探った。その結果、翻訳時の修正は、保健衛生上重要なものは少なく、国内状況（環境）に合わせるためのものが主であることが判明した。また、国際規格の直接活用については、業界団体によりその対応の可能性に大きな違いがあることが判明した。そこで、国際規格の直接活用に対応可能な業界団体から試行を開始し、直接活用の課題を抽出するとともに、国内で導入しやすい国際規格となるようISO/IEC策定に積極的に参画する施策を産官学で推進することを提言した。（厚生労働科学研究費補助金）

## XI. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

XI-1 革新的医療機器実用化のためのEngineering Based Medicineに基づく非臨床性能評価系と評価方法の確立に関する研究：早稲田大学先端生命医科学センターと連携し、血管ステント耐久性試験法及び血液適合性試験法に係る標準化検討会を設立・開催し、両試験法を標準化するために必要な因子及び手法等について討議した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

XI-2 新規低侵襲医療機器及びナノバイオデバイス応用医療機器の評価方法に関する研究：最終的な薬事申請を目指して開発が進められている強力集束超音波治療機器を対象に選び、本研究内でのガイドライン作成を想定した情報収集とレポート作成を行った。（医薬

品等審査迅速化事業費補助金）

## 生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

### 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。

平成24年度は生活衛生化学部として対応すべき多くの事件・事故が発生した。水道関係では、平成24年5月に利根川水系においてホルムアルデヒド水質汚染事故が発生した。当部では事故発生時の水道原水を分析し、主な原因物質がヘキサメチレンテトラミンであると特定した。その後の調査で、利根川に流入したヘキサメチレンテトラミンが浄水場で塩素消毒の過程で分解し多量のホルムアルデヒドを生成、水道水質基準を超過したものであることが明らかになった。この事故を受け、厚生労働省は再発防止に向けた検討会を設置し、当部も監視体制及び原因究明体制の強化につながる研究を実施し、水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策の取りまとめに協力した。

一部の有機顔料が、製造工程において非意図的に生成した微量のポリ塩化ビフェニル（PCB）を含有することが判明した。こうしたPCBを含有する顔料は、家庭用品及び化粧品に使用されており、当部としては健康被害の防止及び規制の点から、有機顔料の副生PCBのリスク評価及び低減化に関する検討会に参加するとともに、市販製品の実態調査を行った。平成25年2月には、ウイルス対策を目的に首から下げる携帯型空間除菌剤による化学熱傷の重大事故が発生し、製品は自主回収されている。当部としては、事故発生原因の究明と健康リスクの可能性に関して情報提供を行うとともに、同様の除菌製品による新たな健康被害を防止するための試験研究を実施している。

規制関連では、当部で策定に協力してきた「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」が平成24年9月6日に厚生労働省健康局水道課長通知として発出された。水質管理目標設定項目に含まれる農薬類の分類見直しに対応し、固相抽出-GC/MSおよびLC/MS/MSによる新規

一斉分析法を開発した。水道事業者等での分析法バリデーションを経て、新たな標準検査法（別添方法5-2および別添方法20）として平成25年3月28日に厚生労働省健康局水道課長通知として発出された。

室内空気関連では、当部で継続して実施してきた室内汚染実態調査結果により、これまでに指針値を定めた化学物質以外の代替物質による空気汚染の懸念が明らかになってきたことから、10年ぶりにシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会が再開された。当部はこの検討会に出席、室内濃度指針値の設定等、今後の対策に向けて協力することになっている。

化粧品、医薬部外品関連では、原料及び添加剤規格の策定に当たって各種委員会、さらにナノマテリアルの特性評価及び微量不純物に関する化粧品規制協力国際会議（ICCR）に参加し、化粧品中のナノマテリアルの分析法及びジオキサンの推奨限度値のワーキンググループの意見取りまとめに協力した。また、化粧品分野における動物実験代替法の動きに対応し、新規試験法の開発を進めるとともに、これら代替法の評価及びガイドライン作成に協力した。

このように、当部は、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評価に関する試験・研究を通じて、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。

内野正主任研究官らがAATEXに投稿した論文「Development of an Alternative Test for Skin Sensitization Using a Three-dimensional Human Skin Model Consisting of Dendritic Cells, Keratinocytes and Fibroblasts」が、日本動物実験代替法学会論文賞を受賞した。小林憲弘主任研究官らが環境科学会誌に投稿した論文「水道水質管理目標設定項目の候補とされている農薬のGC/MS一斉分析法の開発」が環境科学会2013年論文賞を受賞した。

人事面では、平成24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生活衛生化学部長に昇任した。また同日付けで岡元陽子氏が非常勤職員として採用された。さらに、平成帝京大学薬学部教授西村哲治氏及び日本生活協同組合連合会の鹿庭正昭氏を客員研究員として受け入れた。平成24年5月1日付けで生活衛生化学部第三室長の杉本直樹氏が食品添加物部第二室長として異動した。五十嵐部長が併任していた生活衛生化学部第二室長には、平成24年7月1日付けで秋山卓美氏が食品添加物部から異動し就任した。

海外出張としては、神野透入室長及び香川聡子主任研究官が平成24年7月、Healthy Buildings 2012（オース

トラリア・ブリスベン）で研究成果の発表を行った。内野正主任研究官は第8回途上国毒性学会（平成24年9月、タイ・バンコク）に参加し、研究成果の発表を行った。伊佐間和郎室長は、第9回世界生体材料会議（平成24年6月、中国・成都）、第48回欧州毒性学会大会（平成24年6月、スウェーデン・ストックホルム）及び欧州インビトロ毒性学会2012年学術大会（平成24年10月、ポルトガル・リスボン）に参加し、研究成果を発表した。小林憲弘主任研究官は第52回米国毒性学会（SOT2013）（平成25年3月、米国・サンアントニオ）に参加し、研究成果を発表した。

## 業務成績

### 1. 室内空気関係

- 1) カーペット24製品の揮発性有機化合物放散量をJIS小形チャンバー法で評価した。並行してサンプリングバック法による放散試験を行い、両試験法で検出される揮発性有機化合物が質的・量的に良好な相関を示すことを明らかにした。（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) 地方衛生研究所25機関と共同で、約110家庭延べ440室の室内空气中揮発性有機化合物及びカルボニル化合物濃度を調査し、WHO室内空気質ガイドライン値を超える濃度でbenzeneやnaphthaleneが存在する家屋が存在することなどを明らかにした。（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) 新築家屋39棟を対象に室内空气中揮発性有機化合物及びカルボニル化合物の汚染実態調査を行い、テルペン類やTexanolがtoluene換算値として400 µg/m<sup>3</sup>以上の濃度で存在する家屋が存在することを明らかにした。（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) 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、化粧水、乳液及びクリームについて、防腐剤フェノキシエタノール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）

### 3. 水道関係

- 1) 水質基準項目であるフェノール類の公定法を改良するため、固相抽出-LC/MS法による改良法を検討した。検討の結果、本方法によって良好な回収率が得られ、標準検査法として採用可能であることを示した。(水道安全対策費食品等試験検査費、厚生労働省健康局水道課)
- 2) 登録検査機関215機関、水道事業者186機関、公的研究機関54機関に対して、ヒ素及びテトラクロロエチレンの2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。(水道安全対策費食品等試験検査費、厚生労働省健康局水道課)
- 3) 水質管理目標設定項目として新たにリストアップされた農薬類の中には、標準検査法がまだ設定されていないものが多数存在するため、これらの農薬を対象に、採取した水道水をそのままLC/MS/MSに注入する一斉分析法を開発した。(水道安全対策費食品等試験検査費、厚生労働省健康局水道課)

### 4. 家庭用品関係

- 1) 特定芳香族アミン類の毒性及び暴露評価に関する調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 2) 有機顔料を用いた家庭用品中のPCB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)
- 3) アゾ染料に由来する発がん性を有する芳香族第一アミン類(PAAs)の繊維製品からの溶出試験を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 4) アジピン酸系可塑剤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) 冷感タオルに使用されるイソチアズリン系防腐剤の健康リスク調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 6) 化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、家庭用品専門家会議、有機顔料中に副生するPCBに関するリスク評価検討会、有機顔料中に副生するPCBの工業技術的・経済的に低減可能なレベルに関する検討会、繊維製品中の特定芳香族アミン試験方法JIS原案作成委員会に協力した。

### 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  
家庭用品などから室内空気中へ放散する揮発性有機化合物の簡易スクリーニング法としてMono-Trap-加熱脱離-GC/MS法について検討を行い、沸点が80-150℃の化合物に適用可能であることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究
  - (1) 5種類のイソチアズリン系抗菌剤2-methyl-4-isothiazolin-3-one, 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one, 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one, 4,5-dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one及び1,2-benzisothiazolin-3-oneが侵害受容体イオンチャネルTRPA1を顕著に活性化すること、2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-oneはTRPV1に対しても活性化能をもつことを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
  - (2) TRPA1の感受性に影響を及ぼす様々な遺伝的な要因を明らかにする目的で、SNPsに起因する5種類のアミノ酸置換(R3C, R58T, E179K, K186N及びH1018R)を導入したHEK細胞株を樹立した。また、ヒト気道及び肺のTRPA1 mRNA発現量をReal-Time PCRで定量し、発現量の差異による感受性個体差について検討を行った。(科学研究費補助金・文部科学省)
- 3) 生活環境化学物質の暴露評価に関する研究
  - (1) 室内空気汚染全国実態調査の結果を解析し、室内空気中で高頻度あるいは高濃度で検出される主要な揮発性有機化合物のリストを作成した。(一般試験研究費)
  - (2) PM2.5をはじめとする室内空気中の浮遊粒子状物質の分粒方法並びに高速溶媒抽出法によるハウスダスト中揮発性有機化合物の抽出方法について検討を行い、室内環境中の粒子状物質中のフタル酸エステル類・リン酸トリエステル類・アジピン酸エステル類計26物質の化学イオン化GC/MS/MSによる分析法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)
  - (3) モノクロラミン処理を行った温泉施設の浴槽水中消毒副生成物濃度をパージ・トラップ-GC/MSで測定し、塩素処理の場合と比較してトリハロメタンやジハロアセトニトリルなどの消毒副生成物濃度が大幅に低下することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

## 2. 化粧品・医薬部外品関係

### 1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) 鉛を添加した2種類のモデル化粧品を作製し、これらを用いてバリデーション研究を行った。種々の方法を比較した結果、試料をマイクロウェーブ分解しICP-MSで分析する方法が適当であることを確認した。(医薬品承認審査等推進費、医薬安全局審査管理課)
- (2) 医薬部外品原料規格に記載の小麦由来成分及び加水分解成分等タンパク質由来成分の規格の現状を調査した。これら成分のタンパク質に関する試験はアレルギー発症防止には十分でなく、新たな規格設定の必要性を示した。(厚生労働科学研究費補助金)

### 2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

- (1) ナノ物質等を配合した化粧品及び医薬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、プラチナ及び銀ナノ粒子について各種媒体中の粒度分布を測定した結果ほとんどが凝集しており、経口及び経皮曝露におけるサイズの影響を評価することは困難であることが示唆された。これらの粒子に皮膚感作性誘導の増強効果は認めなかった。(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、株化細胞を用いる試験法の開発のため、培養条件及び評価指標等について基礎的検討を行った。その結果、基礎的培養条件を確立し、8種類の化学物質を用いてIL-8産生量を指標として皮膚感作性の有無を評価できた。(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) 化粧品原材料及び添加物の開発のための評価科学に関する研究として、各種赤色色素をマウス足蹠に注射したところ、一部色素が膝下リンパ節細胞数の増加を示すことがわかった。化粧品に使用される色素及び顔料中のアレルギー誘発金属の分析法を検討した。200物質以上のqNMRスペクトルを測定し、ライブラリー化した。また、NMRスペクトル検索システムのプロトタイプを作成した。(HS財団受託研究費)
- (4) 化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究として、動物血清中のハイドロキノンの分析法を開発し、動物静脈内及び皮膚に投与されたハイドロキノンの血中濃度を測定し、リスク評価に必要な情報を収集した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 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、水質管理目標設定項目への追加が予定されている農薬(追加農薬)についてその標準品の流通実態を調査した。qNMRにより、入手できた市販標準品24種25製品の純度値を求めた。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 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として、揮発性有機化学物質(VOC)の定量分析法として、精度が高く、不確かさの小さい定量値が算出可能なキャリブレーション法を検討した。また、各社GC/MSを用いて、本法が有効に機能することを検証した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) 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として、多環芳香族炭化水素(PAH)類における信頼性の高い網羅的迅速定量分析法開発のため、qNMRと定量値の新規補正法を応用して、迅速、精確、網羅的な多次元データベースを用いたGC/MS定量分析法を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 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有機リン系難燃剤トリス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイトの分析法の検討を行った。また、ポリビニルアルコール製タオルに含まれる2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オンのGC/MS分析法を検討した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) アゾ染料に由来する発がん性を有する芳香族第一アミン類(PAAs)について、繊維製品から酸性及びアルカリ性の人工汗への溶出試験を行った。また、副生PCBを含む有機顔料を使用した可能性のある家庭用品中のPCBを分析し、PCBが検出された製品のリスク評価を行った。(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) 特定芳香族アミン類のうち、IARCのカテゴリ-2Aに分類される4クロロ-2-メチルアニリンの毒性および曝露評価に関する調査を行った。また、LLNA:DA法を用いてアジピン酸系可塑性7化合物の皮膚感作性の有無及び強度を評価した。(家庭用品等試験検査費)

(2) PVA製冷感タオルに使用されるイソチアゾリン系防腐剤について実際の使用状況に基づく曝露評価を行った。また、携帯型空間除菌剤によって化学熱傷を起こした製品事故の情報収集を行った。さらに、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。(家庭用品等試験検査費)

## 5. ナノマテリアル関係

- 1) 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として、カーボンナノチューブの慢性毒性試験における体内分布の評価手法について情報収集および基礎的検討を行った。(厚生労働本省試験研究所試験研究費)
- 2) フラーレンC<sub>60</sub>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フラーレン誘導体(C<sub>60</sub>O, C<sub>60</sub>O<sub>2</sub>, C<sub>60</sub>O<sub>3</sub>)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))
- 3) ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究として、多層カーボンナノチューブを妊娠マウスおよびラットに尾静脈内投与および気管内投与し、母動物の体内分布および胎仔への影響(催奇形性)について予備的に検索した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 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から細胞培養液へ溶出する金属を分析し、それら金属の感作性誘導反応への影響を調べた。残存する金属はイオンあるいは酸化物いずれの形態とも感作性反応を増強するような作用は認めないことを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- 5) ナノマテリアルの*in vitro*評価系構築に向けた基礎研究として、一次粒子径が同じ酸化ニッケルナノ粒子を用いて、二次粒子径の異なる懸濁液を作製した。数種の金属酸化物ナノ粒子について、懸濁液中でのイオンの溶出を検討した。ナノ粒子共存下における金属塩化物の細胞毒性及び細胞内取り込み量を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 6) ナノ材料を応用した医療機器に関する調査として、ナノ材料を応用した医療機器審査WGに協力し、ナノマテリアルを利用した医療機器の定義、生物学的影響及び安全性評価法等を調査した。(医薬品審査等業務庁費)

## 6. 金属材料等の表面特性に関する研究

アルカリ処理後に塩化カルシウム又は水酸化カルシウムを用いてチタン表面にカルシウムを導入し、表面形状及び表面化学状態並びに擬似体液浸漬による表面化学状態の変化を解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 食 品 部

部 長 手 島 玲 子  
前部長 松 田 りえ子

### 概 要

食品部では食品中の有害物質等の試験検査及びその信頼性確保、及びそれらの摂取量推定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年からは福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務を開始し、平成24年にも継続して実施した。

平成24年5月1日付けで食品部第2室研究員として鍋師裕美氏が採用された。松田りえ子部長は平成25年3月31日付けで定年退官し、食品衛生管理部に主任研究官として再任用された。永年の勤続に対し表彰され、名誉所員の称号が授与された。後任には、手島玲子代謝生化学部部長が平成25年4月1日付けで異動した。平成25年3月31日付けで長岡恵主任研究官が退職した。

根本了室長は、第44回コーデックス残留農薬部会に出席するため、上海(中国)に出張した(平成24年4月21日~28日)。坂井隆敏主任研究官は、第20回コーデックス残留動物用医薬品部会に出席するため、サンファン(プエルトリコ)に出張した(平成24年5月7日~11日)。齊藤静夏主任研究官は9th European Pesticide Residue Workshopに出席するため、ウィーン(オーストリア)に出張した(平成24年6月24日~30日)。堤智昭室長は32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutantsに出席するため、ケアンズ(オーストラリア)に出張した(平成24年8月25日~31日)。渡邊敬浩室長は、第34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25年3月3日~10日)。

### 業務成績

1. 食品中に残留する農薬等の通知試験法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. ナチュラルミネラルウォーター成分規格として設定

される予定の各種化学物質のうち、総水銀、臭素酸、シアン、ホルムアルデヒド、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、ジクロロアセトニトリル、残留塩素、TOC（全有機炭素）の試験法案を策定した。

3. 平成20年に通知された食品中の有害金属を対象とした分析法選択のための指針を見直し、その対象を有害物質全般に拡大した指針改定案を作成した。
4. 食安基発0820第3号（平成24年8月20日）「[カカオ豆（外皮を含まない.）]」の残留農薬等の分析に係る検体の調製について」文案作成に協力した。
5. 平成25年1月21日発事務連絡「分析用ヘリウムの供給不足に伴う食品等中に関する検査への対応について」文案作成に協力した。
6. 平成25年3月15日薬事・食品衛生分科会資料4「食品からの放射性物質の一日摂取量の推定について」文案作成を行った。
7. 平成25年3月26日発事務連絡「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法」文案作成を行った。
8. 食品長期監視のために、平成24年度分の汚染物質摂取量推定を目的とした混合並びに個別食品試料を収集し、保管した。

## 研究業績

### 1. LC-MS(/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（熱湯浸出法による茶の一斉試験法）（食品等試験検査費）

約50農薬を対象として、LC-MSによる農薬等の茶の一斉試験法（熱湯浸出法）を開発した。

### 2. LC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：果実・野菜）の改良法の開発（食品等試験検査費）

約100農薬を対象として、LC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：果実・野菜）の改良法を開発した。

### 3. 液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計（LC-TOF-MS）の通知LC-MS一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用に関する基礎的検討（食品等試験検査費）

約150農薬を用いて、LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用に関する基礎的検討を行った。

### 4. 畜水産物中の農薬等新規一斉試験法の開発（食品等試験検査費）

農薬等約200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を開発した。

### 5. 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) 農薬アミトロール等4品目の農産物中の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) 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Ⅰ（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。
- 3) 平成23年度に開発したLC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（茶）[有機溶媒抽出法]の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 農薬2,4,5-T等の改良試験法（農産物）の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。
- 5) 農薬1-ナフタレン酢酸等8品目の農産物中の試験法の評価検討を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

## 6. 畜水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) 農薬イミダクロプリド等4品目の畜水産物中の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) 動物用医薬品アセトアミノフェンの畜水産物中の試験法を愛知県衛生研究所と協力して開発した。
- 3) 新規LC-MS一斉試験法（畜水産物）[愛知県法]の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 新規LC-MS一斉試験法（畜水産物）[国衛研法]の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。
- 5) 農薬2,4,5-T等の改良試験法（畜水産物）の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。
- 6) 農薬アセキノシル等9品目の畜水産物中の試験法の評価検討を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 7) 動物用医薬品エトキシキン等11品目の畜水産物中の試験法の評価検討を食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。

## 7. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査（プロゲステロン）（食品等試験検査費）

食品・添加物等の規格基準の成分規格8の対象となるプロゲステロンについて、畜水産物中の微量分析法を開発した。開発した分析法を用いて、牛、豚及び鶏の可食組織（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓等）、牛乳、バター、チ

ーズ、鶏卵及びサケ中のプロゲステロン含有量を調査した。

#### 8. 加工食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

健康被害防止の観点から、加工食品中の農薬等が通常より高濃度に残留していることを確認することを目的として、迅速・簡便な一斉検出法を地方衛生研究所と協力して開発した。開発した検出法は、性能評価基準を新たに設定し、「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法」として公表された。

#### 9. 食品中残留農薬等のスクリーニング分析法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 中～低極性農薬を対象に、GC-MS/MS及びSFEを用いた残留農薬一斉分析法を開発した。確立した方法で添加回収試験を行った結果、検討農薬の大部分は目標値に適合した。また、農薬残留試料（野菜・果実）を用いて、SFE法と溶媒抽出法との分析値の比較を行った結果、一部の農薬を除き両者でほぼ同等の結果が得られ、SFE法は残留農薬スクリーニング法として有効であることが示された。
- 2) 畜水産物中の動物用医薬品及び農薬のLC-MS/MS一斉分析法を開発した。開発した方法は、試料をエタノール及び水（1：1）混液で均一化することにより、試料調製中の分解を抑制することが可能であった。確立した方法で畜水産物10食品を対象に添加回収試験を行った結果、検討した動物用医薬品及び農薬の多くで70%～120%の良好な回収率が得られたことから、本法は、畜水産物中の残留動物用医薬品及び農薬の包括的なスクリーニング法として有用であると考えられた。

#### 10. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 全国11地域でトータルダイエツト試料（計154試料）を調製また分析し、農薬、金属等を含む有害化学物質の一日摂取量を推定した。
- 2) 平成24年度に全国の衛生研究所等で実施された検査結果をデータベースに追加した。また、新たに摂取量推定すべき有害物質の探索を行った。
- 3) 摂取量推定すべき有害物質候補となったアセタミプリド等5農薬を対象として、既存試験法によりトータルダイエツト試料中のこれら化合物の分析の妥当性の評価を行った。

- 4) メチル水銀摂取量を推定するための分析法の基礎となる、個別の魚食品を対象とした分析法を改良し、性能評価後、適用可能な魚種の範囲を検証した。また別途開発したGC-MS/MS法を用いて、魚介類中のメチル及びエチル水銀量の実態を調査した。
- 5) 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分析して、ダイオキシン類の国民平均1日摂取量を求めた。国民平均1日摂取量は0.69（範囲：0.22～1.22）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。
- 6) 畜肉類（28試料）、魚介類（8試料）、畜肉及び魚介類を含む冷凍・レトルト食品（30試料）のダイオキシン類濃度を調査した。また、平成23年度の調査により、ダイオキシン類濃度が比較的高濃度に含まれていることが判明した食品2試料について、追加試料を分析しフォローアップ調査を実施した。
- 7) 燻製食品中の多環芳香族炭化水素（PAHs16種）を一斉分析するGC-MS/MS法の検討開発を実施した。PAHs16種の添加試料及び標準認証試料を用いて、PAHs含有実態調査を目的とした性能評価を実施した。一部のPAHsについては選択性と真度が悪かったが、11種のPAHsについては良好に測定が可能であった。
- 8) 市販魚試料に含まれるダイオキシン類のスクリーニング法として、高感度レポータージーンアッセイを検討した。検討したアッセイはダイオキシン類を迅速に測定が可能であり、従来法である高分解能GC/MSの毒性等量濃度と良好な相関が認められた。2 pg TEQ/g程度のダイオキシン類を含む魚試料を判別する性能があると考えられた。

#### 11. 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 地方自治体による食品中の放射性物質に係るモニタリングの効果を検証することを目的として、流通する食品の買い上げ調査を実施した。調査した試料数は1735であり、このうち基準値（100 Bq/kg）を超過したものは5試料（0.3%）であった。基準値を超過した試料は、桑茶、シイタケ、ナメコであった。
- 2) 厚生労働省ホームページに公表された、食品中の放射性セシウム濃度データ115,569件を集計し、産地、採取点、食品カテゴリ別等により放射性セシウム検出率、濃度等を求めた。現在有効に機能してい

る、基準値を超える食品を流通させないための監視に加えて、環境中の放射性セシウム濃度の変化の指標として、山菜、きのこ、淡水魚、野生鳥獣肉のような天然の食品中の放射性セシウムの測定を増加させていくことが重要と考えられた。

- 3) 津波により被災した主に4つの県から、穀類や魚介類等を含む510食品を買い上げ、ICP-MS法により分析し、15種の金属の含有量の実態を明らかにした。
- 4) 食品中の放射性物質検査に不可欠な適正なサンプリング計画を策定するための前提となる、サンプリングの原理・原則また、現在の検査において規定されているサンプリングについて、国内外を問わず情報を収集し解析の上、考察した。

## 12. 食品中の放射性物質の基準値の検証等に関する試験研究（食品等試験検査費）

- 1) 平成23年度に作製した12地域のマーケットバスケット試料（168試料）を分析し、該当地域における放射性セシウムなどの年間預託実効線量を推定した。また、9地区については各年齢区分及び妊婦を対象に作製した陰膳試料（計351試料）を分析し、集団毎の放射性セシウムの年間預託実効線量を推定した。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったマーケットバスケット試料（20試料）及び集団毎に混合した陰膳試料（63試料）について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のマーケットバスケット試料（計420試料）を作製した。

## 13. 食品中の放射性物質実態調査研究（食品等試験検査費）

- 1) 放射性セシウムの汚染が確認された食品試料（18試料）について、放射性ストロンチウム、プルトニウム及びウランを分析した。これらの結果に基づき現在の放射性物質の基準値設定の妥当性について考察した。
- 2) 市販の乳児用食品（241試料）について放射性セシウム濃度を調査した結果、全ての試料について放射性セシウムは検出限界（5 Bq/kg）未満であった。

## 14. ナチュラルミネラルウォーター成分規格設定に伴う各種化学物質等分析法の性能評価基準策定に関する研究（食品等試験検査費）

ナチュラルミネラルウォーター成分規格として設定される予定の各種化学物質のうち、総水銀、臭素酸、シアニ、ホルムアルデヒド、フタル酸ジ-2-エチルヘキシ

ル、ジクロロアセトニトリル、残留塩素、TOC（全有機炭素）の分析法を水道法に関連する試験法をもとに再構築するとともに、分析法の妥当性を確認した。

## 食品添加物部

部長 穂山 浩

### 概要

当部では、食品添加物等（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料、未指定添加物）、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、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング、食品添加物等の一日摂取量調査等に関する試験や研究を行っている。

第9版食品添加物公定書の作成に当たり、同検討会による新規収載品目及び改正要望品目の審議を平成25年3月1日に終えた。

平成24年度当部により実施された流通品調査において、既存添加物名簿に記載されているコチニール色素の主成分であるカルミン酸を化学反応させて得られる未指定添加物4-アミノカルミン酸（耐酸性カルミン）が検出された。本未指定添加物の試験法を設定し、その方法が厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長より、平成25年4月2日に通知された。器具・容器包装関連では、平成24年4月27日に通知された「食品用器具及び容器包装における再生プラスチック材料の使用に関する指針（ガイドライン）について」及び「食品用器具及び容器包装における再生紙の使用に関する指針（ガイドライン）について」におけるガイドラインの作成に協力した。さらに、平成24年12月28日に告示改正された3種の試験法の作成にも大きく貢献した。また、安全性確保のための新しい規制のあり方、並びに試験法に関しての検討が行われた。

人事面では、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第二室長に就任した。また、秋山卓美主任研究官が平成24年7月1日付けで生活衛生化学部第二室長に異動・昇格した。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、河村葉子研究員は平成25年4月1日付けで主任研究官として再任用された。また、平成25年4月1日付けで非常勤職員河崎裕美氏が採用された。また、山崎壮博士（実践女子大学生活科学部教授）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られた。

海外出張としては、穂山浩部長は、ILSI第4回BeSe-



To会議に参加並びにサテライトシンポジウムで講演のため韓国・ソウルへ出張した。(平成24年9月5日～8日) また穂山浩部長、伊藤裕才主任研究官は第126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・ラスベガスに出張した(平成24年9月30日～10月5日)。また、穂山浩部長はFAO/WHO合同食品規格計画第45回食品添加物部会に出席のため中国・北京(平成25年3月14日～22日)に出張した。大槻崇主任研究官は国際機能性食品学会2012年度総会で研究成果を発表するため、米国・コナに出張した(平成24年12月2日～7日)。六鹿元雄第三室長は食品接触製品に関する国際ミーティング2012での講演のため、米国・ボルチモアに出張した(平成24年5月15日～19日)。六鹿元雄第三室長、阿部裕主任研究官及び河村葉子主任研究官は第5回容器包装国際シンポジウムで研究成果を発表するため、ドイツ・ベルリンに出張した(平成24年11月13日～18日)。河村葉子主任研究官は第5回シェルフライフ国際会議の食品包装の安全性に関するワークショップでの講演のため韓国・昌原(平成24年5月29日～6月2日)に、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第76回会議に出席のためスイス・ジュネーブ(平成24年6月4日～17日)に出張した。

なお、受賞関連では、六鹿元雄第三室長が、第103回日本食品衛生学会学術講演会において日本食品衛生学会奨励賞を受賞した。河崎裕美氏及び佐藤恭子第一室長が主になって書かれた論文が、日本食品化学学会論文賞を受賞した。

## 業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書策定のため、微生物限度規格の見直しに関する検討を行った。試験微生物の生育阻害が認められた酵素品目につき、微生物限度試験法を検討した。増粘安定剤30品目及び酵素67品目に適用する微生物試験の改正原案を作成した。微生物限度試験の改正原案を作成し、公定書作成検討会に提案した。また、審議結果への対応を行った(食品等試験検査費)。
- (2) 第9版食品添加物公定書策定のため、重金属等規格の見直しに関する検討を行った。第8版公定書既収載品目及び第9版公定書新規収載品目を対象として、鉛試験法の検証試験を行った。検証試験の結果に従い、第9版食品添加物公定書の一般試験法「鉛試験法」の改正案を作成した。また、各条品目の鉛規格値案を作成し、これらを公定書作成検討会に提出した(食品等試験検査費)。
- (3) 第9版食品添加物公定書に向けた通則及び一般試験法の見直しに関する検討として、一般試験法改正案をまとめ、公定書作成検討会に提案した(食品等試験検査費)。
- (4) 試薬、試液等の規格設定及び規格改正にかかわる検討として、不要試薬・試液の削除を行い、第9版食品添加物公定書に収載される試薬・試液の成分規格の見直し等の整備を行った(食品等試験検査費)。
- (5) 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、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール等につき成分規格案を策定するとともに、「カルミン」中のたん白質の低減可能性について検討した。また、国際汎用添加物の「カルミン」に係る食品安全委員会の審議において、「カルミン」及び「コチニール色素」に含まれる成分組成の実態を明らかにする旨の補足資料の請求があったため、両者の成分組成について調査した。生体中の「カルミン」及び「コチニール色素」の分析法を検討した(食品等試験検査費)。
- (6) 食品中の食品添加物分析法の設定として、食品中のピリメタニルの分析法を確立した。食品中の未指定添加物「4-アミノカルミン酸(耐酸性カルミン)」の分析法を確立し、国内加工食品より当該添加物の同定を行った。また、第3版食品中の食品添加物分析案を作成した(食品等試験検査費)。
- (7) 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、保存料、着色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)。
- (8) 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3号等の純度試験(副成色素試験法、未反応原料及び反応中間体試験法等)について検証を行った(食品等試験検査費)。
- (9) 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未加工食品からのアルミニウムの一日摂取量調査を実施するとともに、昨年度の調査においてアルミニウム摂取量への寄与率の高かった食品群の個別食品中のアルミニウム含有量の調査を実施した(食品等試験検査費)。
- (10) 塩素系殺菌料の臭素酸に関する混入の実態調査及び規格基準の設定の必要性に関する検討として、各種塩素系殺菌料中の臭素酸の含量並びに、殺菌及び流水洗浄処理後の食品中の臭素酸残存量の消長について調査した(食品等試験検査費)。
- (11) 食品中の甘味料等の分析法の検証に関する検討として、改良透析法を用いたスクラロース分析法の真度及び精度などを解析した(食品等試験検査費)。
- (12) 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、食品添加物として入手できた試料について規格試験法設定の検討を開始した(食品等試験検査費)。

- (13) 第9版食品添加物公定書新規収載候補及び改正対象の既存添加物の定義文案を作成した。また、これらの品目の定義文中の基原生物の学名と標準和名を調査した(食品等試験検査費)。
- (14) くん液の復帰突然変異試験を実施した。ウコン色素中のアフラトキシン及びオクラトキシンAの分析を行った。既存添加物1品目の細分画面分の発がんプロモーション活性評価を実施した(食品等試験検査費)。
- (15) ポリオレフィン等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及び米国FDAにおける規制状況を調査し、合成樹脂用添加剤のデータベースを構築した(食品等試験検査費)。
- (16) ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引きの器具・容器包装のカドミウム及び鉛試験、金属缶のヒ素、カドミウム及び鉛試験、合成樹脂製器具・容器包装のカドミウム及び鉛試験について、試験室間共同実験を実施し、各試験法の性能を評価した(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酢酸をGC/ECD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(アゾキシストロビン及びピリメタニル)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  
減衰全反射法(ATR法)の確認試験への利用の可能性を検討した。その結果、測定中の液体試料の揮発や、固体試料の場合、すりつぶしの有無によってスペクトルが変化する可能性があることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。
- (4) 食品添加物の規格の向上及び使用実態に関する研究  
アルギン酸類のより簡便で精度の高い安全な定量法の開発のため、蒸留法、比色法、HPLC法について検討し、蒸留法が定量法として適用可能であることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。
- (5) 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実施し、品質や基原確認の指標となる成分組成について検討した。タマネギ色素の色素成分の解明及び色素生成のメカニズム解明を行った。クチナン青色素の色素生成メカニズムを検討した。ブドウ果皮抽出物の縮合型タンニンについて検討した。ゲンチアナ抽出物の成分組成について調査した。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誘導体THI-DNPHのHPLC分析法を改良し、LC/MSを使用して妥当性の検討を行った。既存添加物の有効成分含量測定及び定量用標準品の純度測定にqNMRを応用した。酸化防止剤の抗酸化活性成分含量と抗酸化活性値との関連性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- (6) 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継続して公開した。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した(厚生労働科学研究費補助金)。
- (7) 化粧品原材料及び添加物の開発のための評価科学に関する研究  
ポリクローナル抗体を用いたコチニール由来タンパクのELISA定量法を確立した。化粧品、食品添加物、抗生物質、天然物、毒物、芳香族炭化水素、PRTR物質及び農薬等、200品目以上のqNMRスペクトルを測定し、これらをライブラリー化した。また、NMRスペクトル検索システムのプロトタイプを作成した。in vitroのアレルゲン評価手法の開発の基礎検討を行った。樹状細胞様THP-1は、各種タンパク質抗原に対して、抗原提示マーカーの発現を上昇させる一方、OVA酵素消化物やBSAには抗原提示しないことを明らかにした(政策創薬総合研究事業)。
- (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細胞による評価系を用いてシリカナノ粒子のアジュバンド活性を評価した(食品健康影響評価技術検査委託費)。
- (9) イカ表皮色素の化学構造の解明と着色料への応用に関する研究  
スルメイカ表皮色素の色素成分について、単離精製法を確立し、さらに物性を調査した(科学研究費補助金)。
- (10) 人工水耕栽培システムにより生産した生薬・食品添加物の性能、均質性及び安全性試験に関する研究

甘草市場流通品3検体と人工水耕栽培品3検体のエキスについて、復帰突然変異試験（Ames test）を行い、変異原性の有無を確認した。市場流通品及び水耕栽培品ともに遺伝子突然変異誘発性は認めなかった。ヒ素、鉛、カドミウム、水銀を加えた4種の元素の含有量を定量した。供試した市場流通品4検体のうち、3検体からヒ素、1検体からカドミウム、4検体すべてから鉛が検出された。水耕栽培品3検体からはヒ素は検出限界以下、カドミウム、水銀は定量下限以下であった。また鉛については市場流通品同様、すべてのサンプルから微量ながら検出された。甘草市場流通品と人工水耕栽培品の鉛含有量には有意な差がなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

## 2. 器具・容器包装等に関する研究

### (1) 再生紙を用いて製造された製品の調査

再生紙を用いて製造された様々な製品に残存する化学物質の同定を行った。さらに、その残存量及び溶出量を測定した（食品等試験検査費）。

### (2) 合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

蒸気残留物試験において、油脂及び脂肪性食品用器具・容器包装の試験条件設定の基本となるオリブ油総溶出量試験の試験法を提案した。さらに、合成樹脂製器具・容器包装に関する規格全般の見直しを行い、規格基準の改正原案を作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

### (3) ゴム製器具・容器包装の安全性向上に関する研究

ゴム製器具・容器包装の定義案を作成するとともに熱可塑性エラストマーに関する調査を行った。さらに各種規格基準についての検討を行い、規格基準の改正原案を作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

### (4) 器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質に関する研究

缶詰食品中のビスフェノールA含有量を調査し、過去の報告及び諸外国の調査結果と比較した（厚生労働科学研究費補助金）。

### (5) 乳幼児用玩具の安全性向上に関する研究

アミン類、着色料について試験法を確立し、市販流通玩具の実態調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## 食品衛生管理部

部長事務取扱 奥田晴宏  
前部長 山本茂貴

## 概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御、安全性評価、規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究並びに食中毒に関連する微生物の試験及び検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

平成24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(1)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、(2)リステリア疫学情報のネットワーク化、(3)ボツリヌス食中毒の調査、(4)発芽野菜における衛生指標菌の検証を行った。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、大城直雅第2室長、岡田由美子主任研究官、百瀬愛佳主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加した。前記5名に加え朝倉宏第3室長、野田衛第4室長も講義を担当した。

人事面では、平成24年7月1日付けで朝倉宏主任研究官は第3室長に昇格し、平成24年10月1日付けで大城直雅博士が第2室長に新規採用された。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榊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1名、実習生7名を受け入れた。さらに当部の部長を平成14年度より務めた山本茂貴部長は、平成24年度をもって退職し東海大学教授に就任した。

海外出張では、山本茂貴部長は、2012.11.26-12.1に国際獣疫事務局（フランス・パリ市）で行われたBSEリスク評価のアドホク会議に出席、2012.12.10-14ベトナム・ハノイ市のハノイ農業大学におけるカンピロバクターの制御に関する研究打ち合わせ会議、2013.1.27-2.3米国・アトランタ市で開催されたUJNR有毒微生物部会に参加、2013.2.12-16ハワイ大学でカンピロバクターの制御に関してセミナーを行った。五十君静信室長は、2012.6.16-22にフランス・クレルモン・フェラン市で開催されたINRA-Rowettの腸内細菌に関するシンポジウムに参加し、2012.9.27-10.5米国・マディソン市でバイオセンチネル社研究所を訪問し、ボツリヌス毒素検査法

の国際共同研究の打ち合わせを行った後、ラスベガス市で開催された第126回国際分析化学学会に参加し研究発表を、2012.11.2-10南アフリカ共和国・ケープタウン市で開催された国際酪農連盟の国際乳製品サミット2012会議に参加、研究発表を、2013.1.27-2.3米国・アトランタ市で開催された第47回UJNR日米合同部会・有毒微生物部会に参加し研究発表を、2013.4.24-26韓国食品医薬品省で、講演を行った。岡田由美子主任研究官は、2013.1.4-7に台湾・台北市における第17回アジア獣医師会学会2013に参加しポスター発表を行った。鈴木穂高主任研究官は、2013.1.4-6に台湾・台北市で開催された第17回アジア獣医師会連合大会2013に参加し、口頭発表を行った。

### 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1,049件、サポウイルス44件、A型肝炎ウイルス32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を進め、「食品中の微生物試験法の集落計数法に関する試験検査」及び「ボツリヌス食中毒に関する調査」を行った。発芽野菜における衛生指標菌の検証を行った。

### 研究業績

平成24年度は以下の研究を行った。

(1) 食中毒菌に関する基礎的研究として、1. 食品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等、食品からの食中毒起因細菌および汚染指標菌の標準試験法の検討を進め、作業部会案の作成を行った。2. *Campylobacter jejuni*の腸管上皮細胞との相互作用に関する研究では、RNAiスクリーニングを通じて、前年度までに検討したシグナル経路の詳細を明らかにした。3. *Campylobacter jejuni*の鶏腸管定着機構に関する分子基盤の解明では、カンピロバクター由来タンパク分子として、脂肪酸合成酵素の変異が当該菌の細胞付着性に寄与することを明らかにした。4. サルモネラ食塩ストレス応答に関する研究では、SipBの表層局在が当該菌の食塩ストレス抵抗性に寄与する事象を明らかにした。5. 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では、食鳥肉等の食品を中心に大腸菌をはじめとする腸内細菌科菌群の耐性菌について危害分析を進めた。6. 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では、鶏肉のカンピロバクター汚染低減

に向けた農場、食鳥処理場、流通の各段階における制御手法について検討した。7. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究では、野生鳥獣肉由来食中毒の対策について海外の事例を収集した。8. *Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析では、シグマ因子により制御される環境抵抗性関連遺伝子群を複数同定した。9. 食品に対する放射線照射による殺菌手法及び効果判定手法の開発並びに安全性に関する研究では、牛肝臓の内部が腸管出血性大腸菌により汚染される可能性があり、それらを確実に除去する手法を見いだせていないため、放射線照射による殺菌効果の有用性、安全性について検討を行った。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 食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、食品に由来するサルモネラ属菌感染症および腸管出血性大腸菌感染症の続発症に関する網羅的情報収集を行い、健康被害実態を明らかにした。2. 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、血清型1/2a株間の病原遺伝子保有・発現状況および同分泌性を明らかにした。また、スナネズミを用いた病原性評価を実施し、リステリア菌株の病原性評価系としての有用性を考察した。3. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の微生物侵入防御に関する腸管膜リンパ節の役割について検討した。4. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、セレウス菌のリスクプロファイルの作成を進めた。
- (3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
1. 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行い、食肉からの具体的な探知法を示した。2. 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では、モデル組換え体を用いて、組換え微生物の安全に関する知見を集積すると共に、安全性評価手法を検討した。
- (4) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、
1. 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、下痢性貝毒と麻痺性貝毒の機器分析について検討を行った。2. 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・バイオアッセイにおけるマウスの反応性について検討した。3. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、シガトキシン(CTX1B)の生物学的毒性について検討した。4. 魚

貝毒の試験法に関する研究では、魚類食中毒試料についてLC-MS/MS法によるCTXおよびPLTX分析を実施した。

- (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クエンスデータの試行的共有化を図るとともに、2006年以来6年ぶりに大流行したノロウイルスの新しい変異株（Sydney2012）の検出と全国的拡大を広く国民に広報した。また、ノロウイルス食中毒の原因食品におけるカキの寄与率を推定した。3. 食品中のウイルスの高感度迅速試験法およびマネジメント手法の標準化に関する研究として、外部精度管理に必要な食品からのウイルス検出法におけるデータのばらつき、汚染食品の保存性などを検討した。4. 食品中のウイルス汚染のリスク評価のための遺伝子検査法の開発と応用に関する研究として、暫定的な感染性ウイルス粒子遺伝子検出法を開発し、同法を用いて、ノロウイルスの環境中、液体中の生存性を推定するとともにカキや下水からのウイルス検出に適用して、それらに非感染性ウイルス粒子が含まれていることを示した。5. ヒトノロウイルス培養細胞の探索と食品からのノロウイルス検出に関する研究として、検体からのネコカリシウイルス、GII4型ノロウイルスの全ゲノム増幅条件を決定した。また、組換えウイルス再構築のための簡便な組換えゲノム構築法及び組換えウイルスの再構築条件について検討した。

## 衛生微生物部

部長事務取扱 奥田晴宏  
前部長 小西良子

### 概 要

当部は、食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に属し、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・研究業務を行っている。

食品微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、原因不明食中毒の原因物質および発症機構の究明、広域食中毒における共通原因食品および食中毒原因微生物の究明、食中毒検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究、食品真菌の新規分類法の開発、地方衛生研究所への情報提供・技術支援を行っている。

食品中のマイコトキシンでは、規格基準策定に必要な国際機関規格基準設定などの動向に適切に対応していくための科学的根拠を集積するとともに、検査法および分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、日本薬局方微生物限度試験法に関する試験・研究および科学的根拠の提供、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かかる試験・研究業務を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌が対象であり、アレルギー、マイコトキシン中毒症および感染症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。

人事面では、平成24年6月11日付けで杉山圭一主任研究官が安全性生物試験研究センター変異遺伝部第二室長に昇任した。平成25年3月1日付けで窪崎敦隆博士を主任研究官として採用し、第一室に配属した。さらに当部の部長を平成19年度より務めた小西良子部長は、平成25年3月31日付けで退職し麻布大学教授に就任された。また、鎌田洋一第三室長は平成25年3月31日付けで退職し、岩手大学教授に就任された。

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、齊藤守一埼玉県食肉衛生検査センター、久城真代（独）農業・食品産業技術総合研究機構主任研究官、遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授、リサーチレジデント1名、研究生5名、実習生9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5月19日から25日まで国際食品防衛協会のヨーロッパシンポジウムに出席し、発表した。平成24年8月11日から17日までアグロフードセーフティーに関する国際ワークショップに参加し、招待講演をおこなった。平成24年11月5日から10日まで世界マイコトキシシンフォーラムに出席、発表を行った。平成25年1月27日から2月3日まで、アメリカ合衆国のアトランタ、アセンズで開催された第47回UJNR日米合同部会・有毒微生物専門部会に鎌田洋一第三室長とともに出席、研究成果を発表した。コーデックス会議汚染部会に専門家として参加した。工藤由起子第二室長は、平成24年5月5日から11日までオランダのアムステルダムで開催された第8回志賀毒素(ペロ毒素)産生性大腸菌感染症国際シンポジウムに出席、発表した。また、平成24年9月2日から8日まで、トルコのイスタンブールで開催された第23回国際食品微生物・食品衛生国際委員会シンポジウムフードマイクロ2012に出席し、発表した。大西貴弘第四室長は、平成24年5月20日から25日までポーランドのワルシャワで開催されたIAFP European Symposiumに出席し、研究成果を発表した。渡辺麻衣子研究員は、平成24年6月24日から29日までカナダのオタワで開催された北米マイコレド学会に出席し、研究成果を発表した。吉成知也研究員は、平成25年3月11日から15日までアメリカ合衆国のサンアントニオで開催された第52回米国毒性学会年会に出席し、研究成果を発表した。

所外業務として、小西部長は、国立保健医療科学院にて食品衛生に関する自治体職員の指導を担当し、小西部長、工藤第二室長、鎌田第三室長、大西第四室長は同院の研修講師を務めた。

その他、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)。

## 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関する国際標準品の国際共同検定に係る調査研究

平成23年度に実施した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の結果をもとに、検出するLAL試薬として組換え体factor Cの検討を行った。

### 2. 日本薬局方の国際化に関する調査研究

第十六改正日本薬局方第一追補の英文校正を行った。

### 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とりまとめを行った。

### 4. 平成24年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施：食品中のかび毒に関する試験検査

オクラトキシンAは発がん標的部位においてDNA二重鎖切断を起こし、引き続いておこるDNA修復過程においてlarge deletionを誘発する可能性を見出した。また、デオキシニバレノール(DON)と3ADON及び15ADONの中で、3ADONが最も嘔吐誘発が強く、15ADONのLOAELがDONのLOAELよりも低いことから、アセチル化DON間でも嘔吐誘発に差があることを明らかにした。

### 5. 平成24年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施：食品中のかび毒にかかる試験検査(フモニシン及びデオキシニバレノールの含有実態調査及びDONグルコシドのコラボラティブスタディと実態調査)

食品中のフモニシン、DON、DONグルコシドの麦類及びとうもろこし製品での汚染実態調査を行った。

### 6. 平成24年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について：清涼飲料水の細菌試験法見直しに係る試験検査

粉末飲料では細菌検査は他食品と同様に行える手法もあることが示されたが、原料の検査には困難であるためさらに検討が必要であることが明らかになった。

### 7. クドア食中毒の信頼性確保の実施

輸入食品検査センターにおけるクドアに関するヒラメのモニタリング検査の妥当性について検討した。

### 8. 食中毒関連情報調査等の実施：カビの同定ライブラリー情報

食品を汚染するカビについて、検出頻度・カビ毒産生性等を考慮して菌種を選抜し、形態学的特徴・カビ毒産生性・食品での分布等を記載したリスクプロファイルを作成し、昨年度作成のプロファイルに追加した。これらをNESFDにアップロードし、公開した。

## 研究業績

### 1. 医薬品・化粧品・医療器具の衛生に関する微生物学的研究

- (1) 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（一般試験研究費）

医薬品等を汚染する可能性がある微生物に対し、構築した定量PCR法で局方収載微生物試験法に用いられる標準菌株を検出し、検出感度等の性能評価を行った。

- (2) 新規遺伝子増幅法を利用したマイコプラズマ否定試験の改良に関する研究（一般試験研究費）

新たな核酸増幅検査（NAT）として定量PCR法の構築および単一温度で行う遺伝子増幅法（Cross Priming Amplification）の適応を試みた。国内で医薬品製造工程を汚染する可能性があるマイコプラズマ及び近縁種7株を培養し、標準菌株としてマイコプラズマ否定試験のNATバリデーション試験を行う機関に供給した。また、7株中2株のゲノムから16SrRNA遺伝子をクローニングし、定量PCR用プラスミド標準品を構築した。

### 2. 食品微生物に関する研究

- (1) 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（厚生労働科学研究費補助金）

食品での腸管出血性大腸菌の試験において重要な検査法であるベロ毒素遺伝子を対象とした遺伝子検査法の高感度化および効率化を行った。

- (2) 腸管出血性大腸菌における病原性レベルに関わる遺伝学的要因の解明（厚生労働科学研究費補助金）

腸管出血性大腸菌の病原因子遺伝子の保有パターンを解析し、臨床症状の重篤度に関わる候補遺伝子を特定した。

- (3) 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関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。

### 3. 生物ゲノムの分子生物学的研究（一般試験研究費）

毒素産生遺伝子・重金属耐性遺伝子・薬剤性遺伝子などの増殖機構の解明と細菌間拡散防止への対応を目標に、これらの遺伝子の増幅を担うトランスポソンに作用する細菌転写因子についての解析を行った。具体的には、細菌DNA上の結合部位を特定し論文発表した。さらに真核生物のDNAへの結合の可能性を示し、真核生

物の転写機構との類似性をin silicoの解析などにより検討した。

### 4. 食中毒細菌毒素に関する研究

- (1) 食中毒の毒素産生微生物及び試験法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

抗体等を用いて食品中の細菌毒素及び産生細菌を検出する方法を開発することを目的として、ウエルシュ菌下痢毒素の作用機構を解析した。ブドウ球菌エンテロトキシンのリアルタイム検出法を開発した。

### 5. 真菌に関する研究

- (1) 医薬品、食品にみる真菌の分布・汚染に関する研究（一般試験研究費）

医薬品、食品から分離される真菌の特性を研究した。

- (2) 環境由来真菌アレルゲンに関する研究（一般試験研究費）

環境中に広く分布する真菌である*Aspergillus fumigatus*および*Malassezia furfur*のアレルゲン遺伝子を解析し、アレルゲンの変異が遺伝子およびタンパク質レベルで起こっていることを明らかにした。

- (3) 東日本大震災にみる災害時居住環境を汚染する真菌のアレルギーリスク評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

震災被災地の仮設住宅でのサンプリングを行い、アレルギー性真菌の分離・保存を行った。

- (4) 大震災被災地の住環境汚染真菌の危害性評価と予防衛生学的研究（文部科学省科学研究費補助金）

震災被災地の在宅被災者住宅のうち津波浸水世帯でのサンプリングを行い、感染性・アレルギー性・マイコトキシン産生性真菌の分離・保存を行った。

- (5) 真菌の保存法に関する研究（一般試験研究費）

従来からの第三室保存株コレクションのTSY株の維持のため、保存したTSY株を復元し、性状確認を行った。現在約700株を保存している。

### 6. 寄生虫に関する研究

- (1) 病原因子遺伝子情報を用いたジビエの食中毒危害微生物の解析と検査法（文部科学省科学研究費補助金）

野生動物の肉はジビエ料理として食用有効活用されるが、それら肉等を汚染する食中毒危害微生物について病原因子遺伝子情報を用いて解析する目的で、鹿肉試料から市販の試薬キットを用いてPCR法およびLAMP法にて各種食中毒微生物の遺伝子検

出を行った。

- (2) 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 (厚生労働科学研究費補助金)

ヒラメおよび馬肉の生食によって起こる食中毒の発症機序の解析を行うことを目的として、クドアによる嘔吐発症機序の解析および予防法の検討、サルコシステイスの毒素タンパクの毒性について検討した。

- (3) 寄生虫性食中毒に対する分子疫学的解析法の確立 (文部科学省科学研究費補助金)

細菌で利用されている分子疫学的解析法を寄生虫に応用できるか検討する目的で、クドアからのDNA抽出方法およびPFGE法について検討を行った。

## 7. 真菌産生毒素に関する研究

- (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 (文部科学省科学研究費補助金)

TLRシグナル抑制分子群の抑制メカニズムを検討し、同シグナルとクロストークする経路が関与する可能性を見出した。

- (2) 食品汚染カビ毒の実態調査ならびに生体毒性影響に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

国内外の小麦、大麦等を対象に、国際的に問題となっているT-2トキシン、HT-2トキシン、ゼアラレノンについて、3年間で計755試料について実態調査を行った。

## 8. 新興感染症に関する研究

- (1) GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質の生理機能の解明に関する研究 (文部科学省科学研究費補助金)

プリオン (PrP) 遺伝子ノックアウトマウス脳由来培養細胞株 (*prp*<sup>-/-</sup>) にレトロウイルスベクターでPrP又はGPI欠損スプライス変異型PrP遺伝子を導入して持続的産生細胞株を樹立し、それらを比較してPrPSVの生理機能を解明することを目的とした研究を行った。ヒツジPrP又はGPI欠損スプライス変異型PrP (PrPSV) 遺伝子をレトロウイルスベクターに組換え、マウスHpL2-3細胞 (*prp*<sup>-/-</sup>) にこれらの遺伝子を導入した細胞株を樹立した。PrP導入細胞はPrP蛋白質を持続的に産生した。一方、PrPSV導入細胞ではmRNAを持続的に発現していたが、PrPSV蛋白質の産生は確認できなかった。

- (2) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究 (文部科学省科学研究費補助金)

異常型プリオン蛋白質産生時にリン酸化されるN

端側43残基のリン酸化セリンとその周辺配列を特異的に認識する抗体を用い、新たな異常型プリオン蛋白質検出法の構築を行ったところ、3種類のモノクローナル抗体3株は、異常型と正常型プリオン蛋白質の違いをイムノプロット法で見分けることを明らかにした。

## 有機化学部

部長 栗原 正 明

### 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、薬理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25年2月に米国ウイソコンシン大学 Samuel H. Gellman教授の研究室に留学していた出水第2室長が帰国し、復職した。

平成24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) 今井耕平博士 (芝浦工業大学大学院理工学研究科博士研究員) と共同研究を行った。

国際学会発表のため、福原室長、大野主任研究官は、



244th American Chemical Society National Meeting & Exposition (平成24年8月, アメリカ・フィラデルフィア) 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) 放射線防護作用を有するレスベラトロール誘導体の設計・合成を行い, ラジカル消去能を明らかにした。(文科科研費)
- 2) マクロファージへの親和性の向上を強化したガドリニウム誘導体の設計および合成ルートの検討を行った。
- 3) 安定化ヘリカルペプチドを用いた不斉エポキシ化反応の触媒分子の設計と合成を行った。
- 4) ニトロアクリジン N-オキシド誘導体は, 嫌気的条件下で選択的に活性酸素を発生して強力な細胞増殖阻害作用を示すことを明らかにした。
- 5) Hisタグタンパク質を蛍光ラベル化する目的で細胞膜非透過性化合物であるNTAを細胞内に導入するためにAM基が有効であることを示した。

#### 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) 第1相薬物代謝酵素によるフェノール性抗酸化物質の活性化機構と生体高分子との反応性について解析を行い, 機能性物質の生体影響について考察した。
- 2) 指定薬物の包括規制に伴って合成カンナビノイド類の検出方法について検討を行った。また, 平成24年12月17日に指定薬物に指定された1-(1H-インド

ール-5-イル) プロパン-2-アミン (5-IT) の標品の合成を行い, 提供した。(厚労科研費)

- 3) ホスホジエステラーゼ (PDE5) とのドッキングスタディにより新規なシルデナフィル類似化合物の活性予測を行った。
- 4) 部分構造によるプレカテゴライゼーション法を導入したQSAR法の開発を行いその有用性を示した。(厚労科研費)
- 5) HepG2細胞に対するアセトアミノフェンの活性酸素毒性がNMRによるメタボロミクスで解析可能であることを明らかにした。
- 6) QSAR法を用いて, 新規流通違法ドラッグ成分4-エチルメトカチノン及び6-APBについて生物活性値の予測を行った。(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) アミロイドβの凝集阻害と活性酸素による神経毒性を予防する新規誘導体を数種類設計し合成を行った。それぞれ合成した化合物のアミロイドβへの凝集阻害能を測定した結果, 特徴的な誘導体を見出す事に成功した。
- 2) 長鎖アルキル基を持つビスフェノール型VDRリガンドの設計と合成を行った。
- 3) 親水性基を導入した安定化ヘリカルペプチドを合成し活性を評価した。その結果, ビタミンDレセプターとコアクチベータの結合阻害活性の著しい向上がみられた。(文科科研費)
- 4) 固体および液体プローブを装備したNMRを用いて疾病患者の肺がん組織, 腎がん組織, 大動脈瘤組織, てんかん(脳組織), アルツハイマー病(血漿), 肥満症(血清), についてメタボローム解析を行い, 特徴的な疾患特異的な代謝変動を明らかにした。(財公研)
- 5) Hisタグを有するタンパク質をターゲットとしたタンパク質分解誘導剤の合成を行った。(委HS)

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 医薬品原薬としてレチノイドを用いてNMRを用いた過酸化物等の不純物の検出限界及び定量性について検討し, 解析手法を開発した。
- 2) 局方既収載あるいは収載予定の医薬品の名称関連項目について, 医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した適切な記述方法を検討した。

以上の研究は, 荒井卓也, 名見耶早織, 野口遥, 加藤雅士, 白川真奈美, 長久保貴哉, 本吉仁美, 山崎徳和の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。研究の成果により日本薬学会132年会学生優秀発表賞

(名見耶研究生, 山崎実習生) を受賞した。

研究の成果は, 下記学会等で発表した。

国際学会では, 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition (米国2012.8), The 3rd International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR (横浜2012.10)

また論文及び総説・解説の発表としては, *Bioorg. Med. Chem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Analyst*, *J. Org. Chem.*, *J. Pept. Sci.*, *Helv. Chim. Acta*, *Pept. Sci.* 2012, 等に発表した。

## 機能生化学部

部長 内藤 幹彦

### 概要

研究業務として, 5つの大課題, プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用に関する研究, 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究, 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究, 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。

プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用に関する研究では, 様々な標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物をデザイン・合成し, その活性を評価した。エストロゲン受容体を標的とするSNIPERは乳がん細胞に細胞死を誘導する事を見出した。

細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究では, 細胞死阻害機能を持つFLIPのリードスルー変異タンパク質において, C末に付加されるペプチドがdegronとして機能し, ユビキチン・プロテアソーム系で分解されるメカニズムを明らかにした。

腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究では, 志賀毒素によって誘導される細胞死のメカニズムを明らかにした。

代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究では, HDL産生トランスポーター ABCA1のヒト肝型バリエーションの発現制御機構を明らかにした。

化学物質の安全性評価に関する機能生化学的研究では, ナノマテリアルによる炎症惹起の機構解析と抑制薬物の研究を進めた。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は, Cell Symposia : Genetics and Chemistry Sharing a Language of Discoveryでプロテインノックダウン法の開発に関する研究成果を発表するため米国ボストンに (平成24年5月21日~27日), 分子標的とがん治療に関する第

24回EORTC-NCI-AACR Symposiumに出席するためアイルランド共和国ダブリンに (平成24年11月5日~11日), 第9回日米癌合同会議で研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。最上室長は, EUROTOX2012でカーボンナノチューブによる炎症応答に関する研究を発表するためスウェーデン国ストックホルムに (平成24年6月16日~22日), ASBMBシンポジウムでヒト肝型ABCA1転写制御に関する研究を発表するためカナダ国ウィスラーに出張した (平成24年9月4日~10日)。大岡主任研究官は, 第9回日米癌合同会議でアポトーシス阻害タンパク質による細胞周期制御に関する研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。服部主任研究官は, 第9回日米がん合同会議でRB癌抑制遺伝子産物の新規機能に関する研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。柴田主任研究官は, 第9回日米がん合同会議で細胞死阻害因子FLIPのリードスルー変異によるタンパク質分解に関する研究成果を発表するため米国ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。奥平主任研究官は, 第9回日米がん合同会議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ラハイナに出張した (平成25年2月21日~27日)。

### 研究業績

#### 1. プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用に関する研究

- 1) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では, 様々な標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物をデザイン・合成し, その活性を評価した (一般試験研究費)。
- 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に関する研究では, 乳がんの増殖に重要なエストロゲン受容体を分解する化合物SNIPER (ER) を開発し, この化合物が乳がん細胞に速やかに細胞死を誘導する事を見出した (科学研究費補助金 (文部科学省))。
- 3) 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, 複数の化合物についてRasとの結合活性を評価した (科学研究費補助金 (文部科学省))。
- 4) プロテインノックダウン法を基盤とする創薬研究ではアンドロゲン受容体を分解するSNIPERを開発し, その構造活性相関を解析した (創薬基盤推進研究事業)。

## 2. 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究

- 1) 細胞死阻害タンパク質の機能に関する研究では、細胞死阻害因子FLIPの変異によるタンパク質分解はユビキチン・プロテアソーム系を介しており、C末に付加されるペプチドがFLIPの不安定化配列(degron)として機能することを明らかにした(一般試験研究費)。
- 2) 細胞死阻害タンパク質によるストレス制御に関する研究では、小胞体ストレス時にApollonの発現を抑制することで発現が変化するアポトーシス関連タンパク質を発見した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) 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い、いくつかの候補化合物を得た(厚生労働科学研究費補助金)。

## 3. 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究

腸管出血性大腸菌の毒性発現機構と制御に関する研究では、志賀毒素によるアポトーシスには小胞輸送及びプロテアソーム活性が重要であることを明らかにした(一般試験研究費)。

## 4. 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バリエーションの発現を転写因子HNF4αが制御する機構を明らかにした(政策総業総合研究事業)。
- 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発現する細胞において、dsRNA刺激により機能ドメインの細胞内局在が変化することを明らかにした(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解析した(財公研)。

## 5. 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、インフラマソーム活性化を介したサイトカイン産生には、カーボンナノチューブの金属

不純物ではなく、針状の構造と大きさが重要な役割をもつことを明らかにした(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とサイトカイン産生の持続性との関係を解析した(一般試験研究費)。
- 3) 薬物による細胞コレステロール代謝の変動とカーボンナノチューブによる炎症応答との関係を明らかにした(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24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。

外国出張は、以下の通りである。手島部長は、ドイツフレゼニウス財団主催の5th International Fresenius Conferenceで、日本における食物中のアレルギー物質の閾値設定について講演を行うためドイツ・マインツ市に出張した(平成24年10月28日～11月1日)。近藤一成室長は、第19回国際フリーラジカル医学生物学会にて自然毒の細胞内影響に関する研究成果発表のために米国・サンディエゴに出張した(平成24年11月14日～18日)。安達玲子室長は国際フードプロテクション学会(IAFP)2012年学術大会でわが国のアレルギー物質を含む食品の表示制度に関する講演のため、米国・プロビデンスに出張した(平成24年7月22日～27日)。また、第126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関する講演のため、米国・ラ

スベガスに出張した(平成24年9月30日~10月5日)。また、第52回米国毒性学会(SOT)で加水分解小麦タンパク質の経皮感作能に関する研究発表のため、米国・サンアントニオに出張した(平成25年3月11日~16日)。中村公亮研究員は第126回AOACインターナショナル年会で遺伝子組換えパパイアの検査法に関する研究成果発表のため、米国・ラスベガス(平成24年9月30日~10月5日)へ出張し、また栄養補強食品・機能性食品国際学会2012(平成24年12月2日~7日)でポリフェノールの自己免疫疾患予防効果及び遺伝子組換えコメの検査法に関する研究成果発表のため、米国・コナへ出張した。

### 業務成績

1. 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため、多機関による安全性未承認の遺伝子組換えパパイアYK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害虫抵抗性コメのスクリーニング法の開発、遺伝子組換えサケ検知法開発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スタック品種トウモロコシの概算定量法開発、遺伝子組換えトウモロコシMIR162系統、および耐熱性 $\alpha$ -アミラーゼ産生トウモロコシ3272系統の妥当性確認試験、トウモロコシMON87460系統定性試験法開発を行った(消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課)。
4. 平成23年度に実施した即時型食物アレルギー全国調査に関する詳細な2次調査およびエリスリトール等の甘味料に対するアレルギーに関する全国調査、医師や患者向けの食物アレルギー関連資料の改訂を行った(消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課)。
5. 食品等試験検査(アシタバ製品中のフロクマリン類の光毒性試験)のため、継続して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(イチヨウ葉エキスの安全性に関する調査研究)のため、トランスジェニックマウスを用いた研究を病理部と行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。
7. 保健医療科学院食品衛生管理コース(平成25年1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きのこによる食中毒について講義を行った。JICA特別研修コースで遺伝子組換え食品について講義を行った(平成25年2月)。

8. 薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会(厚生労働省医薬食品局食品安全部)に協力し、また、消費者庁の食品表示部会、新開発食品調査部会委員、また食品表示一元化検討会委員としても協力をを行った。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、低分子アレルゲンデータベースの検索システムの整備を行った(厚生労働科学研究費補助金)。b) 組換え植物のモデルとして、RNAi法により低アレルゲン化したコメ、およびアスタキサンチン発現レタス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を継続した。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い、外部4機関とのバリデーション試験も行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 特異的IgE抗体を検出するRS-ATL8細胞を用いて卵、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継続し、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))。
- 3) 「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性

確保に関する研究」として、化粧品等に使用されている加水分解小麦の酸およびアルカリ加水分解方法によるアレゲン性の変化を、免疫化学的手法および培養細胞を用いた手法、動物実験により検討した。また、ショットガンMS手法を用いて、小麦タンパク質の加水分解前と後での、回収される網羅的ペプチドの違いについて解析を行った。さらに、小麦加水分解物の医薬部外品としての規格についての検討に着手した（厚生労働科学研究費補助金）。また、「食物アレゲンの物理的処理に伴う抗原性の変化の解析並びに高感度検出法の開発」として、小麦タンパク質の酸処理に伴う分子量等の物性の変化を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 4) 「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、前年度に引き続き、動物モデルアッセイ系を用い、小麦タンパク質加水分解物の経皮感作能及びアナフィラキシー症状誘発のメカニズムに関する検討を行った。感作時の界面活性剤の効果の検討を行い、また、実際に小麦タンパク質加水分解物を含有する化粧品を対象として感作性並びに惹起能について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 5) 「新規糖鎖リガンドを創製した間葉系幹細胞のホーミングコントロール」として、炎症性疾患の治療を指向した間葉系幹細胞の表面分子の糖鎖リガンドの創製に着手した（科学研究費補助金（文部科学省））。

## 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、酸化亜鉛、カルシウム等の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) 「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」（厚生労働科学研究費補助金）で、以下の研究を行った。(a)ヒヨコマメ内在性遺伝子検出法の開発を行った。(b)コメ内在性遺伝子に対するプライマー・プローブの比較検討を行った。(c)リアルタイムPCR法を用いたGM作物スクリーニング検査法の開発を行った。(d)バスマティ米へのGM米混入に関する実態調査を行った。
- 2) 種籾一粒中の内在性遺伝子プロモーター配列のゲ

ノム修飾変化のプロファイリングに成功し、遺伝子導入時の内在性遺伝子プロモーターのゲノム修飾変化を解析した（科学研究費補助金（文部科学省））。

- 3) 「非食用バイオテクノロジー応用生物の食品への混入危害防止に関する安全性確保のための研究」（厚生労働科学研究費補助金）の一環で、非食用バイオテクノロジー応用植物・生物に関する開発の実用化の動向を調査し、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。また、リアルタイムPCRを利用して、鶏肉中からヒトエリスロポエチン遺伝子を検出する方法を確立した。
- 4) 「国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究」（厚生労働科学研究費補助金）で、以下の研究を行った。(a)サルモネラ、リステリア菌に対するリスクの研究。(b)魚毒・巻貝毒のリスクに関する研究。(c)高等植物・きのこ毒のリスクに関する研究。(d)リスク情報収集、事例研究、リスクランキングを行った。

## 4. 健康食品の安全性に関する研究

「健康食品による健康被害防止のための研究」の一環として、イチョウ葉、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）。

## 5. 食物中アレルギー物質に関する研究

イクラ等の食物アレゲンに関する解析、現行のアレルギー物質を含む加工食品の検査法の改良、果実類の新規試験法開発等を行った（消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課）。

## 6. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成24年度放射線業務従事者83名（常時従事者65名）、取扱等業務従事者22名（ECD17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起因する、平成24年4月からの食品中放射能基準値に対応した検査法の普及に努め、流通食品のモニタリング事業等に参画した。その他、食品中の放射性物質の検査に係る信頼性の向上に資するため、市販放射能測定機器の調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## 安全情報部

部長 春日文子

### 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24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行った。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補助業務等を行った。

海外出張は、春日部長が、中国アモイで開かれた国際食品微生物規格委員会の年次会議（平成24年10月21日～11月1日）に出席して食品微生物規格に関する講演ならびに情報収集を行った。天沼室長が、米国・ワシントンDCで開催されたファーマコビジランス・リスク管理対策2013（Drug Information Association主催、平成25年1月14日～16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。青木主任研究官が、第28回国際薬剤疫学会（スペイン・バルセロナ、平成24年8月23日～26日）に参加し情報収集と意見交換を行った。登田主任研究官が、スウェーデン・ストックホルムで開催された第48回欧州トキシコロジー学会（平成24年6月17～20日）に参加し、食品中の化学物質安全性評価に関する最新情報の収集と意見交換を行った。森田室長が、国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案検討会議（イタリア・ポローニャ、平成24年6月4～8日）に出席した。また、スウェーデン・ストックホルムで開催された第48回欧州トキシコロジー学会（平成24年6月17～20日）に参加し、*in silico*毒性評価法を含む化学物質安全性評価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。米国・ベルビューで開催された第43回米国環境変異原学会（平成24年9月8～12日）に出席し、コメット試験のバリデーション研究における試験物質の選択法について発表した。マレーシア・クアラルンプールで開催された第1回マレーシア毒性学会（平成24年10月2～3日）に参加し、化学物質のハザード評価における情報収集ならび専門家判断について発表した。中国・杭州で開催された第3回アジア環境変異原学会（平成24年10月23～26日）に参加し、コメット試験のバリデーション研究結果ならびに反復投与による多臓器小核試験バリデーション研究について報告した。

### 業務業績

#### 1. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州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およびEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）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

本邦で作成したパラコートおよびヨウ化メチルを含む29物質のICSC英語原案を最終化するとともに、34物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。

##### 2) 国際的学術評価文書の翻訳

5件のEUリスク評価書（メタクリル酸、酸化プロピレン、ジブチルフタレート、トリクロロベンゼン、モノクロロ酢酸）および1件のNTP-CERHRモノグラフ（ビスフェノールA）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-アルコキシエタノール類、ヨウ素および無機ヨウ素類）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57冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は198タイトル（和雑誌：35、洋雑誌：163）、管理している単行本は13,972冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から161件の依頼を受け、外部へ552件を依頼した。

- 2) 図書情報検索サービス  
電子ジャーナル及び有料Web情報検索ツール5件を前年に引き続き導入した。
- 3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集補助業務  
国立医薬品食品衛生研究所報告(平成24年, 第130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657ページ)。国際的な医学雑誌からは, 妊婦での抗うつ薬使用に関連した新生児への副作用, 抗血小板薬の有効性低下や新規抗凝固薬の副作用に関する情報, 降圧薬に関連した腎不全, 骨折, 癌などのリスクに関する最新情報の提供を行った(一般試験研究費)。
- 2) 諸外国における医薬品リスク管理計画の実施状況に関する研究  
欧州における新たなファーマコビジランス法の概要および実施状況や, 米国のREMSの現状に関する調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

### 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: 米国における生のインド産マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラアウトブレイク等)。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「ノロウイルス関連情報」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報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った。食中毒関連のメディア情報を収集し, 関係者に毎日配信するとともに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) 生食される獣畜・家きんの肉及び内蔵に係る危害分析に関する調査

牛, 豚, 鶏, 馬に関して各動物の肉および内蔵について人の健康に影響を及ぼす危害要因(微生物や寄生虫等)による我が国の汚染実態に関する論文ならびに諸外国の汚染実態に関する論文で有益と考えられるものの調査を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

### 5) 国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究

海外情報をもとに, 今後の我が国の輸入食品監視において優先的に注意を向けるべき高等植物及びキノコを特定した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 6) 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究

震災によりリスクが変動した可能性のある化学物質を同定し, そのリスクを評価するために, 人々に提供されている情報や食生活の変化に関する調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

### 7) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

海外における残留農薬モニタリングに関するデータの収集と整理を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

### 8) 「穀類, 豆類及び野菜」及び「生あん」中のシアン化合物に係る健康影響等に関する調査研究

食品中のシアン化合物のリスク評価のための文献を収集した(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

### 3. 化学物質の安全性に関する研究

#### 1) 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

反復肝小核および胃腸管小核試験についての共同研究等により, 技術移転, 施設間差, 組織調製法などの基礎的検討を行い, 基本的プロトコールを作成

した。また、肝では27物質、胃腸管では6物質について、小核誘発性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 2) 化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

CGXデータベース（鎌田改変）における*in vitro*染色体異常試験（CA）陽性245物質および化審法既存化学物質におけるCA陽性124物質について、現行OECD, ICH S2(R1), 改訂予定OECDの各ガイドラインにおける試験最高濃度を適用した場合の感受性、特異性、陽性率等について評価した（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（N-(2-アミノエチル)-2-アミノエタノール, 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン, クロロ炭酸フェニルエステル, 2,3-ジメチルアニリン, ヒドロキシ酢酸, ピロカテロール, メタクロロフェノールおよびリン酸水素ビス（2-エチルヘキシル））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

25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、webサイトに掲載した。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

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。具体的

には、将来の市販後安全対策での利用に向けた医療情報データベースを用いる副作用検出や行政施策の効果検証に関する研究、医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索、検証および評価に関する研究、副作用発症機構の解明や発症予測系の確立に関する研究を主として行っている。

医薬品開発状況の悪化と共に、薬の輸入超過が問題となっている。本邦における医薬品開発のイノベーションおよびそのための環境整備は国の重要課題の一つであり、国立衛研の業務の一環として位置づけられる。当部としても、その強みを生かし、医薬品開発における革新的技術、特にバイオマーカーに関するレギュラトリーサイエンス研究の遂行が求められている。そのため平成24年度より厚生労働科学研究費を得て、血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究を、遺伝子細胞医薬部との共同研究として開始した。当部ではメタボローム技術を活用し、測定試料（血液・尿）中のバイオマーカー候補である内在性代謝物の採取・保管要件に関する検討、および非臨床安全性バイオマーカーのヒトへの外挿性の検討を通じ、試料採取条件および動物からヒトへの外挿性に関する血液・尿中バイオマーカーの評価要件案の策定を目指している。また革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業が開始され、当部も、ゲノム薬理学に関して東北大学大学院薬学研究科と、がんに関する個別化医療に関して名古屋市立大学大学院薬学研究科と、それぞれ共同研究および人事交流を開始した。東北大学より児玉進特任助教が、名古屋市立大学より田島陽子特任助教が、それぞれ当部に常勤で派遣されると共に、当部の職員が東北大学、名古屋市立大学の客員教員となり、授業や研究打ち合わせを行っている。これらの業務を通じ、バイオマーカーやゲノム薬理学に関するレギュラトリーサイエンス研究の推進と普及に努めている。

人事面では、平成24年12月1日付けで、米国・国立環境健康研究所より齋藤光亮博士を迎えた。同研究員は、第二室に配属された。平成25年3月31日付けで黒瀬光一第三室長が退官し、東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科の教授に栄転した。ミレニアムゲノムプロジェクトを始めとする多くの成果を挙げられ、当部に多大なる貢献をされたことに感謝したい。

海外出張は以下の通りである。前川京子第二室長は、第19回ミクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウム及び第12回欧州国際薬物動態学会合同会議に出席するため、オランダに出張した（平成24年6月）。齋藤嘉朗部長は、第53回国際脂質生化学会での発表のため、カナダに出張した（平成24年9月）。佐井君江第一室長は、米国薬学会での発表（平成24年10月）及び日米欧医薬品



規制調和国際会議に参加のため（平成24年11月）、米国に出張した。黒瀬光一室長、鹿庭なほ子研究員は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬食品局安全対策課の山本剛係長とスペイン及び英国に出張した（平成24年11月）。齋藤嘉朗部長及び前川京子第二室長は、医薬品開発段階における肝臓の安全性評価の実践的ワークショップに出席するため、米国に出張した（平成24年11月）。鹿庭なほ子研究員は、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25年1月－2月）。齋藤嘉朗部長及び前川京子第二室長は、医薬品による肝障害の検出および評価に関する会議に出席するため、米国に出張した（平成25年3月）。齊藤公亮研究員は、米国臨床薬理学会大会に出席するため、米国に出張した（平成25年3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」等の改正について協議を行った。さらに、開発段階におけるBA/BEの評価に関して討議を行い、第13回医薬品品質フォーラムシンポジウムを開催してその成果を公表した。

### 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）

共同研究機関である浜松医大の医療情報データベースを利用し、臨床上問題となっているヘパリン起因性血小板減少症を対象とした副作用検出アルゴリズムを構築し、発症頻度や発症のリスク因子を同定した。また、浜松医大、東京大、香川大、九州大との共同研究として、オセルタミビル10代原則使用制限及びクロピドグレルとオメプラゾールの併用注意の事例に関し、これら行政施策の臨床現場における効果につき評価・確認した。

b) 病院情報システムを用いた医薬品の使用実態と副

作用の発生状況に関する調査・研究（医薬品使用実態調査・安全対策推進事業）

神戸大学医学部附属病院の医療情報データを用いて、スタチン起因性横紋筋融解症の検出アルゴリズムを最終化し、カルテ調査等の結果を対照に評価して、その有用性を確認した。また、市販の研究用医療情報データを用いて、複数の医療機関におけるヘパリン起因性血小板減少症のヘパリンの種類別発症頻度や発症関連因子等を明らかにした。

c) 重篤副作用発症と関連する遺伝子多型探索研究における症例集積方法の改良及び遺伝子マーカーの人種差の検討（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、重篤な副作用について統合的な研究を進めているスペイン国内のネットワークのコーディネータで、重篤副作用の症例を多く集積しているカルロス・ハヤ病院アレルギーセンターのM. Blanca教授を尋ね、研究体制や研究方法の調査を行うと共に、イギリスのリバプール大学のMunir Pirmohamed教授の研究チームを尋ねて、重篤副作用症例の集積方法及び重篤副作用の発症メカニズムの研究について調査を行った。また、バイオマーカーに関する人種差について文献情報の更新を行った。

d) 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）

ブリッジング試験を実施した医薬品の承認申請資料の調査から、日中韓における薬力学上の民族差の有無について可能性を検討した。また、国際共同治験を実施した医薬品や新薬等に関する製薬企業を対象としたアンケート調査を実施し、日中韓における臨床試験の状況を明らかにした。

e) 国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究（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）

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）で議論されている「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」について調査し、国際的な医薬品安全性情報の交換を可能とする医薬品辞書構築に必要な実装ガイド案の作成、ならびに国内導入における課題について整理した。

f) 医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス作成のための研究（厚労科研費・特別研究事業）

薬物相互作用に関する現行ガイダンスは策定され

てから10年以上が経過し、最新の科学的知見が盛り込まれておらず、効率的な医薬品開発や承認審査、薬物相互作用を踏まえた医薬品の適正使用のために改訂が望まれる。そのため、国内外の関連ガイダンスとの整合性を確保し、科学的にも最先端の薬物相互作用ガイダンスの素案を、約3ヶ月という極めて短時間で作成した。当部は、事務局を担当した。

## 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 {ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死 (TEN)} があり、重篤な場合には死に至り、また、眼や肺に重い後遺症が残る。その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で、ケース・コントロール研究を継続した。平成24年度は新たに、種々の薬物を原因とする症例を対象に、250万SNPを搭載したマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型解析を開始した。てんかん薬に関しては、4カ所の候補ゲノム領域を特定した。

### b) 患者支援に基づくSJS/TEN後遺症の発症予防と治療法の確立に関する研究 (厚労科研費・難治性疾患克服研究事業)

SJS/TENは後遺症として、重い眼障害や呼吸器障害が残ることがあり、患者会が結成されている。遺伝子マーカーの探索研究に、SJS患者会の会員を症例登録する方法について検討した。また、国立衛研で集積したSJS/TENの症例を対象に、後遺症を引き起こす元となる急性期における眼障害や呼吸器傷害の合併症が生じやすい原因薬物について検討を行い、セフェム系抗生物質及び解熱鎮痛剤誘因性SJS/TENでは、急性期重篤眼症状の発生率がその他の原因薬剤よりも有意に高いことを明らかにした。さらに、発症に関与するHLA遺伝子タイプを予備的に探索し、数種の薬物誘因性SJS/TENに関し、強い関連があるHLAタイプを見いだした。

### c) 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, 他)

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、薬物性間質性肺疾患に関してゲノム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累計125症例、横紋筋融解症では累計101症例、薬物性間質性肺疾患では累計78症例を

収集した。さらに250万SNPを搭載したマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子多型解析を行い、薬物性肝障害および横紋筋融解症に関連する遺伝子多型・HLAタイプの候補を見いだした。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。

### d) 多層的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・先駆的医薬品等研究発掘支援事業)

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。今年度は非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスの肝臓組織を用いて、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。肺がん、てんかん、小児白血病、アレルギー等の臨床試料の測定・解析もを行い、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。またトランスクリプトームデータ、プロテオームデータを用いた多層的オミックス解析を行い、創薬標的・診断マーカー候補の絞り込みを行った。

### e) 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シチジンデアミナーゼの活性と喫煙習慣との関連を検討するために、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。オキサリプラチンの有効性・副作用情報と遺伝子多型との相関解析を行い、グルタチオン転移酵素等の多型と知覚性神経障害や血液毒性等の発現との関連を明らかにした。さらに、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。

### f) 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・地球規模保健課題推進研究事業)

日本、中国、韓国の東アジア3ヶ国間における薬力学的な民族差の重要要因として、機能変化を有する2種の抗体受容体の多型及び5種のヒト白血球抗原のハプロタイプを対象に、主として東アジア(日

中韓)におけるアレルギー頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。一部のヒト白血球抗原で、特に日中間での民族差が認められた。

- g) 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究(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)

国内外における血液・尿中バイオマーカーの開発動向調査を行った。また食事制限下の健常人を対象に、血液中の内在性代謝物の濃度に関する血漿と血清間の差、男女差、年齢差、さらに凍結融解の影響を網羅的に明らかにした。一部の代謝物のレベルがマトリックスの影響を受けることが明らかになり、バイオマーカー探索において、早期にマトリックスを統一すべきであることが示された。また親水性代謝物に関しては血清が、脂質分子種に関しては血漿が、その測定に適していることが示唆された。さらに一部の代謝物では、性別や年齢によりレベルが大きく異なることから、探索したバイオマーカーが、これらに該当する場合には、探索の際に注意を要することが示唆された。

- h) ゲノム薬理学の利用による安全・効率的な臨床試験を行うためのレギュラトリーサイエンス研究(東北大学)(厚生労働省・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

アカデミア発の革新的医薬品(PAI-1阻害剤)の臨床試験を安全、効率的に行うためにゲノム薬理学を応用するレギュラトリーサイエンス研究である。PAI-1阻害剤の標的分子であるPAI-1遺伝子の一塩基多型を調査すると共に、候補化合物の動態に関与するトランスポーター分子種の同定等を開始した。

- i) がんの個別化医療実現のための、分子標的薬に関するレギュラトリーサイエンス研究(名古屋市立大学)(厚生労働省・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

血液がんに対する分子標的薬を対象に解析し、個別化医療に関するレギュラトリーサイエンス研究を行う。まずボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法をうけた骨髄腫患者の有効性バイオマーカー探索のための患者試料(血清、骨髄液、末梢血リンパ球)を用いるメタボローム測定系の基本的検討を行った。また尿に関し、脂質メタボロームの抽出系・測定系を開発した。

### 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・政策創薬マッチング研究事

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を行っている。新たに9物質について試験を行い、7物質が陽性判定となった。

- b) ヒトiPS細胞による安全性評価系の開発(厚労科研費・政策創薬マッチング研究事業)

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細胞から腸管上皮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細胞から腸管上皮細胞への分化に伴い、発現が変動する遺伝子を数種同定し、これらが分化指標となり得ることが示唆された。

- c) 遺伝子多型のタイピング系の開発(厚労科研費・政策創薬マッチング研究事業)

日本人におけるカルバマゼピン誘発性のSJS/TEN発症に関連するHLA-A\*31:01と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(一般試験研究費)

ORM1とORM2遺伝子の発現・誘導の違いに関わる遠位の調節領域について詳細な解析を行い、発現様式の違いを示唆する結果を得た。

- 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)

CYP2C9タンパクの大量発現系・精製系を確立し、タンパク結晶化の条件検討及び内在性基質を用いた活性測定を行った。

- 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)

重症薬疹の発症機序を解明するため、特定のHLA分子群とカルバマゼピンとの相互作用親和性に関する研究を継続した。

- 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遺伝子の詳細な多型解析を行い、さらに連鎖不平衡解析、ハプロタイプ解析を行った。

- 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に、生体内タンパク質との共有結合体(アダクト)生成実験を行った。その結果、アロプリノールアダクト蛋白と考えられる結合体が認められ、ハプテン仮説の成立が示唆された。

i) 代謝活性化を考慮した医薬品の*in vitro*アレルギー性試験法の開発(文部科学省・科学研究費)

THP-1細胞を用いて、医薬品に対する簡便な*in vitro*アレルギー性試験法を確立することを目的に、アレルギー性マーカーとなり得るT細胞補助刺激分子CD86、接着分子CD54の遺伝子発現制御領域をクローニングし、その転写プロモーター領域を用いて、感作性物質により応答性を示すレポーターアッセイ系を構築した。

j) 逆方向多層オミックス解析による手足症候群の発症機序の解明と予測系の開発(文部科学省・科学研究費)

ソラフェニブ投与患者のゲノムDNAおよび血漿を収集すると共に、遺伝子多型解析およびメタボローム解析等を開始した。

#### 4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

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)

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開発を継続した。

b) 所内基盤ネットワークシステムの維持管理

平成23年度に構築した、国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム(NIHS-NET)の維持管理を行った。NIHS-NETが接続している学術情報ネットワーク(SINET)の接続ノードが廃止されるため、接続ノードの切り替えを行った。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確立する目的で、周産期授乳婦に投与される

機会の多い薬物について、母乳への分泌を含む母体と新生児における薬物動態の検討を継続した。降圧剤エナラプリルについて、7人の授乳婦と超未熟児2例を含む7例の新生児に関し、原薬および活性代謝物エナラプリラットの血漿中及び母乳中の濃度を測定した。母子における薬物の摂取量の相対比を表すRIDの推定値が5%を上回る例があり、エナラプリルの授乳婦における安全性についてはさらに検討する必要があると判断された。

### 安全性生物試験研究センター

センター長 西川 秋佳

#### 試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連(麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等をも含む関連物質の安全性評価とGLPの審査業務)、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、および、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価(リスクアセスメント)と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関連する諸課題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9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。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(2,3-ジエチルピラジン)、既存添加物(マスチック、ブドウ果皮抽出物、ブドウ種子抽出物、オゾケライト、キダチアロエ抽出物、ダンマル樹脂、ニガキ抽出物、メチルチオアデノシン、セサモリン)および指定添加物(デヒドロ酢酸ナトリウム、食用赤色106号、グリチルリチン酸二ナトリウム、チアミンラウリル硫酸塩)の評価が行われた。消除品目をのぞく品目については、引き続き報告書の作成が進んでいる。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は、食品安全委員会の所掌に移行したが、当安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。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済・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。今年度より、シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会にも主体的に参画している。

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、平成22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・調査にかかる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

平成25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17、主任研究官17、研究員5(再任用を含む)、動物飼育長1(再任用)に客員研究員15名を合わせると61名である。加えて、協力・流動研究員13、研究生・実習生19および技術・事務補助員28名の他、15名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢136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16室体制となっていたが、今年度において変異遺伝部の1室減が回復した。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、昨年度より、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している。

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、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、センター長は米国ボストンで開催された第31回米国毒性病理学会(6/25~29)米国サンディエゴで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH, 11/11~17)および米国サンアントニオで開催された米国トキシコロジー学会(3/10~15)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性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24年7月1日付けで大竹史明博士を主任研究官として第1室に迎えた。平成24年5月14日付けにて、五十嵐勝秀主任研究官が第3室長に昇任した。

業務関連での海外出張では、菅野純毒性部長が、ナノデバイスプロジェクト・ナノセーフティ年次会議(EC)(4月25日~26日、デンマーク・コペンハーゲン)への

招聘, 2012年レギュラトリーサイエンスグローバルサミット (5月9日~11日, 中国・杭州) への招聘と研究成果の発表, OECD/EDTAのトキシコゲノミクスの試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合 (6月7日~8日) にメンバーとして出席, 第8回開発途上国毒性会議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 (9月8日~12日, タイ・バンコク), 第7回チュラポーン王女殿下国際学術会議 (11月29日~12月3日タイ・バンコク) への招聘基調講演, 米国国立環境健康科学研究所ビスフェノールA会合 (1月28日~30日) への参加, 第52回米国毒性学会 (3月11日~14日, 米国・サンアントニオ) において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 (高橋祐次主任研究官同行).

平林容子第二室長は, 第41回国際実験血液学会 (8月22日~28日, オランダ・アムステルダム), 第54回米国血液学会学術年会 (12月6日~11日, 米国・アトランタ), 第52回米国毒性学会 (3月9日~16日, 米国・サンアントニオ) 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構築と, その迅速化, 高精度化を進めることを目的として, 平成24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) を開始した. 9年間の先行研究の成果を基に, 本研究では新たに設計した反復暴露実験を行い, 反復暴露毒性の分子毒性機序の解明と, その応用による毒性予測評価システムの拡充を進め, 既存化学物質の毒性評価・予測の試行を一部において開始した. また, 「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) を継続し, 極低濃度の長期暴露時 (7~28日間) の肺を高精度に解析し, 先行研究の遺伝子発現変動データの予見性を確認すること, 及びシックハウス症候群等において倦怠感・疲労感等の「不定愁訴」の分子実態を把握することを目的として, 先行研究での評価系を中枢影響評価と多臓器連関を包含するかたちに発展させ, 肺・肝に加え中枢神経のトキシコゲノミクス解析を実施している. 平成24年度はキシレンについて, 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, 平成23年度に実施したホルムアルデヒド吸入暴露の場合と同様に, 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られる. 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, 6品目 (インドール, パントテン酸ナトリウム, L-リシンLグルタミン酸塩, ポリアクリル酸ナトリウム, L-システイン塩酸塩, 5'-ウリジル酸二ナトリウム) 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

#### 毒・劇物指定調査のための毒性試験

2化学物質 (メフェドロン, ブロモ酢酸エチル) について, 有害情報の調査及び試験方法の検討を行った (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, 確立, 及び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対応を含む国際的な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. 厚生労働省を含む日本における内分泌かく乱化学物質のう

ち、ヒト影響に関する現状と展望を報告し、OECDガイダンスドキュメントの作成方針について論議を重ねた。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。

さらに、内分泌かく乱化学物質に関する研究については、各国において政策遂行上の観点から検討作業が進められており、その中でBPAの健康や環境への影響をいかに評価していくかが、重点的に検討されている。国立環境健康研究所（NIEHS）ビスフェノールA（BPA）に関する会合に出席し、BPAの安全性に関する最新の研究成果に関する情報収集及び意見交換、それらの扱いに関する討議を我が国における今後の施策並びに研究に反映していくことは必要不可欠な事項であり、分子メカニズムに裏打ちされた恒常性維持機構に影響を与える毒性の予測性の向上をもって今後の厚生労働省の事業にも貢献するものと考えられる。

## 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毒性量をもとに、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査察を行い、同時にOECD査察官によるGLP適合査察プログラム現地評価に対応した。

## 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て、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。

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構築を目標に実施した9年間の先行研究に引き続き、平成24年度から、「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）を開始した。これは、先行研究に於いて構築した、①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と、②これらデータベース群の大量データから毒性ネットワークに関わる生物学的に有意な情報を効率的に抽出するインフォマティクス技術、を拡張し、単回暴露だけでなく、反復暴露の安全性評価にも対応できるトキシコゲノミクスに基づいた網羅的毒性予測評価システムの実用化に向けた研究を行うものである。特に反復毒性に於ける過渡反応（毎回の投与の度の変化）と基線反応（回を重ねるに連れて発現値の基線が徐々に移動する変化）を分解し、反復毒性成立機序の解析を可能とする新型の反復暴露実験を考案し、平成24年度には四塩化炭素による反復毒性機序の解析を行った。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、胎児マウスの網羅的トランスクリプトームデータについて、遺伝子発現の経時変化を疑似的に波長分布解析によるネットワーク抽出を試行し、新たな解析アルゴリズム構築の為の基礎情報を得た。毒性インフォマティクス研究としては、TGPデータ統合・解析のためのソフトウェア、Percellomeトキシコゲノミクスデータベースを利用しての一般データの絶対量推定ソフトウェア、などの開発を行った。加えて、マイクロアレイ実験において最終サンプル中のcRNA濃度により、プローブとターゲット間の結合離脱特性が変化する可能性が見いだされたため、結合離脱特性に変化を与える要因の検討をNTTデータ・日本テラデータと共同実施した。

#### 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24年度は「紫色401号」（アリズロールパープル）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イスカー (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、MWCNT原末に含まれる凝集塊を除去した上で高度に分散する独自の方法 (Taquann法, 特許出願済) を開発し、全身暴露装置へ適用するための量産体制を整えた。Taquann処理MWCNT検体を気相に分散させ全身暴露吸入を行う暴露装置 (カートリッジ直噴式) を独自に開発し、雄p53+/-マウスに反復全身暴露吸入を行い、観察期間1年の試験を開始した。並行して、MWCNTの組織負荷量を「繊維数」と「サイズ」により直接的に把握し測定する方法を確立し、経時的な肺内沈着量の測定を開始した (厚生労働科学研究費補助金)。「ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究」では、Taquann処理MWCNTをp53+/-マウスに腹腔内投与し、経時的に採血を行ってMeshothelin測定を実施するとともに、中皮腫発がんまでの組織変化との関連性を観察する実験を行った。中皮腫の初発時期及び初期病理組織像は、これまで当毒性部で行ったMWCNT原末を検体とした実験結果と良く一致した。一方、中皮腫による死亡率と投与量の関係をKaplan-Meier法により比較した結果、単離繊維成分が多いTaquann処理検体は、原末よりも中皮腫誘発能が高いことを示す成績が得られた。この結果は、繊維一本が中皮腫を誘発する確率が等しいこと、散在性の繊維を貪食したマクロファージによる所謂frustrated phagocytosisに相当する非肉芽腫性の局所性遷延性慢性炎症巣が重要であるという仮説を支持すると考えられた。(厚生労働科学研究費補助金)

#### 4) 毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備研究

行政対応に耐えうる実用性を備えた毒性オミクスシステムの構築を目的として、当毒性部で得られた毒性オミクス情報を元に、網羅性、定量性、再現性、互換性の向上に必要な基本的精度管理研究、毒性評価に必須なITシステムの開発研究を継続した。またPercellomeデータベース公開用WebAPIの新規開発を行い、ライフサイエンス研究用ソフトウェアの国際共通プラットフォームGaruda Platformに対応した。

#### 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年度の四塩化炭素とトルエン、平成23年度のディートとベルメトリンに引き続き、平成24年度はフタル酸 (DEHP) とビスフェノールAの複合暴露影響について、雄性マウスに単回経口投与と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、複合暴露影響の分子機序を解析した。

#### 6) 検証型エピジェネティック毒性研究実現のための特異的DNAメチル基導入技術の開発 (文科省科研費挑戦的萌芽研究)

化学物質のエピゲノム作用により遅発毒性が生じる「エピジェネティック毒性」研究を進展させるため、エピゲノムを配列特異的に操作する技術の確立を目指し、「ゲノム上の任意の配列に対し特異的にDNAメチル基を導入する技術」の開発を開始した。平成24年度は、GFAP遺伝子プロモーターに結合する人工タンパク質の設計とその発現ベクターの作製を行った。

## 2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

### 1) 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 $\alpha$ ) のcDNAをノックインしたマウスの妊娠維持不良のメカニズムを解析した。ノックインマウスではER $\alpha$ 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 $\mu$ 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。

- (3) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で、マウス胎児脳細胞を分離・初代培養（ニューロスフェア培養）して得られる神経幹細胞を対象とした解析を、細胞増殖、RNAiによる特異的遺伝子発現抑制、分化マーカー発現定量等を用い継続実施した。グルココルチコイド受容体の胎生14日由来胎児神経幹細胞における機能を解析した。その結果、グルココルチコイドが神経幹細胞にアストロサイトマーカーのGFAPを誘導する作用があることが判明した。また、グルココルチコイドはLIFなど他の生理的因子によるGFAP誘導を顕著に促進する作用も有することが分かった。
- (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。また、ネオニコチノイド類に属するイミダクロプリドについての解析も始めた。
- (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 $\alpha$ ノックダウンマウスの行動解析を行った。その結果、プレパルス驚愕反応抑制試験における成績不良を見出した。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) 愛媛大学今井祐記博士との共同研究に於いて、

先に破骨細胞のエストロゲン応答解明の一環として網羅的遺伝子発現解析（Percellome解析）を行い、Fasリガンドが誘導されアポトーシスに陥るという新たな作用機序の発見に寄与したことを受け、骨芽細胞及び骨細胞に対しPercellome解析を実施した。

- (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い、ES細胞に導入、解析を開始した。また、当該遺伝子の機能解析のため、ノックアウトマウス作製を開始した。
- (9) アリルヒドロカーボン受容体（AhR）の分子機能を解析するため、脂溶性リガンドを用い、遺伝子発現解析及び蛋白質機能解析を実施した。また、これら受容体調節機構の一つであるユビキチン系について、基盤となる分子作用機構の解析を行った。

### 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 $\beta$ -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。また、体節全体が後方化するMesp2ノックアウトマウスと前方化するRipply1/2ダブルノックアウトマウスの脊椎骨形成過程を軟骨、椎間板、関節、硬節などのマーカーを用いて解析した結果、体節の前後極性は、椎間板／椎体のパターン形成には必須ではないことが明らかになった。
- (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肢芽について、網羅的に遺伝子発現変動を解析することで検討している。

平成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、胚肢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。平成24年度は、候補となる転写因子結合配列を見だし、この候補シグナルネットワークの機能を修飾する化学物質を併用した、奇形誘発実験の用量設定実験を検討中である。

## 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。特にビスフェノールAのマウス胎生期~幼若期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) 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造血幹細胞動態制御と加齢影響に関する研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会) 基盤研究C)

(1) 造血幹細胞動態制御と加齢影響：生理機構と病的障害機構の二面性をもつ活性酸素の、造血の調節機構における役割に着目して、以下の各項を中心に逐次検討を進めている。即ち、i) 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、ii) 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、iii) 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。

(2) 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：未分化な造血幹・前駆細胞レベルでのアリルヒドロカーボン受容体 (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、AhRの造血における生理的機能に焦点をあてて研究を進めている。(1)造血幹細胞分画における酸化ストレス：2',7'-dichlorofluorescein diacetate の蛍光強度を細胞内の活性酸素種 (ROS) 量の指標として野生型と比較すると、AhRKOマウスの造血幹細胞分画では蛍光強度が強いことが明らかとなった。これは、AhRKOマウスではAhRシグナル制御下にあるsuperoxide dismutaseやthioredoxinの発現が野生型に比べて半減することを既に明らかとしており、そこから想定されていた結果ではあるが、AhRKOマウスの寿命の短縮とも符合する結果として興味深い。(2)AhRKOマウスの造血前駆細胞動態：持続的なBrdUrdの投与実験から、造血前駆細胞のBrdUrdの取り込み分画は8週齢から1.5年齢にわたり一定に保たれることが分かっている。一方、AhRKOのそれは野生型より高値をとるが、その後増加を続けることはなく、90日間一定の値をとり続けた。(1)の結果とあわせると、AhRKOでは野生型よりも酸化ストレスが強く、結果として、細胞死の亢進とこれを補う反応性増殖とが拮抗しつつ一定のバランスで維持されていることが示唆される。

(3) 化学物質や放射線による細胞障害機構に関する網羅的遺伝子発現解析：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を確立するための解析を進めている。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、遺伝子改変などの実験条件による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。

## 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24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24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iPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」(指定研究、研究代表者：関野祐子部長)、「ヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究」(指定研究、研究代表者：川端健二、研究分担関野祐子部長)、「違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」(研究代表者：花尻瑠理、研究分担関野祐子部長)、政策創薬総合研究事業(ヒューマンサイエンス振興財団)「創薬支援に有用なヒト肝in vitro/in silico代謝・輸送予測モデルの提案と薬物動態評価における実証」(研究代表者：石田誠一第三室長)、文部科学省科学研究費補助金「変異型Kv3.3チャネルが引き起こす、小脳失調症のメカニズム解明」(研究代表者：入江智彦主任研究官)、厚生労働科学研究費補助金「新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究」(研究分担者：小島肇新規試験法評価室長)、厚生労働科学研究費補助金「多色発光細胞を

用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発」(研究分担者：小島肇新規試験法評価室長)である。また、平成24年度で終了した研究課題は、内閣府食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「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」(研究代表者：佐藤薫第一室長)、文部科学省科学研究費補助金「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」(研究代表者：佐藤薫第一室長)、先端医療開発特区「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」(研究代表者：石田誠一第三室長)、厚生労働科学研究費補助金「個体の成長期における神経系および肝臓系細胞の機能解析による化学物質の健康影響評価法に関する研究」(研究代表者：宇佐見誠第四室長)、厚生労働科学研究「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」(代表研究者：小島肇新規試験法評価室長)である。

人事面では、大久保聡子研究員(第一室)が退職した(平成24年12月31日付け、第一室)。それにともない大久保研究員の休職期間の代替研究員であった最上由香里博士が退職し、継続して非常勤職員として採用された(平成25年1月1日付け、第一室)。その他の職員の異動であるが、部長室において吉沢幸枝が派遣職員(秘書)として勤務した。派遣職員(技術職員)であった佐々木佐和子が6月に退職した。大西知子が6月より研究補助として勤務した。研究技官として干川和枝修士(10月3日付け、第一室)が採用された。研究生として東京医科歯科大学大学院医学系研究科博士課程二年Li Min氏を受け入れた。実習生として北里大学薬学部学生、會田陽康氏、高瀬将弘氏、長谷川陽祐氏、横浜国立大学工学部学生八代龍氏、成田和人氏を受け入れた。実習生であった東京理科大学薬学部4年生の原宏士朗氏(平成24年2月より入所)、横浜国立大学八代龍氏は卒業に伴い退所した。成田氏は、大学院進学後、研究生を継続する。平成23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、東京医科歯科大学非常勤講師の岩浪直子博士を迎え入れた。

関野部長は、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た。関連学会において引き続き、日本生理学会の常任幹事ならびに男女共同参画委員長と将来計画委員を担当している。その他、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監事を担当している。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たが、平成24年10月7日に第10回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム開催をもって任期を満了した。行政協力としては、関野部長は人事院の国家公務員採用I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、科学技術振興機構総括実施型研究における研究領域の選定及び研究総括の指定に係る調査委員として研究総括の選定に携わった。また、日本学術振興会科学研究費委員会委員として、科学研究費申請の審査に携わった。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」では広報委員として広報活動を行った。男女共同参画学協会連絡会運営委員長が10月7日に終了した後も、内閣府男女共同参画推進連携会議・議員を継続し、国際的に連携した女性のエンパワーメント促進チームに参加した。内閣府男女共同参画推進連携会議・議員は3月31日を持って、任期を満了した。佐藤薫第一室長は日本神経化学会国際対応委員の任期を満了した。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。入江主任研究官は、群馬大学医学部非常勤講師を委嘱された。また、小島新規試験法評価室長は医薬品医療機器総合機構の専門委員を務め、医薬品一般名称に係る専門協議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た。平成24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、米国Health and Environmental Science Institute (HESI)の医薬品の心血管系安全性薬理試験法に関するテクニカルコミッティーのサブコミッティーメンバーとなった。また、HESIの緊急課題であるTranslational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミッティーメンバーとなった。石田第三室長が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、遺伝毒性試験コメットアッセイ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(化粧品の国際規制会議)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。この一環として、ICATM調整会議を平成25年2月に東京で開催した。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)の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HESIのワークショップon Pluripotent Stem Cells: Applications for Cardiovascular Risk Assessmentの“Stem cell-derived cardiomyocytes as models of cardiac pathobiology and toxicity”に招待された(米国、ボストン、3月18日-19日)。石田第三室長がHESIワークショップに参加し、ヒト幹細胞から分化した肝細胞の分化誘導肝毒性試験への応用に関する発表と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24回ナショナルコーディネーター会合(パリ、フランス、4月24日-27日)、米国ICCVAM-SACATM会議およびICATM調整会議(リサーチトライアングル、ノースカロライナ州、米国、9月4日-6日)、OECD形質転換試験専門家会議(パリ、フランス、9月24日)、OECDコメットアッセイ専門家会議(パリ、フランス、9月25日-27日および3月19日-21日)、ESAC第37回会議(イスプラ、イタリア、11月6日-7日)に参加した。簾内研究官はECVAM主催のCYP誘導試験法の国際バリデーション会議に参加した。

学会等のための海外出張としては、関野部長が北米神経化学学会(SfN;ニューオリンズ、米国、10月13日-17日)に参加し、ヒトiPS細胞由来の分化神経について情報を収集した。佐藤第一室長がFENSミーティング(バルセロナ、スペイン、7月14日-18日)においてエストロゲン受容体への影響を持たずにグリア型グルタミン酸トランスポーターを阻害するタモキシフェン類縁物質の開発について発表し、SfN2012(ニューオリンズ、米国、10月13日-17日)において初期炎症時パロキセチンがミクログリアのグルタミン酸放出を抑制することによりアストロサイトのグルタミン酸トランスポーターの変調を抑制することを発表した。小島新規試験法評価室長はin vitro生物学国際会議(ベレビュ、ワシントン州、米国、6月3日-7日)に参加し、シンポジウム:発癌性試験代替法の行政的な受入れの座長を務めるとともに、形質転換試験におけるOECD活動について発表した。欧州毒性学会(ストックホルム、スウェーデン、6月17日-20日)に参加し、反復経口投与毒性試験の代替に関する日本の新研究プロジェクトについて発表した。レストピラワクチン力価試験の非動物試験に関する国際ワ

ークショップ（エイムス、アイオワ、米国、9月20日）に参加し、座長を務めた。第1回米国細胞およびコンピューショナル毒性学会（ベセズダ、メリーランド州、米国、9月21日）に参加し、今後の化学物質管理政策のための日本の新プロジェクト“ARCH-Tox”：有害性評価および試験法を国際的に導くin vitroおよびin vivo法の研究開発、受精鶏卵試験の国際ワークショップ（ベルリン、ドイツ、10月29日-30日）に参加し、日本におけるバリデーション研究の歴史的背景について発表した。第52回米国毒性学会（サンアントニオ、テキサス州、米国、3月10日-14日）に参加し、ヒト角膜モデル；Lab-Cyte CORNEA-MODEL24の眼刺激性試験代替法における共同研究等について発表した。籾内研究官は、第19回ミクロソーム・薬物酸化学会および第12回ヨーロッパ国際薬物代謝学会（ノールトウェイク アーン・ゼー、オランダ、6月16日-21日）に参加し薬物動態関連の最新の研究動向について情報収集を行った。第52回米国毒性学会（サンアントニオ、テキサス州、米国、3月10日-14日）に参加し、ヒト肝細胞を利用した薬物代謝能の年齢依存的な特性について発表した

関野部長は、厚生労働省科学研究費補助金のキックオフミーティングとして公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた有効性・安全性評価試験法へのロードマップ」（平成24年5月11日、前橋）をオーガナイズし、「分化心筋細胞の安全性薬理試験への応用」と「ヒトiPS由来分化細胞の創薬実用化のためのロードマップ」について講演した。また、厚生労働省科学研究費補助金研究成果発表のための公開シンポジウム「ヒトiPS細胞由来分化細胞の実用化」（平成25年2月）をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞由来分化細胞の安全性薬理試験への応用可能性」について講演した。他の国内学会においては、第39回日本毒性学会学術年会（仙台、平成24年7月）で「ヒトiPS細胞由来心筋とニューロンを用いた非臨床試験法の開発」についてシンポジストとして講演した。また第90回日本生理学会大会（平成25年3月）においては男女共同参画委員会主催のシンポジウムを開催し、「性差の科学的理解と男女共同参画」について講演した。佐藤第一室長が、公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた有効性・安全性評価試験法へのロードマップ」において、「iPS細胞由来ニューロンの薬理学的プロファイリング」について講演した。さらに、スーパー特区フォーラムin大阪（平成25年1月9日）において「ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた毒性評価実現に向けた取り組み」を講演した。日本薬学会第133回年会（平成25年3月27日-30日）において年会シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築—現状と課題そして期待—」をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞由来神経細胞

を用いた毒性評価系の可能性」を発表した。諫田第二室長は第2回レギュラトリーサイエンス学会で「薬物性心毒性への新たなアプローチ」をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞を用いた心毒性評価の現状と課題」を発表した。日本薬学会第133回年会シンポジウムにおいて「ヒトiPS細胞の心毒性試験への応用」を発表した。第86回日本薬理学会においてシンポジウム「幹細胞制御における受容体の役割」をオーガナイズし、「癌幹細胞の受容体を標的とした治療戦略」を発表した。第127回日本薬理学会関東部会シンポジウムにおいて「癌幹細胞を標的とする薬剤の可能性」の講演を行った。石田第三室長が、公開シンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた有効性・安全性評価試験法へのロードマップ」で「分化誘導肝細胞を用いたヒト特異的有害反応の評価」について講演した。第29回医用高分子研究会講座で「医薬品開発における動物細胞利用の現状と将来」について講演を行い、細胞アッセイ研究会主催シンポジウム「細胞アッセイ技術の現状と将来」のオーガナイザーを務めた。また、日本動物実験代替法学会第25回大会で「コラーゲンペプチドリゲル膜チャンバーを用いたADMET解析に有用な培養システム」をオーガナイズし、発表した。日本薬学会第133回年会においてシンポジウム「創薬支援に有用なヒト肝薬物動態予測のためのin vitro/in silicoシステムの開発：産官学の取り組みの最前線」をオーガナイズし、講演した。小島新規試験法評価室長は、日本実験動物科学・技術九州2012、特別ワークショップ「3Rs：人道的な実験技術の原理」にて、第39回日本トキシコロジー学会学術年会シンポジウム「in vitro毒性試験法の探索毒性試験への展開」にて、日本動物実験代替法学会ワークショップ「皮膚感作性試験の有害性転機経路」にて、大阪大学三次元生体組織構築公開シンポジウムにて、第16回コロイド・界面技術者フォーラムにて、東京農業大学シンポジウム「化粧品学のスズメ」にて、日本動物実験代替法学会第25回大会シンポジウム「コラーゲンペプチドリゲル膜チャンバーを用いたADMET解析に有用な培養システム」、および「25周年記念講演」、日本学術会議薬学委員会シンポジウム「iPS細胞研究の創薬への応用」、日本薬学会第133回年会シンポジウム「カイコを用いた新規医薬品と評価システムの開発」にて発表した。籾内研究官は、日本動物実験代替法学会25回大会においてSIRC-CVS試験を用いた眼刺激性評価代替法の国際バリデーション研究Phase II結果について、また同学会シンポジウムにおいて「化粧品原料評価のための眼刺激性試験代替法の動向」について発表した。

学会賞等としては、諫田第二室長は第3回メタロミクス研究フォーラムにおいて若手研究者奨励賞を受賞した（平成24年8月31日）。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) 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、200 nm以上に凝集したカーボンナノチューブがミクログリア毒性を持ち、それ以下のサイズでは毒性を持たないことを明らかにした。
- 2) 創薬支援に有用なヒト肝in vitro/in silico代謝・輸送予測モデルの提案と薬物動態評価における実証研究において、HepaRG細胞をモデル細胞として、肝細胞三次元培養系による肝実質細胞の機能変化と幹細胞等から分化誘導された肝実質細胞の標準化指標の候補たる遺伝子をゲノムメチル化と遺伝子発現から絞り込んだ。
- 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、影響検出のためのバイオマーカー候補FGFR1, PDGFalphaを見いだした。酢酸鉛、サリチル酸がオリゴデンドロサイト新生に負の影響を持つことを明らかとした。第二室は、有機スズ化合物、鉛、銅による毒性評価の指標としてヒト未分化細胞におけるミトコンドリアの酸素消費量の低下を明らかにした。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、メタボローム解析による比較解析を行うとともに、胎児肝細胞へ薬物暴露試験を実施した。第四室は、ラット神経堤細胞の遊走実験系を用いて、種々の発生毒性物質の神経堤細胞の遊走に及ぼす影響を調べた。

### 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、食品中化学物質への胎生～新生期曝露の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。この候補遺伝子群を行動試験とより相関の高い群に絞り込んだ。
- 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、グリア型L-Gluトランスポーターの機能を調節する生理活性物質としてDHAを見いだした。
- 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。また、小脳スライスにおいてプルキンエ細胞に投射するグルタミン酸性の興奮性シナプス伝達に対するカンナビノイド類の作用を電気生理学的に解析した。

- 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、パロキセチンがP2X4受容体を介してミクログリア活性化を抑制し、それに伴いグルタミン酸放出も抑制することを明らかにした。
- 5) 小脳変性症を引き起こす変異型遺伝子が、神経細胞に与える影響の解明において、変異型カリウムチャンネル遺伝子をマウス小脳初代培養に発現させると、神経細胞死が惹起される事を見いだした。

### 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、ヒトiPS細胞由来神経系細胞応用のための毒性評価系の最適化、ヒトiPS細胞由来神経系細胞調達および分化誘導神経細胞の機能解析を行った。第二室はヒトiPS細胞由来心筋細胞を成熟化させる方法を開発した。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再現性を検討した。三次元培養に供する分化誘導ヘパトサイトの入手経路を検討した。また、研究班全体として製薬協等とin vitro毒性評価系のガイドライン案作成のための情報交換を行った。
- 2) 7月よりヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究として、ヒトiPS細胞由来血管内皮細胞および神経細胞を用いたin vitro血液脳関門モデルの開発および脳内移行性を包括した神経毒性評価系の構築を開始した。既存のin vitro血液脳関門モデルにミクログリアを添加することによりモデルの改良に成功した。別途、In vitro神経細胞毒性評価に資するパラメーター（アクチン細胞骨格の集積等）を設定した。
- 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、ヒトiPS細胞由来神経細胞標本のシナプス機能の成熟度は由来となるiPS細胞株によってばらつきが大きいことを明らかとした。標本が十分なシナプス機能成熟に達しているかを判定する標準プロトコルを確立した。第二室は、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた心毒性評価系の標準プロトコルを作成した。諫田第二室長が、第4回日本安全性薬理研究会学術年会の技術討論会において意見交換を行った。第三室は、肝毒性の評価項目に関する検討を行うとともに、市販のiPS細胞由来肝細胞の評価に着手した。また、肝毒性に関するデータベースと化合物ライブラリーに関しての情報収集にあたった。

#### 4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究において、in vitro 光毒性試験活性酸素種試験 (ROSアッセイ) について欧米の専門家の協力を得て、第三者評価を実施した。
- 2) 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) 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究として、遺伝毒性試験法コメットアッセイおよび形質転換試験Bhas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第三者評価を実施した。
- 4) 国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究として、試験法を検証・評価する組織であるJaCVAMの事務局として、皮膚感作性試験代替法、眼刺激性試験代替法、皮膚刺激性試験代替法を行政に提案した。
- 5) 多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発として、免疫毒性データベースに必要な案件を調査した。
- 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による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

- 1) 血液脳関門における化学物質透過性の種差に関する研究として、インビトロ脳血液関門モデルの有用性について検討を開始した。
- 2) 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学的研究

- 1) 化学物質による胚のタンパク発現変化の発生異常に及ぼす影響に関する研究において、レチノイン酸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、癌幹細胞におけるCHIPプロモーターはメチル化が亢進していることを明らかにした。
- 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、エストロゲンあるいはニコチン刺激により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膜チャンパー上で培養したHepG2細胞の薬剤暴露に対する毒性発現の評価を検討し、液相-気相界面培養すると細胞がより健全な状態に保たれていることを明らかとした。

#### 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、マウス扁桃体スライス標本からのアミノ酸遊離の可視化法を用いた研究について豊橋技術科学大学環境・生命工学系吉田祥子講師から技術指導を受け共同研究を行い、海馬スライスからのATP遊離の可視化について生理学研究所池中一裕教授と生理学研究所において共同研究を行っている。佐藤第一室長は、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、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、ヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究について医薬基盤研究所幹細胞制御プロジェクト川端健二プロジェクトリーダーと、グリア細胞の脳神経系発達における機能についてコロンビア大学神経病理部ジェームズ E. ゴールドマン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、有機化学部栗原正明部長と、ヒト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、化学物質による毒性評価系について広島大学大学院医歯薬学総合研究科古武弥一郎准教授、横浜国立大学工学部板垣宏教授、有機化学部栗原正明部長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。入江主任研究官は、神経変性疾患を引き起こすイオンチャネル病に関する研究に関して群馬大学大学院医学研究科平井宏和教授と共同研究を行っている。小島新規試験法評価室長は、東京農業大学客員教授として、化粧品安全性について共同研究、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、横浜国立大学板垣宏教授と感作性試験代替法の共同開発を行っている。

8. 論文発表 38件  
学会発表 109件

## 病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

### 概 要

病理部では、病理組織学的解析を基盤とし、顕微鏡を用いた組織形態学的解析および局在を考慮した分子生物学的解析を手法とした安全性評価に係る研究を実施している。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モデルに関する研究、発がん・遺伝子損傷機序に関する研究ならびに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24年4月1日付けで石井雄二研究員、高橋美和研究員および高須伸二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スイス・ジュネーブで開催された第76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24年6月5日~14日)。吉田緑第二室長はイタリア・ローマにて農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議(JMPR)2012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、定期的な再評価等計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24年9月11日~20日)。小川久美子部長は米国・サンディエゴで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICHサンディエゴ会議)に出席し、ヒト医薬品のげっ歯類を用いたがん原性試験(S1)の改訂に関する会議に参加した(平成24年11月12日~15日)。

また、吉田緑第二室長および井上薫主任研究官は米国・ボストンで開催された第31回米国毒性病理学会(平成24年6月23日~28日)に、石井雄二主任研究官はスペイン・セビリアで開催された第22回国際生化学分子生物学会(平成24年9月4日~9日)に、曹永晩第三室長は韓国・原州市で開催された韓国毒性病理学会2012(平成24年11月8日~9日)に参加し、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、曹永晩第三室長、井上薫主任研究官、豊田武士主任研究官、石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官は米国・サンアントニオで行われた第52回米国毒性学会(平成25年3月10日~14日)に参加し、発表および情報収集を行った。



## 研究業績

### 1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

#### 1) 食品中成分から生成される化学物質のリスク管理対策に関する研究

5-Hydroxymethyl-2-furfuralを4週間投与した雌性*gpt delta*マウスの肝臓において、*gpt assay*および*Spi assay*を実施した結果、いずれにおいても遺伝子突然変異頻度の上昇はみられなかった（一般試験研究費）。

### 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

セミカルバジドのラット・経口慢性毒性・発がん性併合試験については、発がん性試験の標本作製および病理組織学的検索を進めた（食品等試験検査費）。クエン酸鉄、ビタミンA脂肪酸エステルおよび高度さらし粉のラット・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）。硫酸アルミニウムカリウムのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験のための用量設定試験を終了した（食品等試験検査費）。

#### 2) 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

ヘテロサイクリックアミンMeIQxと動物用医薬品のフルメキンを併用投与した*gpt delta*マウス肝臓において、マイクロアレイ解析で変動が認められた遺伝子群についてリアルタイムPCR法によりmRNAの定量解析を実施した結果、炎症ならびに細胞周期促進に関する遺伝子群の発現増加、MeIQxの排泄に関する遺伝子群の低下が認められ、*in vivo*変異原性の増強との関連性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta*マウスにKBrO<sub>3</sub>とNTAを併用投与した腎臓の*in vivo*変異原性および酸化的DNA損傷を解析した結果、8-OHdGレベルにおいてNTA併用投与の影響は認められなかったのに対し、KBrO<sub>3</sub>による点突然変異頻度および欠失変異頻度の上昇はNTA投与により増強されることが明らかになった（厚生労働科学研究費補助金）。また、Nrf2経路活性化が知られているスルフォラファン（SFN）のフランおよびDEN誘発GST-P陽性細胞巢の形成に対する修飾作用を検討した結果、DEN投与後にSFNを投与した群では、GST-P陽性細胞巢の数および面積ともに対照群に比較して有意に増加し、フラン投与後にSFNを投与した群のGST-P陽性細胞巢の数および面積は変化が認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 3) 食品添加物の安全性に関する研究

ピペロニルプトキシドおよびポリブテンのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験を実施した（食品等試験検査費）。ラットを用いたDL-酒石酸水素カリウムの90日間反復投与毒性試験について、動物実験を終了した（食品等試験検査費）。イチヨウ葉エキスをB6C3F<sub>1</sub> *gpt delta*マウスに13週間投与し、動物実験を終了した（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食品の安全性確保に係る研究

ピペロニルプトキサイドを*nrf2*欠損マウスに1年間投与した結果、*nrf2*欠損マウスにおけるピペロニルプトキサイド誘発結節性肝細胞過形成内の肝細胞腺腫の発生率は野生型に比して有意に高かった（一般試験研究費）。

#### 2) 畜水産食品における動物用医薬品等の安全性確保に関する研究

ニトロフラントイン（NFT）投与*gpt delta*ラット腎臓における*in vivo*変異原性と酸化ストレスの関連性を検索した結果、NFTの変異原性と酸化ストレスの関与が明らかとなった。NFTを*p53*欠損*gpt delta*マウスに投与し、腎臓の*in vivo*変異原性を検索した結果、遺伝子型での差異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・生殖機能へ及ぼす影響の機序解明と指標に関する研究

ラットにおいて遅発影響量の17 $\alpha$ -ethynylestradiol（EE）の新生児期曝露により子宮内膜癌および前腫瘍性病変が増加傾向を示したことから、子宮発がん促進作用も遅発影響の長期指標であると考えられた。遅発影響発現量のエストロゲン新生児期曝露ラットの視床下部前方のキスペプチンニューロン遺伝子が低下していたことから、遅発影響に視床下部前方のキスペプチンの変動が関与している可能性が示唆された。エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響の誘発は、estrogen receptor（ER）alphaを介した経路であることが確認され、ER betaの関与は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 4) 化学物質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、トリアゾール系およびフィブレート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。また、イチヨウ葉エキスのマウス肝発がん機序におけるCARの関与と*in vivo*遺伝毒性について検討する動物実験を開始した（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  
ラットを用いた卵胞および黄体を標的とする卵巣毒性の発現メカニズムのうち、ビペロニルプトキシドはエストロゲン低下とエストロゲン拮抗作用を介して卵胞発育に影響を及ぼす可能性が示唆された(一般試験研究費).
- 6) ナノマテリアルの*in vitro*評価系構築に向けた基礎研究  
各種ナノマテリアルに曝露した培養細胞の電顕標本観察条件を検討した結果、至適曝露濃度と細胞回収条件が確認できた(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) 新たな危害要因の予測や新しい健康影響評価手法に関する研究  
3-MCPDとその脂肪酸エステル(パルミチン酸ジエステル、オレイン酸ジエステルおよび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、腎臓に対する*in vivo*変異原性を解析した結果、いずれも陰性であった。同様に、グリシドールとその脂肪酸エステル(リノール酸およびオレイン酸エステル)を4週間投与した*gpt delta*ラットを用いて肝臓ならびに大脳における*gpt* assayを行った結果、脂肪酸エステル類は陰性である一方、グリシドールは肝臓に対し遺伝毒性を有する可能性が示唆された。また、各々の脂肪酸エステルを経口投与したラットにおいて、その加水分解産物が血清中に検出されることが明らかとなった(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類および3-MCPD脂肪酸エステル類の飲水あるいは強制経口投与によるラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を終了し、病理組織学的検索を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費).
- 9) ナノ食品の安全性確保に関する研究  
天然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終了し、病理組織学的検索を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費).
- 10) グリシドールおよび3-MCPDの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、3-MCPDおよび3-MCPD脂肪酸エステルによる乳腺発がん修飾作

用は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金).

- 11) アブラナ科植物由来成分の食道発がん修飾作用に関する研究  
アブラナ科野菜に含まれる4-methylthiobutyl isothiocyanate (MTBITC)の食道発がん修飾作用について、ラット食道がんモデルを用いた検討を開始した(一般試験研究費(京都府庁助成金)).
- 12) 化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関((Q)SAR)およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究  
化学物質リスク評価における類似化合物のカテゴリー化による毒性評価、特に農薬の化学構造に共通な毒性について公表データを基に解析を開始した(厚生労働科学研究費補助金).
- 13) ハイリスクグループにおける評価に関する研究  
化学物質のリスク評価において、基礎疾患を有するケースを想定した場合の不確実係数の妥当性を評価するため、高脂血症モデルラットを用いて、アセトアミノフェンの13週間反復経口投与毒性試験を行い、病理組織学的検索を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費).

#### 4. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

- 1) 食品中カビ毒(オクラトキシンA)に係る試験検査  
*p53*欠損マウスおよび野生型マウスにオクラトキシンAを4週間投与し、cDNAマイクロアレイ法により腎臓の網羅的遺伝子解析を実施した結果、野生型と比較して*p53*欠損マウスにおいてDNA修復、細胞周期、アポトーシス制御に関連する遺伝子群の変動が顕著に認められた。オクラトキシンAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎髄質外帯について、欠失変異のスペクトラム解析を実施した結果、主に1000塩基対以上の比較的大きな欠失変異が認められた。シトリンを*gpt delta*ラットに4週間投与し、腎臓における*in vivo*変異原性試験およびコメットアッセイ、ならびに骨髄小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった(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) 酸化的ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究  
KBrO<sub>3</sub>を投与した*Nrf2*欠損マウス小腸の病理組織学的検索の結果、KBrO<sub>3</sub>投与*Nrf2*欠損マウスにおいて小腸腫瘍の発生が認められた。一方、野生型マウスでは腫瘍の発生は認められなかった。また、腎

8-OHdGレベルはKBrO<sub>3</sub>投与により*Nrf2*欠損マウスにおいて野生型マウスよりも上昇することを明らかにした(一般試験研究費)。KBrO<sub>3</sub>を*gpt delta*ラットに9週間投与し、腎皮質および髄質外帯部における*in vivo*変異原性試験を実施した結果、腎皮質においてのみ、レポーター遺伝子変異頻度の増加が認められた。変異スペクトラム解析の結果、主に一塩基の欠失・挿入が認められた(一般試験研究費)。

#### 2) DNAアダクトーム解析を応用した*in vivo*遺伝子傷害性・変異原性試験の確立

DNAアダクトーム解析の条件検討を行い解析システムを構築した。さまざまな濃度のエストラゴールおよびルビアジンを投与したラット肝臓および腎臓を用いてアダクトーム解析を行い検出感度および精度を確認した(科学研究費補助金(文部科学省))。

#### 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ダンス作成に関する研究

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の設定を公表データからシミュレーションし、設定のためのガイダンスを作成した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

#### 4) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発

ラット膀胱発がんモデルを用いて、DNA損傷関連因子を指標とした病理組織学的検索を行い、遺伝毒性発がん物質早期検出マーカーの候補因子を見出した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 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

雄性F344ラットおよび雄性*gpt delta*ラットのそれぞれ50/75例について病理組織学的検索を終了した結果、副腎におけるpheochromocytomaの発生率が*gpt delta*ラットにおいて有意に上昇していた(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検索を行った(一般試験研究費)。

#### 2) 総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

F344 *gpt delta*ラットおよびその野生型ラットにエストラゴールを3, 30および300 mg/kg/dayの用量で4週間投与し、体重、臓器重量、血液学的検査、血清生化学検査、病理組織学的検索およびDNA付加体測定を行った結果、いずれの検索項目においても遺伝子型間で差は認められなかった(政策創薬総合研究事業)。

#### 3) 網羅的DNA損傷解析と*in vivo*変異原性の包括的

#### 試験法に関する研究

*gpt delta*ラットにIQ, サフロールおよびアリザリンを4週間混餌投与し、肝臓および腎臓における*in vivo*変異原性の検索とDNAアダクトーム解析を実施し、*in vivo*変異原性包括試験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) 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法の開発に関する研究

2-メチルフランを1.2, 6.0, 30 mg/kgの用量で*gpt delta*ラットに13週間強制経口投与した結果、一般毒性評価では雌雄6.0 mg/kg以上で主に肝・胆道系パラメーターの変動、肝・腎重量の増加、貧血傾向が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。条件検討試験により標準プロトコルを確立し、既知の発がん物質を用いて妥当性検証試験を行った結果、本試験法の妥当性を支持する結果が得られた。イニシエーター物質diethylnitrosamineの投与時間設定試験を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 5) 胃がんバイオマーカーとしての血清TFF3の起源の検討

新規胃がんバイオマーカーである血清TFF3の起源を検討するための動物実験を終了し、病理組織学的検索を開始した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

#### 6) *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DEHP投与試験を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費)。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、10, 1.0および0.1 ppmのDENをそれぞれ13週間飲水投与した結果、体重、臓器重量、血液学的検査および血清生化学的検査において、*gpt delta*および野生型ラットともに毒性学的意義のある変化は認められなかった(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*変異原性と誘発病変内遺伝子変異を比較するための動物実験を終了した。DENとMeIQxの*in vivo*変異原性を検討し、両化合物の変異スペクトラムを明らかにした(食品健康影響評価技術研究委託費)。

#### 7) 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*マウスに高脂肪食摂取を13および26週間与え、肝臓、腎臓および大腸における*in vivo*変異原性を検討した結果、有意な変化は認められなかった

(一般試験研究費)。

#### 8) 腎尿細管の分化による機能変遷に関する研究

再生尿細管における遺伝子解析の結果、再生尿細管の初期像は再吸収・代謝といった機能分化度が著しく低く、末期像では正常レベルには達しないものの初期像より機能的分化度は高いことが示された(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

### 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、我々の生活環境中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、10月1日付けで新たに第三室が設置された。第三室の所掌業務は「業務関連物質の変異原性及び遺伝毒性に関する動物個体を用いる遺伝毒性評価試験及びこれらに関する研究をつかさどる」であり、この新体制により名実ともに部の所掌業務を遂行できる。研究業務としてはこれまでに引き続き、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に取り組んだ。

人事面では、平成24年4月1日付けで本間正充第一室長が変異遺伝部長に就任した。これに伴い、山田雅己第二室長は4月16日付けで第一室長に異動した。また、本研究所衛生微生物部の杉山圭一主任研究官が6月11日付

けで変異遺伝部第二室長に異動・昇格した。7月1日付けで山本瑞穂が非常勤職員(事務補助員)として採用された。10月1日付けで増村健一主任研究官が新設された変異遺伝部第三室の室長に異動・昇格した。非常勤職員(研究助手)の豊田尚美博士は9月30日付けで退職し、10月1日より公益社団法人日本食品衛生学会のリサーチレジデントとして採用された。平成25年3月26日付けで清水雅富博士(東京医療保健大学)を引き続き協力研究員として受け入れた。豊田尚美博士は平成25年3月31日にリサーチレジデントを離職した。短期海外出張として、本間部長は4月22日から29日まで米国・ワシントンDCに出張し、健康環境科学研究所(HESI)会議に出席した。6月18日から23日までエストニアに出張し、タリンで開催された第15回環境・健康科学における構造活性相関国際ワークショップに参加し、ブルガリア・ブルガス大学との共同研究の成果を発表した。6月26日から30日まで中国に出張し、四川大学・華西衛生学院および、北京・中国食品薬品検定研究院で研究打ち合わせと講演を行った。7月10日から21日まで英国に出張し、ラーサ社との構造活性相関に関する研究打ち合わせ(リーズ)、英国環境変異原学会参加・発表(スウォンジー)、OECDガイドライン専門家会議出席(マックルズフィールド)を行った。8月26日から29日まで中国に出張し、上海で開催された2012年遺伝毒性国際ワークショップに参加し、遺伝毒性不純物に関する招待講演を行った。9月23日から30日までフランス・パリに出張し、OECDテストガイドライン遺伝毒性専門家会議に出席した。10月24日から27日まで中国に出張し、杭州で開催された第3回アジア環境変異原学会に参加し、招待講演を行った。11月10日から17日まで米国に出張し、カリフォルニア大学での研究打ち合わせ(ロスアンゼルス)、日米EU医薬品規制調和国際会議(サンディエゴ)に出席をした。平成25年2月20日から24日までフランス・パリに出張し、第11回ナノ材料作業部会会議、およびナノ遺伝毒性専門家会議に出席した。3月3日から8日までカナダに出張し、バンフで開催されたキーストーンシンポジウム「DNA複製と組換え」に参加し、ポスター発表を行った。山田室長は平成24年7月9日から21日までブルガリアと英国に出張し、構造活性相関に関する研究打合せ(ブルガス)、英国環境変異原学会でのポスター発表(スウォンジー)、OECDガイドライン専門家会議出席(マックルズフィールド)を行った。9月23日から30日までフランス・パリに出張し、OECDテストガイドライン遺伝毒性専門家会議に出席した。10月23日から27日まで中国に出張し、第3回アジア環境変異原学会大会でポスター発表を行った。増村主任研究官は平成24年9月15日から22日までポーランドに出張し、ワルシャワで開催され

た第42回欧州環境変異原学会に参加し、ポスター発表を行った。増村室長は10月23日から27日まで中国に出張し、杭州で開催された第3回アジア環境変異原学会に参加し、ポスター発表を行った。安井主任研究官は平成25年2月10日から2月16日まで米国・ベンチュラで開催された哺乳類のDNA修復に関するゴードン研究会議に参加し、ポスター発表を行った。堀端主任研究官は平成24年9月7日から9月14日まで米国に出張し、ベルビューで開催された第43回米国環境変異原学会で、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)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)遺伝毒性メカニズムの研究としては、まず、遺伝子ターゲティングによりチミジンキナーゼ遺伝子内に、キサンチン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。キサンチンは、ゲノム内でもG:C→A:Tトランジション突然変異(20.5%)を主に引き起こすことが明らかになった。また、慢性炎症の発がんに関与すると予想されるプロモ化DNA付加体3種類(8-プロモグアニン、5-プロモシトシン、5-プロモウラシル)について、同様の実験系を用いて検討した。その結果、8-プロモグアニンは塩基欠失(1.1%)、5-プロモシトシンはシトシン(0.3%)と誤塩基対形成、5-プロモウラシルはアデニン(32.2%)と塩基対形成した。5-プロモシトシン部位では、塩基変異がほとんど起きないが、もし脱アミノ化されると5-プロモウラシルに変換されるため、その部位の変異頻度が高くなることが示唆された。また、変異誘発に関わるDNAポリメラーゼの作用機構を調べるため、大腸菌においてトランスリージョンDNA合成に係わるDNAポリメラーゼ4種類を全部、もしくはそのうちの3種類、もしくは1種類だけを欠損させた株での自然突然変異を調べた。(2)遺伝毒性評価系、特にハザード検出への適用を検討するため、化学物質に曝露した細菌のゲノム全体の配列を次世代シーケンサーで解析し、エームス試験と比較した。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、製薬会社4社とともに実施した。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、遺伝毒性試験としての検出感度および組織特異性を、*Pig-a*アッセイとトランスジェニックアッセイとの間で比較した。加えて、*Pig-a*アッセイを用いて放射線低線量長期間暴露による遺伝毒性を評価し、比較的高線量暴露下において、成熟マウスと比較した場合、幼弱マウスでは比較的高い感受性を示すことを明ら

かにした。さらに、同アッセイをヒトに応用し、健常ドナー検体および化学療法を受けるヒト検体を用いた解析を実施した。その結果、一部の化学療法を受けるヒト検体では高い*PIG-A*変異体頻度が見られることを明らかにした。*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。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*遺伝毒性試験系を用い、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。染色体と動原体を蛍光タンパク質で可視化したヒト乳癌細胞MDA-435を用いて、カーボンナノチューブを含む培地で共焦点ライブセルイメージングによるタイムラプス解析を行った。その結果、カーボンナノチューブ濃度25.3μg/mlの時に、二核細胞を発生させる異常な細胞分裂が10%の頻度で観察された。分裂後期以降において、収縮環内にカーボンナノチューブ繊維が残留することがあるため、サイトキネシス障害が起き、結果的に二核細胞を形成させることが分かった。(4)定量的構造活性相関(QSAR)やカテゴリーアプローチによる遺伝毒性予測の向上を目指し、遺伝毒性試験データベース構築を行った。エームス試験を中心に8,000以上の化学物質データを収集した。また、染色体異常試験、*in vivo*小核試験に関しては試験結果の見直し、肝臓で代謝、体内動態等を考慮することによって予測精度を向上させた。また、日本独自の香料の安全性評価にQSARが利用できるか検討するため、簡易エームス試験を実施して、予測ソフトによる予測を検証した。3年間に簡易エームス試験を実施した126物質についてまとめた。

第二室では(1)分子育種した酵母によるエビ変異原検出システムの構築に関する研究、(2)エームス試験による過酸化脂質の変異原性の予備試験を行った。また、エームス試験株の国内および海外への分与も例年と同様に実施した。(1)酵母を宿主に、ヒトDNAメチル化酵素の発現系の構築を開始した。(2)食品内に含まれる過酸化脂質の内因性遺伝毒性物質としてのリスク評価を、エームス試験により検討するために必要なデータを収集・解析し、好適な評価系の構築準備を進めた。

第三室では(1)個体の加齢に伴う突然変異の蓄積に関する研究、(2)トランスジェニックラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性試験法の開発に関する研究、(3)損傷乗り越えDNAポリメラーゼの遺伝的改変による変異誘発機構に関する研究、(4)トランスジェニック突然変異試験のデータベース作成を行った。(1)雄*gpt delta*マウスの肝臓において加齢に伴い点突然変異頻度の有意な増加がみられたが、変異スペクトルは週齢にかかわらず似た特徴を示し、加齢に特徴的な変異タイプは認められなかった。

精巢では変異頻度の有意な増加が認められず、加齢の影響には臓器特異性がみられた。DNAポリメラーゼ $\kappa$  (Polk) 変異を導入したマウスの自然突然変異の特徴を野生型と比較した。Polk変異マウスの肝臓における自然突然変異はPolk野生型よりも高い変異頻度を示し、Polk変異マウスが突然変異高感受性であることが示唆された。(2)*gpt delta*ラットの自然突然変異に関する基礎データを得るため、104週齢のF344系統*gpt delta*ラット組織における自然突然変異頻度の測定を行った。肝臓において、19週齢と比較して104週齢で点突然変異頻度は約3倍に増加した。SD, F344, Wistar Hannover系*gpt delta*ラットを用いて自然突然変異の系統差の検討を開始した。(3)損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ $\zeta$ を遺伝的に改変したノックインマウスの作成を進めた。作出した変異マウス候補のgenotypingを行った結果、高感受性KB172は変異個体が得られたが、低感受性KB173は変異個体が得られず、致死性である可能性が示唆された。(4)トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験(TG試験)の報告がある118の発がん性物質、22の非発がん物質について、発がん標的臓器、TG試験判定、文献等の情報をデータベースに追加し、変異原性と発がん性の相関について検討した。

上記の研究以外に、部長を中心として(1)新規遺伝毒性試験法の国際的ガイドライン化に関する研究、(2)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究、(3)化粧品原料の安全性確認に係わる研究を実施した。(1)*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。*In vitro*コメット試験は他の*in vitro*遺伝毒性試験と比較し、必ずしも感度が高い方法ではないことが明らかになった。プロトコールの整備も含め、その有効性を実証する必要がある。(2)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、国際的協議を経て、国際ガイドラインを策定した。(3)化粧品原料であるハイドロキノン(HQ)について、トランスジェニックマウスを用いて評価した結果、HQは*in vivo*で遺伝子突然変異誘発性を示さないものと判定された。

## 研究業績

### 1. 安全性評価手法の新機軸：統合型毒性試験

トランスジェニック動物を用いる遺伝毒性試験と一般毒性試験を統合した試験法について基礎データ取得した。民間を中心に*Pig-a*試験法のバリデーション研究を進めた。*in vitro*試験法のキット化、及び遺伝毒性メカニズムに基づく代替法の開発等に取り組み一定の結果を得た。*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。Polkに変異を導入したマウスの自然突然変

異の特徴を野生型と比較し、突然変異高感受性を確認した(HS財団受託研究費・政策創薬マッチング研究事業)。

### 2. 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

2010年11月から開始された遺伝毒性不純物に関するガイドライン(ICH-M7 guideline)は、2012年11月のサンディエゴ会議でStep2(ドラフト策定)に至った(厚生労働科学研究費・医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

### 3. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

*In vitro*コメッ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。*In vitro*コメット試験は他の*in vitro*遺伝毒性試験と比較し、必ずしも感度が高い方法ではないことが明らかになった。プロトコールの整備も含め、その有効性を実証する必要がある。(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

### 4. DNAポリメラーゼ $\zeta$ (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 $\zeta$ を遺伝的に改変したマウスES細胞を用いてトランスジェニックマウスを作成し、候補マウスの遺伝子型の判定を行った(文部科学省科学研究費)。

### 5. ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究

カーボンナノチューブの形状およびサイズに依存した染色体倍數性および異數性の誘発性を検討した。染色体の倍數化は比較的長いロッド状の構造を持つカーボンナノチューブが核の分裂を阻害することにより誘発されることが明らかになった(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

### 6. 化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

(定量的)構造活性相関やカテゴリーアプローチによる遺伝毒性予測の向上を目指し、遺伝毒性試験データベース構築を行った。エームス試験を中心に8000以上の化学物質データを収集した。また、染色体異常試験、*in vivo*小核試験に関しては試験結果の見直し、肝臓で代謝、体内動態等を考慮することによって予測精度を向上させた(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事

業).

## 総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

### 7. 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

日本独自の香料でSARのソフト3種類のうち一つでも陽性だった43物質について、簡易エームス試験を実施し、結果を照合した。3年間に簡易エームス試験を実施した126物質について、TiMeSでの予測性も検討した（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

### 8. 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にキサンチンDNA付加体を導入して、遺伝子変異誘発頻度とスペクトラムを調べた（文部科学省科学研究費）。

### 9. 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系統*gpt delta*ラットの自然突然変異頻度および加齢の影響を検討し、肝臓において点突然変異の加齢による蓄積を認めた（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託）。

### 10. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究

遺伝毒性試験データをヒト発がんリスク評価に利用するために、遺伝毒性閾値の検討、*in vivo*遺伝毒性試験データの定量化、遺伝毒性と発がん性との量的相関性を検討した。トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験（TG試験）の情報を遺伝毒性データベースに追加し、発がん性との相関について検討した（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

### 11. 化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究

化粧品原料であるHQの*in vivo*遺伝毒性を、トランスジェニックマウスを用いて評価した結果、HQは肝臓、胃での遺伝子突然変異誘発性を示さないものと判定された（厚生労働科学研究費・特別研究事業）。

### 12. 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染色体異常試験19件、トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験2件、計21試験を実施した（食品等試験検査費）。

## 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、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（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等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化学物質共同評価プログラムにおける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、化学物質共同評価会議で討議している。平成24年10月に開催された第3回化学物質共同評価会議では、日本政府として4-Isopropylaniline (CAS: 99-88-7) および 3a,4,7,7a-Tetrahydroindene (CAS: 3048-65-5) の計2物質の初期評価文書と、Disperse Yellow-42 (CAS: 5124-25-4) および 2-Ethylhexyl vinyl ether (CAS: 103-44-6) の計2物質の選択的初期評価文書と、物質カテゴリー：Dimethylaniline (CAS: 87-59-2, 95-68-1, 95-78-3, 87-62-7, 95-64-7, 108-69-0) に関する初期評価文書を提出し、いずれも合意された。平成25年4月に開催された第4回化学物質共同評価会議では、日本政府としてMethyl laurate (CAS: 111-82-0) および 4,4'-Sulfonyldiphenol (CAS: 80-09-1) の計2物質の初期評価文書と 2,6-Di-tert-butyl-4-ethylphenol (CAS: 4130-42-1) および 7-Amino-4-hydroxy-2-naphthalenesulphonic acid (CAS: 87-02-5) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し合意された。

OECD化学物質共同評価プログラム（前・高生産量化学物質点検プログラム）に提出した評価文書の概要及び

会議の内容については学術誌に公表した(化学生物総合管理, 8, 28-36, 2012; 8, 37-46, 2012; 8, 47-53, 2012; 8, 54-60, 2012; 8, 166-172, 2012; 8, 173-233, 2012).

## 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24年度は計259の新規化学物質についての評価作業を行った。

## 3. 既存化学物質の安全性評価業務

厚生労働省では、OECDの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、試験を実施する候補物質の選定を行い、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24年度は16物質についての反復投与・毒性・生殖発生毒性併合試験、2物質についての簡易生殖試験の試験計画書の確認及び試験報告書のレビュー作業を行った。

## 4. 化審法の評価作業支援業務

新規化学物質の評価作業支援のため、化審法新規化学物質データベースに化学構造データを入力するとともに、平成24年度は、367物質(583構造)について構造活性相関システムによる変異原性の予測計算を行い、調査会資料を作成した。

## 5. その他(各種調査会等)

平成24年度は、WHOの水質と健康合同専門家会議および化学混合物のリスク評価と管理会議、OECDの第10回及び11回工業用ナノ材料作業部会の全体会議及びスポンサーシッププログラム会議、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10回非動物試験検証管理グループ(VMG-NA)会議及び日米EU医薬品規制調和国際会議のQ3D(金属不純物)専門家作業部会会議に出席し討議に加わった。国内では、医薬品及び医療機器GLP評価委員会、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、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、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、農薬専門調査会)、環境省中央環境審議会環境保健部会環境基準健康項目専門委員会、経済産業省化審法リスク評価におけるQSAR等の活用検討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プログラムの検証を行い、問題点の洗い出しを行っている。さら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24年度は、下記3つの研究を行った。

- (1) 化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

化審法既存点検により反復投与・毒性試験が実施された化合物について、部分構造プロファイリングを行い、各構造を含む物質群の無毒性量の分布により毒性の強い化合物に共通して含まれる部分構造を抽出した。また、肝毒性評価のためにこれまでに開発したRapid Prototypesアラートについて、文献情報や各種データベース等の調査を行い、不適切なアラートの削除と正式な毒性アラートの作成を行った[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への新規データ追加のため既存化学物質点検事業により実施された反復投与・毒性試験や反復投与生殖毒性併合試験のうち新たに公開された試験の毒性影響評価の進め方について検討を行った[一般試験研究費]。

- (3) 化審法における既存化学物質及び新規化学物質の毒性評価に関する研究

新規化学物質の審査の補助とするため、平成24年度は、367物質(583構造)について構造活性相関システムによる変異原性の予測計算を行い、調査会の資料を作成した[医薬品審査等業務庁費]。

### 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、米国EPAやEFSAで行われた農薬の複合リスク評価手法を調査し、整理した。さらに、水道水を介したヒト健康への影響が懸念されているパーフルオロカルボン酸及びスルホン酸類の毒性や体内動態に関する最新情報を収集し、整理した [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その開発が進められているが、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。「ナノクレイの食品・食品容器としての使用状況調査研究」では、昨年度に引き続き、容器や食品、農薬等に対するナノクレイの使用状況を調査した [厚生労働科学研究費補助金]。また、「ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究」では、様々な多層カーボンナノチューブを用いた中皮腫誘発性や催奇形性の検討を行い、有害性の有無が形状だけでなく、曝露経路にも依存していることを明らかにすると共に、本研究班全体の取りまとめを行った [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健康影響の評価手法確立に関する研究」では、炭素系ナノマテリアルを用いた慢性研究のために、毒性部および生活衛生化学部と共同で、体内曝露量の測定手法の検討を行うとともに、慢性実験を開始した [一般試験研究費]。

### 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 (BMD) 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、米国EPAのテクニカルガイダンスを翻訳し、主要な評価機関のBMD適用ガイダンスの調査を終了した。また、連続、非連続データや疫学データについてBMD算出基準等を検討し、BMD

適用のためのガイダンスを作成した。さらに、これまでの研究成果を公開するためのWebページを作成した [食品健康影響評価技術研究委託費]。

### 5. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

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。HeLa9930細胞を用いたアントゴニスト検出系については、予定した全ての測定を終了した。アンドロゲン受容体転写活性化法バリデーションについては、OECD VMG-NAメンバーから提案された被験物質及びコントロール物質のうち入手困難な物質について再選定を行った [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

プロジェクト期間内に解析が終了しなかったデータについてプロジェクトに参加した企業研究員とともにデータ解析を実施し、得られた成果について米国トキシコロジー学会等において共同発表した [一般試験研究費]。

### 7. 日米EU医薬品規制調和における金属不純物に関する毒性学的研究

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24年度は、昨年末に作成したプレステップ2文書の回覧で得られたコメント等を基に、対象金属に対するリスク評価の見直しを行った [厚生労働科学研究費補助金]。

### 8. 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

急性参照用量シミュレーション結果およびガイダンス提案における基本的考え方それぞれについて、共同研究者とともに論文化を行い、これまでの研究結果について米国トキシコロジー学会で共同発表した [食品健康影響評価技術研究委託費]。

### 9. 化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究

化粧品原料の製造・販売企業における自主的なリスク評価において、製品の安全性に最大限配慮するために必要な有害性および曝露評価情報の収集および評価に関する指針案を作成した [厚生労働科学研究費補助金]。

#### 10. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

Perfluorododecanoic acid及びPerfluoroundecanoic acidに関する反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の結果を学会発表すると共に、3-Cyanopyridineの簡易生殖試験、N,N'-diphenyl-p-phenylenediamineの28日間反復投与毒性試験及び簡易生殖毒性試験の結果を論文化し、公表した [一般試験研究費].

## 平成24年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 52名

平成25年3月31日現在

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	25.3.31	男	
吉松嘉代	(独) 医薬基盤研究所	生薬部	17.4.1		女	
瀧野裕之	(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	
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	24.9.25	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	24.12.31	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	
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	
澤田純一	(独) 医薬品医療機器総合機構嘱託	医薬安全科学部	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	
井上洋二	東京医科歯科大学医学部生化学講座教授	毒性部	22.2.1	24.4.12	男	
井川達	(独) 医薬品医療機器総合機構嘱託	センター	22.4.1	25.3.31	男	
長谷川隆一	(独) 製品評価技術基盤機構技術専門職員	医薬安全科学部	22.4.1		男	
田口良	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	昭和薬科大学学長	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GLPエキスパート	センター	23.4.1		男	
種村健太郎	東北大学大学院農学系研究科准教授	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	
能美健彦	(独) 医薬品医療機器総合機構プログラムオフィサー	センター	24.4.1		男	
鹿庭正昭	日本生活協同組合連合会品質保証部嘱託	生活衛生化学部	24.4.1		男	
鈴木和博	(独) 医薬品医療機器総合機構専門委員	遺伝子細胞医薬部	24.4.1		男	
西村哲治	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	24.4.1		男	
山崎壮	実践女子大学生活科学部教授	食品添加物部	24.4.1		男	
森川馨	帝京大学大学院薬学研究科教授	安全情報部	24.6.1		男	
廣瀬雅雄	元当所病理部長	病理部	24.7.1		男	
細江智夫	星薬科大学薬化学教室教授	生薬部	24.11.1		男	
荒戸照世	北海道大学大学院医学研究科連携研究センター教授	遺伝子細胞医薬部	24.10.31		女	

## (協力研究員) 53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	
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	25. 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	24.10.31	男	
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	
室井 正志	武蔵野大学薬学部准教授	衛生微生物部	21. 5. 1	25. 3.31	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 かをる	元当所病理部研究員	病理部	22. 5. 1		女	
久城 真代	(独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所主任研究員	衛生微生物部	22. 6. 1	24. 5.31	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	
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	24. 9.30	男	
黒田 拓也	(財) 先端医療振興財団先端医療センター研究員	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研究部門技術員	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	薬理部	23. 4. 1		女	
東 雄一郎	(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	24. 9.30	男	
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	25. 3.31	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	
鳥谷部 貴祥	(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	24. 4. 1		男	
鄭 美和	元当所生薬部任期付研究員	生薬部	24. 5. 1		女	
菅野 さな枝	聖マリアンナ医科大学助教	生薬部	24. 6. 1		女	
中森 俊輔	北里大学薬学部特任助教	生活衛生化学部	24. 6. 1		男	
今井 耕平	芝浦工業大学大学院工学研究科非常勤講師	有機化学部	24. 6. 1		男	
戸田 雄大	(財) 乙卯研究所研究員	有機化学部	24. 7. 1		男	
天野 陽平	(財) 乙卯研究所研究員	有機化学部	24. 7. 1		男	
石川 格	東洋大学計算力学センター研究助手	医療機器部	24. 8. 1		男	
高田 のぞみ	(財) 先端医療振興財団先端医療センター研究員	遺伝子細胞医薬部	24.10. 1		女	
吉田 徳幸	大阪大学大学院薬学研究科特任助教	遺伝子細胞医薬部	24.10. 1		男	
児玉 進	東北大学大学院薬学系研究科助教	医薬安全科学部	24.10. 1		男	
中村 孝司	北海道大学大学院薬学研究院助教	薬品部	24.11. 1		男	
田 埜慶子	国立成育医療研究センター生殖・細胞医療研究部研究員	遺伝子細胞医薬部	24.11. 1		女	
齋藤 充弘	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター講師	遺伝子細胞医薬部	24.11. 1		男	
伊東 絵望子	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学特任研究員	遺伝子細胞医薬部	24.11. 1		女	
田島 陽子	名古屋市立大学大学院薬学系研究科特任助教	医薬安全科学部	24.12. 1		女	
若菜 大悟	星薬科大学薬化学教室助教	生薬部	25. 1. 1		男	
脇本 敏幸	東京大学大学院薬学系研究科講師	生薬部	25. 2. 1		男	
五十嵐 友香	国立成育医療研究センター成育遺伝研究部研究員	遺伝子細胞医薬部	25. 2. 1		女	
中村 克徳	名古屋市立大学大学院薬学系研究科臨床薬学分野准教授	医薬安全科学部	25. 2. 1		男	

## (リサーチ・レジデント) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
小林直樹	(社)日本食品衛生学会	衛生微生物部	24.9.18		男	
豊田尚美	(社)日本食品衛生学会	変異遺伝部	24.10.1	25.3.31	女	

## (研究生) 36名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
日比大介	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	21.4.1	25.3.31	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	25.3.31	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	
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	24.9.28	男	
松尾沙織里	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	センター	24.4.1		女	
大波冴子	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	センター	24.4.1		女	
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	25.3.29	女	
坂本祐実	東京理科大学薬学部部長	食品添加物部	23.4.1	25.3.13	女	
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	25.3.31	男	
名児耶早織	工学院大学学長	有機化学部	23.4.11	25.3.29	女	
松下幸平	鹿児島大学教授	病理部	23.5.1		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	25.3.18	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	24.9.10	女	
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	25.3.31	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	
坂上祐香	東京理科大学薬学部部長	生薬部	24.4.1		女	
城しおり	名古屋市立大学大学院薬学研究科長	遺伝子細胞医薬部	24.4.16		女	
玉川萌美	星薬科大学微生物学教室教授	衛生微生物部	24.5.1		女	
荒井卓也	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授	有機化学部	24.4.23	25.3.31	男	
凜壮平	東京大学大学院農学生命科学研究科教授	食品衛生管理部	24.4.1	25.3.31	男	
野口瑠	東京薬科大学生命科学部教授	有機化学部	24.4.2		男	
Dhakai ramod	東京農工大学大学院農学研究院教授	病理部	24.7.1	24.11.9	男	
篠倉潔	東京大学大学院薬学系研究科教授	食品衛生管理部	24.8.1		男	
Pensri Saelee	タイ国立癌研究所長	病理部	24.9.1	24.11.30	女	
寺崎さち子	富山県薬事研究所長	生物薬品部	24.9.24	24.10.19	女	
鈴木勇	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	病理部	24.10.1		男	
張智為	台湾行政院衛生署食品藥物管理局長	食品衛生管理部	24.10.9	24.10.12	男	
秋山省一	早稲田大学先端生命医化学センター長	医療機器部	24.11.1		男	
濱田修一	静岡県立大学環境科学研究科教授	変異遺伝部	24.11.1		男	
大橋衣映	栃木県保健福祉部部長	食品衛生管理部	24.11.5	24.12.4	女	
前田潤	神戸大学バイオシグナル研究センター教授	病理部	25.3.1		男	

(実習生) 50名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
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	25.3.30	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	24.8.10	女	
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	25.3.18	女	
原宏士朗	東京理科大学薬学部長	薬理部	24.2.1	25.3.29	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	25.1.31	女	
星川彩	共立女子大学教授	代謝生化学部	24.4.1	25.2.28	女	
南竹優美	共立女子大学教授	代謝生化学部	24.4.1	25.2.5	女	
菅原琴海	共立女子大学教授	代謝生化学部	24.4.1	25.2.4	女	
櫻井太士	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	24.4.1	24.10.9	男	
長久保貴哉	芝浦工業大学工学部教授	有機化学部	24.4.1	25.3.29	男	
熊谷千鶴子	東京医薬専門学校学校長	生活衛生化学部	24.4.1	25.1.31	女	
青沼えり	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	24.4.1	24.7.31	女	
栗原慶隆	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	24.4.1	24.11.29	男	
今井孝典	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	24.4.1	25.3.22	男	
永江朋子	明治薬科大学学長	医薬安全科学部	24.4.1	25.3.25	女	
池川貴和子	明治薬科大学学長	医薬安全科学部	24.4.1	25.3.25	女	
菊池敏平	明治薬科大学学長	医薬安全科学部	24.4.1	25.3.25	男	
藤原佳樹	明治薬科大学学長	生物薬品部	24.4.1	25.3.29	男	
桐谷裕子	明治薬科大学学長	生物薬品部	24.4.1	25.3.29	女	
加藤永莉	明治薬科大学学長	生物薬品部	24.4.1	25.3.29	女	
岡本悠佑	明治薬科大学学長	生活衛生化学部	24.4.1	24.12.28	男	
加藤由訓	明治薬科大学学長	生活衛生化学部	24.4.1	24.12.28	男	
島崎愛加	明治薬科大学学長	衛生微生物部	24.4.1	25.3.22	女	
八木千恵	北里大学薬学部生薬学教室教授	生活衛生化学部	24.4.1		女	
植野麻美	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	24.4.1	25.3.27	女	
大塚朋美	共立女子大学教授	衛生微生物部	24.4.1	25.3.29	女	
北山真弓	共立女子大学教授	衛生微生物部	24.4.1	25.3.28	女	
加藤雅士	東京薬科大学生命科学部学部長	有機化学部	24.4.1	25.3.29	男	
小池沙季	共立女子大学教授	衛生微生物部	24.4.1	25.3.15	女	
佐藤友理	共立女子大学教授	衛生微生物部	24.4.1	25.2.8	女	
白川真奈美	日本大学生物資源科学部学部長	有機化学部	24.4.1	25.3.29	女	
八代龍	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	24.4.3	25.3.31	男	
成田和人	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	24.4.3		男	
和田亮子	共立女子大学学長	食品添加物部	24.4.2	25.2.21	女	
中島一久	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	衛生微生物部	24.5.1	24.6.10	男	
中島一久	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	24.6.11	25.2.20	男	
出田奈葉子	日本大学生命化学科教授	生物薬品部	24.5.1	25.3.18	女	
三須藍	東京家政大学准教授	食品衛生管理部	24.5.7	25.2.28	女	
内田麻紀	東京家政大学准教授	食品衛生管理部	24.5.7	25.3.31	女	
山崎徳和	工学院大学学長	有機化学部	24.5.14	25.3.29	男	
本吉仁美	工学院大学学長	有機化学部	24.5.14	25.3.31	女	
久保田堯	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	24.9.1		男	
奈良麻衣子	帝京科学大学生命環境学部教授	衛生微生物部	24.11.1		女	
高瀬将弘	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	25.2.7		男	
會田陽康	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	25.2.7		男	
長谷川陽祐	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	25.2.7		男	
立花麻貴子	横浜国立大学工学部教授	薬理部	25.2.18		女	
前田成美	東京生命科学学園東京バイオテクノロジー専門学校学校長	生活衛生化学部	25.3.1		女	
伊東大我	東京医薬専門学校学校長	生活衛生化学部	25.3.1		男	
麻薙美紀	横浜国立大学工学部教授	薬理部	25.3.4		女	

Miyahara M, Sugi E<sup>\*1</sup>, Katoh T<sup>\*2</sup>, Hironiwa T<sup>\*3</sup>, Sunaga H<sup>\*1</sup>, Luo LZ<sup>\*4</sup>: Study of effective factors in detection of irradiated food using thermoluminescence based on the models of reference minerals.

*Radiation Physics and Chemistry* 2012;81:705-11.

In the thermoluminescence (TL) detection method for irradiated foods, accurate standards have been developed for detecting irradiated foods. The standard method describes that emission maximum temperature ( $T_{li}$ ) and TL ratio for non-heated or non-mixed sample can be in the range of 150–250 °C and more than 0.1, respectively, when it was irradiated food. But when irradiated food is heated up to 200 °C, or mixed up with non-irradiated stuffs,  $T_{li}$  and TL ratio would not drop in the range. Here we examined the effects of the two processes, heating and mixing with non-irradiated food, on  $T_{li}$  and G1/G1k ratio (ratio of G1 and average G1 for 1-kGy-irradiated JF2, this value is modeled after TL ratio) using a model consisting of irradiated and non-irradiated geochemical standards of feldspar (JF1, JF2, PF, etc.).  $T_{li}$  temperatures for irradiated JF1, JF2, and PF ranged from 163 to 175 °C, while those for the non-irradiated JF2 ranged from 253 to 263 °C.  $T_{li}$  temperatures for 5-kGy-irradiated and preheated JF2 for 10 s, 20 s, and 30 s at 180 °C were 215, 225, and 231 °C, respectively. When JF2 was irradiated from 100 Gy to 5 kGy, the  $T_{li}$  was almost constant at any doses. G1/G1k ratios at 100, 200, and 500 Gy were 0.15, 0.23, and 0.60, respectively. G1/G1k ratio was proportional to the given dose at the integration temperature ranges. The TS sample, which originated from farm soil in Tanegashima Island, gave the same results as JF2.  $T_{li}$ s for 5-kGy-irradiated and preheated JF2 for 20 s at 150, 180, and 200 °C were 197, 225, and 246 °C, respectively. Longer and higher preheating resulted in higher  $T_{li}$ . Longer and higher preheating extremely reduced the G1/G1k ratio, and in some cases the ratio was less than 0.1. This means TL ratio is useless in determination of the standard for irradiated food. Peak temperatures for JF2 in mixture of 5-kGy-irradiated to non-irradiated (1.25–5%) were 261–263 °C (non-irradiated portion,  $T_{ln}$ ) and 177–180 °C (irradiated portion  $T_{li}$ ). The peak positions are almost the same as those of original components and would not be affected by the mixing ratio. But TL ratio could not be used to determine irradiated food because mix-

ing would reduce it remarkably. Some of the glow curves were simulated by a computer program. In conclusion,  $T_{li}/n$  is a key factor in an irradiated food determination practice for sample containing feldspar, rather than TL ratio.

Keywords: Irradiated geochemical reference feldspar, Preheating, Irradiated food detection

<sup>\*1</sup> Radiation Application Development Association

<sup>\*2</sup> Japan Food Research Laboratory

<sup>\*3</sup> KOGA Isotope Ltd.

<sup>\*4</sup> Thermo-Fisher Scientific

Shibata H, Saito H, Yomota C, Kawanishi T, Okuda H: Alterations in the detergent-induced membrane permeability and solubilization of saturated phosphatidylcholine/cholesterol liposomes: effects of poly(ethylene glycol)-conjugated lipid.

*Chem Pharm Bull.* 2012;60:1105-11.

We have investigated the effects of two bile salts, chenodeoxycholate (CDC) and ursodeoxycholate (UDC), and a widely used detergent, Triton X-100, on normal and poly(ethylene glycol)-modified liposomes (PEGylated liposomes). We found that the effect of detergents on the lipid bilayer of liposomes depends on both the kind of detergent and the lipid composition, including the presence or absence of PEG-lipid. Moreover, the effects of T(X-100) on the lipid bilayers of the PEGylated liposomes significantly differed from those on the lipid bilayers of the normal liposomes.

Keywords: liposome, release, detergent

Shibata H, Saito H, Kawanishi T, Okuda H, Yomota C: Comparison of particle size and dispersion state among commercial cyclosporine formulations and their effects on pharmacokinetics in rats.

*Chem Pharm Bull.* 2012;60:967-75.

Generic versions of Neoral, a microemulsion capsule formulation of cyclosporine, have been approved worldwide. In this study, we measured the physicochemical properties of both the innovator and the generic formulations, and compared their bioavailability in rats. Our results suggest that the physicochemical differences between the innovator and the generics will not have a significant effect on C(max) or AUC, which is necessary to ensure bioequivalence.

Keywords: microemulsion, biorelevant medium, generic

Shibata H, Yomota C, Kawanishi T, Okuda H: Polyethylene glycol prevents in vitro aggregation of slightly negatively-charged liposomes induced by heparin in the presence of bivalent ions.

*Biol Pharm Bull.* 2012;35:2081-7.

In a previous study, we found that the slightly negatively-charged liposomes aggregate only in the culture medium of human umbilical vein endothelial cells, whereas the liposomes modified with polyethylene glycol (PEG) (PEGylated) did not aggregate. In the present study, we investigated the underlying mechanism of this phenomenon. In the presence of heparin, higher concentrations of Ca(2+) or Mg(2+) increased the particle size of the non-PEGylated liposomes, although no change in the particle size of PEGylated liposomes was observed.

Keywords: liposome, polyethylene glycol, aggregation

Yoshida H, Nishikawa M\*, Yasuda S\*, Toyota H\*, Kiyota T\*, Takahashi Y\*, Takakura Y\*: Fibronectin inhibits cytokine production induced by CpG DNA in macrophages without direct binding to DNA.

*Cytokine* 2012;60:162-70.

The expression of fibronectin (FN) was significantly higher in primary macrophages than in a macrophage-like cell line, RAW264.7, suggesting that abundant FN might suppress the responsiveness in the primary macrophages. However, electrophoretic analysis revealed that FN did not bind to plasmid DNA (pDNA) in the presence of a physiological concentration of divalent cations. Surprisingly, marked tumor necrosis factor- $\alpha$  production from murine macrophages upon CpG DNA stimulation was significantly reduced by exogenously added FN in a concentration-dependent manner but not by BSA, laminin or collagen. The results of the present study has revealed a novel effect of FN whereby the glycoprotein modulates cytokine signal transduction via CpG-DNA/TLR9 interaction in macrophages without direct binding to DNA.

Keywords: fibronectin, TLR9, inflammatory response

\* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

梶村計志\*, 川口正美\*, 四方田千佳子: 難水溶性製

剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるポリソルベート80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* 2012;43:650-5.

難溶性製剤の溶出試験に用いられる界面活性剤の試薬特性が溶出試験結果に及ぼす影響を検討した. ポリソルベート80の市販試薬10種類につき, pH, 酸価, けん化価, よう素価, HPLCクロマト形状などを検討したところ, 若干の差が認められた. しかし, ナブメトン錠, リボフラビン酪酸錠, アリルエストレノール錠の溶出挙動では, 試薬間で差が認められず, ポリソルベート80では試薬による溶出試験結果への影響は少ないと考えられた.

Keywords: ポリソルベート80, 赤外吸収スペクトル, 酸価

\* 大阪府公衆衛生研究所

北山裕貴\*, 新村航\*, 四方田千佳子, 斎藤博幸\*: ポストインサーション法によって調製したPEG修飾リポソームの表面物性に関する研究.

*膜* 2013;38:50-6.

PEG修飾リポソームの固定水和層長の変化をリポソーム膜表面に存在するPEGリン脂質濃度当たりで比較したところ, リポソーム膜最外層におけるPEGリン脂質被覆率と固定水和層長との相関はpre-mixed法とpost-insertion法ではほぼ同じであることが示され, 修飾法の違いにかかわらずPEGリポソームの表面物性がPEG鎖の表面被覆率によって制御されていることが明らかとなった. さらに, PEG修飾リポソームの固定水和層長の増大はPEG鎖のコンフォメーション変化に起因することが示唆された.

Keywords: リポソーム, PEG, 表面特性

\* University of Tokushima, Institute of Biohealth Sciences

Yamaki T\*, Ohdate R\*, Nakadai E\*, Yoshihashi Y\*, Yonemochi E\*, Terada K\*, Moriyama H\*, Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Kawanishi T: Component crystallization and physical collapse during freeze-drying of L-arginine-citric acid mixtures.

*Chem Pharm Bull.* 2012;60:1176-81.

Component crystallization and physical collapse during freeze-drying of aqueous solutions containing protein-stabilizing L-arginine and citric acid mixtures were studied. Freeze-drying microscopy (FDM) and



thermal analysis of the solute-mixture frozen solutions showed collapse onset at temperatures ( $T(c)$ ) approximately  $10^{\circ}\text{C}$  higher than their  $T(g)$ 's (glass transition temperatures of the maximally freeze-concentrated solute phase). Experimental freeze-drying of these solutions at a low chamber pressure showed the occurrence of physical collapse at shelf temperatures close to or slightly higher than the  $T(c)$ . Slower ice sublimation at higher chamber pressures induced the physical collapse from lower shelf temperatures. The large effect of chamber pressures on the collapse-inducing shelf temperatures confirmed significance of the sublimation-related heat loss on the sublimation interface temperature during the primary drying. Drying of the single-solute L-arginine solution resulted in cake-structure solids composed of its anhydrous crystal. Thermal and powder X-ray diffraction (PXRD) analysis suggested slow crystal nucleation of L-arginine dihydrate in the frozen solutions. Characterization of the frozen solutions and freeze-dried solids should enable rational formulation design and process control of amino acid-containing lyophilized pharmaceuticals.

Keywords: freeze-drying, crystallization, collapse

\* Toho University

阿曾幸男, 宮辻恵, 宮崎玉樹, 川西徹: 医薬品添加剤等の結晶化度測定法に関する研究 (その2).

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2012;43:955-60.

マルトース水和物を用いた検討により, (1)等温マイクロ熱量計を用い, 非晶質化した成分が結晶化するときに発生する結晶化熱をもとに測定する方法, (2)示差走査熱量計を用い, ガラス転移温度における比熱の変化量をもとに測定する方法, (3) $^{13}\text{C}$ -固体高分解能NMRにより, 結晶のシグナル強度をもとに測定する方法が結晶化度測定法として有用であることを明らかにした.

Keywords: 結晶化度,  $^{13}\text{C}$ -固体高分解能NMR, 等温マイクロ熱量計

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏: コムギデンプンの『総たん白質含量』試験法に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2013;44:94-101.

Wheat starch is a pharmaceutical excipient whose pharmacopeia monograph has been harmonized by Japanese, the United States and European pharmaco-

peias. In the monograph, total protein in wheat starch is determined by the Kjeldahl method in which selenium is used as a catalyst for sulphuric acid digestion. Since selenium is toxic, alternative catalyst is preferable. In this study, feasibility of titanium dioxide as a catalyst was studied. By using experimental design method, the composition and the amount of the catalyst were determined on the basis of the recovery of nitrogen and time required for digestion of the sample. Using 4g of a catalyst mixture containing potassium sulphate, cupric sulphate pentahydrate and titanium dioxide (100:3:3) and 25mL of sulphuric acid, 6.0g of a starch sample was satisfactorily digested. Continuous heating for more than 30min was needed after a clear solution was obtained to get higher recovery of nitrogen. The recovery of nitrogen obtained by the present method was equivalent to that obtained by the method described in the harmonized monograph. Therefore, titanium dioxide can be used as a catalyst instead of selenium.

Keywords: Kjeldahl method, wheat starch, catalyst

米山智城<sup>\*1</sup>, 井上則子<sup>\*2</sup>, 立木秀尚<sup>\*3</sup>, 富樫一天<sup>\*4</sup>, 中山聡<sup>\*5</sup>, 工藤喬<sup>\*1</sup>, 清水久夫<sup>\*1</sup>, 香取典子: 日本におけるバイオアナリシス分析法バリデーションの実施に関する指針 (バイオアナリシスフォーラム素案) について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2012;43:750-60.

This is a report to propose the draft guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV) in Japan prepared by Japan Bioanalysis Forum (JBF). The preparation of the draft BMV guideline by JBF is based on the request to the JBF from the working group on this subject in the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), which is led by Yasuo Ohno, Ph.D. at National Institute of Health Sciences. This is the first report on the BMV guideline in Japan since no detailed BMV guideline has yet been issued in Japan while the regulatory guidelines on BMV have been published from the Food and Drug Administration (FDA) in 2001 and the European Medical Agencies (EMA) in 2011, respectively.

This report is composed of the preface and the following seven chapters and definitions: (1) Introduction, (2) Scope, (3) Reference standard, (4) Method validation, (5) Analysis of study samples, (6) Docu-

mentation and (7) Supplement. The contents of this draft BMV guideline are not significantly different from the preceding regulatory guidelines from the FDA and the EMA while the initial scope of the draft BMV guideline in Japan is limited to the bioanalysis of small molecule compounds using chromatographic analytical methods. Some of new terminologies are proposed in this report as the proper definitions have not yet been established as the result of the lack of a detailed BMV guideline in Japan so far.

It is expected that this draft guideline prepared by JBF will contribute to further discussion on BMV in Japan.

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

---

\*<sup>1</sup> 武田薬品工業 (株)

\*<sup>2</sup> (株) JCLバイオアッセイ

\*<sup>3</sup> 東和薬品 (株)

\*<sup>4</sup> (株) 住化分析センター

\*<sup>5</sup> 味の素 (株)

Sakamoto T, Portieri A\*, Arnone D\*, Taday P\*, Kawanishi T, Hiyama Y: Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging.

*J Pharm Innov.* 2012;7:87-93.

Terahertz pulsed spectroscopy was used to qualitatively detect ciprofloxacin hydrochloride monohydrate (CPFX · Cl · 2O) in tablets, and terahertz pulsed imaging (TPI) was used to scrutinize not only the coating state but also the density distribution of tablets produced by several manufacturers. TPI was also used to evaluate distinguishability among these tablets. The same waveform, which is a unique terahertz absorption spectrum derived from pure CPFX · Cl · 2O, was observed in all of the crushed tablets and in pure CPFX · Cl · 2O. TPI can provide information about the physical states of coated tablets. Information about the uniformity of parameters such as a coating thickness and density can be obtained. In this study, the authors investigated the coating thickness distributions of film-coated CPFX · Cl · 2O from four different manufacturers. Unique terahertz images of the density distributions in these commercial tablets were obtained.

Moreover, B-scan (depth) images show the status of the coating layer in each tablet and the density map inside the tablets. These features would reflect differences resulting from different tablet-manufacturing processes.

Keywords: terahertz pulsed imaging, coating, density distribution

---

\* TeraView

Sakamoto T, Fujimaki Y\*<sup>1</sup>, Takada Y\*<sup>2</sup>, Aida K\*<sup>2</sup>, Terahara T\*<sup>2</sup>, Kawanishi T, Hiyama Y: Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging.

*J Pharm and Biomed Anal.* 2013;74:14-21.

A non-destructive method for analyzing crystalline tulobuterol (TBR; a bronchodilator [ $\beta_2$ -blocker]) in transdermal drug delivery system tapes with a crystal reservoir system was developed. A near infrared spectroscopy (NIRS) and a near infrared spectroscopic imaging (NIRI) were used to investigate the distribution of TBR crystals in transdermal tapes. The characteristic peak derived from a first overtone of secondary amine which appears based on crystal growth was used for the detection of crystals. NIR images were composed by the integrated values of that peak at each pixel. The time-course analysis by NIRS showed that the intensity of the peaks gradually increased, and the intensity reached a plateau between day 30 and day 42 after preparation of the model tapes. The authors observed the growth and distribution of TBR crystals in small areas in several types of matrices by NIRI time-course measurement. The authors also found that a macroscopic map can provide a rough distribution map of crystalline TBR in a whole matrix. In the case in which a tape distributed from the innovator was examined, the characteristic peak was also detected through a liner or a supporting board, by transmittance-reflectance NIR measurement.

Keywords: NIR spectroscopy, transdermal drug delivery system, chemical imaging

---

\*<sup>1</sup> Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

\*<sup>2</sup> Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc.

Koide T, Nagato T\*, Kanou Y\*, Matsui K\*, Natsuyama S\*, Kawanishi T, Hiyama Y: Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging.

*Int J Pharm.* 2013;441:135-45.

The objective of this study was to evaluate the high shear granulation process using near-infrared (NIR) chemical imaging technique and to make the findings available for pharmaceutical development. We prepared granules and tablets made under appropriate and over-granulation conditions with high shear granulation and observed these granules and tablets using NIR chemical imaging system. We found an interesting phenomenon: lactose agglomeration and segregation of ingredients occurred in experimental tablets when over-granulation conditions, including greater impeller rotation speeds and longer granulation times, were employed. Granules prepared using over-granulation conditions were larger and had progressed to the consolidation stage; segregation between ethenzamide and lactose occurred within larger granules. The segregation observed here is not detectable using conventional analytical technologies such as high pressure liquid chromatography (HPLC) because the content of the granules remained uniform despite the segregation. Therefore, granule visualization using NIR chemical imaging is an effective method for investigating and evaluating the granulation process.

Keywords: image analysis, near-infrared spectroscopy, high shear granulation

---

\* Powrex Corporation

Un K, Sakai-Kato K, Oshima Y, Kawanishi T, Okuda H: Intracellular trafficking mechanism, from intracellular uptake to extracellular efflux, for phospholipid/cholesterol liposomes.

*Biomaterials* 2012;33:8131-41.

In the work presented here, we investigated the trafficking processes from intracellular uptake to extracellular efflux using conventional liposomes constructed with phospholipids (DOPC) and cholesterol (Chol). Following intracellular transport of liposomes via endocytosis, DOPC was localized in the endoplasmic reticulum (ER) and Golgi apparatus after escape from the endosome/lysosome, whereas Chol was only

localized in the ER. Moreover, proteins involved in the intracellular trafficking of liposomal components were identified. Additionally, we showed that DOPC was partly effluxed via ABCG1, while Chol was partly effluxed via ABCA1 or ABCB1; suggesting that each liposomal component examined in this study was effluxed through different transporters. Our findings offer valuable information regarding targeted delivery to specific intracellular organelles, and how to possibly avoid unexpected toxic effects following multiple applications of liposome formulations.

Keywords: liposome, intracellular trafficking

Un K, Kawakami S\*<sup>1</sup>, Yoshida M\*<sup>1</sup>, Higuchi Y\*<sup>1</sup>, Suzuki R\*<sup>2</sup>, Maruyama K\*<sup>2</sup>, Yamashita F\*<sup>1</sup>, Hashida M\*<sup>1,3</sup>: Efficient suppression of murine intracellular adhesion molecule-1 using ultrasound-responsive and mannose-modified lipoplexes inhibits acute hepatic inflammation.

*Hepatology* 2012;56:259-69.

In this study, we developed an ICAM-1 small interfering RNA (siRNA) transfer method using ultrasound (US)-responsive and mannose-modified liposome/ICAM-1 siRNA complexes (Man-PEG<sub>2000</sub> bubble lipoplexes (Man-PEG<sub>2000</sub> BLs)), and achieved efficient HEC-selective ICAM-1 siRNA delivery in combination with US exposure. Moreover, the sufficient ICAM-1 suppression effects were obtained via this ICAM-1 siRNA transfer in vitro and in vivo, and potent anti-inflammatory effects were observed in various types of inflammation. In conclusion, HEC-selective and efficient ICAM-1 siRNA delivery using Man-PEG<sub>2000</sub> BLs and US exposure enables suppression of various types of acute hepatic inflammation.

Keywords: bubble lipoplex, siRNA transfer, anti-inflammation

---

\*<sup>1</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

\*<sup>2</sup> Faculty of Pharma Sciences, Teikyo University

\*<sup>3</sup> Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University

Kuribayashi R, Hashii N, Harazono A, Kawasaki N: Rapid evaluation for heterogeneities in monoclonal antibodies by liquid chromatography/mass spectrometry with a column-switching system.

*J Pharm Biomed Anal.* 2012;67-68:1-9.

The development of therapeutic antibodies has grown over the last several years. Most of the recombinant monoclonal antibodies (mAbs) produced by mammalian cells are glycoproteins. Glycosylation of the mAbs can be associated with effector functions, such as antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity, as well as immunogenicity and clearance. Thus, mAb glycan heterogeneity is a significant characteristic associated with the safety and efficacy of the products. Therefore, glycan heterogeneity should be evaluated during research and development (R&D) and during development of mAbs manufacturing processes to identify the process parameters that affect glycan heterogeneity and to enhance understanding of the manufacturing process. There is an increasing need for a rapid, easy, and automated evaluation method for glycan heterogeneity. Liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) is a method that can be used to analyze glycoforms. LC/MS is marked by the ability to measure the oligosaccharide composition of each glycoform, whereas other general methods, such as capillary electrophoresis, sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, and ion-exchange chromatography, cannot. However, a laborious off-line purification of mAbs is required to evaluate glycan heterogeneities. In this study, we demonstrate the use of a rapid, easy, and automated evaluation system for mAb glycoforms by LC/MS. This LC/MS system uses a column-switching system equipped with 2 columns, a protein A affinity column and a reversed-phase column (desalting column). We devised 2 column-switching systems: one that targeted intact mAbs (system 1) and one that targeted the light and heavy chains of the mAbs (system 2). Our results show that the proposed systems are applicable as a tool to evaluate the glycoforms in several situations, including the research, development, and production processes of mAbs. Additionally, we hope that our systems are useful as process analytical technology (PAT) for molecular heterogeneities containing glycoforms of mAbs in implementation of quality by design (QbD).

Keywords: process analytical technology, therapeutic antibody, glycoform

Tada M, Itoh S, Ishii-Watabe A, Suzuki T, Kawasaki

N: Functional analysis of the Notch ligand Jagged1 missense mutant proteins underlying Alagille syndrome.

*FEBS J.* 2012;279:2096-107.

Heterozygous mutations in the JAG1 gene, encoding Notch ligand Jagged1, cause Alagille syndrome (ALGS). As most of the mutations are nonsense or frameshift mutations producing inactive truncated proteins, haploinsufficiency is considered the major pathogenic mechanism of ALGS. However, the molecular mechanisms by which the missense mutations cause ALGS remain unclear. Here we analyzed the functional properties of four ALGS missense mutant proteins, P163L, R184H, G386R and C714Y, using transfected mammalian cells. P163L and R184H showed Notch-binding activities similar to that of the wild-type when assessed by immunoprecipitation. However, their trans-activation and cis-inhibition activities were almost completely impaired. These mutant proteins localized mainly to the endoplasmic reticulum (ER), suggesting that the mutations induced improper protein folding. Furthermore, the mutant proteins bound more strongly to the ER chaperone proteins calnexin and calreticulin than the wild-type did. C714Y also localized to the ER, but possessed significant trans-activation activity and lacked enhanced binding to the chaperones, indicating a less severe phenotype. The properties of G386R were the same as those of the wild-type. Dominant-negative effects were not detected for any mutant protein. These results indicate that accumulation in the ER and binding to the chaperones correlate with the impaired signal-transduction activities of the missense mutant proteins, which may contribute to the pathogenic mechanism of ALGS. Our findings, which suggest the requirement for cell-surface localization of Jagged1 for cis-inhibition activities, also provide important information for understanding the molecular basis of Notch-signaling pathways.

Keywords: Jagged1, Alagille syndrome

Sato B<sup>\*1</sup>, U-Katagiri Y<sup>\*1</sup>, Iijima K<sup>\*1</sup>, Yamada H<sup>\*1</sup>, Ito S, Kawasaki N, Okita H<sup>\*1</sup>, Fujimoto J<sup>\*2</sup>, Kiyokawa N<sup>\*1</sup>: The human CD10 lacking an N-glycan at Asn628 is deficient in surface expression and neutral endopeptidase activity.

*Biochim Biophys Acta* 2012;1820:1715-23.

BACKGROUND: CD10, also known as neprilysin or

enkephalinase exhibiting neutral endopeptidase (NEP) activity, is expressed by B-lineage hematopoietic cells as well as a variety of cells from normal tissues. It cleaves peptides such as cytokines to act for terminating inflammatory responses. Although CD10 molecules of the human pre-B-cell line NALM-6 have 6 consensus N-glycosylation sites, three of them are known to be N-glycosylated by X-ray crystallography.

**METHODS:** In order to investigate the role of N-glycans in the full expression of NEP activity, we modified N-glycans by treatment of NALM6 cells with various glycosidases or alter each of the consensus N-glycosylation sites by generating site-directed mutagenesis and compared the NEP activities of the sugar-altered CD10 with those of intact CD10.

**RESULTS:** CD10 of the human B-cell line NALM-6 was dominantly localized in raft microdomains and heterogeneously N-glycosylated. Although neither desialylation nor further degalactosylation caused defective NEP activity, removal of only a small part of N-glycans by treatment with glycopeptidase F under non-denaturing conditions decreased NEP activity completely. All of the three consensus sites of CD10 in HEK293 cells introduced with wild type-CD10 were confirmed to be N-glycosylated. Surface expression of N-glycan at Asn(628)-deleted CD10 by HEK293 cells was greatly decreased as well as it lost entire NEP activities.

**CONCLUSIONS:** N-glycosylation at Asn(628) is essential not only for NEP activities, but also for surface expression.

**GENERAL SIGNIFICANCE:** Quality control system does not allow dysfunctional ecto-type proteases to express on plasma membrane.

**Keywords:** CD10, NALM-6, N-glycosylation

Takatsu K<sup>\*10,11</sup>, Katada T<sup>\*7</sup>, Hirabayashi Y<sup>\*12</sup>, Yokoyama S<sup>\*5,8</sup>, Yanagishita M<sup>\*1,3</sup>: Tetrameric Interaction of the Ecto-enzyme CD38 on the Cell surface Enables Its Catalytic and Raft-Association Activities. *Structure* 2012;20:1585-95.

The leukocyte cell-surface antigen CD38 is the major nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase in mammals, and its ectoenzyme activity is involved in calcium mobilization. CD38 is also a raft-dependent signaling molecule. CD38 forms a tetramer on the cell surface, but the structural basis and the functional significance of tetramerization have remained unexplored. We identified the interfaces contributing to the homophilic interaction of mouse CD38 by site-specific cross-linking on the cell surface with an expanded genetic code, based on a crystallographic analysis. A combination of the three interfaces enables CD38 to tetramerize: one interface involving the juxtamembrane  $\alpha$ -helix is responsible for the formation of the core dimer, which is further dimerized via the other two interfaces. This dimerization of dimers is required for the catalytic activity and the localization of CD38 in membrane rafts. The glycosylation prevents further self-association of the tetramer. Accordingly, the tetrameric interaction underlies the multifaceted actions of CD38.

**Keywords:** CD38, tetrameric interaction, glycosylation

<sup>\*1</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology Research, National Research Institute for Child Health and Development

<sup>\*2</sup> Clinical Research Center, National Research Institute for Child Health and Development

Hara-Yokoyama M<sup>\*1,3</sup>, Kukimoto-Niino M<sup>\*5</sup>, Terasawa K<sup>\*1</sup>, Harumiya S<sup>\*2</sup>, Podyma-Inoue K.A<sup>\*1</sup>, Hino N<sup>\*5</sup>, Sakamoto K<sup>\*5</sup>, Itoh S, Hashii N, Hiruta Y, Kawasaki N, Mishima-Tsumagari C<sup>\*5</sup>, Kaitsu Y<sup>\*5</sup>, Matsumoto T<sup>\*5</sup>, Wakamiya M<sup>\*5</sup>, Shirouzu M<sup>\*5</sup>, Kasama T<sup>\*4</sup>, Takayanagi H<sup>\*2,3,6</sup>, Utsunomiya-Tate N<sup>\*9</sup>,

<sup>\*1</sup> Tokyo Medical and Dental University

<sup>\*2</sup> Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

<sup>\*3</sup> International Research Center for Molecular Sciences in Tooth and Bone Diseases

<sup>\*4</sup> Research Center for Medical and Dental Sciences

<sup>\*5</sup> RIKEN Systems and Structural Biology Center

<sup>\*6</sup> Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, University of Tokyo

<sup>\*7</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

<sup>\*8</sup> Graduate School of Science, University of Tokyo

<sup>\*9</sup> Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University

<sup>\*10</sup> Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Genetics

<sup>\*11</sup> Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, University of Toyama

<sup>\*12</sup> Brain Science Institute (RIKEN)

Asanuma-Date K<sup>\*1</sup>, Hirano Y<sup>\*1</sup>, Le N<sup>\*1</sup>, Sano K<sup>\*1</sup>, Kawasaki N, Hashii N, Hiruta Y, Nakayama K<sup>\*2</sup>, Umemura M<sup>\*2</sup>, Ishikawa K<sup>\*2</sup>, Sakagami H<sup>\*1</sup>, Ogawa H<sup>\*1</sup>: Functional Regulation of Sugar Assimilation by N-Glycan-specific Interaction of Pancreatic  $\alpha$ -Amylase with Glycoproteins of Duodenal Brush Border Membrane.

*J Biol Chem.* 2012;287:23104-18.

Porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase (PPA) binds to N-linked glycans of glycoproteins (Matsushita, H., Takenaka, M., and Ogawa, H. (2002) *J. Biol Chem.*, 277, 4680-4686). Immunostaining revealed that PPA is located at the brush-border membrane (BBM) of enterocytes in the duodenum and that the binding is inhibited by mannan but not galactan, indicating that PPA binds carbohydrate-specifically to BBM. The ligands for PPA in BBM were identified as glycoprotein N-glycans that are significantly involved in the assimilation of glucose, including sucrase-isomaltase (SI) and Na(+)/Glc cotransporter 1 (SGLT1). Binding of SI and SGLT1 in BBM to PPA was dose-dependent and inhibited by mannan. Using BBM vesicles, we found functional changes in PPA and its ligands in BBM due to the N-glycan-specific interaction. The starch-degrading activity of PPA and maltose-degrading activity of SI were enhanced to 240 and 175%, respectively, while Glc uptake by SGLT1 was markedly inhibited by PPA at high but physiologically possible concentrations, and the binding was attenuated by the addition of mannan-specific lectins, especially from *Galanthus nivalis*. Additionally, recombinant human pancreatic  $\alpha$ -amylases expressed in yeast and purified by single-step affinity chromatography exhibited the same carbohydrate binding specificity as PPA in binding assays with sugar-biotinyl polymer probes. The results indicate that mammalian pancreatic  $\alpha$ -amylases share a common carbohydrate binding activity and specifically bind to the intestinal BBM. Interaction with N-glycans in the BBM activated PPA and SI to produce much Glc on the one hand and to inhibit Glc absorption by enterocytes via SGLT1 in order to prevent a rapid increase in blood sugar on the other.

Keywords: N-glycans, porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase, brush-border membrane

<sup>\*1</sup> Graduate School of Humanities and Sciences and the Glycoscience Institute, Ochanomizu University

<sup>\*2</sup> National Institute of Advanced Industrial Sciences and Technology

Watanabe T<sup>\*</sup>, Ito Y<sup>\*</sup>, Sato A<sup>\*</sup>, Hosono T<sup>\*</sup>, Niimi S, Ariga T<sup>\*</sup>, Seki T<sup>\*</sup>: Annexin A3 as a negative regulator of adipocyte differentiation.

*J Biochem.* 2012;152:355-63.

Annexin A3 is a protein belonging to the annexin family, and it is mainly present in cellular membranes as a phospholipid-binding protein that binds via the calcium ion. However, its physiological function remains to be clarified. We examined the expression of annexin A3 in mouse tissues and found for the first time that annexin A3 mRNA and its protein were expressed more strongly in adipose tissues than in other tissues. In adipose tissues, annexin A3-expressing cells were present in the stromal vascular fraction, and precisely identical to Pref-1-positive preadipocytes, Pref-1 being an epidermal growth factor repeat-containing transmembrane protein that inhibits adipogenesis. In 3T3-L1 cells, used as a model of adipogenesis, annexin A3 was down-regulated at an early phase of adipocyte differentiation, and this pattern paralleled that of Pref-1. Suppression of annexin A3 in these cells with siRNA caused elevation of the PPAR $\gamma$ 2 mRNA level and lipid droplet accumulation. In conclusion, our data suggest that annexin A3 is a negative regulator of adipocyte differentiation.

Keywords: Annexin A3, adipocyte, differentiation

<sup>\*</sup> 日本大学

Hyuga S<sup>\*</sup>, Shiraishi M<sup>\*</sup>, Hori A<sup>\*</sup>, Hyuga M, Hanawa T<sup>\*</sup>: Effects of Kampo Medicines on MDR-1-Mediated Multidrug Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma HuH-7/PTX Cells.

*Biol Pharm Bull.* 2012;35:1729-39.

Paclitaxel-resistant HuH-7 (HuH-7/PTX) cells were established by one-week exposure of HuH-7 cells to paclitaxel to analyze the effects of Kampo medicines on MDR-1-mediated multidrug resistance. HuH-7/PTX cells expressed high levels of MDR-1 and efficiently exported calcein-acetoxymethylester (calcein-AM), which is a substrate of MDR-1, suggesting that HuH-7/PTX cells resist paclitaxel by overexpressing MDR-1. We assessed the effects of 26 kinds of Kampo medicine on MDR-1 by calcein-AM efflux assay using HuH-7/

PTX cells, and the results revealed that takushato and goreisan are potential inhibitors of drug efflux by MDR-1. Additionally, the sensitivity of HuH-7/PTX cells to paclitaxel was increased in combination with these Kampo medicines, indicating that takushato and goreisan overcame paclitaxel resistance in the cells by suppressing drug export by MDR-1. We further clarified that *Alismatis Rhizoma* contained in both takushato and goreisan reversed paclitaxel resistance by preventing drug efflux by MDR-1 without affecting the expression levels of MDR-1. Moreover, the principal components of *Alismatis Rhizoma*, Alisol A, Alisol B, and Alisol B acetate, were found to increase the sensitivity to paclitaxel in HuH-7/PTX by inhibiting drug export by MDR-1 without affecting the expression levels of MDR-1. These results suggested that the reversal effects of takushato and goreisan on paclitaxel resistance are derived from these principal components in *Alismatis Rhizoma*. Accordingly, Kampo medicines containing *Alismatis Rhizoma* such as takushato and goreisan may be useful as MDR-1 inhibitors.

Keywords: multidrug resistance, Kampo Medicines, paclitaxel

\* 北里大学東洋医学総合研究所

橋井則貴, 蛭田葉子, 石井明子, 鈴木琢雄, 夏賀徹<sup>\*1</sup>, 鈴木律子<sup>\*1</sup>, 杉山和喜<sup>\*1</sup>, 渡部沙木絵<sup>\*2</sup>, 中川ゆかり<sup>\*2</sup>, 板東綾<sup>\*3</sup>, 関本祐子<sup>\*3</sup>, 宮田一義<sup>\*3</sup>, 大津卓磨<sup>\*4</sup>, 宮澤亜矢子<sup>\*5</sup>, 近藤匡<sup>\*5</sup>, 藤田裕司<sup>\*6</sup>, 宮永直幸<sup>\*7</sup>, 嶋田徳彦<sup>\*7</sup>, 石賀肇<sup>\*7</sup>, 余田光<sup>\*8</sup>, 嶋村英雄<sup>\*8</sup>, 川崎ナナ: ヘパリン純度試験に関する研究 (第7報) 日本薬局方各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムのタンパク質及び核酸純度試験法に関する研究.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:1050-8.

Heparin sodium and heparin calcium are used throughout the world as anticoagulants for the treatment of venous thrombosis and prophylaxis of clotting during extracorporeal circulation. Since the heparin contamination problem that occurred in early 2008, the Japanese Pharmacopoeia (JP) monographs for heparin sodium and heparin calcium have been continually revised to ensure the safety and quality of heparin products. It has been suggested that contaminated heparin is characterized by high concentrations of protein and

nucleotidic impurities. The currently available protein limiting tests have poor sensitivity, and the current JP heparin monographs do not include a limiting test for nucleotidic impurities. Therefore, there is an urgent need for additional revision of the limiting test for protein and for addition of a limiting test for nucleotidic impurities in order to ensure the quality of heparin products. In this study, we developed limiting tests for protein and nucleotidic impurities in heparin by referring to the US Pharmacopeia and European Pharmacopoeia. Furthermore, the suitability of the tests for the JP heparin monographs was evaluated in a collaborative study with Japanese heparin manufacturers and suppliers.

Keywords: heparin, limiting test for protein impurities, limiting test for nucleotidic impurities

<sup>\*1</sup> 味の素製薬 (株)

<sup>\*2</sup> (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

<sup>\*3</sup> (株) 大塚製薬工場

<sup>\*4</sup> 沢井製薬 (株)

<sup>\*5</sup> テバ製薬 (株)

<sup>\*6</sup> テルモ (株)

<sup>\*7</sup> ニプロファーマ (株)

<sup>\*8</sup> 扶桑薬品工業 (株)

Tada M, Ishii-Watabe A, Maekawa K, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Suzuki T, Kaniwa N, Sawada J, Kawasaki N, Nakajima T.E<sup>\*1</sup>, Kato K<sup>\*1</sup>, Yamada Y<sup>\*2</sup>, Shimada Y<sup>\*1</sup>, Yoshida T<sup>\*2</sup>, Ura T<sup>\*3</sup>, Saito M<sup>\*3</sup>, Muro K<sup>\*3</sup>, Doi T<sup>\*4</sup>, Fuse N<sup>\*1</sup>, Yoshino T<sup>\*4</sup>, Ohtsu A<sup>\*4</sup>, Saijo N<sup>\*4</sup>, Okuda H, Hamaguchi T<sup>\*1</sup>, Saito Y, Matsu-mura Y<sup>\*4</sup>: Genetic polymorphisms of FCGR2A encoding Fcγ receptor IIa in a Japanese population and functional analysis of the L273P variant.

*Immunogenetics* 2012;64:869-77.

Fcγ receptor IIa (FcγRIIa) plays an important role in antibody-dependent cellular cytotoxicity and inflammation. Changes in FcγRIIa expression levels or activity caused by genetic polymorphisms in FCGR2A, the gene encoding FcγRIIa, may lead to differences in disease progression as well as efficacy of antibody therapeutics between individuals. In this study, we sequenced the 5'-flanking region along with all exons and their flanking regions of FCGR2A from 111 Japanese subjects. Forty-eight genetic variations were

found including 12 novel ones. Beside the well-known functional 497A>G (H166R) polymorphism, we detected 818T>C (L273P) at 0.005 frequency. Since the functional significance of this polymorphism has not been revealed, we next assessed the functions of the L273P substitution by expressing wild-type and the variant proteins in human Jurkat cells. The L273P variant protein showed similar cell surface expression and IgG-binding properties as the wild-type, but it exhibited a stronger signal transduction activity based on the approximately 2-fold enhancement of tyrosine phosphorylation of FcγRIIa itself. The current results suggest that L273P could have functional significance in the antibody-dependent clinical responses through FcγRIIa. Keywords: FcγRIIa, genetic polymorphisms

\*1 国立がん研究センター中央病院

\*2 国立がん研究センター研究所

\*3 愛知県がんセンター中央病院

\*4 国立がん研究センター東病院

Harashima M\*, Hyuga M, Nagaoka Y\*, Saito C\*, Furukawa M\*, Seki T\*, Ariga T\*, Kawasaki N, Niimi S: 26S proteasome inhibitors inhibit dexamethasone-dependent increase of tyrosine aminotransferase and tryptophan 2,3-dioxygenase mRNA levels in primary cultured rat hepatocytes. *J Biophys Chem.* 2012;3:348-56.

Dexamethasone (Dex), a ligand for transcriptional enhancement of tyrosine aminotransferase (TAT) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TO) genes, (100 nM) maximally increased these mRNA levels at 12 h and 7 h in primary cultured rat hepatocytes and the nuclear fraction, respectively. Lactacystin (5 μM) and epoxomicin (0.5 μM), 26S proteasome inhibitors, significantly suppressed the Dex-dependent maximum increase of TAT and TO mRNA levels in the cells and the nuclear fraction. Electrophoretic mobility shift assay demonstrated that lactacystin did not affect binding of glucocorticoid receptor to glucocorticoid responsive element. Furthermore, lactacystin did not affect the activation of GRE luciferase reporter by Dex transfected to the cells. The results demonstrate that 26S proteasome is positively involved in the Dex-dependent increase of TAT and TO mRNA levels in the cells and suggest that the mechanism of action of 26S proteasome may be degradation of some RNase(s), which

breaks down TAT and TO mRNAs.

Keywords: 26S proteasome inhibitors, dexamethasone, mRNA level

\* 日本大学

栗林亮佑, 村上真紀\*: 抗コリン薬の過活動膀胱における臨床評価

レギュラトリーサイエンス学会誌 2012;2:187-201.

抗コリン薬を有効成分とするトルテロジン, ソリフェナシン, イミダフェナシン及びプロピペリンの効能・効果である過活動膀胱について, 新薬の承認審査時のポイントをまとめた.

Keywords: 抗コリン薬, 臨床評価, レギュラトリーサイエンス

\* 愛和病院

Kawabe K<sup>\*1,2</sup>, Tateyama D<sup>\*2</sup>, Toyoda H<sup>\*1</sup>, Kawasaki N, Hashii N, Nakano H<sup>\*1</sup>, Matsumoto S<sup>\*1</sup>, Nonaka M<sup>\*1</sup>, Matsumura H<sup>\*2</sup>, Hirose Y<sup>\*1</sup>, Morita A<sup>\*1</sup>, Katsuyama M<sup>\*3</sup>, Sakuma M<sup>\*3</sup>, Kawasaki N<sup>\*1</sup>, Kusuda-Furue M<sup>\*2</sup>, Kawasaki T<sup>\*1</sup>: A novel antibody for human induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells recognizes a type of keratan sulfate lacking oversulfated structures.

*Glycobiology* 2013;23:322-6.

We have generated a monoclonal antibody (R-10G) specific to human induced pluripotent stem (hiPS)/embryonic stem (hES) cells by using hiPS cells (Tic) as an antigen, followed by differential screening of mouse hybridomas with hiPS and human embryonic carcinoma (hEC) cells. Upon western blotting with R-10G, hiPS/ES cell lysates gave a single but an unusually diffuse band at a position corresponding to >250 kDa. The antigen protein was isolated from the induced pluripotent stem (iPS) cell lysates with an affinity column of R-10G. The R-10G positive band was resistant to digestion with peptide N-glycanase F (PNGase F), neuraminidase, fucosidase, chondroitinase ABC and heparinase mix, but it disappeared almost completely on digestion with keratanase, keratanase II and endo-β-galactosidase, indicating that the R-10G epitope is a keratan sulfate. The carrier protein of the R-10G epitope was identified as podocalyxin by liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS/MS) analysis of the R-10G positive-protein band material ob-



tained on sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE). The R-10G epitope is a type of keratan sulfate with some unique properties. (1) The epitope is expressed only on hiPS/ES cells, i.e. not on hEC cells, unlike those recognized by the conventional hiPS/ES marker antibodies. (2) The epitope is a type of keratan sulfate lacking oversulfated structures and is not immunologically cross-reactive with high-sulfated keratan sulfate. (3) The R-10G epitope is distributed heterogeneously on hiPS cells, suggesting that a single colony of undifferentiated hiPS cells consists of different cell subtypes. Thus, R-10G is a novel antibody recognizing hiPS/ES cells, and should be a new molecular probe for disclosing the roles of glycans on these cells.

Keywords: R-10G, iPS, keratin

\*<sup>1</sup> 立命館大学

\*<sup>2</sup> (独) 医薬基盤研究所

\*<sup>3</sup> 生化学バイオビジネス (株)

Anjiki N<sup>\*1,2</sup>, Fushimi H<sup>\*3</sup>, Hosoe J, Fushimi N<sup>\*4</sup>, Komatsu K<sup>\*3</sup>, Cai S-Q<sup>\*5</sup>, Ikezaki H<sup>\*1</sup>, Mikage M<sup>\*2</sup>, Kawahara N<sup>\*6</sup>, Goda Y: Use of a taste-sensing system to discriminate Kasseki (Aluminum Silicate Hydrate with Silicon Dioxide) in The Japanese Pharmacopoeia and Huashi (Talc) in Pharmacopoeia of The People's Republic of China.

*J Trad Med.* 2013;30:34-40.

'Kasseki' in Japanese or 'Huashi' in Chinese are highly similar crude mineral drugs. Though almost the same Chinese characters are used for both, the definition of the former in The Japanese Pharmacopoeia (JP) is different from that of the latter in Pharmacopoeia of The People's Republic of China (CP). Namely, Kasseki is defined as "a mineral substance, mainly composed of aluminum silicate hydrate and silicon dioxide" in JP, while Huashi is defined as "mainly hydrated magnesium silicate" in CP. Since the Kasseki used in Japan is imported from China, discrimination of these two is important from the viewpoint of regulatory science. In this report we applied a taste-sensing system having artificial lipid membrane sensors to discriminate between Kasseki and Huashi. First, seven types of sensors were tested on serial concentrations of water extracts of Kasseki and Huashi. The results suggested that the AC0 and AAE sensors were appro-

priate for our purpose when 1% (w/w) water extracts of samples were used. Next, we tested ten each of Kasseki and Huashi samples in this condition. For the Kasseki samples, both sensors showed specifically localized output values ranging from 0 to -5 mV. By contrast, for the Huashi samples, AC0 characteristically showed output values deviating from the range within  $\pm 5$  mV and AAE showed a wide range of output values, from -22 to 1 mV. These data suggest that the taste-sensing system can discriminate Kasseki from Huashi when their 1% (w/w) water extracts are measured by AC0 and AAE sensors.

Keywords: Kasseki, Huashi, taste-sensing system

\*<sup>1</sup> Intelligent Sensor Technology, Inc.

\*<sup>2</sup> Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

\*<sup>3</sup> Institute of Natural Medicine, University of Toyama

\*<sup>4</sup> Uchida Wakanyaku Ltd.

\*<sup>5</sup> School of Pharmaceutical Sciences, Peking University

\*<sup>6</sup> Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

Takeda A, Wakana D, Yokokura T<sup>\*1</sup>, Kamiya H<sup>\*1</sup>, Asama H<sup>\*1</sup>, Kondo S<sup>\*1</sup>, Wada A<sup>\*1</sup>, Ukita K<sup>\*1</sup>, Wakabayashi K<sup>\*1</sup>, Takahashi K<sup>\*1</sup>, Tomitsuka H<sup>\*1</sup>, Sasaki H<sup>\*1</sup>, Kikuchi Y<sup>\*2</sup>, Yamamoto Y<sup>\*3</sup>, Shimada Y<sup>\*3</sup>, Goda Y: Studies on the identification test for JUNCII HERBA.

*Pharm and Med Dev Regulatory Sci.* 2012;43:1116-20.

JUNCII HERBA is the crude drug derived from the aerial part or the pith of *Juncus effusus* (Juncaceae). The drug is mainly used for the treatment of various eye disorders as a component of Kampo formulas, such as Jijinmeimokuto. The formula, Jijinmeimokuto, has been added to the standards of approval for OTC Kampo formulations as of April, 2011, but its component, JUNCII HERBA, has no disclosed official std. yet, even though it is used under a letter of approval. Therefore, we investigated the identification test of the drug in prepn. for listing of the drug in The Japanese Standards for non-Pharmacopoeial Crude Drugs 2012 (non-JPS 2012). We have developed a test based on the detection of Iuteolin and its 3',5-dimethylether derivative by TLC. The test clearly distinguished the drug from EQUISETI or EPHEDRAE HERBA, both of

which have similar appearance to JUNCI HERBA. The established TLC conditions were as follows: chromatographic support, silica gel; developing solvent, EtOAc/2-butanone/water/formic acid (25/3/1/1) : developing length, 7 cm; visualization, UV (365 nm) and ferric chloride-methanol reagent:  $R_f$  values, 0.75 for luteolin and 0.4 for luteolin 3',5-dimethylether.

Keywords: JUNCI HERBA, luteolin 3',5-dimethylether, Non-JPS 2012

\*1 日本漢方生薬製剤協会

\*2 (公社) 東京生薬協会

\*3 日本生薬連合会

Anjiki N<sup>\*1,2</sup>, Hosoe J, Fuchino H<sup>\*3</sup>, Ikezaki H<sup>\*1</sup>, Mikage M<sup>\*2</sup>, Kawahara N<sup>\*3</sup>, Goda Y: Quality evaluation of essential oils by a taste-sensing system.

*Jpn J Food Chem Safety* 2012;19:32-7.

Recently, it has been recognized effectiveness and functionality of aromatherapy, a natural holistic approach to therapy using essential oils and other plant extracts. Many common essential oils have been used for such as perfume materials, flavor ingredients and antiseptic purposes since ancient times and are still widely used today. Essential oils are registered in "The Japan's Specifications and Standards for Food Additives" mainly used as bitter substances and anti-oxidants, and also seven essential oils are registered in "The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition". In this study for development of a new method for the quality evaluation of essential oils, we investigated the profile analysis of 16 kinds of essential oils by a taste-sensing system. As the results, 16 kinds of essential oils were classified mainly into 5 types by the taste distributions. Furthermore, we purchased com. clove and thyme oils, both of which showed high taste intensities in "anionic bitterness" and investigated the relationship between their anionic bitterness intensity and the amts. of the main constituents, namely eugenol and thymol for clove and thyme oils, resp. In consequence, as clove oils, the "anionic bitterness" intensities of eight samples were approx. the same as those of the corresponding std. samples of eugenol. As for the remaining three samples, more than 70% of the "anionic bitterness" intensity was attributed to eugenol content. These data strongly suggest that the "anionic bitterness" taste of clove oil is mostly derived from eugenol.

Meanwhile, as thyme oils, no correlation was obsd. between the "anionic bitterness" intensity and thymol content. This finding suggests that constituents other than thymol may have a larger effect on the anionic bitterness intensity of thyme oil.

Keywords: essential oils, taste-sensing system, taste classification

\*1 Intelligent Sensor Technology, Inc.

\*2 Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

\*3 Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

Amakura Y<sup>\*1</sup>, Fuchino H<sup>\*2</sup>, Yoshimura M<sup>\*1</sup>, Yamakami S<sup>\*1</sup>, Yoshida T<sup>\*1</sup>, Goda Y, Kawahara N<sup>\*2</sup>: High-performance TLC comparison of components in the Crude Drugs "Scutellariae Radix" available in Japan. *Pharm and Med Dev Regulatory Sci.* 2012;43:644-9.

As part of a project to construct a database of official crude drugs, constituents in fifteen samples of "Scutellariae Radix" (the root of *Scutellaria baicalensis*) on the market in Japan were compared by means of high-performance TLC (HPTLC) according to the crude drug identification test in the Japanese Pharmacopoeia. A main spot corresponding to std. baicalin was detected in all of the HPTLC chromatograms, together with spots of wogonin, wogonoside, and chrysin 6-C-arabinoside 8-C-glucoside. These data provide a characteristic pattern that should be useful as an indicator for quality inspection of crude drugs available on the market. In addition, HPLC analysis was performed, confirming the presence of baicalin as the main component of these crude drugs. Peaks of wogonin, wogonoside, baicalein, and chrysin 6-C-arabinoside-8-C-glucoside were also detected.

Keywords: crude drug, Scutellaria Root, HPTLC

\*1 College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University.

\*2 Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

Daikonya A<sup>\*1</sup>, Fuchino H<sup>\*1</sup>, Takahashi Y<sup>\*2</sup>, Goda Y, Kawahara N<sup>\*1</sup>: Inhibitory effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) from the Japanese market on nitrilenoxide production, and metabolome analysis

based on LC/MS.

*Jpn J Pharmacol.* 2013;67:1-6.

As a part of construction of "Comprehensive Medicinal Plant Database" mainly used for Kampo medicine, ginger rhizomes (*Zingiber officinale* Roscoe) were collected from the Japanese market, and extracted with hot water. We evaluated their inhibitory activity on nitric oxide (NO) production by LPS/IFN- $\gamma$  activated macrophages. The ginger extracts (GEs) showed weak inhibitory activity against NO production. Furthermore, we measured the total ion chromatogram (TIC) of the GEs using LC/MS to perform metabolome analysis. The result of principal component analysis (PCA) revealed that the GEs were classified into two groups. Next, orthogonal partial least squares (OPLS) were performed on the basis of NO inhibitory activity. As a result, the GEs were divided into two groups according to the strength of activity. It was shown that [6]-gingerol, main component of ginger, was contributed the distinction of two groups. These results suggested that [6]-gingerol might be useful as a biomarker to evaluate an anti-inflammatory effect of ginger.

Keywords: *Zingiber officinale*, Comprehensive Medicinal Plant Database, LC/MS metabolomics

\*1 (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

\*2 エムエス・ソリューションズ (株)

Abbaskhan A<sup>\*1</sup>, Choudhary MI<sup>\*1</sup>, Ghayur MN<sup>\*2</sup>, Parween Z<sup>\*1</sup>, Shaheen F<sup>\*1</sup>, Gilani A<sup>\*1</sup>, Maruyama T, Iqbal K<sup>\*1</sup>, Tsuda Y<sup>\*1</sup>: Biological activities of Indian celery, *Seseli diffusum* (Roxb. ex Sm.) Sant. & Wagh. *Phytother Res.* 2012;26:783-6.

In continuation of our work on Indian celery (*Seseli diffusum* (Roxb. ex Sm.) Santapau & Wagh; Umbelliferae), the fractionation of the 80% MeOH-H<sub>2</sub>O extract of the seeds was performed to identify the principles responsible for its folk use as an antispasmodic and diuretic. Several compounds were isolated as active components: seselin (1) and anthriscinol methyl ether (4) showed a selective cytotoxicity to some yeast strains. Compound 1 also showed spasmolytic activity. On the other hand, isopimpinellin (3) and isorutarin (5) exhibited a spasmogenic effect on the smooth muscle preparations. Compound 5 was also found to have antioxidant activity. Among them, compound 4 was isolated

for the first time from this plant.

Keywords: *Seseli diffusum*, cytotoxicity, spasmolytic activity

\*1 H.E.J. Research Institute of Chemistry, University of Karachi

\*2 Department of Biological and Biomedical Sciences, The Aga Khan University

若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 杉村康司<sup>\*1</sup>, 飯田修<sup>\*1</sup>, 金井哲朗<sup>\*2</sup>, 山路誠一<sup>\*2</sup>, 木村孟淳<sup>\*2</sup>, 合田幸広: *Sida*属植物製品の形態及び基原種について. *日本食品化学学会誌* 2012;19:111-8.

During the course of our study on the borderline of pharmaceuticals to non-pharmaceuticals, the morphological features and the internal transcribed spacer (ITS) sequences in the nuclear rDNA of *Sida* plants and the crude drugs/health foods so called *Sida* products were investigated. As the results, we revealed that 7 of 11 products tested contained *Sida* plants and 3 products among them included the other plant material (s) together with *Sida*. The ITS sequences of *Sida* plants observed in this study were classified into 6 genotypes. One of them is identical with that of *Sida fallax* whereas the others had no identical sequence on the international nucleotide sequence databases. On the other hand, other species including *Urena*, *Malva* and *Triumfetta* plants of the family, Malvaceae were detected from 7 products. In field survey on Oahu Island, the state of Hawaii, USA, Malvaceus plants possessing a *Sida* like flower were observed at the same place together with *Sida* plant. This growing environment in field is likely to be one of the reasons for the contamination in the products. Simultaneously, our field survey suggests that the appearances of the flowers were not critical points for the identification of *Sida* plants. Based on microscopic observations, we found that the stellate hair on leaves and the features of mericarps were suitable for the purpose. In conclusion, the exact identification of their botanical origin is important for regulation of *Sida* products on the borderline of pharmaceuticals to non-pharmaceuticals.

Keywords: *Sida*属植物, DNA配列解析, 形態観察

\*1 (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

\*2 日本薬科大学

Kumeta Y, Maruyama T, Wakana D, Kamakura H, Goda Y: Chemical analysis reveals the botanical origin of shatavari products and confirms the absence of alkaloid asparagamine A in *Asparagus racemosus*. *J Nat Med*. 2013;67:168-73.

Shatavari – a famous Ayurveda materia medica used mainly as a tonic for women – is distributed in health food products all over the world. The Ayurvedic Pharmacopoeia of India identifies the botanical origin of shatavari as the tuberous root of *Asparagus racemosus*. We recently investigated by DNA analysis the botanical origin of shatavari products on the Japanese market. The results suggested that their botanical origin was *Asparagus*; however, species identification was difficult. In this study, we analyzed steroidal saponins, including those specific to this plant, in these products and confirmed their origin as *A. racemosus*. Next, alkaloid analyses of an authentic *A. racemosus* plant and these products were performed, because several papers have reported the isolation of a pyrrolo[1,2-a]azepine alkaloid, asparagamine A, from this plant. Our results suggested that neither plant material nor products contained asparagamine A. It has been pointed out that *Stemona* plants are sometimes mistaken for shatavari, because their tuberous roots have a similar shape to that of *A. racemosus*, and pyrrolo[1,2-a]azepine alkaloids are thought to be *Stemona*-specific. These data strongly suggest that *A. racemosus* does not contain asparagamine A, and that previous isolation of asparagamine A from materials claimed as originating from *A. racemosus* was likely caused by misidentification of *Stemona* plants as *A. racemosus*.

Keywords: *Asparagus racemosus*, *Stemona* plants, asparagamine A

Kakigi Y\*, Hakamatsuka T, Icho T\*, Goda Y, Mochizuki N\*: Comprehensive Analysis of Flavonols in Ginkgo biloba Products by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Ultra-Violet Detection and Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Biosci Biotech Biochem*. 2012;76:1003-7.

The aim of this study was to confirm the flavonol compositions of commercial ginkgo leaf products on the Japanese food market. A total of 22 commercial ginkgo leaf products and 3 ginkgo raw leaves were examined by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with ultra-violet detection and time-of-

flight mass spectrometry (UHPLC – UV – TOFMS), and then applied to multivariate data analysis. Using this method, 11 flavonol glycosides, 3 biflavones and quercetin were identified and 22 ginkgo leaf products tested were classified into 4 groups. Most ginkgo leaf products contained high percentages of flavonol glycosides. On the other hand, we revealed that some products contained high percentages of quercetin and biflavones in spite of flavonol glycosides.

Keywords: *Ginkgo biloba*, flavonols, principal component analysis

---

\* Research Laboratories for Food Safety Chemistry, Asahi Breweries Ltd.

Jin JS<sup>\*1,2</sup>, Toba T<sup>\*1</sup>, Chung MH, Ma CM<sup>\*1,3</sup>, Hattori M<sup>\*1</sup>: Transformation of trachelogenin, an aglycone of tracheloside from safflower seeds, to phytoestrogenic (-)-enterolactone by human intestinal bacteria. *Food Chemistry* 2012;134:74-80.

For the purpose of surveying naturally occurring precursors of oestrogenic substances, and their metabolic processes, to mammalian lignans such as enterodiol (END) and enterolactone (ENL), many plant lignans have been studied. Trachelogenin, an aglycone of tracheloside, occurring in the seeds of *Carthamus tinctorius* L. (safflower), was demonstrated to transform to seven metabolites, including (-)-ENL, by anaerobic incubation with a human faecal bacterial mixture, when the reaction was monitored by LC/MS. The structures of the metabolites were determined by spectroscopic means after a large-scale incubation and purification of the respective metabolites. Moreover, the ligand-binding affinity of these metabolites to oestrogen receptors (ERs)  $\alpha$  and  $\beta$  was measured in comparison with that of (+)-ENL. (-)- and (+)-ENL were found to significantly bind to both ER $\alpha$  and  $\beta$ , in which an appreciable difference in affinity was observed between (+)- and (-)-ENL for ER $\beta$ , but not for ER $\alpha$ .

Keywords: trachelogenin, bacterial transformation, enterolactone

---

<sup>\*1</sup> Institute of Natural Medicine, University of Toyama

<sup>\*2</sup> Innovation Center, RIKEN

<sup>\*3</sup> Department of Life Sciences, Inner Mongolia University

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y: Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan until early 2012.

*Forensic Toxicol.* 2013;31:44-53.

The changes in the prevalence of designer drugs and their legal status in Japan were investigated on the basis of the analyses of 686 different products containing synthetic cannabinoids and/or cathinone derivatives obtained from 2009 to February 2012. In the early stages of distribution of herbal-type products containing synthetic cannabinoids, cyclohexylphenols and naphthoylindoles were mostly found in the products. In November 2009, however, cannabicyclohexanol, CP-47,497 and JWH-018 were controlled as “designated substances” under the Pharmaceutical Affairs Law in Japan, and the cyclohexylphenols have since disappeared from the illegal drug market and been replaced by various analogs of the naphthoylindoles, phenylacetylindoles and benzoylindoles. These compounds, which have high affinities for the cannabinoid CB1 receptor, have become very popular, and the number of emergency hospitalizations associated with their use has dramatically increased from 2011. Other synthetic compounds with different structures and pharmacological effects, such as cathinone derivatives, have been detected together with the synthetic cannabinoids in herbal-type products since 2011. Moreover, many new types of synthetic cannabinoids, different from the four typical structures described, have also begun to appear since 2011. In addition to the synthetic cannabinoids, liquid or powdery-type products containing cathinone derivatives have been widely distributed recently. In 2009, the most popular cathinone derivative was 4-methylmethcathinone. After this compound was controlled as a designated substance in November 2009, cathinone derivatives, which have a pyrrolidine structure at the nitrogen atom and a 3,4-methylenedioxy structure, or analogs of 4-methylmethcathinone, became popular. In the present analysis, tryptamines were also detected in 31 % of the products containing cathinone derivatives. Local anesthetics such as procaine, lidocaine, benzocaine and dimethocaine were also frequently detected. In total, we identified at least 35 synthetic cannabinoids and 22 cathinone derivatives during this survey.

Keywords: designer drugs, synthetic cannabinoids,

cathinone derivatives

Takahashi K\*, Uchiyama N, Fukiwake T\*, Hasegawa T\*, Saijou M\*, Motoki Y\*, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Identification and quantitation of JWH-213, a cannabimimetic indole, as a designer drug in an herbal product.

*Forensic Toxicol.* 2013;31:145-50.

In our survey of designer drugs in the Japanese market, a cannabimimetic indole was identified as a new active compound in a herbal product. The structure of this compound was elucidated by liquid chromatography – photodiode array – mass spectrometry (LC – PDA – MS), gas chromatography – mass spectrometry (GC – MS), high-resolution MS, and nuclear magnetic resonance (NMR) analyses. The compound was finally identified as (4-ethyl-1-naphthalenyl) (2-methyl-1-pentyl-1*H*-indol-3yl)methanone (JWH-213), an indole-based cannabinoid receptor ligand. To our knowledge, this is the first finding of JWH-213 as a designer drug in a herbal product. The quantitative LC – PDA analysis showed that the JWH-213 content in the product was 252 mg/pack.

Keyword: JWH-213, designer drug, synthetic cannabinoid

---

\* Chiba Prefectural Institute of Public Health

Kitajima M\*, Iwai M\*, Kogure N\*, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Takayama H\*: Aspidosperma-aspidosperma-type bisindole alkaloids from *Voacanga africana*. *Tetrahedron* 2013;69:796-801.

Four new aspidosperma – aspidosperma-type bisindole alkaloids 1 – 4 were isolated from the seeds and root bark of *Voacanga africana* (Apocynaceae) and their structures were determined by spectroscopic analysis. Among them, voacandimine A (2) featured a linkage mode new to dimeric monoterpene indole alkaloids.

Keywords: indole alkaloid, *Voacanga africana*, structure elucidation

---

\* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Inagaki S\*, Hirashima H\*, Taniguchi S\*, Higashi T\*, Min JZ\*, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Toyo'oka T\*:

Rapid enantiomeric separation and simultaneous determination of phenethylamines by ultra high performance liquid chromatography with fluorescence and mass spectrometric detection: application to the analysis of illicit drugs distributed in the Japanese market and biological samples.

*Drug Test Anal.* 2012;4:1001-8.

A rapid enantiomeric separation and simultaneous determination method based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC) was developed for phenethylamine-type abused drugs using (*R*)-(-)-4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-(3-isothiocyanatopyrrolidin-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazole ((*R*)-(-)-DBD-Py-NCS) as the chiral fluorescent derivatization reagent. The derivatives were rapidly enantiomerically separated by reversed-phase UHPLC using a column of 2.3- $\mu$ m octadecylsilica (ODS) particles by isocratic elution with water-methanol or water-acetonitrile systems as the mobile phase. The proposed method was applied to the analysis of products containing illicit drugs distributed in the Japanese market. Among the products, 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine (BDB) and 1-(2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propan-2-amine (MMDA-2) were detected in racemic form. Furthermore, the method was successfully applied to the analysis of hair specimens from rats that were continuously dosed with diphenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol (D2PM). Using UHPLC-fluorescence (FL) detection, (*R*)- and (*S*)-D2PM from hair specimens were enantiomerically separated and detected with high sensitivity. The detection limits of (*R*)- and (*S*)-D2PM were 0.12 and 0.21 ng/mg hair, respectively (signal-to-noise ratio (S/N) = 3).

Keywords: phenethylamines, diphenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol, chiral derivatization method

---

\* School of Pharmaceutical Sciences, and Global COE Program, University of Shizuoka

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.* 2012;6:21-5.

An HPLC-fluorescence detection method for simulta-

neous 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, 1-(3-Trifluoromethylphenyl) piperazine, HPLC-fluorescence detection

---

\* Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Uchiyama N, Matsuda S, Wakana D, Kikura-Hanajiri R, Goda, Y: New cannabimimetic indazole derivatives, *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA), identified as designer drugs in illegal products.

*Forensic Toxicol.* 2013;31:93-100.

Two new cannabimimetic indazole derivatives, *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA, 1) and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA, 2), have been identified as designer drugs in illegal products. These identifications were based on liquid chromatography – mass spectrometry, gas chromatography – mass spectrometry, high-resolution mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance spectroscopy. Because there have been neither chemical nor pharmacological data about compound 1 until now, this is the first report of this compound. Compound 2 was reported as a potent cannabinoid CB1 receptor modulator when synthesized by Pfizer in 2009; but this is the first report of its detection in illegal products.

Keywords: *N*-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA), *N*-

(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA), synthetic cannabinoid

Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Identification of two new-type synthetic cannabinoids, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (APICA) and *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products.

*Forensic Toxicol.* 2012;30:114-25.

Two new-type synthetic cannabinoids, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (APICA, 1) and *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA, 2), have been identified as designer drugs in illegal products being sold in Japan. The identification was based on liquid chromatography – mass spectrometry (LC-MS), gas chromatography – mass spectrometry (GC-MS), high-resolution MS and nuclear magnetic resonance (NMR) analyses. Both mass and NMR spectrometric data revealed that 1 was 1-pentyl-*N*-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl-1*H*-indole-3-carboxamide, and 2 was 1-pentyl-*N*-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide. Though many of the synthetic cannabinoids detected in illegal products, such as JWH-018, have a 3-carbonyl indole moiety, compounds 1 and 2 are a new type of synthetic cannabinoids having an amide and an adamantyl group, and 2 also has an indazole group in place of an indole group. There has been no synthetic, chemical or biological information about 1 and 2 until now, making this the first report of these cannabimimetic compounds (1 and 2) as designer drugs. In addition, five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13) and AM-1248, are also described herein as newly distributed designer drugs in Japan.

Keywords: *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide, AM-1220

Hirasawa Y<sup>\*1</sup>, Kato Y<sup>\*1</sup>, Wong CP<sup>\*1</sup>, Uchiyama N, Goda Y, Hadi HA<sup>\*2</sup>, Morita H<sup>\*1</sup>: Huperminone A, a novel C<sub>16</sub>N-type *Lycopodium* alkaloid from *Huperzia phlegmaria*.

*Tetrahedron Lett.* 2013;54:1593-5.

A novel C<sub>16</sub>N-type *Lycopodium* alkaloid consisting of a decahydroquinoline and a cyclohexanone, huperminone A (1), was isolated from the club moss of *Huperzia phlegmaria*, and the structure and relative stereochemistry were elucidated on the basis of spectroscopic data. This unique C<sub>16</sub>N-type skeleton lacking in a nitrogen atom may be generated from C<sub>16</sub>N<sub>2</sub>-type phlegmarane skeleton.

Keywords: huperminone A, *Huperzia phlegmaria*, *Lycopodium* alkaloid

<sup>\*1</sup> Hoshi University

<sup>\*2</sup> Faculty of Sciences, University of Malaya

Hashimoto M<sup>\*1</sup>, Seshime Y<sup>\*1</sup>, Kitamoto K<sup>\*2</sup>, Uchiyama N, Goda Y, Fujii I<sup>\*1</sup>: Identification of csypyrone B2 and B3 as the minor products of *Aspergillus oryzae* type III polyketide synthase CsyB.

*Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23:650-3.

Since our first report on the identification of the fungal type III polyketide synthase (PKS) genes *csyA*~*D* in *Aspergillus oryzae* RIB40, type III PKS homologues have also been found in other fungal species. We previously reported the isolation and structural determination of csypyrone B1 as the main product of CsyB when inductively expressed in *Aspergillus oryzae*. Herein we report the isolation and identification of the two minor products of the *csyB* transformant in addition to csypyrone B1 as 4-(3-acetyl-4-hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-6-yl)butyric acid and 5-(3-acetyl-4-hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-6-yl)pentanoic acid. These compounds were named csypyrone B2 and B3, respectively, and both are homologues of main product csypyrone B1 with different side chain lengths. This result suggests that the carbon skeleton of the csypyrone B precursor is constructed by the condensation of fatty acyl-CoA and acetylmalonyl-CoA followed by pyrone formation. The alkyl side chain of the precursor may be oxidatively cleaved by enzyme(s) in the host fungus to give variations of csypyrone B with propanoic acid, butyric acid, or pentanoic acid side chains.

Keywords: *Aspergillus oryzae*, Type III polyketide synthase, csypyrone B2

<sup>\*1</sup> Iwate Medical University

<sup>\*2</sup> Department of Biotechnology, The University of Tokyo

Hirasawa Y<sup>\*1</sup>, Matsuya R<sup>\*1</sup>, Shaari K<sup>\*2</sup>, Lajis NH<sup>\*2</sup>, Uchiyama N, Goda Y, Morita H<sup>\*1</sup>: Lycobelines A – C, novel C<sub>16</sub>N<sub>2</sub>-type *Lycopodium* alkaloids from *Huperzia goebelii*.

*Tetrahedron Lett.* 2012;53:3971-3.

Novel C<sub>16</sub>N<sub>2</sub>-type *Lycopodium* alkaloids consisting of a decahydroquinoline with an aminohexyl side chain, lycobelines A – C (1 – 3), were isolated from the club moss of *Huperzia goebelii*, and their structures and relative stereochemistry were elucidated on the basis of spectroscopic data and chemical correlations.

Keywords: *Lycopodium* alkaloid, lycobelines A – C, *Huperzia goebelii*

<sup>\*1</sup> Hoshi University

<sup>\*2</sup> Institute of Bioscience, University of Malaya

Ogawa Y<sup>\*1</sup>, Uchiyama N, Konishi T<sup>\*1</sup>, Urade Y<sup>\*2</sup>: Oxypinnatanine promotes non-rapid eye movement sleep in mice.

*Sleep and Biological Rhythms* 2013;11:40-5.

The flowers and leaves of *Hemerocallis fulva* var. *sempervirens*, Akinowauregusa in Japanese, were eaten to cure insomnia in Okinawa, Japan. We found that *H. fulva* var. *sempervirens* contained oxypinnatanine, a unique derivative of glutamic acid or glutamine with a furfuryl group isolated from only a few plants. In this study, we demonstrated by electroencephalographic analyses that an oral administration of oxypinnatanine (5, 15 and 30 mg/kg) to mice at light-off time increased non-rapid eye movement (non-REM, NREM) sleep in a dose-dependent manner. During the 3-h period after the administration, oxypinnatanine (30 mg/kg) increased the total time of NREM sleep by 84%, by increasing the number of stage transitions from wakefulness to NREM sleep by 76% and the number of NREM sleep bouts twofold, and by decreasing the mean episode duration of wakefulness by 54% without changing the mean episode duration of NREM sleep, the amount of rapid eye movement sleep or rebound insomnia after the induction of NREM sleep. Therefore, oxypinnatanine is an effective sleep-promoting substance of *H. fulva* var. *sempervirens*

Keywords: *Hemerocallis fulva* var. *sempervirens*, non-rapid eye movement sleep, oxypinnatanine

<sup>\*1</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Wom-

en's College of Liberal Arts

<sup>\*2</sup> Osaka Bioscience Institute

Lee HC<sup>\*1</sup>, Inoue T, Sasaki J<sup>\*2</sup>, Nakasaki Y<sup>\*1</sup>, Hattori M<sup>\*3</sup>, Kono N<sup>\*1</sup>, Itoh T<sup>\*4</sup>, Ogiso H<sup>\*5</sup>, Taguchi R<sup>\*5</sup>, Arita M<sup>\*1</sup>, Sasaki T<sup>\*2</sup>, Arai H<sup>\*1</sup>: LPIAT1 regulates arachidonic acid content in phosphatidylinositol and is required for cortical lamination in mice.

*Mol Biol Cell* 2012;23:4689-700.

Dietary arachidonic acid (AA) has roles in neuronal development and cognitive function in infants. AA is remarkably enriched in phosphatidylinositol (PI), a constituent of biological membranes; however, physiological significance of AA-containing PI remains unknown. Here we show that lysoPI acyltransferase 1 (LPIAT1) plays a crucial role in brain development in mice. Lpiat1(-/-) mice show no LPIAT activity with AA as an acyl donor and show reduced AA contents in PI. Lpiat1(-/-) mice show atrophy of the cerebral cortex. Immunohistochemical analysis reveals disordered cortical lamination and delayed neuronal migration in the cortex of Lpiat1(-/-) mice. These results demonstrate that AA-containing PI play an important role in normal cortical lamination during brain development in mice.

Keywords: Arachidonic acid, Phosphatidylinositol

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科

<sup>\*2</sup> 秋田大学大学院医学系研究科

<sup>\*3</sup> 名古屋市立大学大学院薬学系研究科

<sup>\*4</sup> 神戸大学大学院医学研究科

<sup>\*5</sup> 東京大学大学院医学系研究科

Lee HC<sup>\*1</sup>, Kubo T<sup>\*1</sup>, Kono N<sup>\*1</sup>, Kage-Nakadai E<sup>\*2</sup>, Gengyo-Ando K<sup>\*2</sup>, Mitani S<sup>\*2</sup>, Inoue T, Arai H<sup>\*1</sup>: Depletion of mboa-7, an enzyme that incorporates polyunsaturated fatty acids into phosphatidylinositol (PI), impairs PI 3-phosphate signaling in *Caenorhabditis elegans*.

*Genes Cells* 2012;17:748-57.

Phosphatidylinositol (PI) is a constituent of biomembranes and a precursor of all phosphoinositides (PIPs). A prominent characteristic of PI is that its sn-2 position is highly enriched in polyunsaturated fatty acids (PUFAs). However, the biological significance of PUFA-containing PI remains unknown. We previously identified *C. elegans* mboa-7 as an acyltransferase that



incorporates PUFAs into PI. In this study, we performed an RNAi enhancer screen against PI kinases and phosphatases using *mboa-7* mutants that have a reduced PUFA content in PI. Among the genes tested, knockdown of *vps-34*, a catalytic subunit of class III PI 3-kinase that produces PI 3-phosphate (PI3P) from PI, caused severe growth defects in *mboa-7* mutants. We also found that, like knockdown of *vps-34*, knockdown of autophagy-related genes caused severe growth defects in *mboa-7* mutants. Finally, we showed that autophagic clearance of protein aggregates is impaired in *mboa-7* mutants. Taken together, these results suggest that the PUFA chain in PI has a role in some PI3P signaling.

Keywords: Phosphatidylinositol, PUFA

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科

\*<sup>2</sup> 東京女子医科大学医学部

Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M<sup>\*1</sup>, Nishikawa S<sup>\*2</sup>, Kawamata S<sup>\*2</sup>, Sato Y: Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPSC cells.

*PLoS One* 2012;7:e37342.

Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) possess the capabilities of self-renewal and differentiation into multiple cell types, and they are free of the ethical problems associated with human embryonic stem cells (hESCs). These characteristics make hiPSCs a promising choice for future regenerative medicine research. There are significant obstacles, however, preventing the clinical use of hiPSCs. One of the most obvious safety issues is the presence of residual undifferentiated cells that have tumorigenic potential. To locate residual undifferentiated cells, in vivo teratoma formation assays have been performed with immunodeficient animals, which is both costly and time-consuming. Here, we examined three in vitro assay methods to detect undifferentiated cells (designated an in vitro tumorigenicity assay): soft agar colony formation assay, flow cytometry assay and quantitative real-time polymerase chain reaction assay (qRT-PCR). Although the soft agar colony formation assay was unable to detect hiPSCs even in the presence of a ROCK inhibitor that permits survival of dissociated hiPSCs/hESCs, the flow

cytometry assay using anti-TRA-1-60 antibody detected 0.1% undifferentiated hiPSCs that were spiked in primary retinal pigment epithelial (RPE) cells. Moreover, qRT-PCR with a specific probe and primers was found to detect a trace amount of *Lin28* mRNA, which is equivalent to that present in a mixture of a single hiPSC and  $5.0 \times 10^4$  RPE cells. Our findings provide highly sensitive and quantitative in vitro assays essential for facilitating safety profiling of hiPSC-derived products for future regenerative medicine research.

Keywords: iPSC cell, Lin 28, Regenerative medicine

\*<sup>1</sup> RIKEN Center for Developmental Biology

\*<sup>2</sup> Foundation for Biomedical Research and innovation

Nakaya M<sup>\*1</sup>, Chikura S<sup>\*1</sup>, Watari K<sup>\*1</sup>, Mizuno N<sup>\*1</sup>, Mochinaga K<sup>\*1</sup>, Mangmool S<sup>\*1</sup>, Koyanagi S<sup>\*1</sup>, Ohdo S<sup>\*1</sup>, Sato Y, Ide T<sup>\*2</sup>, Nishida M<sup>\*1</sup>, Kurose H<sup>\*1</sup>: Induction of cardiac fibrosis by  $\beta$ -blocker in G protein-independent and GRK5/ $\beta$ -arrestin2-dependent signaling pathways.

*J Biol Chem.* 2012;287:35669-77.

G-protein coupled receptors (GPCRs) have long been known as receptors that activate G protein-dependent cellular signaling pathways. In addition to the G protein-dependent pathways, recent reports have revealed that several ligands called "biased ligands" elicit G protein-independent and  $\beta$ -arrestin-dependent signaling through GPCRs (biased agonism). Several  $\beta$ -blockers are known as biased ligands. All  $\beta$ -blockers inhibit the binding of agonists to the  $\beta$ -adrenergic receptors. In addition to  $\beta$ -blocking action, some  $\beta$ -blockers are reported to induce cellular responses through G protein-independent and  $\beta$ -arrestin-dependent signaling pathways. However, the physiological significance induced by the  $\beta$ -arrestin-dependent pathway remains much to be clarified in vivo. Here, we demonstrate that metoprolol, a  $\beta_1$ -adrenergic receptor-selective blocker, could induce cardiac fibrosis through a G protein-independent and  $\beta$ -arrestin2-dependent pathway. Metoprolol, a  $\beta$ -blocker, increased the expression of fibrotic genes responsible for cardiac fibrosis in cardiomyocytes. Furthermore, metoprolol induced the interaction between  $\beta_1$ -adrenergic receptor and  $\beta$ -arrestin2, but not  $\beta$ -arrestin1. The interaction between  $\beta_1$ -adrenergic receptor and  $\beta$ -arrestin2 by metoprolol was impaired in the G protein-coupled receptor kinase 5 (GRK5)

-knockdown cells. Metoprolol-induced cardiac fibrosis led to cardiac dysfunction. However, the metoprolol-induced fibrosis and cardiac dysfunction were not evoked in  $\beta$ -arrestin2- or GRK5-knock-out mice. Thus, metoprolol is a biased ligand that selectively activates a G protein-independent and GRK5/ $\beta$ -arrestin2-dependent pathway, and induces cardiac fibrosis. This study demonstrates the physiological importance of biased agonism, and suggests that G protein-independent and  $\beta$ -arrestin-dependent signaling is a reason for the diversity of the effectiveness of  $\beta$ -blockers.

Keywords:  $\beta$ -blocker, cardiac fibrosis, biased agonism

<sup>\*1</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

<sup>\*2</sup> Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Nakaya M<sup>\*1</sup>, Tajima M<sup>\*1</sup>, Kosako H<sup>\*2</sup>, Nakaya T<sup>\*3</sup>, Hashimoto A<sup>\*1</sup>, Watari K<sup>\*1</sup>, Nishihara H<sup>\*1</sup>, Ohba M<sup>\*1</sup>, Komiya S<sup>\*1</sup>, Tani N<sup>\*2</sup>, Nishida M<sup>\*1</sup>, Taniguchi H<sup>\*2</sup>, Sato Y, Matsumoto M<sup>\*2</sup>, Tsuda M<sup>\*1</sup>, Kuroda M<sup>\*3</sup>, Inoue K<sup>\*1</sup>, Kurose H<sup>\*1</sup>: GKR6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance.

*Nat Commun.* 2013;4:1532.

Efficient engulfment of apoptotic cells is critical for maintaining tissue homeostasis. When phagocytes recognize 'eat me' signals presented on the surface of apoptotic cells, this subsequently induces cytoskeletal rearrangement of phagocytes for the engulfment through Rac1 activation. However, the intracellular signalling cascades that result in Rac1 activation remain largely unknown. Here we show that G-protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6) is involved in apoptotic cell clearance. GRK6 cooperates with GIT1 to activate Rac1, which promotes apoptotic engulfment independently from the two known DOCK180/ELMO/Rac1 and GULP1/Rac1 engulfment pathways. As a consequence, GRK6-deficient mice develop an autoimmune disease. GRK6-deficient mice also have increased iron stores in splenic red pulp in which F4/80+ macrophages are responsible for senescent red blood cell clearance. Our results reveal previously unrecognized roles for GRK6 in regulating apoptotic engulfment and its fundamental importance in immune and iron homeostasis.

Keywords: GRK6, apoptotic cell clearance, autoimmune disease

<sup>\*1</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

<sup>\*2</sup> Institute for Enzyme Research, University of Tokushima

<sup>\*3</sup> Tokyo Medical University

Wu Y<sup>\*</sup>, Qi X<sup>\*</sup>, Gong L<sup>\*</sup>, Xing G<sup>\*</sup>, Chen M<sup>\*</sup>, Miao L<sup>\*</sup>, Yao J<sup>\*</sup>, Suzuki T, Furihata C, Luan Y<sup>\*</sup>, Ren J<sup>\*</sup>: Identification of BC005512 as a DNA damage responsive murine endogenous retrovirus of GLN family involved in cell growth regulation.

*PLoS One* 2012;7:e35010.

By using oligonucleotide microarray, we identified an unknown gene BC00551, whose expression in mouse liver was specifically induced by seven well-known genotoxins (GTXs), but not by non-genotoxins. Bioinformatics revealed that BC00551 was a member of the GLN family of murine endogenous retrovirus (ERV). BC00551 expression was specifically induced by another seven GTXs, covering diverse genotoxicity mechanisms. While in p53 deficient L5178Y cells, GTXs could not induce BC00551 expression. RNA interference revealed that down-regulation of BC00551 expression induced G1/S phase arrest, inhibited cell proliferation and thus suppressed cell growth in NIH/3T3 cells. Together, our results provide the first evidence that BC005512, was responsive to DNA damage and involved in cell growth regulation.

Keywords: Genotoxicity, GLN family of murine endogenous retrovirus (ERV), Cell growth regulation

<sup>\*</sup> Shanghai Institute of Materia Medica

Watanabe T<sup>\*</sup>, Suzuki T, Natsume M<sup>\*</sup>, Nakajima M<sup>\*</sup>, Narumi K<sup>\*</sup>, Hamada S<sup>\*</sup>, Sakuma T<sup>\*</sup>, Koeda A<sup>\*</sup>, Oshida K<sup>\*</sup>, Miyamoto Y<sup>\*</sup>, Maeda A<sup>\*</sup>, Hirayama M<sup>\*</sup>, Sanada H<sup>\*</sup>, Honda H<sup>\*</sup>, Ohyama W<sup>\*</sup>, Okada E<sup>\*</sup>, Fujishi Y<sup>\*</sup>, Sutou S<sup>\*</sup>, Tadakuma A<sup>\*</sup>, Ishikawa Y<sup>\*</sup>, Kido M<sup>\*</sup>, Minamiguchi R<sup>\*</sup>, Hanahara I<sup>\*</sup>, Furihata C<sup>\*</sup>: Discrimination of genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens by statistical analysis based on gene expression profiling in the mouse liver as determined by quantitative real-time PCR.

*Mutat Res.* 2012;747:164-75.

qPCR was conducted on liver samples from B6C3F1 mice, at 4 and 48h following a single intraperitoneal administration of 12 different chemicals: 8 genotoxic hepatocarcinogens and 4 non-genotoxic hepatocarcinogens. We quantified 35 genes selected from our previous DNA microarray studies. The current findings demonstrate a successful discrimination between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens, using qPCR and PCA, on 12 genes associated with a Trp53-mediated signaling pathway for DNA damage response at 4 and 48 h after a single administration of chemicals.

Keywords: Genotoxic hepatocarcinogens, Gene expression, qPCR

\* JEMS/MMSトキシコゲノミクス共同研究グループ

Suenaga K<sup>\*1</sup>, Takasawa H<sup>\*2</sup>, Watanabe T<sup>\*1</sup>, Wako Y<sup>\*2</sup>, Suzuki T, Hamada S<sup>\*2</sup>, Furihata C<sup>\*1</sup>: Differential gene expression profiling between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in young rat liver determined by quantitative real-time PCR and principal component analysis.

*Mutat Res.* 2013;751:73-83.

We applied the candidate marker genes for discrimination of genotoxic/non-genotoxic carcinogens in mice to rat hepatocarcinogens in the rat liver. qPCR analysis of 33 genes was conducted on liver samples from F344 rats at 4 and 48 h after a single oral administration of 2 genotoxic hepatocarcinogens, a non-genotoxic hepatocarcinogen, and a non-genotoxic non-hepatocarcinogen. Thirty-two genes exhibited significant changes in their gene expression ratios. The changes appeared to be greater at 4h than at 48 h. Finally, statistical analysis via PCA successfully differentiated the genotoxic hepatocarcinogens from the non-genotoxic hepatocarcinogen and the non-genotoxic non-hepatocarcinogen at 4h based on 16 genes and at 48 h based on 10 genes.

Keywords: Genotoxic hepatocarcinogens, Gene expression, qPCR

<sup>\*1</sup> 青山学院大学理工学部

<sup>\*2</sup> 三菱化学メディエンス (株)

追田秀行, 松岡厚子: デラミネーション破壊の再現と内部クラック観察.

*臨床バイオメカニクス* 2012;33:303-9.

人工関節に使用される超高分子量ポリエチレン製コンポーネントのデラミネーション破壊は人工関節の不具合の主要因である. そこで我々は, 臨床で発生するデラミネーションを再現可能な新規試験法を開発してきた. 本研究では, 三次元レーザー顕微鏡を用いて, 試料内部に発生した内部クラックの観察法を開発した. その結果, デラミネーションの発生に先立って内部クラックが発生することが示唆された. 今後, デラミネーション発生の機構の解明につながる可能性が期待された.

Keywords: artificial joint, delamination, UHMWPE

追田秀行, 京本政之\*, 井上祐貴\*, 石原一彦\*, 松岡厚子: 人工関節摺動面材料の形状変化による摩耗量評価の可能性の検討.

*臨床バイオメカニクス* 2012;33:311-5.

人工関節の摺動面における摩耗は人工関節の不具合の主要因であるため, 新材料の開発においては摩耗試験による摩耗特性評価が必須である. しかし, 重量変化から摩耗量を評価する現在の摩耗量評価法では, 含水量の影響で新規材料の低摩耗を適切に評価できていない可能性が高い. 現在使用されている超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)と, 新規材料として期待されているポリエーテルエーテルケトン(PEEK)について, 含水量の変化と形状変化を評価したところ, UHMWPEに比べPEEKでは含水量が30倍でかつ計量中の安定性にも欠けるのに対し, 荷重下でも形状の変化がほとんどないことから, PEEKのような材料では重量変化から摩耗量を評価するより形状変化から摩耗量を評価する方が適切であると考えられた.

Keywords: artificial joint, wear, PEEK

\* 東京大学大学院工学研究科

追田秀行, 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.

*日本人工関節学会誌* 2012;42:723-4.

人工関節摺動面に使用される超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)のデラミネーション破壊は, 摩耗と並び人工関節の主な不具合要因の一つである. しかし, その評価法は確立していないため, 新規評価法を開発し, 様々な材料について評価を行った. その結果, UHMWPEに酸化劣化が生じるとデラミネーション特性は大幅に低下することがわかった. また, 滅菌を目的とした低線量のガンマ線照射や, 高度架橋UHMWPEでは, Virginよりデラミネーション特性が向上していることが示唆された. 本評価法を新材料に適用し評価することで, 今後の

不具合低減への貢献が期待できる。

Keywords: artificial joint, delamination, UHMWPE

小関弘展<sup>\*1</sup>, 志田崇之<sup>\*2</sup>, 依田周<sup>\*2</sup>, 堀内英彦<sup>\*2</sup>, 迫田秀行, 尾崎誠<sup>\*2</sup>: 生体人工材料表面におけるバイオフィルム形成。

関節外科 2013;32:101-5.

埋植用生体材料は、その表面に細菌が付着・増殖することにより、難治性の感染症の温床となる危険性がある。材料により細菌付着性に違いがあるという報告があることから、本研究では整形外科領域で使用されるコバルトクロム合金、チタン合金、純チタンの各試料を、インプラント関連感染症の代表的病原菌である表皮ブドウ球菌の菌液に3分間浸漬した。試料をリンスした後、2～6時間培養し、各時点でのバイオフィルム占拠率を評価することで、細菌の付着性について検討した。その結果、バイオフィルム占拠率はいずれの試料においても継続的に増加したが、コバルトクロム合金のそれは他の試料のそれに比べ有意に低かった。表面の粗さが細菌の付着・増殖の足場となることが報告されており、コバルトクロム合金の表面粗さが他の試料より小さかったことが、コバルトクロム合金において細胞の付着性が低かった原因であると考えられた。

Keywords: biofilm, biomaterial, implant-related infection

<sup>\*1</sup> 仁和会病院

<sup>\*2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Nomaguchi M<sup>\*1</sup>, Yokoyama M<sup>\*2</sup>, Kono K, Nakayama E E<sup>\*3</sup>, Shioda T<sup>\*3</sup>, Saito A<sup>\*4</sup>, Akari H<sup>\*4</sup>, Yasutomi Y<sup>\*5</sup>, Matano T<sup>\*6</sup>, Sato H<sup>\*2</sup>, Adachi A<sup>\*1</sup>: Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells  
*Microbes and Infection* 2013;15:56-65.

HIV-1 is strictly adapted to humans, and cause disease-inducing persistent infection only in humans. We have generated a series of macaque-tropic HIV-1 (HIV-1mt) to establish non-human primate models for basic and clinical studies. HIV-1mt clones available to date grow poorly in macaque cells relative to SIVmac239. In this study, viral adaptive mutation in macaque cells, G114E in capsid (CA) helix 6 of HIV-1mt, that enhances viral replication was identified. Computer-assisted structural analysis predicted that another Q110D mutation in CA helix 6 would also increase viral growth potential. A new proviral construct MN4Rh-3 carrying

CA-Q110D exhibited exquisitely enhanced growth property specifically in macaque cells. Susceptibility of MN4Rh-3 to macaque TRIM5 $\alpha$ /TRIMCyp proteins was examined by their expression systems. HIV-1mt clones so far constructed already completely evaded TRIMCyp restriction, and further enhancement of TRIMCyp resistance by Q110D was not observed. In addition, Q110D did not contribute to evasion from TRIM5 $\alpha$  restriction. However, the single-cycle infectivity of MN4Rh-3 in macaque cells was enhanced relative to the other HIV-1mt clones. Our results here indicate that CA-Q110D accelerates viral growth in macaque cells irrelevant to TRIM5 proteins restriction.

Keywords: HIV-1, Macaque cells, Virus growth

<sup>\*1</sup> Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima

<sup>\*2</sup> Pathogen Genomic Center, National Institute of Infectious Diseases

<sup>\*3</sup> Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

<sup>\*4</sup> Primate Research Institute, Kyoto University

<sup>\*5</sup> Tsukuba Primate Research Center, National Institute of Biomedical Innovation

<sup>\*6</sup> AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

田原麻衣子, 小林憲弘, 久保田領志, 塚本多矩<sup>\*1</sup>, 杉本直樹, 西村哲治<sup>\*2</sup>: 陰イオン存在下における水道水中のハロ酢酸類のLC/MSおよびLC/MS/MS分析の定量精度の検証。

水道協会雑誌 2012;81(4):20-7.

Haloacetic acids (HAAs) are disinfection byproducts (DBPs) of the chlorination of tap water, and derivatization GC/MS analysis of monochloroacetic acid (MCAA), dichloroacetic acid (DCAA) and trichloroacetic acid (TCAA) are officially set on Water Quality Standard in Japan. As the present official standard method not only consumes time but also obliges any analyst to require the careful cautions for the precision enhancement, we had established direct injection LC/MS analysis that can be one of alternative methods to determine HAAs in tap water sample without pre-treatments by carcinogenic solvent extraction, concentration process and derivatization. However, there is still concern that the precision of quantitative values is not reproductive because the anionic species in real

tap water sample might lead to the ion suppression of HAAs. In this report, to set this LC/MS and LC/MS/MS analysis as the official standard method on Water Quality Standard in Japan in future, we evaluated the precision of LC/MS and LC/MS/MS analysis, the adaptability of various analysis columns, and the ion suppression of haloacetic acids by anionic species (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>). Our study resulted that the direct injection LC/MS and/or LC/MS/MS could analyze haloacetic acids in tap water with sufficient precision.

Keywords: ハロ酢酸類, LC/MS, 水道水

\*<sup>1</sup> (株) 島津製作所

\*<sup>2</sup> 帝京平成大学薬学部

Kanno A\*, Kawakami T, Takahashi Y\*, Onodera S\*: Enhancement of anti-cholinesterase activity of aqueous samples by hypochlorite oxidation for monitoring traces of organophosphorus pesticides in water. *J Toxicol Sci.* 2012;37:389-400.

A reproducible method for monitoring traces of cholinesterase (ChE) inhibitors in aqueous samples is described: the method is based on chemical oxidation and a ChE inhibition assay. Chlorine was tested as an oxidizing reagent for conversion of various thiophosphorus pesticides (P=S compounds) into their P=O analogs, which have higher ChE-inhibiting activity. After treating buffered pesticide solutions (pH 6.0) with chlorine (final concentration less than 10 mg/l) of at 25°C for 15 min, the ChE-inhibiting activities and detection limits for each pesticide were determined. Greater ChE-inhibiting activities, leading to lower detection limits (ppb levels), were observed for the chlorine-treated solutions fortified azinphos methyl, diazinon, isoxathion and ronnel etc. No changes in the ChE-inhibiting activities were observed for carbamate pesticide solutions tested before and after chlorination, but an additive effect showed against ChE when these compounds were mixed with paraoxon in water. This combination of oxidative derivatization and ChE inhibition assay was applied successfully to the detection and determination of ChE inhibitors in natural and drinking water samples.

Keywords: cholinesterase-inhibition assay, hypochlorite oxidation, pesticide

\* Tokyo University of Science

田原麻衣子, 中島晋也\*<sup>1,2</sup>, 杉本直樹, 有蘭幸司\*<sup>1</sup>, 西村哲治\*<sup>3</sup>: 水道水質試験の標準液調製における不確かさと定量精度に影響を及ぼす要因. *水道協会雑誌* 2012;81(5):10-6.

The obtained data on quantitative analysis of target compounds for water quality examination have unevenness. It is thought that uncertainty is caused by the operations of a chain to instrumental analysis from making standard solutions. However, the concrete evaluation method of uncertainty in each process for instrumental analysis is not shown definitely. Therefore, the uncertainty caused in making standard solutions for the quantitative analysis was verified by the model experiment that assumed the water quality examination of pesticide butamifos in this study. As the result of extraction of factors, we thought that the uncertainty caused by all of the electronic scale, the apparatus, the experimenter and the measuring instrument in a chain of making standard solutions. We calculated the combined standard uncertainty which accompanied the result of a measurement of butamifos 0.05 mg/L was 1.63%. Furthermore, the purities of butamifos standards (three companies, three products) that were measured by qNMR were 90.3, 94.7 and 94.8%. The gap with true value and the uncertainty between manufacturers that influenced on the accuracy of intra-laboratory became clear. In this study, we proved that error of intra-laboratory was influenced on the purity of standard and the accuracy of quantitative analysis is not secured under the present conditions. The analysis engineers have always to be recognizing current state in order to secure the reliability of quantitative accuracy.

Keywords: 不確かさ, 信頼性, 精度管理

\*<sup>1</sup> 熊本県立大学大学院

\*<sup>2</sup> 西川計測 (株)

\*<sup>3</sup> 帝京平成大学薬学部

小林憲弘, 杉本直樹, 久保田領志, 野本雅彦\*, 五十嵐良明: 利根川水系の浄水場におけるホルムアルデヒド水質汚染の原因物質の特定. *水道協会雑誌* 2012;81:63-8.

利根川水系の浄水場においてホルムアルデヒドが高濃度で検出され、浄水場の取水停止によって広範囲で断水

が発生した。本水質汚染は、河川に流入した何らかの有機物質が浄水処理過程で反応してホルムアルデヒドが生成したものと考えられた。そこで、汚染発生時の水道原水をLC/MS/MSおよびLC/IT-TOF-MSにより分析し、水質汚染の原因物質を探索した。その結果、全ての検体からヘキサメチレンテトラミンが検出され、試料中ホルムアルデヒド生成能との間に高い相関関係が認められた。さらに、試料中ヘキサメチレンテトラミン濃度から理論上生成するホルムアルデヒド濃度を算出したところ、同試料のホルムアルデヒド生成能とほぼ一致した。以上のことから、今回の水質汚染の主な原因物質は、ヘキサメチレンテトラミンであると結論した。

Keywords: ヘキサメチレンテトラミン, ホルムアルデヒド, 水質汚染事故

\* 北千葉広域水道企業団

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ーからの有害8元素の溶出。

薬学雑誌 2012;132:959-68.

The International Standard ISO 8124-3:2010 "Safety of toys – Part 3: Migration of certain elements" controls the levels of migrated eight harmful elements (antimony, arsenic, barium, cadmium, chromium, lead, mercury and selenium) from infants toys. Moreover, the Japanese Food Sanitation Law controls the levels of migrated lead from metal accessory toys. However, the levels of migrated harmful elements from metal accessories that are not infants toys are not controlled, since they are not covered by the ISO Standard or the Food Sanitation Law. Therefore, we investigated the level of eight harmful elements migrated from metal accessories that infants may swallow by mistake. The extraction test of ISO 8124-3: 2010 was executed in 117 products (total 184 specimens), and the concentration of these eight elements was measured by inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS). As a result, 28 and one products released lead and cadmium beyond the maximum acceptable levels of the ISO standard, respectively. Metal accessories that infants may swallow by mistake should ideally not release harmful elements such as lead and cadmium.

Keywords: lead, metal accessory, ISO-8124-3:2010

\* 帝京平成大学薬学部

Ohkawara S\*, Tanaka-Kagawa T, Furukawa Y, Jinno H: Methylglyoxal activates the human transient receptor potential ankyrin 1 channel.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:831-5.

Methylglyoxal (MG) is an endogenous carbonyl compound that is produced in large quantity under hyperglycemic conditions, which are believed to contribute to the development of diabetic neuropathy. However, the mechanism by which this occurs and the molecular targets of MG are unclear. In the present study, we investigated the effect of MG on transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) activation in human TRPA1-expressing HEK293 cells. MG activated TRPA1-expressing HEK293 cells, but failed to activate human capsaicin-sensitive transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)-expressing HEK293 cells or mock-transfected HEK293 cells. MG also induced calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) influx in a concentration-dependent manner, and the concentration-response curve indicates that the effect of MG has an  $\text{EC}_{50}$  of  $343.1 \pm 17.3 \mu\text{M}$ . Interestingly, the time course in the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) in human TRPA1-expressing HEK293 showed considerable differences in response to MG and cinnamaldehyde. Furthermore, we examined four endogenous carbonyl compounds, including MG, glyceraldehyde, glycolaldehyde, and glyoxal; only MG notably activated TRPA1-expressing HEK293 cells. These results may provide insight into the TRPA1-mediated effects of MG on diabetic neuropathy.

Keywords: transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1), methylglyoxal, diabetic neuropathy

\* School of Pharmaceutical Sciences, Kyusyu University of Health and Welfare

Kimura E\*, Kawano Y\*, Todo H\*, Ikarashi Y, Sugibayashi K\*: Measurement of skin permeation/penetration of nanoparticles for their safety evaluation.

*Biol Pharm Bull.* 2012;35:1476-86.

The aim of the present study was to quantitatively evaluate the skin permeation/penetration of nanomaterials and to consider their penetration pathway through skin. Firstly, penetration/permeation of a model fluorescent nanoparticle, Fluoresbrite®, was determined through intact rat skin and several damaged skins. Fluoresbrite® permeated through only needle-punctured skin. The permeation profiles of soluble

high molecular compounds, fluorescein isothiocyanate-dextran (FITC-dextran, FDs), with different molecular weights were also measured for comparison. The effects of molecular sizes and different skin pretreatments on the skin barrier were determined on the skin penetration/permeation of Fluoresbrite® and FDs. Fluoresbrite® was not permeated the intact skin, but FDs were permeated the skin. The skin distribution of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles was also observed after topical application of commercial cosmetics. Nanoparticles in sunscreen cosmetics were easily distributed into the groove and hair follicles after their topical application, but seldom migrated from the groove or follicles to viable epidermis and dermis. The obtained results suggested that nanoparticles did not permeate intact skin, but permeated pore-created skin. No or little permeation was observed for these nanomaterials through the stratum corneum.

Keywords: nanoparticles, titanium dioxide, skin permeation

\* Josai University

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\*: 水道水質管理目標設定項目の候補とされている農薬のGC/MS一斉分析法の開発.

環境科学会誌 2012;25:378-90.

水道水質管理目標設定項目の候補とされている農薬135物質のうち60物質のGC/MS一斉分析法を検討した.

農薬混合標準液を用いた分析結果では, いずれの農薬についても, 検量線の直線性および繰り返し分析の再現性は概ね良好であった. また, 一日許容摂取量 (ADI) に基づいて目標値を推定可能な59物質全ての定量下限値は各目標値よりも低い濃度となり, そのうち56物質については目標値の1/100よりも低い濃度まで定量可能であった. さらに, 精製水および水道水を用いて添加回収試験を行ったところ,  $\text{Log}P_{ow}$ あるいは水溶解度によって, 固相抽出カラムによって濃縮できるかどうかを判断することが概ね可能であり, 43物質については, 回収率の平均値が70~120%の範囲の良好な結果を得ることができた. なお, 本研究において開発したGC/MS一斉分析法は, 最終的には水道水質検査法の新しい標準検査法に発展させることを目的としているが, そのためには, 複数機関による分析法バリデーションを行い, 本法の分析精度を検証する必要がある. 今後は, 本法の妥当性評価を早急に実施したい.

Keywords: 水道水, 農薬, GC/MS

\* 帝京平成大学薬学部

田原麻衣子, 末松孝子<sup>\*1</sup>, 早川昌子<sup>\*2</sup>, 合田幸広, 小西良子, 杉本直樹: 定量NMRによるトリコテセン系マイコトキシン類市販試薬の純度決定.

*Mycotoxins* 2012;62:111-9.

定量NMR (qNMR) は測定対象化合物とは異なる基準物質との水素の原子数比から, あらゆる化合物の絶対量が算出可能である. 計量学的に信頼性の高い純度が値付けられた1,4-BTMSB-*d*<sub>4</sub>を基準物質とし, トリコテセン系マイコトキシン類の市販試薬5種7製品の純度を求めた結果, 82.9-98.7%となり, 製品表示値より10%前後下回るものが認められた. 本研究より, マイコトキシン等の天然毒の定量用標品とされる希少な市販試薬の純度測定にqNMRが有効な手段となり得ることが示唆された. また, qNMRによる純度を試薬に標記することにより, 定量値の国際整合性の確保が間接的に可能となると考えられる.

Keywords: トリコテセン, qNMR, 純度

<sup>\*1</sup> 日本電子 (株)

<sup>\*2</sup> 和光純薬工業 (株)

Wang L<sup>\*1</sup>, Ohishi T<sup>\*1</sup>, Shiraki A<sup>\*1</sup>, Morita R<sup>\*1,2</sup>, Akane H<sup>\*1,2</sup>, Ikarashi Y, Mitsumori K<sup>\*1</sup>, Shibutani M<sup>\*1</sup>: Developmental exposure to manganese chloride induces sustained aberration of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of mice.

*Toxicol Sci.* 2012;127:508-21.

The effect of exogenously administered manganese (Mn) on developmental neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus was examined in male mice after maternal exposure to MnCl<sub>2</sub> (0, 32, 160, or 800 ppm as Mn in diet) from gestational day 10 to day 21 after delivery on weaning. Immunohistochemistry was performed to monitor neurogenesis and interneuron subpopulations on postnatal days (PNDs) 21 and 77 (adult stage). Reelin-synthesizing  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)ergic interneurons increased in the hilus with  $\geq 160$  ppm on weaning to sustain to PND 77 at 800 ppm. Apoptosis in the neuroblast-producing subgranular zone increased with 800 ppm and TUC4-expressing immature granule cells decreased with 800 ppm on weaning, whereas at the adult stage, immature granule cells increased. On PND 21, transcript levels increased with Reln and its receptor gene Lrp8 and

decreased with Dpysl3 coding TUC4 in the dentate gyrus, confirming immunohistochemical results. Double immunohistochemistry revealed a sustained increase of reelin-expressing and NeuN-lacking or weakly positive immature interneurons and NeuN-expressing mature neurons in the hilus through to the adult stage as examined at 800 ppm. Brain Mn concentrations increased at both PNDs 21 and 77 in all MnCl<sub>2</sub>-exposed groups. These results suggest that Mn targets immature granule cells causing apoptosis and neuronal mis-migration. Sustained increases in immature reelin-synthesizing GABAergic interneurons may represent continued aberration in neurogenesis and following migration to cause an excessive response for overproduction of immature granule cells through to the adult stage. Sustained high concentration of Mn in the brain may be responsible for these changes.

Keywords: manganese chloride, hippocampal dentate gyrus,  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) ergic interneurons

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Gifu University

Hirose R\*, Miura T\*, Sha R\*, Shinkai Y\*, Tanaka-Kagawa T, Kumagai Y\*: A method for detecting covalent modification of sensor proteins associated with 1,4-naphthoquinone-induced activation of electrophilic signal transduction pathways.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:891-8.

While metabolic activation of naphthalene, yielding 1,2-naphthoquinone (1,2-NQ) and 1,4-NQ that can covalently bind to cellular proteins, has been recognized to be associated with its toxicity, the current consensus is that such electrophile-mediated covalent modification of sensor proteins with thiolate ions is also involved in activation of cellular signal transduction pathways for cellular protection against reactive materials. In the present study, we developed an immunochemical assay to detect cellular proteins adducted by 1,4-NQ. Dot blot analysis indicated that the antibody prepared against 1,4-NQ recognized the naphthalene moiety with the para-dicarbonyl group, rather than with the ortho-dicarbonyl group. Furthermore, little cross-reactivity of para-quinones with either a different number of aromatic rings ( $n = 1$ ) or substituent groups was observed. With this specific antibody against 1,4-NQ,

we identified nine target proteins of 1,4-NQ following exposure of human epithelial carcinoma cell line A431 to 1,4-NQ. Among them, heat shock protein 90 (HSP90) and HSP70 are of interest because covalent modification of these chaperones causes activation of heat shock factor-1, which plays a role in the cellular response against electrophiles such as 1,4-NQ. Thus, our method, which does not use radiolabeled compounds, would be applicable for exploring activation of electrophilic signal transduction pathways coupled to covalent modification of sensor proteins during exposure to naphthalene as well as 1,4-NQ.

Keywords: naphthalene, covalent modification, electrophilic signal transduction

\* Faculty of Medicine, University of Tsukuba

河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信<sup>\*1</sup>, 吉田仁<sup>\*1</sup>, 大嶋智子<sup>\*2</sup>, 大野浩之<sup>\*3</sup>, 上村仁<sup>\*4</sup>, 塩田寛子<sup>\*5</sup>, 菊地洋子<sup>\*5</sup>, 松岡厚子, 西村哲治<sup>\*6</sup>: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (有害物質含有家庭用品規制法) におけるトリフェニル錫 (TPT) 及びトリブチル錫 (TBT) の試験法改定に係わる検討.

*薬学雑誌* 2012;132:1197-208.

The use of triphenyltin (TPT) and tributyltin (TBT) in some household products is banned by "Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances" in Japan. To revise the official analytical method, the method for detecting these organotin compounds was examined in six laboratories using a textile product, water-based adhesive, oil-based paint, which contained known amounts of TPT and TBT (0.1, 1.0, 10  $\mu\text{g/g}$ ). TPT and TBT were measured by GC-MS after ethyl-derivation with sodium tetraethylborate. The TBT recoveries in the samples were 70-120%. The TPT recoveries in the water-based adhesive samples were 80-110%, while its concentrations in the textile product and oil-based paint samples decreased because of dephenylation during storage. However, the precision of the method examined was satisfactory because most coefficients of variation for TPT and TBT in the samples were less than 10%. Furthermore, the revised method was able to detect concentrations lower than the officially regulated value. However, the sample matrix and the condition of analytical instrument might affect the estimated TPT and TBT concentrations. Therefore, the revised method may not



be suitable for quantitative tests; rather, it can be employed to judge the acceptable levels of these organotin compounds by comparing the values of control sample containing regulated amounts of TPT and TBT with those for an unknown sample, with deuterated TPT and TBT as surrogate substances. It is desirable that TPT in textile and oil-based paint samples are analyzed immediately after the samples obtained because of the decomposition of TPT.

Keywords: organotin compounds, household products, GC-MS

\*<sup>1</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

\*<sup>2</sup> 大阪市立環境科学研究所

\*<sup>3</sup> 名古屋市衛生研究所

\*<sup>4</sup> 神奈川県衛生研究所

\*<sup>5</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>6</sup> 帝京平成大学薬学部

Ohishi T<sup>\*1,2</sup>, Wang L<sup>\*1</sup>, Akane H<sup>\*1</sup>, Shiraki A<sup>\*1</sup>, Goto K<sup>\*2</sup>, Ikarashi Y, Suzuki K<sup>\*1</sup>, Mitsumori K<sup>\*1</sup>, Shibutani M<sup>\*1</sup>: Reversible aberration of neurogenesis affecting late-stage differentiation in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring after maternal exposure to manganese chloride.

*Reprod Toxicol.* 2012;34:408-19.

To examine the effects of developmental manganese (Mn)-exposure on hippocampal neurogenesis, pregnant rats were treated with MnCl<sub>2</sub> 4H<sub>2</sub>O in the diet at 32, 160 or 800 ppm from gestation day 10 to day 21 after delivery. Serum concentrations of thyroid-related hormones were examined in offspring exposed to MnCl<sub>2</sub> 4H<sub>2</sub>O at 800 or 1600 ppm. Immunohistochemical analysis revealed increased doublecortin-positive cells in the subgranular zone of the dentate gyrus on postnatal day (PND) 21 following exposure to MnCl<sub>2</sub> 4H<sub>2</sub>O at 800 ppm, indicating an increase of type-3 progenitor or immature granule cells. Reelin-positive cells, suggestive of  $\gamma$ -aminobutyric acid-ergic interneurons in the dentate hilus, also increased at 800 ppm on PND 21. Brain Mn concentrations increased in offspring on PND 21 at 160 and 800 ppm, whereas brain concentrations in the dams were unchanged. Serum concentrations of triiodothyronine and thyroxine decreased at 800 and 1600 ppm, whereas thyroid-stimulating hormone increased only after exposure at 800 ppm. All changes disappeared on PND 77. Thus, maternal expo-

sure to MnCl<sub>2</sub> 4H<sub>2</sub>O at 800 ppm mildly and reversibly affects neurogenesis targeting late-stage differentiation in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring. Direct effects of accumulated Mn in the developing brain might be implicated in the mechanism of the development of aberrations in neurogenesis; however, indirect effects through thyroid hormone fluctuations might be rather minor.

Keywords: manganese, developmental neurotoxicity, hippocampal dentate gyrus

\*<sup>1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>2</sup> Bozo Research Center Inc.

Hanioka N<sup>\*</sup>, Takahara Y<sup>\*</sup>, Takahara Y<sup>\*</sup>, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S<sup>\*</sup>: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012;89:1112-7.

Diester phthalates are industrial chemicals used primarily as plasticizers to impart flexibility to polyvinylchloride plastics. In this study, we examined the hydrolysis of di-n-butyl phthalate (DBP), butylbenzyl phthalate (BBzP) and di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human liver microsomes. These diester phthalates were hydrolyzed to monoester phthalates (mono-n-butyl phthalate (MBP) from DBP, mono-n-butyl phthalate (MBP) and monobenzyl phthalate (MBzP) from BBzP, and mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)) by human liver microsomes. DBP, BBzP and DEHP hydrolysis showed sigmoidal kinetics in V- [S] plots, and the Hill coefficient (n) ranged 1.37-1.96. The S(50), V(max) and CL(max) values for DBP hydrolysis to MBP were 99.7  $\mu$ M, 17.2 nmol min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein and 85.6  $\mu$ L min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein, respectively. In BBzP hydrolysis, the values of S(50) (71.7  $\mu$ M), V(max) (13.0 nmol min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein) and CL(max) (91.3  $\mu$ L min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein) for MBzP formation were comparable to those of DBP hydrolysis. Although the S(50) value for MBP formation was comparable to that of MBzP formation, the V(max) and CL(max) values were markedly lower (<3%) than those for MBzP formation. The S(50), V(max) and CL(max) values for DEHP hydrolysis were 8.40  $\mu$ M, 0.43 nmol min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein and 27.5  $\mu$ L min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein, respectively. The S(50) value was about 10% of DBP and BBzP hydrolysis, and the V(max) value was

also markedly lower (<3%) than those for DBP hydrolysis and MBzP formation for BBzP hydrolysis. The ranking order of CL(max) values for monoester phthalate formation in DBP, BBzP and DEHP hydrolysis was BBzP to MBzP $\geq$ DBP to MBP>DEHP to MEHP>BBzP to MBP. These findings suggest that the hydrolysis activities of diester phthalates by human liver microsomes depend on the chemical structure, and that the metabolism profile may relate to diester phthalate toxicities, such as hormone disruption and reproductive effects.

Keywords: Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), Hydrolysis, Human liver microsomes

---

\* Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

大嶋智子\*, 河上強志, 山野哲夫\*, 尾崎麻子\*, 清水充\*, 伊佐間和郎: 有害物質含有家庭用品規制法のトリフェニル錫 (TPT) およびトリブチル錫 (TBT) 分析法改定過程において観察されたTPTの分解について.

大阪市立環境科学研究所報告 2012;74:17-22.

The round-robin test to evaluate the method for the simultaneous determination of triphenyltin (TPT) and tributyltin (TBT) in household products developed by National Institute of Health Sciences in Japan was performed by six laboratories. Samples of three types (textile, water-based adhesive, and oil-based paint) were prepared by addition of known amounts of TPT and TBT (0.1, 1.0, 10  $\mu\text{g/g}$ ) and sent to the participants. They were analyzed in our laboratory five month later by GC-MS after ethyl-derivation with sodium tetraethylborate. TBT in the samples showed acceptable recoveries of 66-120%, while TPT concentrations were considerably low in all samples. In the textile and water-based adhesive, diphenyltin (DPT), the degradation product of TPT, was detected, and the total amounts of DPT and TPT were comparable to the added TPT. Thus, it was confirmed that TPT converted to DPT by dephenylation in these samples. In the case of oil-based paint, however, DPT was not detected. It seemed that DPT was adsorbed strongly onto the silica cartridge column used for the clean-up of oil before the ethyl-derivation step.

Keywords: tributyl and triphenyltin, household products, dephenylation

---

\* 大阪市立環境科学研究所

Kawakami T, Isama K, Nishimura T\*: Survey of primary aromatic amines originating from azo dyes in commercial textile products in direct contact with skin and in commercial leather products in Japan.

*J Environ Chem.* 2012;22:197-204.

Twenty-six carcinogenic primary aromatic amines (PAAs) originating from azo dyes in commercial textile products that can potentially come into direct contact with human skin (31 products; 41 samples) and in leather products (23 products; 23 samples) in Japan were investigated. Twelve and 11 PAAs were detected in the textile and leather products, respectively, nearly all at low concentrations (below 1.0  $\mu\text{g/g}$ ). However, the concentrations of benzidine (45-593  $\mu\text{g/g}$ ) in one shawl and six sheets and covers (seven samples) exceeded European Union (EU) regulatory limits (below 30  $\mu\text{g/g}$ ). Concentrations of o-toluidine (430  $\mu\text{g/g}$ ), benzidine (31  $\mu\text{g/g}$ ), and 3,3'-dimethylbenzidine (40  $\mu\text{g/g}$ ) in leather products (hand-crafted leather) also exceeded EU regulatory limits. Shawls, sheets, and covers can come into direct contact with human skin. Thus, an exposure evaluation should be performed for benzidine in these products.

Keywords: Primary aromatic amine, azo dye, textile and leather product

---

\* Teikyo Heisei University

Kawakami T, Isama K, Nishimura T\*: Analysis of isothiazolinones and other preservatives in gel-products used for cooling in Japan.

*J Environ Chem.* 2012;22:205-11.

Recently, two cases of contact dermatitis caused by 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) used as a preservative in cooling gel-products has been reported in Japan, and one of the cases was declared a serious product accident based on the "Consumer Safety Product Act." In this study, the concentrations of three isothiazolinone preservatives (OIT, 2-methyl-4-isothiazolin-3-one [MIT], and 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [Cl-MIT]), seven different parabens, carbendazim (MBC), and tebuconazole (Teb) in 24 cooling gel-products were investigated. OIT was detected in two samples (0.14  $\mu\text{g/g}$  and 2.2  $\mu\text{g/g}$ ). MIT was detected in 11

samples at concentrations in the range of 0.12-115 µg/g and Cl-MIT was detected in six samples in concentrations ranging from a trace amount to 16 µg/g. The EU cosmetic limits were used to consider the risk of skin sensitization and the concentrations of MIT and Cl-MIT detected in several samples were over these limit. It is possible for the gel to cause contact dermatitis when the consumer's weight presses on the gel-product because OIT might penetrate from the gel to the textile surface in the case of a serious product accident. Furthermore, it is possible that using the gel product for the forehead or neck has a similar risk of skin sensitization if the gel-product's surface tears and the gel containing isothiazolinone preservative leaks out. It is advisable to replace the preservatives in cooling gel-products with non-sensitizing preservatives. All parabens were detected in the gel-products, except benzylparaben, and their concentrations were 12-696 µg/g. MBC and Teb were detected in three samples with concentrations in the ranges of 0.82-54 µg/g and 1.5-25 µg/g, respectively.

Keywords: Gel-product for cooling, isothiazolinone preservatives, contact dermatitis

\* Teikyo Heisei University

Akiyama T, Sekiguchi W, Yamazaki T, Akiyama H: Assessment of three methods for the identification of enzymatically hydrolyzed guar gum.

*Food Hyg Saf Sci.* 2013;54:71-4.

Enzymatically hydrolyzed guar gum (EHGG), which is used as a thickener or a soluble dietary fiber, is produced by partial hydrolysis of the guar gum (GG) backbone using mannan endo-β-1,4-mannosidase. In this study, we compared and evaluated 3 methods to distinguish EHGG from other polysaccharides used as food additives or monosaccharides. The first method is based on cross-linking reaction of saccharide hydroxyl groups mediated by borate ions. EHGG showed gelation and was distinguished from some of soluble polysaccharides, which did not form gels, and also from polysaccharides with low solubility in water. The second method is based on co-gelation with xanthan gum. It was applicable to GG, but not to EHGG. The third method is based on the alcohol precipitation of hydrophilic polymers. EHGG, some soluble polysaccharides and monosaccharides were dissolved in water at the

concentration of 10%, while GG and some polysaccharides were not. The 10% solutions thus obtained were mixed with 2-propanol at the ratio of 1:1 (v/v). A white precipitate was formed in the EHGG solutions and the tested soluble polysaccharide solutions, while it was not produced in the monosaccharide solutions. This result demonstrated that soluble polysaccharides including EHGG can be distinguished from polysaccharides with low solubility or monosaccharides by the third method.

Keywords: Enzymatically hydrolyzed guar gum, Polysaccharide, Alcohol precipitation

久保田領志, 田原麻衣子, 小林憲弘, 清水久美子, 阿部晃文<sup>\*1</sup>, 中町眞美<sup>\*2</sup>, 灘重樹<sup>\*3</sup>, 服部晋也<sup>\*4</sup>, 丸岡強<sup>\*5</sup>, 杉本直樹, 西村哲治<sup>\*6</sup>: 固相抽出-誘導体化 GC/MS法を用いたEDTAの分析法の開発および水道原水・浄水・給水栓水中の存在実態.

*水道協会雑誌* 2013;82:2-9.

上水試験方法のEDTA試験法は, 前処理が煩雑で長時間を要する. そこで, 簡便な固相抽出による試験法を開発し, 水道原水, 浄水等における存在実態を評価した. 3種試料水において固相カートリッジに強陰イオン交換体を用いた添加回収試験の結果, 良好な回収率が得られ, 本方法により前処理の時間の短縮化と操作の簡便化が可能となった. さらに, 本方法を用い, 浄水場等の試料水中存在実態を評価した結果, EDTAは殆どの試料から検出された. 採水時期や採水地点によって濃度差が認められたが, 全ての検出濃度は目標値の1/20未満であった. また, 都市河川を水道原水とする浄水場試料水でEDTAは高濃度で検出されていることから, 下水処理場放流水等による水道原水への影響が考えられる.

Keywords: EDTA, 固相抽出, 分析方法

<sup>\*1</sup> 川崎市上下水道局

<sup>\*2</sup> 阪神水道企業団

<sup>\*3</sup> 神戸市水道局

<sup>\*4</sup> 大阪市水道局

<sup>\*5</sup> 仙台市水道局

<sup>\*6</sup> 帝京平成大学薬学部

Miyake Y\*, Mayumi K\*, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Narimatsu S\*, Hanioka N\*: cDNA Cloning and Functional Analysis of Minipig Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase 1A1.

*Biol Pharm Bull.* 2013;36:452-61.

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase

1A1 (UGT1A1) plays important roles in the glucuronidation of various drugs and endogenous substances. Minipigs have been used as experimental animals in pharmacological and toxicological studies, because many of their physiological characteristics are similar to those of humans. In this study, the similarities and differences in enzymatic properties of UGT1A1 between humans and minipigs were precisely identified. Minipig UGT1A1 (mpUGT1A1) cDNA was firstly cloned by the rapid amplification of cDNA ends (RACE) method, and the corresponding protein as well as human UGT1A1 (hUGT1A1) enzyme was expressed in insect cells. Then the kinetics of estradiol at 3-hydroxy position (E-3OH) and 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) glucuronidation by recombinant UGT1A1s as well as human and minipig liver microsomes were analyzed. The homology between mpUGT1A1 and hUGT1A1 at the amino acid level was 80.9%. E-3OH and SN-38 glucuronidation by recombinant hUGT1A1 and mpUGT1A1 showed allosteric sigmoidal kinetics. The CL value (29.1  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  protein) for E-3OH glucuronidation of mpUGT1A1 was significantly higher (1.4-fold) than that of hUGT1A1, whereas the CL value (0.83  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  protein) for SN-38 glucuronidation was significantly lower (27%) than that of hUGT1A1; however, the kinetic models and parameter levels for E-3OH and SN-38 glucuronidation by human and minipig liver microsomes did not parallel those in the respective species. These findings suggest that the enzymatic properties of UGT1A1 are considerably different between humans and minipigs. The information on species differences in UGT1A1 function gained in this study should help with in vivo extrapolation of xenobiotic metabolism and toxicity.

Keywords: uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1), minipig, estradiol at 3-hydroxy position

---

\* Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Morimoto Y<sup>\*1</sup>, Horie M<sup>\*1</sup>, Kobayashi N, Shinohara N<sup>\*2</sup>, Shimada M<sup>\*3</sup>: Inhalation Toxicity Assessment of Carbon-Based Nanoparticles.

*Acc Chem Res.* 2013;46:770-81.

Although the demand for nanomaterials has grown, researchers have not conclusively determined the ef-

fects of nanomaterials on the human body. To understand the effects of nanomaterials on occupational health, we need to estimate the respiratory toxicity of nanomaterials through inhalation studies, intratracheal instillation studies, and pharyngeal aspiration studies. The discrepancies observed among these studies tend to result from differences in the physicochemical properties of nanomaterials, such as aggregation and dispersion. Therefore, in all toxicity studies, identification of the physicochemical properties of nanomaterials is essential. This Account reviews the inhalation toxicity of manufactured nanomaterials and compares them with inhalation and intratracheal instillation studies of well-characterized fullerene and carbon nanotubes. In many reports, pulmonary inflammation and injury served as pulmonary endpoints for the inhalation toxicity. To assess pulmonary inflammation, we examined neutrophil and macrophage infiltration in the alveolar and/or interstitial space, and the expression of the neutrophil and/or monocyte chemokines. We also reported the release of lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase (ALP) in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF), the expression of oxidative stress-related genes characteristic of lung injury, and the presence of granulomatous lesion and pulmonary fibrosis. In the inhalation and intratracheal instillation studies of well-characterized fullerenes, exposure to fullerene did not induce pulmonary inflammation or transient inflammation. By contrast, in an inhalation study, a high concentration of multiwall carbon nanotubes (MWCNTs) and single-wall carbon nanotubes (SWCNTs) induced neutrophil inflammation or granulomatous formations in the lung, and intratracheal instillation of MWCNTs and SWCNTs induced persistent inflammation in the lung. Among the physicochemical properties of carbon nanotubes, the increased surface area is associated with inflammatory activity as measured by the increase in the rate of neutrophils measured in bronchoalveolar lavage fluid. Metal impurities such as iron and nickel enhanced the pulmonary toxicity of carbon nanotubes, and SWCNTs that included an amorphous carbon induced multifocal granulomas in the lung while purer SWCNTs did not. The aggregation state also affects pulmonary response: Exposure to well-dispersed carbon nanotubes led to the thickening of the alveolar wall and fewer granulomatous lesions in the lung, while agglomerated carbon nano-

tubes produced granulomatous inflammation. The values of the acceptable exposure concentration in some countries were based on the data of subacute and subchronic inhalation and intratracheal instillation studies of well-characterized fullerene and carbon nanotubes. In Japan, the acceptable exposure concentration of fullerene is 0.39 mg/m<sup>3</sup>. In Europe, the proposal concentration is 44.4 µg/m<sup>3</sup> for acute toxicity and 0.27 µg/m<sup>3</sup> for chronic toxicity. The proposal acceptable exposure concentrations of carbon nanotubes are 0.03, 0.05, and 0.007 mg/m<sup>3</sup> in Japan, Europe, and the United States, respectively.

Keywords: fullerene, carbon nanotube, inhalation toxicity

<sup>\*1</sup> University of Occupational and Environmental Health (UOEH)

<sup>\*2</sup> National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

<sup>\*3</sup> Hiroshima University

菊地博之, 堤智昭, 松田りえ子: フルオレスカミン誘導体化HPLC法による魚および水産加工品中のヒスタミン分析の性能評価.

食品衛生学雑誌 2012;53:121-7.

我が国では、ヒスタミンを原因とする食中毒事例が毎年報告されているが、食品に含まれるヒスタミンの規格基準および公定分析法は示されていない。そこで、食品中のヒスタミンの規格試験法を開発することを目的として、既報のタンデム固相抽出を用いたヒスタミン分析法を一部改良すると共に、改良した分析法の性能を評価した。本法の妥当性を確認するために、25, 50 µg/gの濃度になるようにヒスタミンを添加したマグロ試料、および50, 100 µg/gの濃度となるようにヒスタミンを添加した魚醬およびいわし丸干しなどの水産加工品試料を作製し、食品中の金属に関する分析法の妥当性評価ガイドラインに従った実験計画により分析を行った。その結果、全ての検討試料および濃度において、真度は88.8~99.6%, 併行精度は1.3~2.1%, 室内精度は2.1~4.7%と良好な結果が得られた。さらに、本法の適用可能な食品の範囲を検証するために、一般にヒスタミン汚染が懸念される7種の切り身および水産加工品について、上記と同様の添加濃度において添加回収試験を実施したところ、全ての検討試料において、83.4~102.0%の回収率が得られた。以上の結果から、本法はヒスタミンの規格試験法として十分な性能を有しており、切り身や干物、缶詰等の多様な形態の試料についても適用することが可能な方法

であると考えられる。また、本法を用いて市場流通している切り身および加工品(32検体)のヒスタミン含有濃度の実態調査を実施したところ、一部の加工品から高濃度のヒスタミンが検出された。

Keywords: histamine, analytical method, fluorescamine

坂本智徳\*, 赤木浩一\*, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 樋脇弘\*: 食品中メチル水銀の定量分析のためのフェニル誘導体化GC-MS法の開発.

分析化学 2012;61:327-33.

フェニル誘導体化-ガスクロマトグラフィー-質量分析(GC-MS)法による食品中メチル水銀の分析法を検討した。臭化カリウム・硫酸銅(II)飽和硫酸混液によってメチル水銀を試料から分離し、トルエンに抽出したのちL-システイン溶液に逆抽出した。抽出したメチル水銀をテトラフェニルホウ酸ナトリウムによってフェニル誘導体化し、*n*-ヘプタンに抽出した。誘導体化したメチルフェニル水銀を、1級-2級アミン(PSA)ミニカラムを用いて精製し、GC-MS(SIM)により測定した。5種の認証標準試料(CRM-7402a, CRM-7403a, BCR-463, ERMCE-464及びDOLT-4)を用いた分析法の性能評価の結果、真度(%)98~108, 併行精度(RSD%)10未満, 室内精度(RSD%)15未満であり、厚生労働省によって示された性能基準を満たす分析法であることが確認された。

Keywords: methylmercury, GC-MS, phenylation

\* 福岡市保健環境研究所

片岡洋平, 渡邊敬浩, 白政優子, 松田りえ子: タコ, イカ, ハマグリ, アサリおよびチョコレート中のカドミウム濃度の実態調査.

食品衛生学雑誌 2012;53:146-51.

市場に流通するタコ, イカ, ハマグリ, アサリおよびチョコレート中のカドミウム濃度の実態を調査した。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(食安発第0926001号)に従って妥当性を確認した方法により、分析を行った。調査した40試料の海産食品中、31試料から本調査で設定した定量下限の1/2濃度となる0.025 mg/kgを超えるカドミウムが検出されたが、Codexが定める基準値(2 mg/kg)を超過した試料はなかった。全調査試料中の最大濃度は、タコでは0.19 mg/kg, イカでは0.18 mg/kg, ハマグリでは0.38 mg/kg, アサリでは0.16 mg/kgであった。またチョコレートでは、30試料中21試料から0.025 mg/kg以上のカドミウムが検出され、最大値は0.54 mg/kgであった。

Keywords: cadmium, atomic absorption spectrometry,

## ICP-OES

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる緑茶中の残留農薬一斉試験法.

*日本食品化学学会誌* 2012;19:104-10.

A multiresidue method for the determination of pesticides in green tea was developed by modification of Japanese official method. In this method, a sample was allowed to swell in water before extraction with acetonitrile. After the removal of water by salting-out, the crude extract was passed through an ODS mini-column, and then purified by a tandemized graphitized carbon/primary secondary amine (PSA) mini-column and graphitized carbon mini-column, prior to the determination by LC-MS/MS. The recoveries of 135 compounds from fortified green tea after a spike at maximum residue levels (MRLs) set by Japan, were in the ranged from 70 to 106%, except for 15 compounds, and the relative standard deviations were within the required analytical performance criteria for pesticide residues in Japan. The limits of quantitation (LOQs) of all the tested compounds were below MRLs set by Japan.

Keywords: pesticide, green tea, multiresidue method

Watanabe T, Matsuda R: Effect of the distribution of analyte concentration in lot, sample size, and number of analytical runs on food-testing results.

*J Agric Food Chem.* 2012;60:10702-8.

In testing, it is necessary to obtain the correct measured values that reflect analyte concentrations in the lot. Control of the analytical performance and appropriate sampling are essential in order to obtain the correct values. In the present study, we estimated the distribution of the analyte concentrations in specific food product lots and examined the influence of the sample size and the number of analytical runs on the variability of the testing results. The combinations of analyte and food studied were pesticide residues in fresh vegetables, nitrate in fresh vegetables and food additives in processed meat products. The results of our study suggested the followings: increase in the sample size beyond a certain number dose not efficiently reduce the variability of the test results; the specific sample size required to maintain the variability of the testing results at an appropriate level depends on the breadth of distribution of concentrations

in the lot and the precision of the analysis; increasing the number of analytical runs was more efficient in reducing the variability of the testing results than increasing the sample size, when the breadth of distribution of concentrations in the lot was narrow enough to be comparable with the analytical precision.

Keywords: Sampling, Testing, Variation

石井里枝\*, 高橋邦彦\*, 戸谷和男\*, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる畜水産食品中のクロメプロップおよびクロメプロップ酸分析法の開発.

*食品衛生学雑誌* 2012;53:217-24.

LC-MS/MSを用いた畜水産食品中のクロメプロップおよびその代謝物であるクロメプロップ酸の分析法を開発した. 試料から塩酸酸性下, アセトン-*n*-ヘキサン混液で抽出し, アセトニトリル-*n*-ヘキサン分配による脱脂操作後, SAXミニカラムとPSAミニカラムで精製した. 10食品 (牛の筋肉, 牛の脂肪, 牛の肝臓, 牛乳, ブリ, さけ, うなぎ, しじみ, 鶏卵およびはちみつ (そば蜜)) を用いて, 残留基準値濃度もしくは一律基準値濃度 (0.01 ppm) における添加回収試験を行った結果, 真度はクロメプロップが81~97%, クロメプロップ酸93~101%であった. 併行精度はクロメプロップが2.1~14%, クロメプロップ酸が1.3~7.2%であった. また, 本法による定量下限値はクロメプロップが0.002 mg/kg, クロメプロップ酸が0.00154 mg/kg (クロメプロップに換算すると0.002 mg/kg) であった.

Keywords: clomeprop, clomeprop acid, LC-MS/MS

\* 埼玉県衛生研究所

Chen S<sup>\*1</sup>, Tsutsumi T, Takatsuki S, Matsuda R, Kameya H<sup>\*1</sup>, Saito K<sup>\*1</sup>, Furuta M<sup>\*2</sup>, Todoriki S<sup>\*1</sup>: Identification of 2-alkylcyclobutanones in cashew nut (*Anacardium Occidentale*).

*Food Irradiation Japan* 2012;47:19-28.

The natural existence of the irradiation markers, namely, 2-dodecylcyclobutanone (2-dDCB), 2-tetradecylcyclobutanone (2-tDeCB), and 2-tetradecylcyclobutanone (2-tDCB) in cashew nut (*Anacardium occidentale*) has recently been reported. In this study, 2-dDCB, 2-tDCB and 2-tDeCB were extracted from cashew nut of 2 different origins using supercritical fluid extraction (SFE). The irradiated samples were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry, whereas the non-irradiated samples were analyzed with high-resolution gas chromatography-mass spec-

trometry (GC-HRMS). 2-dDCB, 2-tDCB and 2-tDeCB were detected and identified in the irradiated samples at 1 kGy or greater. However, none of 2-ACBs was detected in the non-irradiated samples with GC-HRMS. The radioproduction yield of 2-alkylcyclobutanones (nmol/mmol precursor fatty acid/kGy) were 1.3, 1.3 and 1.7 for 2-dDCB, 2-tDCB and 2-tDeCB, respectively. Keywords: irradiation, 2-alkylcyclobutanone, cashew nut

\*1 (独) 農研機構食品総合研究所

\*2 大阪府立大学

堤智昭, 鍋師裕美, 五十嵐敦子, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: マーケットバスケット方式による放射性セシウムおよび放射性カリウムの年間預託実効線量推定.

*食品衛生学雑誌* 2013;54:7-13.

東日本大震災に伴い発生した東京電力福島第一原子力発電所事故により, 食品が放射性物質に汚染される事態が生じている. そこで, 食品中の放射性物質による健康影響を評価するために, 東京都, 宮城県, および福島県でマーケットバスケット方式によるトータルダイエツト試料を作製し, 放射性セシウムおよび, 放射性カリウム濃度を測定し, 一年当たり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0.0021 mSv/year, 宮城県が0.017 mSv/year, および福島県が0.019 mSv/yearであった. 宮城県および福島県の値は東京都の8倍以上であったが, いずれも厚生労働省より示された許容線量1 mSv/yearを大きく下回っていた. 一方, 天然放射性核種である放射性カリウムの年間預託実効線量は, 0.17~0.20 mSv/yearであり, 地域間で大きな差は見られなかった.

Keywords: 放射性セシウム, マーケットバスケット法, 年間実効預託線量

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: 乾しいたけの水戻しおよび牛肉の加熱調理による放射性セシウム量の変化.

*食品衛生学雑誌* 2013;54:65-70.

食品摂取による内部被ばく状況の推定・把握, さらに食品中放射性セシウムの低減法の提案に有用となる, 食品中の放射性物質の調理変化に関する科学的データを集積することを目的に, 乾しいたけおよび牛肉を用いて放射性セシウム量の調理変化を検討した. その結果, 乾しいたけ中の放射性セシウム量は, 水戻しにより約50%減少した. 牛肉中の放射性セシウム量は, 焼くことで約10%, 揚げることで約12%, ゆでることで60-65%, 煮る

ことで約80%減少した. 牛肉においては加熱方法により減少率が大きく異なり, “焼く, 揚げる”よりも“ゆでる, 煮る”の方が, 放射性セシウムの減少率を8倍程度高められるという結果が得られた.

Keywords: 放射性物質汚染食品, 放射性セシウム, 調理変化

Saito S, Nemoto S, Matsuda R: Multi-residue analysis of pesticides in agricultural products by liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry.

*Food Hyg Saf Sci.* 2012;53:255-63.

The applicability of liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (LC-TOF-MS) for determining pesticide residues in agricultural products was investigated. TOF-MS conditions for monitoring target ions, together with their fragment ions, were carefully optimized. The developed LC-TOF-MS method was evaluated for 154 pesticides in soybean and spinach by using matrix-matched standards. No significant matrix effect was observed for most of the tested pesticides at a concentration level of 0.01 mg/kg, where the limits of quantification were less than 0.01 mg/kg for 145 of the 154 pesticides (S/N>10). In addition, no significant interferences were observed in the chromatograms of the blank extracts. These results indicate that LC-TOF-MS determination may become a powerful tool for multi-residue analysis of pesticides in agricultural products.

Keywords: liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (LC-TOF-MS), pesticides, multi-residue analysis

高橋邦彦\*, 石井里枝\*, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる農産物および畜水産物中のジノセブおよびジノテルブの分析法.

*食品衛生学雑誌* 2013;54:1-6.

LC-MS/MSを用いた農産物と畜水産物中のジノセブおよびジノテルブの分析法を開発した. 農産物はアセトンで抽出し, 得られた抽出液にヘキサンと飽和塩化ナトリウム溶液を加えて振とうした後, その上層をPSAミニカラムによる精製に供した. 一方, 畜水産物はアセトン-ヘキサン-水-塩化ナトリウムで抽出し, 得られた抽出液をPSAミニカラム精製に供した. 測定条件として分析カラムにC18を, 移動相に0.005%酢酸含有メタノール-水混液 (19:1) のアイソクラテックモードで, イオン化はESIのネガティブモードを用いた. 検量線は0.0005~0.04 $\mu$ g/mLの範囲で直線性 ( $r^2>0.997$ ) を示し

た。農産物および畜水産物の計20種に基準値濃度で添加して操作したときのジノセブおよびジノテルブの平均回収率 (n=5) は77~111%, 相対標準偏差は2~15%, 定量限界値は両成分ともに0.001 $\mu\text{g/g}$ であった。

Keywords: dinoseb, dinoterb, LC-MS/MS

\* 埼玉県衛生研究所

渡邊敬浩, 石川智子, 松田りえ子: GC-FIDを用いたトランス脂肪酸分析法の性能評価手法および性能基準値の検討。

*食品衛生学雑誌* 2013;54:31-48.

GC-FIDを用いたトランス脂肪酸分析法の性能評価手法ならびに性能基準値を検討した。測定法は、The American Oil Chemists' Society (AOCS) の公認法 (Ce1h-05) を原法とした。一般食品からの脂質抽出法は、衛新第13号に記載の方法およびAOAC 996.06を原法とした。分散推定時の自由度が4以上になる実験計画に従い添加試料を分析し、得られた一群の定量値から真度および精度を推定することを性能評価手法とした。添加試料の調製には、食品に含まれる蓋然性の低いトランス脂肪酸分子種を用いた。実際に推定した真度および精度の解析結果に基づき、90~110%を真度の基準値、相対標準偏差として10%を室内精度の基準値とすることが提案される。

Keywords: *trans*-fatty acid, performance evaluation, performance criteria

Watanabe-Ishitsuka A, Akiyama H, Kondo K, Obitsu S, Kawahara N\*, Teshima R, Goda Y: Determination of cyanogenic glycoside linamarin in cassava flour using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

*Jpn J Food Chem Safety* 2012;19:38-43.

A specific and reliable method was developed for determining the presence of linamarin, a cyanogenic glucoside in cassava flour and cassava starch, using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. Linamarin was extracted with acetonitrile and then purified by solid-phase clean-up using a  $\text{NH}_2$  cartridge column. Extracts were diluted to approximate the mobile phase composition and then filtered prior to analysis. Isocratic HPLC was used to introduce samples for electrospray negative ionization tandem mass spectrometry. Residues were identified by monitoring the multiple reaction monitoring (MRM) transitions of precursor ions with mass charge  $m/z$

246.1 and common product ions with  $m/z$  161.0. Qualitative and quantitative confirmation data were acquired simultaneously by monitoring alternative MRM transitions. Calibration with a standard solution was linear over a working range of 0.001-0.1 ppm ( $r^2=0.995-0.999$ ), which is equivalent to 0.18-18  $\mu\text{g/g}$  in food samples. The mean recovery of cassava flour was approximately 92-100%. The detection limits of the proposed method in cassava flour and tapioca samples were 0.75  $\mu\text{g/g}$  and 0.84  $\mu\text{g/g}$ , respectively.

Keywords: cyanogenic glycoside, linamarin, liquid chromatography-tandem mass spectrometry

\* Research Center for Medical Plant Resources

Ishizaki S<sup>\*1</sup>, Sakai Y<sup>\*2</sup>, Yano T<sup>\*3</sup>, Ishihata K<sup>\*3</sup>, Nakano S<sup>\*3</sup>, Yamada T<sup>\*3</sup>, Nagashima Y<sup>\*1</sup>, Shiomi K<sup>\*1</sup>, Nakao Y<sup>\*2</sup>, Akiyama H: Specific Detection by Polymerase Chain Reaction (PCR) of Potentially Allergenic Salmonid Fish Residues in Processed Food. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76:980-5.

A sensitive qualitative polymerase chain reaction (PCR) method to detect salmon DNA was developed for verifying the allergen labeling of foods and for identifying hidden salmon ingredients in processed foods. In this study, a new primer pair, SKE-F/SKE-R, was designed to detect the gene encoding mitochondrial DNA cytochrome b for specific detection of *Salmonidae* species. The amplified DNA fragment (212 bp) using this primer set was specifically detected from *Oncorhynchus keta*, *O. tshawytscha*, *O. gorbusha*, and *O. mykiss* DNA. Furthermore, 0.02 fg/ $\mu\text{l}$  of salmon DNA (corresponding to 10 copies) was detected using this method. When the developed PCR method was used for investigating commercial food products, salmon DNA was detected in those including salmon in the list of ingredients. This method is expected to be reliable for detecting salmon residues in processed foods and is expected to be practical for monitoring the labeling system for allergenic food materials.

Keywords: food allergy, salmon, PCR

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Marine Science and Technology

<sup>\*2</sup> Nissin Foods Holdings Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Oriental Yeast Co., Ltd.



Tsuruda S<sup>\*1</sup>, Akaki K<sup>\*1</sup>, Hiwaki H<sup>\*1</sup>, Suzuki A<sup>\*2</sup>, Akiyama H: Multiplex Real-Time PCR Assay for Simultaneous Detection of *Omphalotus guepiniformis* and *Lentinula edodes*.

*Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76:1343-9.

A rapid multiplex real-time PCR assay was developed to achieve highly specific, simultaneous detection of two kinds of mushrooms, *Omphalotus guepiniformis* and *Lentinula edodes*. Primers and TaqMan minor groove binder probes were designed based on the internal transcribed spacers 1-5.8S region of rDNA and evaluated based on specificity for fruiting bodies of 17 *O. guepiniformis*, 16 *L. edodes* and samples from 57 other species. DNA extracts of all target species had positive signals with no cross-reaction and the limit of detection was 0.00025 ng DNA. Ct values for raw and processed fruiting bodies as well as fruiting bodies (1% (w/w)) mixed with foodstuff or artificial gastric juice contents ranged from 17.16 to 26.60 for both examined species. This new assay proves specific to the target species, highly sensitive, and applicable to processed food samples and gastric juice contents, making it useful for rapid identification of *O. guepiniformis* and *L. edodes*.

Keywords: species identification, multiplex real-time PCR, *Omphalotus guepiniformis*

---

<sup>\*1</sup> Fukuoka City Institute for Hygiene and the Environment

<sup>\*2</sup> Chiba University

Akiyama H, Minegishi Y<sup>\*1,4</sup>, Makiyama D, Mano J<sup>\*2</sup>, Sakata K, Nakamura K, Noguchi A, Takabatake R<sup>\*2</sup>, Futo S<sup>\*3</sup>, Kondo K, Kitta K<sup>\*2</sup>, Kato Y<sup>\*4</sup>, Teshima, R: Quantification and Identification of Genetically Modified Maize Events in Non-Identity Preserved Maize Samples in 2009 Using an Individual Kernel Detection System.

*Food Hyg Saf Sci.* 2012;53:157-65.

We investigated the GM maize grain content of non-identity preserved (non-IP) maize samples produced in 2009 from the USA using our individual kernel detection system, two multiplex qualitative PCR methods coupled to a microchip electrophoresis and partially real-time PCR array to clarify how many GM event maize grains they contained, and which GM event frequently appeared in 2009. The average percentage and

standard deviation of GM maize grains on a kernel basis in five non-IP sample lots was 81.9% ± 2.8%, the average percentage of single GM event grains was 46.9%, and the average percentage of stacked GM event grains was 35.0%. MON88017 grains and NK603 grains were the most frequently observed as single GM event grains. The most frequent stacked GM event grains were MON88017 x MON810 grains. This study shows that our method can provide the beneficial information for GM maize events mixing in imported maize samples on a kernel basis.

Keywords: genetically modified maize, event, multiplex qualitative PCR

---

<sup>\*1</sup> Nippon Gene Co., Ltd

<sup>\*2</sup> National Food Research Institute

<sup>\*3</sup> Fasmac Co., Ltd

<sup>\*4</sup> Toyama Prefectural University

Ito A<sup>\*1,2</sup>, Taguchi T<sup>\*1</sup>, Mogi T<sup>\*1</sup>, Wake H<sup>\*1</sup>, Tanami, T<sup>\*1</sup>, Akiyama H, Teshima R, Sasaki N<sup>\*2</sup>, Yamada A<sup>\*2</sup>, Ozeki, Y<sup>\*2</sup>: Comparison of Signal enhancement techniques using DNA microarrays for screening GM crops.

*Jpn J Food Chem Safety.* 2012;19:141-7.

For the qualification and quantification of genetically modified (GM) crops without PCR, one possible alternative method is the detection of DNA fragments synthesized by random primers by DNA microarrays. Here, we used four signal amplification methods adopted in protocols for model target preparation of DNA microarrays and evaluated the detectable copy numbers of the targets. A 100-fold higher detectable copy number of the target was achieved using a fluorescently labeled dendrimer agent with a lower background level than using Cy3-labeled target as the control. This level was estimated to be sufficient for the detection of a single copy gene in GM maize genomic DNA. This model experiment suggests that DNA microarrays will be able to detect introduced genes of GM crops without PCR.

Keywords: DNA microarray, genetically modified organism (GMO), signal amplification

---

<sup>\*1</sup> Yokogawa Electric Corporation

<sup>\*2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

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.

*YAKUGAKU ZASSHI*. 2012;132:629-74.

Developments in the use of genetically modified plants for human and livestock health and phytoremediation were surveyed by information retrieval from Entrez PubMed, Chemical Abstracts Service, Google, congress abstracts and proceedings of related scientific societies, scientific journals, and so on. Obtained information was classified into 8 categories according to the research objective and the usage of the transgenic plants as 1: nutraceuticals (functional foods), 2: oral vaccines, 3: edible curatives, 4: vaccine antigens, 5: therapeutic antibodies, 6: curatives, 7: diagnostic agents and reagents, 8: phytoremediation. Totally 405 information was collected from 2006 to 2010. The numbers of cases were 120 for nutraceuticals, 65 for oral vaccines, 25 for edible curatives, 36 for vaccine antigens, 36 for therapeutic antibodies, 76 for curatives, 15 for diagnostic agents and reagents, and 40 for phytoremediation (sum of each cases was 413 because some reports were related to several categories). Nutraceuticals, oral vaccines and curatives were predominant. The edible crop most frequently used was rice (51 cases), and tomato (28 cases), lettuce (22 cases), potato (18 cases), corn (15 cases) followed.

Keywords: GM plant, molecular farming, nutraceutical

\* (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Watanabe S<sup>\*1</sup>, Taguchi H<sup>\*1</sup>, Temmei Y<sup>\*1</sup>, Hirao T<sup>\*1</sup>, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Urisu A<sup>\*2</sup>, Teshima R: Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. *J Agric Food Chem*. 2012;60:2108-15.

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

<sup>\*1</sup> Somatech Center, House Foods Corporation

<sup>\*2</sup> The Second Teaching Hospital, Fujita Health University

Mano J<sup>\*1</sup>, Furui S<sup>\*1</sup>, Takashima K<sup>\*1</sup>, Koiwa T<sup>\*1,2</sup>, Futo S<sup>\*3</sup>, Minegishi Y<sup>\*4</sup>, Akiyama H, Teshima R, Kurashima T<sup>\*1</sup>, Takabatake R<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Development and validation of event-specific quantitative PCR method for genetically modified maize MIR604. *Food Hyg Saf Sci*. 2012;53:166-71.

A GM maize event, MIR604, has been widely distributed and an analytical method to quantify its content is required to monitor the validity of food labeling. Here we report a novel real-time PCR-based quantitation method for MIR604 maize. We developed real-time PCR assays specific for MIR604 using event-specific primers designed by the trait developer, and for maize endogenous starch synthase IIb gene (SSIIb). Then, we determined the conversion factor, which is required to calculate the weight-based GM maize content from the copy number ratio of MIR604-specific DNA to the endogenous reference DNA. Finally, to validate the developed method, an interlaboratory collaborative trial according to the internationally harmonized guidelines was performed with blind samples containing MIR604 at the mixing levels of 0, 0.5, 1.0, 5.0 and 10.0%. The reproducibility (RSDr) of the developed method was evaluated to be less than 25%. The limit of quantitation of the method was estimated to be 0.5% based on the ISO 24276 guideline. These results suggested that the developed method would be suitable for practical quantitative analyses of MIR604 maize.

Keywords: MIR604, event-specific, genetically modified

<sup>\*1</sup> National Food Research Institute

<sup>\*2</sup> Food and Agriculture Materials Inspection Center

<sup>\*3</sup> FASMAC Co., Ltd.

\*<sup>4</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

笠間菊子\*, 井上雪乃\*, 穂山浩, 鈴木達也\*, 坂田こずえ, 中村公亮, 大島赴夫\*, 小島幸一\*, 近藤一成, 手島玲子: プラスミドDNAを用いた中国産安全性未承認遺伝子組換えコマ検査に関する外部精度管理調査.

*日本食品化学学会誌* 2012;19:215-22.

中国産安全性未審査GMコマ検査を対象とした外部精度管理調査を実施した. 通知法による検知を目的として, 定性PCR用とリアルタイムPCR用の2種類の陽性コントロールプラスミドDNA溶液および非GMコマから抽出したDNA溶液を使用して調査試料を調製し, 33の参加機関に送付した. 通知法の定性PCRによる検出試験を対象とした試料は, 定性PCR用のプラスミドDNA溶液を非GMコマDNA溶液中に容量比で1%および0.05%含むよう調製した. また, リアルタイムPCR法による検出試験を対象とした試料は, リアルタイムPCR用のプラスミドDNA溶液を非GMコマDNA溶液中に容量比で0.6%および0.12%含むよう調製した. 外部精度管理調査の結果, 参加33機関のうち31機関は調査試料をすべて予定通り判定した. しかし, 2機関は陰性試料を陽性と判定し, プラスミドDNAを含めたその他の遺伝子の測定溶液への混入の可能性が疑われた. またリアルタイムPCRのマルチコンポーネント解析では, 特定のリアルタイムPCR装置のみでベースライン上昇が観察された. 本精度管理調査の結果, プラスミドDNA溶液から調製した調査試料は中国産安全性未審査GMコマ検査の信頼性を確認する有効な手段となり得ることが示唆された.

Keywords: 遺伝子組換えコマ, プラスミドDNA, 外部精度管理調査

\* (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

Yoshimura M\*, Akiyama H, Kondo K, Sakata K, Matsuoka H, Amakura Y\*, Teshima R, Yoshida T\*: Immunological Effects of Oenothetin B, an Ellagitannin Dimer, on Dendritic Cells.

*Int J Mol Sci.* 2012;14:46-56.

Oenothetin B is a unique macrocyclic ellagitannin dimer that has been found in various medicinal plants belonging to Onagraceae, Lythraceae, and Myrtaceae, with diverse biological activities. The immunological effects of tannins in terms of cytokine-release from macrophages and monocytes have been discussed, while the effects on other immunocompetent cells have been the subject of minimal investigation. We evaluat-

ed the immunomodulatory effects induced by tannin treatment in human dendritic cells (DCs), which play a critical role in the initial immune response, by measuring the changes in cytokine production, cell differentiation, and cell viability. Oenothetin B showed significant down-regulation of the expression of cell surface molecules, CD1a and CD83, suggesting the inhibition of DC differentiation and/or maturation. The suppressive effect on DCs was associated with the induction of apoptosis without the activation of caspase-3/7, 8, and 9, and this was supported by the morphological features indicating significant nuclear condensation. Oenothetin B also markedly suppressed the production of inflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$  and IL-6, in a dose-dependent manner. These data may, in part, be able to explain the traditional use of tannin-containing medicinal plants for the treatment of a variety of inflammatory diseases, including inflammatory bowel disease, celiac disease, and rheumatoid arthritis.

Keywords: dendritic cell, oenothetin B, epigallocatechin gallate

\* College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

Takabatake R<sup>\*1</sup>, Onishi M<sup>\*2</sup>, Koiwa T<sup>\*3</sup>, Futo S<sup>\*2</sup>, Minegishi Y<sup>\*4</sup>, Akiyama H, Teshima R, Kurashima T<sup>\*1</sup>, Mano J<sup>\*1</sup>, Furui S<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Development and Interlaboratory Validation of Quantitative Polymerase Chain Reaction Method for Screening Analysis of Genetically Modified Soybeans.

*Biol Pharm Bull.* 2013;36:131-4.

A novel real-time polymerase chain reaction (PCR)-based quantitative screening method was developed for three genetically modified soybeans: RRS, A2704-12, and MON89788. The 35S promoter (P35S) of cauliflower mosaic virus is introduced into RRS and A2704-12 but not MON89788. We then designed a screening method comprised of the combination of the quantification of P35S and the event-specific quantification of MON89788. The conversion factor (Cf) required to convert the amount of a genetically modified organism (GMO) from a copy number ratio to a weight ratio was determined experimentally. The trueness and precision were evaluated as the bias and reproducibility of relative standard deviation (RSDr), respectively. The determined RSDr values for the method were less

than 25% for both targets. We consider that the developed method would be suitable for the simple detection and approximate quantification of GMO.

Keywords: Screening, Quantification, Genetically modified soybeans

---

\*<sup>1</sup> National Food Research Institute

\*<sup>2</sup> FASMAC Co., Ltd.

\*<sup>3</sup> Food and Agriculture Materials Inspection Center

\*<sup>4</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

Sugimoto N<sup>\*1</sup>, Yamaguchi M<sup>\*1</sup>, Tanaka Y<sup>\*1</sup>, Nakase Y<sup>\*1</sup>, Nagase H<sup>\*1</sup>, Akiyama H, Ohta K<sup>\*1,2</sup>: The basophil activation test identified carminic acid as an allergen inducing anaphylaxis.

*J Allergy Clin Immunol.: In Practice* 2012;1:197-9

In the autumn of 2011, a 39-year-old Japanese woman was referred for evaluation of allergic reactions after ingestion of a commercial bottled supplement that contained vitamin

Bs and C and fruit flavors. The patient was strongly discouraged from consuming drinks and foods that contained cochineal dye (carminic acid). We tried the in vitro basophil activation test (BAT), which analyzes surface activation marker CD203c expression on basophils. in vitro BAT with the use of peripheral blood would be highly useful for analyzing cochineal dye-induced allergy. Flow cytometric assessment of surface markers, including CD203c, has enabled precise determination of the activation status of basophils. In regard to carminic acid-related allergy, our results suggest that basophils are highly sensitive to this allergen and that the cells might behave as a key initiator/effector in vivo.

Keywords: basophil activation test, carminic acid, allergy

---

\*<sup>1</sup> Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

\*<sup>2</sup> National Hospital Organization Tokyo National Hospital

河崎裕美, 大西有希子, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩, 河村葉子: 食品中のタール色素分析法の改良とマーケットバスケット試料への適用.  
*日本食品化学学会誌* 2012;19:136-40.

1~6歳の小児を対象としたマーケットバスケット方式による一日摂取量調査のため, 加工食品中の12種類の食用タール色素の従来の定量法を改良した. 改良法では, イオンペア試薬としてTBA-Br溶液を採用することで, 試料液の調製およびHPLC条件を簡略化した. また, クリーンアップにSep-Pak Plus tC18 Environmental Cartridgesを用いることで, 精製操作を簡略化した. マーケットバスケット試料(1~8群)に適用したところ, 7群の9種類の色素(食用赤色2号, 同40号, 同102号, 同106号, 黄色4号, 同5号, 緑色3号, 青色1号, 同2号)は妨害ピークのため定量できなかった. 7群の上記の色素の回収率は, 酵素処理後にポリアミドカラム処理を加えることにより向上した. 2つの改良法により, 加工食品中で不安定な食用青色2号の回収率は24~72%と低かったものの, その他のタール色素については良好な回収率が得られた(72~114%). 本法はタール色素の一日摂取量調査に適用可能である.

Keywords: tar dyes, HPLC, polyamide

Yokota A\*, Kubota H, Komiya S, Sato K, Akiyama H, Koshiishi I\*: Sensitive and Simple Determination of Bromate in Foods Disinfected with Hypochlorite Reagents Using High Performance Liquid Chromatography with Post-column Derivatization.

*J Chromatogr A* 2012;1262:219-22.

A novel analytical method for the quantification of bromate in fresh foods using high performance liquid chromatography (HPLC) with a post-column reaction has been developed. The fresh food sample solutions were pretreated with homogenization, centrifugal ultrafiltration and subsequent solid phase extraction using a strong anion-exchange resin. After separation on a strong anion-exchange chromatography column using a highly concentrated NaCl solution (0.3 M) as the eluent, the bromate was quantified by detection using a post-column reaction with a non-carcinogenic reagent (tetramethylbenzidine). The developed HPLC technique made it possible to quantify bromate in salt-rich fresh foods. The recoveries from fresh foods spiked with bromate at low levels (2 or 10 ng/g) satisfactorily ranged from 75.3 to 90.7%. The lowest quantification limit in fresh foods was estimated to be 0.6 ng/g as bromic acid. The method should be helpful for the quantification of bromate in fresh foods disinfected with hypochlorite solutions.

Keywords: carcinogenic, disinfection, tetramethylbenzidine

---

\* Gunma University

Mikawa T, Kubota H, Ozeki Y<sup>\*1</sup>, Yoshida M<sup>\*2</sup>, Nakanishi T<sup>\*2</sup>, Sato K, Akiyama H: Determination of sodium stearoyl lactylates in foods using HPLC after derivatization with 2-nitrophenyl hydrazine.

*Jpn J Food Chem Safety* 2012;19:178-84.

A high-performance liquid chromatographic method, following saponification and derivatization with 2-nitrophenyl hydrazine, was developed for determination of lactic acid derived from sodium stearoyl lactylates (SSL) in processed foods. Recoveries of SSL from ten kinds of processed foods spiked with SSL (2 g/kg) ranged from 79 to 102%, while the error associated with repeatability and intermediate reproducibility was less than 6.8% and 7.2%, respectively. This study showed that the proposed method can be applied for analysis of SSL in processed foods. The method is useful and reliable.

Keywords: sodium stearoyl lactylate, derivatization, 2-nitrophenylhydrazine

---

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Japan Food Research Laboratories

Tokunaga H<sup>\*</sup>, Osako T, Sato K: Determination of Ethylene Glycol and Diethylene Glycol as the Adulterant in Concentrated Glycerin, Glycerin and Propylene Glycol.

*J Jpn Cosmetic Sci Soc.* 2012;36:269-75.

The new modified method of EG and DEG for the impurity test in Concentrated Glycerin, Glycerin and Propylene Glycol of the Japanese Standards of Quasi-Drug Ingredients 2006 was established. This analytical method was the gas chromatographic method using the capillary column of 14 % cyanopropylmethylphenylsilicone and 86 % methylsilicone. The retention times of EG, propylene glycol, DEG and glycerin were 2.45, 2.78, 6.02 and 7.66 minutes, respectively. The working curve of EG was the good correlation between the concentrations of 2.5 to 80 µg/ml of EG and the peak areas and that of DEG was a good correlation between the concentrations of 5 to 80 µg/ml of DEG and the peak areas. When mixing EG and DEG with 50 mg/ml glycerin in methanol, the quantitation limits of EG and DEG in glycerin were 0.005% and 0.01%.

Keywords: diethylene glycol, glycerin, propylene glycol

---

\* Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Kubota H, Sato K, Sasaki N<sup>\*</sup>, Kawamura Y, Ozeki Y<sup>\*</sup>, Akiyama H: Formation of volatile halogenated compounds in fresh-cut cabbage treated with sodium hypochlorite.

*Jpn J Food Chem Safety* 2012;19:94-103.

The factors affecting the formation of disinfection by-products in fresh-cut cabbage during sodium hypochlorite treatment investigated. Fresh cabbage was disinfected with a sodium hypochlorite solution (100 mg/L) for 10 min, with and without organic acids. Volatile organic compound residues in the fresh-cut cabbage were analyzed using HS-GC/MS. Chloroform was detected as the main by-product. Chloroform formation was dependent on contact time, pH, temperature and initial concentration of sodium hypochlorite solution. The use of sodium hypochlorite solution in combination with hydrochloric acid or some organic acids did not affect chloroform formation, except that citric acid reacted with hypochlorite to produce large amount of chloroform. When the citric acid was coupled with sodium hypochlorite solution, the chloroform level in the sample was dependent on the pre-mixing time of the solution, but was independent on the contact time of the mixed solution with the sample. Rinsing with water effectively reduced chloroform contaminants in the fresh-cut cabbage to the levels of chlorinated drinking water.

Keywords: trihalomethanes, chloroform, sodium hypochlorite

---

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Tatebe C, Ohtsuki T, Otsuki N, Kubota H, Sato K, Akiyama H, Kawamura Y: Extraction Method and Determination of Sudan I Present in Sunset Yellow FCF by Isocratic High-Performance Liquid Chromatography.

*Am J Anal Chem.* 2012;3:570-5.

A method to extract and analyze Sudan I present in Sunset Yellow FCF (SYF) products was developed and validated. The method included the simple extraction of Sudan I from the SYF product using water, acetonitrile, and ethyl acetate and high-performance

liquid chromatography (HPLC) analysis with isocratic elution using acetonitrile:water (7:3) with a photodiode array detector at 485 nm. This method was found to remove most of the excess SYF colorant and other impurities before injection to the HPLC instrument, making it easy to maintain precision control in routine laboratory tests for Sudan I in the SYF colorant. The detection limit of Sudan I in SYF products was 0.2 µg/g. A survey conducted to determine Sudan I in 13 commercial SYF samples from Japanese manufacturers from 1970 to 2010 showed that the levels of Sudan I ranged from 0.3 to 1.9 µg/g in products manufactured from 1970 to 1996 and were below the limit of detection in products manufactured after 2005.

Keywords: Sudan I, Sunset Yellow FCF, HPLC

Ohtsuki T, Sato K, Sugimoto N, Akiyama H, Kawamura Y: Absolute quantitative analysis for sorbic acid in processed foods using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy.

*Anal Chim Acta.* 2012;734:54-61.

An analytical method using solvent extraction and quantitative proton nuclear magnetic resonance (qH-NMR) spectroscopy was applied and validated for the absolute quantification of sorbic acid (SA) in processed foods. The proposed method showed good linearity. The recoveries for samples spiked at the maximum usage level specified for food in Japan and at 0.13 g kg<sup>-1</sup> (beverage: 0.013 g kg<sup>-1</sup>) were larger than 80%, whereas those for samples spiked at 0.063 g kg<sup>-1</sup> (beverage: 0.0063 g kg<sup>-1</sup>) were between 56.9 and 83.5%. The limit of quantification was 0.063 g kg<sup>-1</sup> for foods (and 0.0063 g kg<sup>-1</sup> for beverages containing *Lactobacillus* species). Analysis of the SA content of commercial processed foods revealed quantities equal to or greater than those measured using conventional steam-distillation extraction and high-performance liquid chromatography quantification. The proposed method was rapid, simple, accurate, and precise, and provided International System of Units traceability without the need for authentic analyte standards. It could therefore be used as an alternative to the quantification of SA in processed foods using conventional method.

Keywords: absolute quantification, quantitative proton nuclear magnetic resonance spectroscopy, sorbic acid

Ohtsuki T, Sato K, Sugimoto N, Akiyama H,

Kawamura Y: Absolute quantification for benzoic acid in processed foods using quantitative proton nuclear magnetic resonance spectroscopy.

*Talanta* 2012;99:342-8.

The absolute quantification method of benzoic acid (BA) in processed foods using solvent extraction and quantitative proton nuclear magnetic resonance spectroscopy was developed and validated. BA levels were determined using proton signals ( $\delta_{\text{H}}$  7.53 and 7.98) referenced to 2-dimethyl-2-silapentane-5-sulfonate-*d*<sub>6</sub> sodium salt (DSS-*d*<sub>6</sub>) after simple solvent extraction from processed foods. All recoveries from several kinds of processed foods, spiked at their specified maximum Japanese usage levels (0.6–2.5 g kg<sup>-1</sup>) and at 0.13 g kg<sup>-1</sup> and 0.063 g kg<sup>-1</sup>, were greater than 80%. The limit of quantification was confirmed as 0.063 g kg<sup>-1</sup> in processed foods, which was sufficiently low for the purposes of monitoring BA. The accuracy of the proposed method is equivalent to the conventional method using steam-distillation extraction and high-performance liquid chromatography. The proposed method was both rapid and simple. Moreover, it provided International System of Units traceability without the need for authentic analyte standards. Therefore, the proposed method is a useful and practical tool for determining BA levels in processed foods.

Keywords: absolute quantification, quantitative proton nuclear magnetic resonance spectroscopy, benzoic acid

Tada A, Takahashi K, Ishizuki K, Sugimoto N, Sue-matsu T<sup>\*1</sup>, Arifuku K<sup>\*2</sup>, Tahara M, Akiyama T, Ito Y, Yamazaki T, Akiyama H, Kawamura Y: Absolute Quantitation of Stevioside and Rebaudioside A in Commercial Standards by Quantitative NMR.

*Chem Pharm Bull.* 2013;61:33-8.

The extract prepared from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni (Asteraceae) contains sweet steviol glycosides, mainly stevioside and rebaudioside A. Highly purified stevia extracts have become popular worldwide as a natural, low-calorie sweetener. They contain various types of steviol glycosides, and their main components are stevioside and rebaudioside A. The content of each steviol glycoside is quantified by comparing the ratios of the molecular weights and the chromatographic peak areas of the samples to those of stevioside or rebaudioside A standards of the Food and Agriculture Organization of the United Nations

(FAO)/ World Health Organization (WHO) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) and other specifications. However, various commercial standard reagents of stevioside and rebaudioside A are available. Their purities are different and their exact purities are not indicated. Therefore, the measured values of stevioside and rebaudioside A contained in a sample vary according to the standard used for the quantification. In this study, we utilized an accurate method, quantitative NMR (qNMR), for determining the contents of stevioside and rebaudioside A in standards, with traceability to the International System of Units (SI units). The purities of several commercial standards were determined to confirm their actual values.

Keywords: Stevioside, Quantitative NMR, Absolute quantitation

\*<sup>1</sup> JEOL RESONANCE Inc.

\*<sup>2</sup> JEOL Ltd.

Ito Y, Ishizuki K, Sekiguchi W, Tada A, Akiyama T, Sato K, Yamazaki T, Akiyama H: Analysis of Residual Solvents in Annatto Extracts Using a Static Headspace Gas Chromatography Method.

*Am J Anal Chem.* 2012;3:638-45

An analytical method for the quantification of residual solvents in annatto extracts, natural food colorants, was established using a static headspace gas chromatography (HSGC) coupled with a flame ionization detector (FID). As a sample diluent in a headspace sampling, dimethylformamide (DMF) was selected owing to its high capacity for dissolving both bixin-based and norbixin-based annatto extracts. The quantification of residual solvents was performed using the external standard method. The linearity of the calibration curves was assured with relative coefficients (R<sup>2</sup>) that were greater than 0.999. The recoveries of all standard solvents spiked in the annatto extracts were in the range from 95.1% to 107.1% to verify the accuracy and the relative standard deviation (RSD%) values (n = 3) were in the range from 0.57% to 3.31%. The quantification limits (QL) were sufficiently lower than the limits specified by Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). With the established HSGC method, six residual solvents (methanol, ethanol, 2-propanol, acetone, ethyl acetate, and hexane) in 23 com-

mercial annatto-extract products that consist of seven bixin-based and 16 norbixin-based products were quantified. The levels of residual ethyl acetate and hexane in all products were lower than the specified limits of JECFA. However, three samples of bixin-based products showed higher levels of residual 2-propanol (approximately 313.9 - 427.7 ppm) than the specified limit. Other bixin products also showed higher concentrations of residual methanol (approximately 166.6 - 394.7 ppm) and residual acetone (approximately 75.2 - 179.8 ppm) than the limits of JECFA. In the case of norbixin-based products, nine samples showed higher levels of residual acetone (approximately 42.6 - 139.5 ppm) than the limits of JECFA. This is the first survey of residual solvents in annatto extracts using the validated HSGC method

Keywords: Annatto Extracts, Headspace Gas Chromatography, Residual Solvents

六鹿元雄, 山口未来, 平原嘉親, 河村葉子: 洗浄剤中のヒ素試験法および鉛試験法.

*日本食品化学学会誌* 2012;19:88-93.

洗浄剤中のヒ素および鉛試験法を確立した. ヒ素試験法は, 試料(脂肪酸系洗浄剤:5 g, 非脂肪酸系洗浄剤:1 g, 食洗機用洗浄剤:0.3 g)に水を加えて150 mLとし試料溶液とした後, この液5 mLをODSミニカラムに通し, その溶離液を水で10 mLに定容して試験溶液とした. 試験溶液およびヒ素標準溶液に塩酸1 mLおよびヨウ化カリウム溶液(1→5)1 mLを加え, 水素化物発生装置-AASまたは水素化物発生装置-ICPで測定した. 試料溶液当たりの定量限界は0.005 µg/mL (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として)であった. 鉛試験法は, 試料(脂肪酸系洗浄剤:5 g, 非脂肪酸系洗浄剤:1 g, 食洗機用洗浄剤:0.3 g)に水120 mLを加えて溶解後, アルカリ性の場合には2 mol/L硝酸で中和した. 水で150 mLに定容して試験溶液とし, AAS法またはICP法で測定した. 試験溶液の定量限界は0.1 µg/mLであった. 本法は現行の試験法と比べて非常に簡便である. これらの試験法を用いて製品10検体を調査した結果, ヒ素および鉛はいずれからも検出されなかった.

Keywords: detergent, arsenic, lead

Abe K\*, Kumagai T\*, Takahashi C\*, Kezuka A\*, Murakami Y\*, Osawa Y\*, Motoki H\*, Matsuo T\*, Horiuchi M\*, Sode K\*, Igimi S, Ikebukuro K\*: Detection of pathogenic bacteria by using zinc finger protein fused with firefly luciferase.

*Anal Chem.* 2012;84:8028-32.

We constructed a novel bacterial genome detection system using zinc finger protein (ZF) fused with firefly luciferase (ZF-luciferase). Taking advantage of the direct recognition of double-stranded DNA (dsDNA) by ZF, we previously constructed bacterial genome detection systems that did not require dehybridization processes. To detect polymerase chain reaction (PCR) products rapidly and with a high sensitivity, we constructed two kinds of ZF-luciferase, Sp1-fused luciferase (Sp1-luciferase), and Zif268-fused luciferase (Zif268-luciferase). ZF-luciferase not only maintains luciferase activity but also shows dsDNA-binding ability and specificity. Furthermore, we succeeded in the detection of 10 copies of the genome of *Legionella pneumophila* and *Escherichia coli* O157. ZF-luciferase would be a useful tool for highly sensitive detection of pathogenic bacterial genome.

Keywords: zinc finger protein, luciferase, detection method

\* 東京農工大学

Suzuki H: Susceptibility of Different Mice Strains to Okadaic Acid, A Diarrhetic Shellfish Poisoning Toxin.

*Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012;29:1307-10.

The mouse bioassay is widely used to detect diarrhetic shellfish poisoning (DSP) toxins. To the best of our knowledge, however, there have been no reports specifically on strain differences in susceptibility to DSP toxins. In this study, we investigated the susceptibility of different mice strains to okadaic acid (OA), one of the representative DSP toxins. A lethal dose of OA was injected intraperitoneally (i.p.) into mice. The mice were observed until 24 h after injection. Five inbred strains (A/J, BALB/c, C3H/He, C57BL/6, and DBA/2) and two non-inbred strains (ddY, and ICR) of mice were compared. All the mice were male, weighed 16-20 g, and were 4-5 weeks old. The lethality was 90-100% in the A/J, BALB/c, ddY, and ICR strains, 70-80% in the C3H/He and C57BL/6 strains, and 40% in DBA/2 strain. Survival analysis showed that the BALB/c, C57BL/6, ddY, and ICR strains died earlier and the A/J, C3H/He and DBA/2 strains survived longer. These results indicate that significant differences

may exist in the susceptibility of mice strains to OA.

Keywords: mouse bioassay, okadaic acid, strain

Suzuki H: Age-Dependent Changes in Intraepithelial Lymphocytes (IEL) of the Small Intestine, Cecum, and Colon from Young Adult to Aged Mice.

*Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55:261-70.

We previously reported the regional differences in the IELs present in the proximal (P), middle (M), and distal (D) parts of the small intestine, cecum (Ce), and colon (Co) of mice. In this study, we investigated the age-dependent changes in the regional differences of IELs from young adult to aged mice. In this experiment, 3-, 6-, 12-, 18-, and 24-month-old mice were examined. IELs were separately isolated from 5 parts of the intestines and analyzed by flow cytometry. Regional differences in the number and phenotype of IELs showed the same trends in all age groups. The number of IELs was highest in 6-month-old mice and then gradually decreased with age. As to IEL subsets, age-related changes were not seen except for a few subsets among the age groups. We conclude that age-related decreases in IELs in mouse small intestine may be one of the aging phenomena of the intestinal immune system. Such age-related decreases in IELs may be concerned with the increased liability to intestinal infections in the elderly.

Keywords: Intraepithelial lymphocytes (IEL), aging, mouse

Suzuki H: Differences in Susceptibility to Okadaic Acid, a Diarrhetic Shellfish Poisoning Toxin, between Male and Female Mice.

*Toxins* 2012;5:9-15.

The mouse bioassay (MBA) for diarrhetic shellfish poisoning (DSP) toxins has been widely used in many countries of the world. In the Japanese and EU methods, male mice are designated to be used for MBA. Female mice were described to be less susceptible than male mice. To the best of our knowledge, however, there have been no reports on the details of sex differences in susceptibility to DSP toxins. In this study, we investigated whether, and to what extent, female mice are less sensitive to DSP toxins. A lethal dose of okadaic acid (OA), one of the representative DSP toxins, was injected intraperitoneally into mice. The mice were observed until 24 hours after injection. Both male



and female mice of ICR and ddY strains, which are designated in the Japanese official method, were compared. All the mice were four weeks old and weighed 18-20 g. The experiments were repeated twice. The lethality was 70%-100%. Survival analysis showed no sex differences in susceptibility to OA, but ICR female mice showed significant resistance compared with other groups in one out of two trials. These results indicate that sex differences were not clear but, nonetheless, male mice showed more stable results.

Keywords: mouse bioassay, okadaic acid, sex

Asakura H, Brueggemann H<sup>\*1</sup>, Sheppard SK<sup>\*2</sup>, Ekawa T, Meyer TF<sup>\*3</sup>, Yamamoto S, Igimi S: Molecular evidence for the thriving of *Campylobacter jejuni* ST-4526 in Japan.

*PLoS One* 2012;7:e48394.

*Campylobacter jejuni* is a leading cause of human gastroenteritis worldwide. This study aimed at a better understanding of the genetic diversity of this pathogen disseminated in Japan. We performed multi-locus sequence typing (MLST) of *Campylobacter jejuni* isolated from different sources (100 human, 61 poultry, and 51 cattle isolates) in Japan between 2005 and 2006. This approach identified 62 sequence types (STs) and 19 clonal complexes (CCs), including 11 novel STs. These 62 STs were phylogenetically divided into 6 clusters, partially exhibiting host association. We identified a novel ST (ST-4526) that has never been reported in other countries; a phylogenetic analysis showed that ST-4526 and related STs showed distant lineage from the founder ST, ST-21 within CC-21. Comparative genome analysis was performed to investigate which properties could be responsible for the successful dissemination of ST-4526 in Japan. Results revealed that three representative ST-4526 isolates contained a putative island comprising the region from Cj0737 to Cj0744, which differed between the ST-4526 isolates and the reference strain NCTC11168 (ST-43/CC-21). Amino acid sequence alignment analyses showed that two of three ST-4526 isolates expressed 693aa-filamentous hemagglutination domain protein (FHA), while most of other *C. jejuni* strains whose genome were sequenced exhibited its truncation. Correspondingly, host cell binding of FHA-positive *C. jejuni* was greater than that of FHA-truncated strains, and exogenous administration of rFHA protein reduced

cell adhesion of FHA-positive bacteria. Biochemical assays showed that this putative protein exhibited a dose-dependent binding affinity to heparan sulfate, indicating its adhesin activity. Moreover, ST-4526 showed increased antibiotic-resistance and a reduced ability for DNA uptake. Taken together, our data suggested that these combined features contributed to the clonal thriving of ST-4526 in Japan.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, MLST, Comparative genomics

<sup>\*1</sup> Aarhus University, Denmark

<sup>\*2</sup> Oxford University, UK

<sup>\*3</sup> Max Planck Institute for Infection Biology, Germany.

Asakura H, Ekawa T, Sugimoto N, Momose Y, Kawamoto K<sup>\*1</sup>, Makino S<sup>\*2</sup>, Igimi S, Yamamoto S: Membrane topology of *Salmonella* invasion protein SipB confers osmotolerance.

*Biochem Biophys Res Commun.* 2012;426:654-8.

*Salmonella enterica* serovar Typhimurium is a major cause of human gastrointestinal illness worldwide. This pathogen can persist in a wide range of environments, making it of great concern to public health. Here we report that the salmonella pathogenicity island (SPI)-1 effector protein SipB exhibits a membrane topology that confers bacterial osmotolerance. Disruption of the *sipB* gene or the *invG* gene (SPI-1 component) significantly reduced the osmotolerance of *S. Typhimurium* LT2. Biochemical assays showed that NaCl osmolarity increased the membrane topology of SipB, and a neutralising antibody against SipB reduced osmotolerance in the WT strain. The WT strain, but not the sipB mutant, exhibited elevated cyclopropane fatty acid C19:0 during conditions of osmotic stress, correlating with the observed levels of survival and membrane integrity. This result suggests a link between SipB and the altered fatty acid composition induced upon exposure to osmotic stress. Overall, our findings provide the first evidence that the *Salmonella* virulence translocon SipB affects membrane fluidity and alters bacterial osmotolerance.

Keywords: *Salmonella enterica*, SipB, osmotolerance

<sup>\*1</sup> Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

\*<sup>2</sup> Kyoto Seibo College

Kusumoto A<sup>\*</sup>, Asakura H, Kawamoto K<sup>\*</sup>: General stress sigma factor RpoS influences time required to enter the viable but non-culturable state in *Salmonella enterica*.

*Microbiol Immunol.* 2012;56:228-37.

We investigated the role of the alternative sigma factor RpoS in the viable but non-culturable (VBNC) induction in *Salmonella enterica*. Osmotic stress induced the VBNC state in *S. Typhimurium* LT2 and *S. Oranienburg*, but the *S. Dublin* exhibited slower entry into the VBNC state. The LT2 *rpoS* gene was initiated from an alternative initiation codon, TTG; therefore, LT2 had smaller amounts of RpoS than *Dublin* and *Oranienburg*. *Oranienburg* had a single amino acid substitution (D118N) in RpoS (RpoS<sub>50</sub>). Disruption of *rpoS* caused rapid VBNC induction. VBNC induction was significantly delayed by *Dublin*-type RpoS, but only slightly by RpoS<sub>50</sub>. These indicate that RpoS delays VBNC induction and that the rapid induction of VBNC in LT2 and *Oranienburg* may be due to lower levels of RpoS and to the D118N amino acid substitution, respectively. Reduced RpoS intracellular level was observed during VBNC induction. During the VBNC induction, *Salmonella* might regulate RpoS which is important for maintenance of culturability under stresses.

Keywords: *Salmonella enterica*, RpoS, osmotolerance

\* Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

Sasaki Y<sup>\*1</sup>, Haruna M<sup>\*1</sup>, Murakami M<sup>\*1</sup>, Hayashida M<sup>\*2</sup>, Ito K<sup>\*1</sup>, Noda M, Yamada Y<sup>\*1</sup>: Prevalence of *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, and hepatitis E virus in swine livers collected at an abattoir.

*Jpn J Infect Dis.* 2013;66:161-4.

We investigated the prevalence of *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, and hepatitis E virus (HEV) in swine liver. We collected swine livers from 110 pigs at an abattoir from September 2010 to March 2011. Pathogens were detected in the liver samples of 19 (17.3%) pigs. *Campylobacter* spp. were isolated from the liver samples of 14 (12.7%) pigs. In 10 of the 14 *Campylobacter*-positive pigs, bac-

teria were present in the internal regions of the liver. *Salmonella* spp. and *L. monocytogenes* were detected in the liver samples of 5 (4.5%) pigs and 1 (1%) pig, respectively. No HEV was detected in the swine liver samples tested. Regarding antimicrobial resistance in *Campylobacter* and *Salmonella* isolates, all isolates, except 1 *Campylobacter jejuni* isolate, were resistant to 1 or more antimicrobial agent. *Campylobacter* spp. resistant to erythromycin and/or enrofloxacin were isolated from the liver samples of 9 (8%) pigs. These results suggest that the consuming swine liver without proper heat treatment may increase the risk of foodborne illnesses.

Keywords: swine liver, foodborne pathogens

\*<sup>1</sup> Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

\*<sup>2</sup> Tokyo Kenbikyo-in Foundation

岡田由美子：食中毒の動向と対策.

*化学療法の領域* 2012;28:28-35.

過去10年間の感染性食中毒は、細菌性食中毒事件数の減少に伴い、食中毒事件総数はほぼ半減してきている。一方、患者総数は10年間はほぼ横ばい状態であり、ウイルス性食中毒患者数と同じ傾向を示している。個別の原因物質では、かつて国内の食中毒の中心であった腸炎ピロリオやサルモネラから、原因食品の中で増殖しないカンピロバクターやノロウイルスを原因とするものが増えてきている。平成23年度から新しく厚生労働省食中毒統計に加わった原因物質も含め、感染性食中毒全般について、その動向や一般的留意点及び行政的対策について解説した。

Keywords: 感染性食中毒, 動向

谷山茂人<sup>\*1</sup>, 高谷智裕<sup>\*1</sup>, 反町太樹<sup>\*2</sup>, 相良剛史<sup>\*3</sup>, 久保弘文<sup>\*4</sup>, 大城直雅, 小野要<sup>\*5</sup>, 肖寧<sup>\*2</sup>, 橋勝康<sup>\*1</sup>, 荒川修<sup>\*1</sup>: 沖縄県沿岸に分布する腐肉食性および肉食性巻貝の毒性と毒成分.

*食品衛生学雑誌* 2013;54:49-55.

2009年1～6月に沖縄県沿岸で採集した小型巻貝8科15種計64個体のうち、5種にマウス毒性が認められた。このうち、キンシバイの毒力は総じて高く、筋肉で最高461 MU/gに達した。その他の4種(サツマビナ, ヘコミマクラ, イボヨフバイ, カゲロウヨフバイ)の毒力はおおむね10 MU/g前後であった。LC-MS分析により、有毒個体の毒の主体はいずれもTTXで、キンシバイではこれに加えて4,9-anhydroTTX, 4-epiTTX, 11-oxoTTXを含むことが示された。また、アワムシロの可食部

からもTTX (5.08 MU/g) が検出された。一方、残りの9種には、マウス毒性もTTXも全く認められなかった。

Keywords: 腐肉食性巻貝, キンシバイ, テトロドトキシン

\*1 長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科

\*2 長崎大学大学院生産科学総合研究科

\*3 四国大学短期大学部

\*4 沖縄県海洋研究センター

\*5 尚綱大学短期大学部

朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳, 山本茂貴, 五十君静信, 春日文子: 生食用食肉の規格基準策定に係る加熱条件の検討。

病原微生物検出情報 2012;33:132-3.

2011 (平成23) 年4月下旬~5月にかけて、富山県等で発生した、ユッケによる腸管出血性大腸菌 (EHEC) 集団食中毒の発生を契機として、厚生労働省では生食用食肉 (牛肉) (内臓を除く) に対する規格基準の見直しについて検討が進められる運びとなった。コーデックス委員会の考え方を基にEHECの摂食時安全目標値が設定されたが、その達成に必要な汚染低減のための応用的手法として温浴加熱の有効性を検証する過程および結論として、生食用牛肉の取り扱いにあっては、検体の熟成期間を考慮に入れつつ、表面より10mm内部までを対象とした衛生管理を行うことが、EHEC O157あるいはサルモネラの制御に有効かつ必要であることを示した。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 温浴加熱

上田豊\*1, 花原悠太郎\*1, 阪本智宏\*2, 松村毅\*3, 北村勝, 百瀬愛佳, 朝倉宏, 岡田由美子, 五十君静信, 岩城正昭\*4, 加藤はる\*4, 柴山恵吾\*4: 鳥取県で発生した国内5年ぶりとなる食餌性ボツリヌス症。

病原微生物検出情報 2012;33:218-9.

2012年3月に鳥取県米子市で国内5年ぶりとなる食餌性ボツリヌス症が発生したので、その概要を報告した。

Keywords: 食餌性ボツリヌス症, あずきばっとう

\*1 鳥取県衛生環境研究所

\*2 (独) 国立病院機構米子医療センター

\*3 鳥取県西部総合事務所生活環境局

\*4 国立感染症研究所細菌第二部

本村和嗣\*1, 横山勝\*1, 岡智一郎\*1, 片山和彦\*1, 野田衛, 田中智之\*2, 佐藤裕徳\*1: ノロウイルスのゲノム解析と流行発生のしくみ。

感染症学雑誌 2012;86:563-8.

我々は、ヒトノロウイルス感染症の流行予測とワクチン開発の基盤情報を得る目的で、2006年5月~2010年3月の間に全国19の道府県、20カ所の拠点衛生研究所で収集した感染者糞便中のGroup IIの中の遺伝子型4型 (以下GII.4) 全ゲノム配列を調べた (約7.5 kb, n=277)。糞便試料から核酸を抽出し、RT-PCRにより重複する2種のゲノム断片 (5.3, 2.5 kb) を増幅し、ダイレクトシーケンシング法で一感染者から1つのゲノム全長の配列情報を得た。ゲノム配列の進化系統、近縁関係は最尤法により解析した。流行株のアミノ酸の特徴を同定し、分子モデリング法を用いて、カプシド蛋白質で立体配置を視覚化した。解析期間内、2006b亜株が圧倒的に優勢なGII.4単系統群として存続した。一方、他にもGII.4単系統群が8種類発生したが、劣勢群として局地的流行に留まった。2006b亜株は、2006~2010秋冬期にかけて、全長にわたり、8カ所アミノ酸置換が生じていた。カプシド蛋白質に生じた変異は、立体構造上、ループに位置していた。この変異により、抗原性が変化すると推察された。高い変異率、感染力、増殖能が組み合わさり、ヒト社会では、日々膨大な数の変異ウイルスが発生していると推察される。抗原性が大きく変化したウイルスが出現すれば、ヒト社会の中で感染が広がり易いことが推定された。流行の変動に、ヒト集団のカプシド突端部への免疫が関与している可能性がある。

Keywords: norovirus, antigenic drift, genome recombination

\*1 国立感染症研究所

\*2 堺市衛生研究所

仁平稔\*, 高良武俊\*, 岡野祥\*, 喜屋武向子\*, 平良勝也\*, 久高潤\*, 崎枝央輝\*, 細田千花\*, 富永正哉\*, 野田衛: 〈速報〉 ノロウイルスGII/4による集団食中毒事例 - 沖縄県。

病原微生物検出情報 2012;33:13-4.

2012年10月に沖縄県沖縄本島内の飲食店において、ノロウイルスGII/4の変異株 (Sydney 2012) を原因とする集団食中毒事例が発生したので、その概要について報告した。

Keywords: Norovirus, GII/4 new variant, Sydney 2012

\* 沖縄県衛生環境研究所

田村務\*1, 渡邊香奈子\*1, 田澤崇\*1, 渡部香\*1, 広川智香\*1, 吉澄志磨\*2, 横井一\*3, 森功次\*4, 入谷展弘\*5, 藤井慶樹\*6, 木内郁代\*7, 加藤聖紀\*8, 仁平

稔<sup>\*9</sup>, 野田衛:〈速報〉ノロウイルスGII/4の新しい変異株の遺伝子解析と全国における検出状況.

*病原微生物検出情報* 2012;33:14-5.

2012年10月に, 新潟県長岡保健所管内の2つの福祉施設で胃腸炎の集団発生があった. 今シーズン初の集団発生事例で, この2事例の患者から, 遺伝子型GII/4のノロウイルスが検出された. COG2F/G2SKR増幅領域 (N/S領域) の塩基配列に基づく系統樹解析の結果, 本GII/4株は従来のGII/4変異株とは異なる, 新しいGII/4変異株 (GII/4 2012変異株, 仮称) と思われた. そこで, 本変異株のキメラウイルスの可能性および抗原性の変化を推定するために, RNAポリメラーゼ領域 (Pol領域) およびP2ドメインを含むカプシド領域 (P2d領域) の解析等を実施するとともに, 全国の検出状況を取りまとめた.

Keywords: Norovirus, GII/4 new variant, Sydney 2012

\*1 新潟県保健環境科学研究所

\*2 北海道立衛生研究所

\*3 千葉市環境保健研究所

\*4 東京都健康安全研究センター

\*5 大阪市立環境科学研究所

\*6 広島市衛生研究所

\*7 鳥根県保健環境科学研究所

\*8 大分県衛生環境研究センター

\*9 沖縄県衛生環境研究所

Hayashi H\*, Itahashi M\*, Taniyai E\*, Yafune A\*, Sugita-Konishi Y, Mitsumori K\*, Shibutani M\*: Induction of ovarian toxicity in a subchronic oral toxicity study of citrinin in female BALB/c mice.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:1177-90.

The present study was performed to elucidate toxicity profile of citrinin (CTN) after repeated oral doses for 90 days, especially on the kidneys and female reproductive organs using female BALB/c mice. We first performed a 70-day repeated oral dose toxicity study of CTN by setting the doses at 1.25 and 7.5 ppm in the drinking water (Experiment 1). As a result, CTN did not produce any toxicity in the kidneys, liver, and female genital organs/tracts, except for a slight increase of relative ovary weight. We, next, performed 90-day repeated oral dose toxicity study of CTN by increasing the dose levels at 15 and 30 ppm in the drinking water. The results suggested that CTN did not produce any toxicity in the kidneys, liver, and female genital organs/tracts, except for increase of both absolute and relative ovary weights accompanying increase of large

follicles at  $\geq 15$  ppm. On the basis of these findings, the lowest-observable-adverse-effect level of CTN was 15 ppm (2.25 mg/kg body weight/day) in the drinking water for female BALB/c mice after 90-day oral treatment.

Keywords: Citrinin, Mycotoxin, Nephrotoxicity

\* Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Aoyama K<sup>\*1</sup>, Akashi H<sup>\*2</sup>, Mochizuki N<sup>\*3</sup>, Ito Y<sup>\*4</sup>, Miyashita T<sup>\*5</sup>, Lee S<sup>\*6</sup>, Ogiso M<sup>\*7</sup>, Maeda M<sup>\*8</sup>, Kai S<sup>\*9</sup>, Tanaka H<sup>\*10</sup>, Noriduki H<sup>\*11</sup>, Hiraoka H<sup>\*1</sup>, Tanaka T<sup>\*12</sup>, Ishikuro E<sup>\*7</sup>, Itoh Y, Nagayama T<sup>\*13</sup>, Nakajima M<sup>\*14</sup>, Naito S<sup>\*15</sup>, Sugita-Konishi Y: Interlaboratory Study of LC-UV and LC-MS Methods for the Simultaneous Determination of Deoxynivalenol and Nivalenol in Wheat.

*Food Hyg Saf Sci.* 2012;53:152-6.

To evaluate LC methods with UV or MS detection for simultaneous analysis of deoxynivalenol (DON) and nivalenol (NIV) in wheat, an interlaboratory study was conducted in 11 laboratories. DON and NIV were purified using a multifunctional column, and their concentrations were determined using LC-UV or LC-MS (/MS). No internal standards were used. Three fortified wheat samples (0.1, 0.5 and 1 mg/kg), one naturally contaminated wheat sample, and one blank wheat sample were used. The recoveries ranged from 90% to 110% for DON and from 76% to 83% for NIV. For DON, the relative standard deviations for repeatability (RSDr) ranged from 1.1% to 7.6%. The relative standard deviations for reproducibility (RSDr) ranged from 7.2% to 25.2%. For NIV, the RSDr ranged from 2.0% to 10.7%, and the RSDr ranged from 7.0% to 31.4%. Regardless of sample and detector, the HorRat values for DON and NIV ranged from 0.4 to 1.4. Both LC-UV and LC-MS (/MS) methods were considered to be suitable for application as an official method.

Keywords: deoxynivalenol, nivalenol, interlaboratory study

\*1 Food and Agricultural Materials Inspection Center, Sendai Regional Center

\*2 Nisshin Seifun Group Inc.

\*3 Asahi Breweries Ltd.

\*4 Kirin Group Office Company Ltd.

- \*<sup>5</sup> Kewpie Corporation  
 \*<sup>6</sup> Rural Development Administration  
 \*<sup>7</sup> Japan Food Research Laboratories  
 \*<sup>8</sup> Japan Frozen Foods Inspection Corporation  
 \*<sup>9</sup> Kanagawa Prefectural Institute of Public Health  
 \*<sup>10</sup> Suntory Business Expert Ltd.  
 \*<sup>11</sup> Japan Grain Inspection Association  
 \*<sup>12</sup> Kobe Institute of Health  
 \*<sup>13</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health  
 \*<sup>14</sup> Nagoya City Public Health Research Institute  
 \*<sup>15</sup> National Food Research Institute

Lee K<sup>\*1</sup>, French NP<sup>\*2</sup>, Jones G<sup>\*3</sup>, Hara-Kudo Y, Iyoda S<sup>\*4</sup>, Kobayashi H<sup>\*5</sup>, Sugita-Konishi Y, Tsubone H<sup>\*1</sup>, Kumagai S<sup>\*1</sup>: Variation in Stress Resistance Patterns among stx Genotypes and Genetic Lineages of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78:3361-8.

To evaluate the relationship between bacterial genotypes and stress resistance patterns, we exposed 57 strains of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 to acid, freeze-thaw, heat, osmotic, oxidative, and starvation stresses. Inactivation rates were calculated in each assay and subjected to univariate and multivariate analyses, including principal component analysis (PCA) and cluster analysis. The stx genotype was determined for each strain as was the lineage-specific polymorphism assay (LSPA6) genotype. In univariate analyses, strains of the stx<sub>1</sub> stx<sub>2</sub> genotype showed greater resistance to heat than strains of the stx<sub>1</sub> stx<sub>2c</sub> genotype; moreover, strains of the stx<sub>1</sub> stx<sub>2</sub> genotype showed greater resistance to starvation than strains of the stx<sub>2</sub> or stx<sub>2c</sub> genotypes. LSPA6 lineage I (LI) strains showed greater resistance to heat and starvation than LSPA6 lineage II (LII) strains. PCA revealed a general trend that a strain with greater resistance to one type of stress tended to have greater resistance to other types of stresses. In cluster analysis, STEC O157 strains were grouped into stress-resistant, stress-sensitive, and intermediate clusters. In stx genotypes, all strains of the stx<sub>1</sub> stx<sub>2</sub> genotype were grouped with the stress-resistant cluster, whereas 72.7% (8/11) of strains of the stx<sub>1</sub> stx<sub>2c</sub> genotype grouped with the stress-sensitive cluster. In LI strains, 77.8% (14/18) of the strains were grouped with the stress-resistant cluster, whereas 64.7% (11/17) of LII

strains were grouped with the stress-sensitive cluster. These results indicate that the genotypes of STEC O157 that are frequently associated with human illness, i.e., LI or the stx<sub>1</sub> stx<sub>2</sub> genotype, have greater multiple stress resistance than do strains of other genotypes.

Keywords: *Escherichia coli* O157, stx genotype, lineage-specific polymorphism assay

- \*<sup>1</sup> Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo  
 \*<sup>2</sup> Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences, Massey University  
 \*<sup>3</sup> Institute of Fundamental Sciences, Massey University  
 \*<sup>4</sup> Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases  
 \*<sup>5</sup> National Agriculture and Food Research Organization, National Institute of Animal Health

Kemmochi S<sup>\*1,2</sup>, Hayashi H<sup>\*1,2</sup>, Taniyai E<sup>\*1,2</sup>, Hasumi K<sup>\*3</sup>, Sugita-Konishi Y, Kumagai S<sup>\*4</sup>, Mitsumori K<sup>\*1</sup>, Shibutani M<sup>\*1</sup>: Protective Effect of *Stachybotrys microspora* Triprenyl Phenol-7 on the Deposition of IgA to the Glomerular Mesangium in Nivalenol-induced IgA Nephropathy Using BALB/c Mice. *J Toxicol Pathol.* 2012;25:149-54.

Activators of tissue proteolysis including *Stachybotrys microspora* triprenyl phenol (SMTP)-7 are a new class of agents that are expected to be effective for amelioration of chronic tissue destructive diseases. The present study was performed to examine whether SMTP-7 is effective for the amelioration or protection of early-stage IgA nephropathy (IgAN) induced by nivalenol (NIV) in female BALB/c mice. In Experiment 1, mice were administered NIV at 24 ppm in diet for 8 weeks, and during the NIV treatment, they were intraperitoneally injected with SMTP-7 (10 mg/kg) three times a week. In Experiment 2, mice were injected similarly with SMTP-7 during the last 4 weeks of a 16-week NIV treatment. Immunofluorescence analysis revealed an inhibitory effect of SMTP-7 on the glomerular deposition of IgA in Experiment 1; however, it was ineffective in Experiment 2. On the other hand, SMTP-7 did not affect the serum concentration of IgA in both experiments. These results suggest that SMTP-7 has a potential to decrease the progression of IgAN induced

by NIV through inhibition of local accumulation of IgA in the glomerular mesangium, while it was ineffective for suppression of IgA production. On the other hand, SMTP-7 was found to be ineffective for already deposited IgA, suggesting that SMTP-7 may not be effective for ameliorating advanced IgAN.

Keywords: *Stachybotrys microspora* triprenyl phenol-7, IgA nephropathy, BALB/c mice, nivalenol

\*<sup>1</sup> Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>2</sup> Pathogenetic Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

\*<sup>3</sup> Laboratory of Fermentation, Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>4</sup> Laboratory of Veterinary Public Health, University of Tokyo

Hara-Kudo Y, Saito S<sup>\*1</sup>, Ohtsuka K<sup>\*2</sup>, Yamasaki S<sup>\*3</sup>, Yahiro S<sup>\*4</sup>, Nishio T<sup>\*5</sup>, Iwade Y<sup>\*6</sup>, Otomo Y<sup>\*7</sup>, Konuma H<sup>\*8</sup>, Tanaka H<sup>\*9</sup>, Nakagawa H<sup>\*10</sup>, Sugiyama K<sup>\*5</sup>, Sugita-Konishi Y, Kumagai S<sup>\*11</sup>: Characteristics of a sharp decrease in *Vibrio parahaemolyticus* infections and seafood contamination in Japan.

*Int J Food Microbiol.* 2012;157:95-101.

*Vibrio parahaemolyticus* has been one of the most important foodborne pathogens in Japan since the 1960s, and a large epidemic was caused by the pandemic serotype O3:K6 from 1997 to 2001. *V. parahaemolyticus* infections, however, have sharply declined since that time. Data on serotypes isolated from 977 outbreaks were collected and analysed. Total and pathogenic, thermostable direct hemolysin (TDH) gene-positive *V. parahaemolyticus* were qualitatively and quantitatively detected in 842 seafood samples from wholesale markets in 2007-2009. Strains isolated from patients and seafood were analysed by serotyping, *tdh*-PCR, group-specific PCR for pandemic strains, and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). The sharp decrease in the infections from 1999 onwards was noted not only for O3:K6 infections but also for other serotypes. The change in the seafood contamination situation from 2001 to 2007 – 2009 was characterised by a decrease to three-fourths in the frequency of *tdh*-positive samples, although that decrease was small compared to the 18-fold decrease in the cases of *V. parahaemolyticus* outbreaks. PFGE detected the pandemic

O3:K6 serotype in the same profile in seafood and patients from 1998 to the present. Because of no large decrease in seafood contamination by *V. parahaemolyticus* from the production to distribution stages and the presence of pandemic O3:K6 serotype in seafood to the present, it was suggested that the change of seafood contamination was unrelated to the sharp decrease in *V. parahaemolyticus* infections. *V. parahaemolyticus* infections might be prevented at the stages after the distribution stage.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, Epidemic, Seafood

\*<sup>1</sup> Akita Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>2</sup> Saitama Institute of Public Health

\*<sup>3</sup> Nagasaki Prefectural Institute of Environmental Sciences and Public Health

\*<sup>4</sup> Kumamoto Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

\*<sup>5</sup> Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

\*<sup>6</sup> Mie Prefectural Institute of Public Health and Environment

\*<sup>7</sup> Hirosaki University

\*<sup>8</sup> Tokai University

\*<sup>9</sup> Japan Food Research Laboratories

\*<sup>10</sup> BML Food Science Solutions

\*<sup>11</sup> Research Centre for Food Safety, University of Tokyo

Hiroi M<sup>\*1</sup>, Takahashi N<sup>\*1</sup>, Harada T<sup>\*1</sup>, Kawamori F<sup>\*1</sup>, Iida N<sup>\*1</sup>, Kanda T<sup>\*1</sup>, Sugiyama K<sup>\*1</sup>, Ohashi N<sup>\*2</sup>, Hara-Kudo Y, Masuda M<sup>\*1</sup>: Serotype, Shiga toxin (Stx) type, and antimicrobial resistance of Stx-producing *Escherichia coli* isolated from humans in Shizuoka prefecture, Japan (2003 – 2007).

*Jpn J Infect Dis.* 2012;65:198-202.

A total of 138 Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) strains isolated from humans between 2003 and 2007 in Shizuoka prefecture, Japan, were characterized with respect to serotype, Stx type, and antimicrobial resistance. The predominant O serogroups of STEC isolates were O157, O26, and O111. Antimicrobial susceptibility testing of STEC isolates showed that 31 of the 138 isolates (22.5%) were resistant to antibiotics. Compared to previous studies, we found that a higher rate of STEC O157 isolates were susceptible to all antimicrobial drugs examined in this study. However, antimicrobial susceptibility data from

this study showed that antimicrobial resistance patterns have increased by 6 compared to the survey performed by Masuda *et al.* between 1987 and 2002. This means that STEC isolates came to show more a variety of antimicrobial resistance patterns in comparison with the past. It is important to consider the population of isolates with decreased susceptibility to clinically relevant drugs such as CPMX and FOM. All 3 STEC isolates resistant to nalidixic acid showed the decreased susceptibility to ciprofloxacin (CPMX; MICs 0.25-0.5 µg/ml). In addition, a decreased susceptibility to fosfomicin (FOM) clearly emerged in *E. coli* O26 isolates. We found also the possibility that one STEC O26 strain is a chromosomal AmpC β-lactamase hyper-producer. These results suggest that antimicrobial agent therapy may be less successful for patients with non-O157 STEC infections than those with STEC O157 infections.

Keywords: STEC, Resistant to antibiotics

<sup>\*1</sup> Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

<sup>\*2</sup> University of Shizuoka

Hiroi M\*, Kawamori F\*, Harada T\*, Sano Y\*, Miwa N\*, Sugiyama K\*, Hara-Kudo Y, Masuda T\*: Antibiotic resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals in Japan.

*J Food Prot.* 2012;75:1774-82.

To determine the prevalence and antimicrobial susceptibility profiles of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE) in food-producing animals and retail raw meats in Japan, raw meat samples as well as food-producing animal feces, cutaneous swabs and nasal swabs collected from 2004 to 2006 were analyzed. Isolation rates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*, *Salmonella* spp. and *S. aureus* were 34.6% (363/1050), 2.7% (28/1050) and 32.8% (238/725), respectively. MRSA was isolated from 3% (9/300) of meat samples. No VRE were isolated in this study. Three *C. jejuni* isolates from a patient with diarrhea in a hospital of Shizuoka prefecture and two chicken samples that exhibited resistance to ciprofloxacin (CPMX) had identical pulsed-field gel electrophoresis patterns, suggesting that *C. jejuni* that shows resistance to CPMX may be distributed in meat. Resistance to TC in *S. aureus* iso-

lates from beef was lower than that seen in isolates from chicken and pork ( $p < 0.01$ ). This study revealed that the prevalence of MRSA and VRE were low in food-producing animals and retail domestic meats in Japan although *Campylobacter* isolates resistant to fluoroquinolone and erythromycin were detected. The occurrence of antimicrobial-resistant pathogens should be monitored continuously to improve the management of the risks associated with antimicrobial drug resistance transferred from food-producing animals to humans.

Keywords: Antimicrobial resistance, Meat, *Campylobacter*

\* Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

Taniai E<sup>\*1,2</sup>, Yafune A<sup>\*1,3</sup>, Hayashi H<sup>\*1,2</sup>, Itahashi M<sup>\*1,2</sup>, Hara-Kudo Y, Suzuki K<sup>\*1</sup>, Mitsumori K<sup>\*1</sup>, Shibutani M<sup>\*1</sup>: Aberrant activation of ubiquitin D at G2 phase and apoptosis by carcinogens that evoke cell proliferation after 28-day administration in rats. *J Toxicol Sci.* 2012;37:1093-111.

Following gene expression screening by microarrays in renal tubules with renal carcinogens, immunohistochemical analysis and TUNEL-assay were performed with carcinogens targeting different organs. All renal carcinogens tested (ferric nitrilotriacetic acid, ochratoxin A (OTA), monuron, tris (2-chloroethyl) phosphate, and potassium bromate) increased tubular cells immunoreactive for minichromosome maintenance 3 (Mcm3) or ubiquitin D (Ubd) or those showing apoptosis, compared with untreated controls or non-carcinogenic renal toxicants. Carcinogens targeting the liver (thioacetamide (TAA), fenbendazole, piperonyl butoxide (PBO) and methyleugenol), thyroid (sulfadimethoxine), urinary bladder (phenylethyl isothiocyanate), forestomach (butylated hydroxyanisole), glandular stomach (catechol), and colon (chenodeoxycholic acid and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine) were examined for induction of Mcm3, Ubd, Topo IIα, Ki-67 and apoptosis using non-carcinogenic toxicants as negative controls. All carcinogens increased Mcm3<sup>+</sup>, Ubd<sup>+</sup>, Topo IIα<sup>+</sup>, Ki-67<sup>+</sup> or TUNEL<sup>+</sup> cells, except for hepatocarcinogen PBO and both colon carcinogens, which did not increase cell proliferation. Ubd<sup>+</sup> cells co-expressing Topo IIα was increased without changing phospho-Histone H3-co-expressing cell

population as examined with OTA and TAA. Results revealed cooperative responses of Topo II $\alpha$ , Ubd and apoptosis by carcinogens inducing high proliferation activity, irrespective of target organs, examined here after a 28-day administration. Aberrant expression of Ubd at G<sub>2</sub> phase and increased apoptosis reflecting aberrant cell cycle regulation may be the common feature of these carcinogens.

Keywords: Apoptosis, Carcinogen, Cell proliferation

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

<sup>\*3</sup> Bozo Research Center Inc.

Hiroi M<sup>\*1</sup>, Matsui S<sup>\*2</sup>, Kubo R<sup>\*3</sup>, Iida N<sup>\*1</sup>, Noda Y<sup>\*1</sup>, Kanda T<sup>\*1</sup>, Sugiyama K<sup>\*1</sup>, Hara-Kudo Y, Ohashi N<sup>\*4</sup>: Factors for occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in broiler.

*J Vet Med Sci.* 2012;74:1635-7.

To clarify the factors for occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* on broiler, two flocks (1 day of age) feeding diet with or without antibiotics were kept to a broiler house sanitized with disinfectants. ESBL-producing *E. coli*, however, was detected at a concentration of over 10<sup>6</sup> CFU/g of feces from 9 days of age to 49 days of age in both broiler flocks. Therefore it was indicated that the antibiotics other than cephalosporins used in this study have no effect due to co-selection on the numbers of ESBL-producing *E. coli* in broiler feces in this term. When a flock was kept with diet with antibiotics for 49 days in a laboratory animal room, no ESBL-producing *E. coli* was detected in the flock. These results suggest that the occurrence of ESBL-producing *E. coli* may not be related to feed with antibiotics, and the contamination of ESBL-producing *E. coli* in broiler houses might be an important factor.

Keywords: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*, Broiler, Occurrence

<sup>\*1</sup> Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

<sup>\*2</sup> Shizuoka Prefectural Livestock Institute, Swine and Poultry Research Center

<sup>\*3</sup> Kanto Chemical Co., Inc.

<sup>\*4</sup> University of Shizuoka

Matsutani S: Bacterial ArtA protein specifically binds to the internal region of IS1 *in vitro*.

*Adv Biosci Biotechnol.* 2012;3:869-75.

The internal region of bacterial translocatable IS1 acts as a *cis*-element to stimulate transcription from the various promoters located upstream. The product of the *artA* gene is genetically shown to stimulate transcription with the *cis*-element. Here, a codon-optimized *artA* gene was synthesized and cloned to express the ArtA protein. ArtA was purified as the His-tagged protein. Nitrocellulose filter binding assay showed that ArtA specifically binds to the IS1 internal region. Electrophoretic mobility shift assay also showed specific binding of ArtA to the IS1 internal region. These results imply that ArtA directly binds to the IS1 internal region and stimulates transcription.

Keywords: Transcription stimulation, Downstream element, DNA binding

鎌田洋一：ザルコシステイスが含まれる馬肉による食中毒。

*日本食品微生物学会雑誌* 2012;29:47-52.

生鮮冷蔵馬肉の生食によって発生する食中毒について、特徴、最新の事例紹介、原因究明の過程、その病因物質として *Sarcocystis fayeri*、虫体の検査法、毒性タンパク質、また危害の制御法と今後の検討課題について紹介した。今後は検査法が徹底され、食中毒診断を確実化でき、疫学情報が充実するだろう。本食中毒の予防には馬肉の冷凍処理が有効であることが明らかになっている。寄生環を遮断するという対処に加え、迅速スクリーニング法や冷凍以外の制御法の開発も行われてゆくだろう。

Keywords: 馬肉食中毒, 住肉胞子虫, 制御

古川真斗<sup>\*1</sup>, 徳岡英亮<sup>\*1</sup>, 原田誠也<sup>\*1</sup>, 松本博<sup>\*1</sup>, 松本一俊<sup>\*2</sup>, 八尋俊輔<sup>\*3</sup>, 宮坂次郎<sup>\*4</sup>, 斉藤守弘<sup>\*5</sup>, 鎌田洋一, 入倉大祐: 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。

*食品衛生研究* 2012;62:23-6.

食後数時間で嘔吐・下痢を発症する原因不明の有症苦情事例における共通食に馬肉がある。熊本県では年間20件程度発生している。共通食の馬肉に対し寄生虫学および毒性学的に検討し、原因が住肉胞子虫であることを明らかにした。馬肉の凍結処理が、住肉胞子虫の危害性を失活させることを示し、馬肉食中毒の制御方法を確立した。

Keywords: 馬肉食中毒, 冷凍処理, 危害性制御



\*<sup>1</sup> 熊本県保健環境科学研究所

\*<sup>2</sup> 熊本県菊池保健所

\*<sup>3</sup> 熊本県健康福祉部健康危機管理課

\*<sup>4</sup> 熊本県食肉衛生検査所

\*<sup>5</sup> 埼玉県食肉衛生検査センター

中山素一<sup>\*1</sup>, 宮下隆<sup>\*2</sup>, 細谷幸一<sup>\*1</sup>, 人見潤<sup>\*1</sup>, 佐藤美紀<sup>\*2</sup>, 須永幸恵<sup>\*2</sup>, 重松康彦<sup>\*2</sup>, 小笠原準<sup>\*3</sup>, 竹中重幸<sup>\*4</sup>, 濱崎光宏<sup>\*4</sup>, 堀川和美<sup>\*4</sup>, 磯部順子<sup>\*5</sup>, 小西良子, 鎌田洋一: 嘔吐毒産生性セレウス菌検出イムノクロマトキットの評価。

食品衛生学雑誌 2012;53:273-7.

セレウス嘔吐毒マーカータンパク質の検出システム(シングルパス・エメティックトキシンマーカー)の妥当性を検証した。わが国で発生した食中毒事例由来セレウス菌(84株), および市販食品分離株(21株), 合計105株を1%ブドウ糖添加Casein-Glucose-Yeast Extract (CGY) 培地で培養後, その培養液をキットのサンプル注入部に滴下し, 検出ラインの有無を判定した。各菌株の嘔吐毒合成酵素遺伝子をPCR法を用いて検出し, 陽性を示した株を嘔吐毒遺伝子保有株とした。食中毒検査で分離された嘔吐毒遺伝子保有菌58株は, 本検出キットですべて陽性と判定された。一方, 嘔吐毒遺伝子非保有株は, 食中毒由来株では26株中2株, 食品由来株21株中1株が陽性を示した。これら3菌株の毒素産生性を, HEp-2細胞を用いて検討したところ, 毒素は検出されなかった。メーカーの報告によれば本イムノクロマトキットは, CGY培地による食品の培養液からも嘔吐毒産生セレウス菌が検出可能であるとのことから, 食中毒検査時だけでなく, 食材や調理食品中の嘔吐毒産生性セレウス菌のスクリーニングにも使用できると考えられた。

Keywords: セレウス菌, 嘔吐毒素, イムノクロマト

\*<sup>1</sup> Kao Corporation

\*<sup>2</sup> Kewpie Corporation

\*<sup>3</sup> Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

\*<sup>4</sup> Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

\*<sup>5</sup> Toyama Institute of Health

Watanabe M, Goto K\*, Sugita-Konishi Y, Kamata Y, Hara-Kudo Y: Sensitive detection of whole-genome differentiation among closely-related species of the genus *Fusarium* using DNA-DNA hybridization and a microplate technique.

*The Journal of Veterinary Medical Science.* 2012;74:1333-6.

We developed a new system for detection of whole-genome differentiation using DNA-DNA hybridization, and tested its sensitivity with three closely-related *Fusarium* species. We compared DNA-DNA relatedness to nucleotide sequence homologies of five genetic regions between each of five strains of three *Fusarium* species. DNA-DNA relatedness by our system was 16.2-86.6%. Sequence homologies of 18S rDNA, rDNA cluster region from ITS1 to 28S rDNA,  $\beta$ -*tub*, *EF-1a* and *lys2* were 100.0, 99.0-100.0, 96.7-100.0, 95.1-99.4, and 94.7-100.0%, respectively. Our system could clearly detect differentiation between closely-related fungal species which have very similar morphological-characteristics, and exhibit little diagnoses in nucleotide sequences. Our results suggest that this system is a good tool for identification and phylogenetic analysis of closely-related fungal species.

Keywords: *Fusarium*, DNA-DNA hybridization, Whole-genome

\* 三井農林(株)食品総合研究所

渡辺麻衣子, 小沼ルミ<sup>\*1</sup>, 米澤隆弘<sup>\*2</sup>, 瓦田研介<sup>\*1</sup>, 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。

日本食品微生物学雑誌 2012;29:221-9.

*Fusarium*属菌は, 形態学的手法による同定が難しい場合が多く, 近年, 分子生物学的指標による同定手法が広く用いられつつある。しかし, 近縁種を識別できないなどの問題点も多く, *Fusarium*属菌の同定に適した遺伝子指標を検討する必要がある。そこで, *Fusarium*属菌分離株を適切に同定できる遺伝子指標を特定することを目的として, 塩基配列相同率を指標とした同定精度の比較検討を行った。菌株分譲機関由来株24菌種合計47菌株, およびspecies complexを形成する食品由来分離株8株を供試した。解析対象遺伝子として, 18S rDNA, 5.8S rDNA, ITS1, 28S rDNA,  $\beta$ -*tub*および*lys2*を選択し, 塩基配列を決定した。分譲機関から収集した47菌株の塩基配列のデータベースを作成し, これに対して, 食品由来分離株の各遺伝子塩基配列の相同性検索を行った。この結果を参照し, 遺伝子ごとに各分離株の菌種を特定した。塩基配列相同率による食品由来分離株の同定結果を遺伝子ごとに比較したところ, species complexを形成する菌種を同定するためには, 従来広く用いられてきたリボゾーム関連遺伝子群の塩基配列を指標とする

ことはできないこと、全ての供試菌種を正しく同定できる遺伝子指標には $\beta$ -*tub*が最も適するということが明らかとなった。しかし、菌種によっては塩基配列相率の差が小さい場合もあり高いシーケンス精度が求められ、誤同定が起こることも考えられる。形態学的指標による同定も合わせて行う必要がある。

Keywords: *Fusarium*, Beta-tubulin, Nucleotide sequence homology

\*<sup>1</sup> 東京都産業技術研究センター

\*<sup>2</sup> 復旦大学

Wu W<sup>\*1,2</sup>, Flannery BM<sup>\*2</sup>, Watanabe M, Sugita-Konishi Y, Zhang H<sup>\*1</sup>, Pestka JJ<sup>\*2</sup>: Comparison of murine anorectic responses to the 8-ketotrichothecenes 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, fusarenon X and nivalenol.

*Food and Chemical Toxicology* 2012;50:2056-61.

While induction of food refusal by the trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (DON) has been described in several animal models, much less is known about the anorectic effects of structurally related 8-ketotrichothecenes, 3-acetyldeoxynivalenol (3-ADON), 15-acetyldeoxynivalenol (15-ADON), fusarenon X (FX) and nivalenol (NIV). Here, we compared the capacities of these congeners to induce anorexia in the mouse. As previously observed for DON, anorectic responses to 3-ADON and 15-ADON in the B6C3F1 female mouse following both intraperitoneal (IP) and oral exposure were transient, lasting only a few hours, with food intake recovering to control levels within 16 h. For both ADONs, the no observed adverse effect levels (NOAEL) and lowest observed adverse effect levels (LOAEL) were 0.5 and 1mg/kg bw following IP exposure, respectively, and 1 and 2.5mg/kg bw after oral exposure, respectively. In contrast, food refusal persisted from 48 to 96 h following IP and oral exposure to FX and NIV. For both IP and oral FX exposure, the NOAEL was 0.025 mg/kg bw and LOAEL was 0.25mg/kg bw, whereas the NOAELs and LOAELs for NIV were 0.01 and 0.1mg/kg bw, respectively, after IP exposure and 0.1 and 1mg/kg bw, respectively, following oral exposure. Both these data and a prior DON study suggest that anorectic responses to 8-ketotrichothecenes were always greater when administered IP as compared to oral exposure. Toxic potency data such as is described here will be applica-

ble to future comparative risk assessments for this important group of trichothecene mycotoxins.

Keywords: Trichothecene, Anorexia

\*<sup>1</sup> Nanjing Agricultural University

\*<sup>2</sup> Michigan State University

Taniai E<sup>\*1,2</sup>, Hayashi H<sup>\*1,2</sup>, Yafune A<sup>\*1,2</sup>, Watanabe M, Akane H<sup>\*1</sup>, Suzuki K<sup>\*1</sup>, Mitsumori K<sup>\*1</sup>, Shibutani M<sup>\*1</sup>: Cellular distribution of cell cycle-related molecules in the renal tubules of rats treated with renal carcinogens for 28 days – Relationship between cell cycle aberration and carcinogenesis.

*Archives of Toxicology* 2012;86:1453-64.

To clarify the cell cycle-related changes during the early stages of renal carcinogenesis, we performed immunohistochemical analysis of tubular cells in male F344 rats treated with carcinogenic doses of representative renal carcinogens for 28 days. For this purpose, the karyomegaly-inducing carcinogens ochratoxin A (OTA), ferric nitrilotriacetic acid, and monuron, and the non-karyomegaly-inducing carcinogens tris (2-chloroethyl) phosphate and potassium bromate were examined. For comparison, a karyomegaly-inducing non-carcinogen, p-nitrobenzoic acid, and a non-carcinogenic non-karyomegaly-inducing renal toxicant, acetaminophen, were also examined. The outer stripe of the outer medulla (OSOM) and the cortex + OSOM were subjected to morphometric analysis of immunoreactive proximal tubular cells. Renal carcinogens, irrespective of their karyomegaly-inducing potential, increased proximal tubular cell proliferation accompanied by an increase in topoisomerase II $\alpha$ -immunoreactive cells, suggesting a reflection of cell proliferation. Karyomegaly-inducing carcinogens increased nuclear Cdc2-,  $\gamma$ H2AX-, and phosphorylated Chk2-immunoreactive cells in both areas, the former two acting in response to DNA damage and the latter one suggestive of sustained G<sub>2</sub>. OTA could easily be distinguished from untreated controls and non-carcinogens by evaluation of molecules responding to DNA damage and G<sub>2</sub>/M transition in the OSOM. Thus, all renal carcinogens examined facilitated proximal tubular proliferation by repeated short-term treatment. Among these, karyomegaly-inducing carcinogens may cause DNA damage and G<sub>2</sub> arrest in the target tubular cells.

Keywords: Renal carcinogenesis, Karyomegaly, Cell

proliferationy

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

Kobayashi N\*, Watanabe M, Hara-Kudo Y: Distinctive identification of *Cladosporium sphaerospermum* and *Cladosporium halotolerans* based on physiological methods.

*Journal of Systematics and Evolution* 2012;50:235-43.

We aimed to detect physiological characteristics that clearly varied among the closely-related *Cladosporium sphaerospermum*-like species. We isolated the fungi identified as *C. sphaerospermum* s.l. based on traditional morphological criteria from various locations and substrata, and redefined this initial identification by the molecular phylogenetic methods. The isolates were identified as only *C. sphaerospermum* and *C. halotolerans*. We analyzed the substrate-utilization of 95 carbon sources using the Biolog system and made statistical comparisons of isolates by their abilities to grow at different osmolarities. The substrate-utilization patterns separated the isolates into two groups corresponding to the molecular data, and the osmotolerance was different between the species. We first showed that *C. sphaerospermum* and *C. halotolerans* were diverse not only at the molecular level but also at the ecological and the physiological levels, by analyzing substrate-utilization patterns and osmotolerance. Furthermore, we showed the potential utility of the Biolog system for discriminating among closely-related fungal species.

Keywords: *Cladosporium*, Identification, Substrate-utilization

\* Tokyo Institute of Technology

Wu W<sup>\*1,2</sup>, Bursian SJ<sup>\*2</sup>, Flannery BM<sup>\*2</sup>, Sugita-Konishi Y, Watanabe M, Zhang H<sup>\*1</sup>, Pestka JJ<sup>\*2</sup>: Comparison of Emetic Potencies of the 8-Ketotrichothecenes Deoxynivalenol, 15-Acetyldeoxynivalenol, 3-Acetyldeoxynivalenol, Fusarenon X and Nivalenol. *Toxicological sciences* 2013;131:279-91.

Although the acute toxic effects of trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (DON or vomitoxin), a known cause of human food poisoning, have been well characterized in several animal species, much less is

known about closely related 8-ketotrichothecenes that similarly occur in cereal grains colonized by toxigenic fusaria. To address this, we compared potencies of DON, 15-acetyldeoxynivalenol (15-ADON), 3-acetyldeoxynivalenol (3-ADON), fusarenon X (FX), and nivalenol (NIV) in the mink emesis model following intraperitoneal (ip) and oral administration. All five congeners dose-dependently induced emesis by both administration methods. With increasing doses, there were marked decreases in latency to emesis with corresponding increases in emesis duration and number of emetic events. The effective doses resulting in emetic events in 50% of the animals for exposure to DON, 15-ADON, 3-ADON, FX, and NIV were 80, 170, 180, 70, and 60 µg/kg bw, respectively, and for oral exposure, they were 30, 40, 290, 30, and 250 µg/kg bw, respectively. The emetic potency of DON determined here was comparable to that reported in analogous studies conducted in pigs and dogs, suggesting that the mink is a suitable small animal model for investigating acute trichothecene toxicity. The use of a mouse pica model, based on the consumption of kaolin, was also evaluated as a possible surrogate for studying emesis but was found unsuitable. From a public health perspective, comparative emetic potency data derived from small animal models such as the mink should be useful for establishing toxic equivalency factors for DON and other trichothecenes.

Keywords: trichothecene, emesis, vomitoxin

<sup>\*1</sup> Nanjing Agricultural University

<sup>\*2</sup> Michigan State University

Iijima Y\*, Nakanishi N\*, Furusawa H, Ohnishi T, Sugita-Konishi Y: Inter-laboratory validation and applications of quantitative real-time PCR for the detection of *Kudoa septempunctata* in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*).

*Jpn J Infect Dis.* 2012;65:436-8.

*Kudoa septempunctata*, a myxosporean parasite, was recently identified as the causative agent of food poisoning resulting from the consumption of raw olive flounder (*Paralichthys olivaceus*). A single blind inter-laboratory study, involving 5 laboratories, was conducted to validate a quantitative real-time PCR assay for the detection of the parasite. We obtained relatively constant values for log rDNA copies/g from these lab-

oratory analyses (SD = 0.35-0.86), suggesting the validity of the real-time PCR method for the detection of *K. septempunctata* in *P. olivaceus*. Detection of *K. septempunctata* in muscle tissue samples collected from both sides of the fish indicated that *K. septempunctata* infection spreads throughout the body of *P. olivaceus*. *K. septempunctata* infection in *P. olivaceus* is thought to occur during the early stage of fish growth because a *K. septempunctata* gene was detected in 1 of 300 *P. olivaceus* fry tested. Feeds seem not to be sources of infection. To prevent food poisoning due to *K. septempunctata*, the mechanism of infection and proliferation of *K. septempunctata* in *P. olivaceus* should be elucidated, and other hosts of the parasite should be identified. The sensitive real-time PCR method described here will be a useful tool for resolving these issues.

Keywords: *Kudoa*, Food-borne disease, Parasite

\* 神戸市環境保健研究所

Li YC\*, Sato H\*, Kamata Y, Ohnishi T, Sugita-Konishi Y: Three novel myxoboloid species of genera *Henneguya* and *Myxobolus* (Myxosporea: Bivalvulida) from marine fish in Japan.

*Parasitol Res.* 2012;111:819-26.

*Myxosporean* genera *Henneguya* and *Myxobolus* (Bivalvulida: Myxobolidae) are closely related in morphology and molecular phylogeny, speciose with approximately 1,000 nominal species. The majority of them are recorded from freshwater fish worldwide, and few are known from marine fish. In this study, three myxoboloid spp. are described from marine fish around Japan. Two novel *Henneguya* spp., *Henneguya ogawai* sp. n. and *Henneguya yokoyamai* sp. n., are described from two black sea breams (*Acanthopagrus schlegelii*) fished in the Inland Sea (Setonaikai), Japan. Plasmodia of the former species were localized in the esophageal or intestinal wall, and those of the latter species were in the wall of the gall bladder and peritoneum. Spore development in plasmodia of these two species was synchronous. The spore body of *H. ogawai* sp. n. was 11.0 (8.9-12.2)  $\mu\text{m}$  in length, 6.9 (6.3-7.5)  $\mu\text{m}$  in width, 5.9 (5.2-6.6)  $\mu\text{m}$  in thickness, with a bifurcated caudal process of equal length, 10.0 (8.4-12.7)  $\mu\text{m}$  long; total spore length, 21.1 (19.2-23.4)  $\mu\text{m}$ . It contained two polar capsule, 4.3 (3.8-5.2)  $\times$  1.9 (1.4-2.3)  $\mu\text{m}$ . The spore body of *H. yokoyamai* sp. n. was 11.0 (10.1-13.7)  $\mu\text{m}$  in length,

7.1 (6.6-7.5)  $\mu\text{m}$  in width, and 5.6 (4.5-6.4)  $\mu\text{m}$  in thickness, with a bifurcated caudal process of equal length, 14.1 (10.8-17.0)  $\mu\text{m}$  long; total spore length, 25.0 (21.9-29.2)  $\mu\text{m}$ . It contained two polar capsules, 3.7 (3.1-4.2)  $\times$  2.0 (1.8-2.4)  $\mu\text{m}$ . A novel *Myxobolus* sp., *Myxobolus machidai* sp. n., is described from a spotted knifejaw (*Oplegnathus punctatus*) fished in the Sea of Japan, off Shimonoseki, Yamaguchi Prefecture, Japan. Plasmodia were embedded in the esophageal wall. Its round spore was small in size, 9.0 (8.1-9.4)  $\mu\text{m}$  in length, 7.8 (7.5-8.3)  $\mu\text{m}$  in width, and 5.5 (5.1-6.0)  $\mu\text{m}$  in thickness. It contained two polar capsules, 3.5 (3.2-3.8)  $\times$  2.3 (2.2-2.5)  $\mu\text{m}$ . Spore development in a plasmodium was asynchronous. Nucleotide sequencing of the small subunit ribosomal RNA gene (SSU rDNA) of these two novel *Henneguya* spp. revealed a close phylogenetic relationship with the marine clade of *Henneguya* spp.; however, they were distinct in morphology and SSU rDNA sequence from any known species. *M. machidai* sp. n. was grouped with freshwater *Henneguya* spp. in a phylogenetic tree based on the SSU rDNA, distant from a known marine clade of *Myxobolus* spp. reported mainly from the Mediterranean Sea. This is the first record of *Henneguya-Myxobolus* spp. from natural marine water in Japan.

Keywords: *Kudoa*, Food-borne disease, Parasite

\* 山口大学

Harada T\*, Kawai T\*, Jinnai M\*, Ohnishi T, Sugita-Konishi, Y, Kumeda Y\*: Detection of *Kudoa septempunctata* 18S ribosomal DNA in patient fecal samples from novel food-borne outbreaks caused by consumption of raw olive flounder (*Paralichthys olivaceus*).

*J Clin Microbiol.* 2012;50:2964-8.

*Kudoa septempunctata* is a newly identified myxosporean parasite of olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) and a suspected causative agent of several food-borne gastroenteritis outbreaks in Japan. Here, we report the detection of *K. septempunctata* 18S ribosomal DNA in fecal samples of outbreak patients using an efficient method based on real-time PCR. We first performed a spiking experiment to assess whether our previously developed real-time PCR assay was applicable to detect *K. septempunctata* in feces. Simultaneously, we compared the relative extraction efficacy of *K.*

*septempunctata* DNA using three commercial kits. Finally, our detection method was validated by testing 45 clinical samples obtained from 13 food-borne outbreaks associated with the consumption of raw flounder and 41 fecal samples from diarrhea patients epidemiologically unrelated to the ingestion of raw fish. We found that the FastDNA Spin Kit for Soil (MP Biomedicals) was the most efficient method for extracting *K. septempunctata* DNA from fecal samples. Using this kit, the detection limit of our real-time PCR assay was  $1.6 \times 10^1$  spores per g of feces, and positive results were obtained for 21 fecal and 2 vomitus samples obtained from the food-borne outbreaks. To our knowledge, this is the first report to describe the detection of *K. septempunctata* DNA in patient fecal samples. We anticipate that our detection method will be useful for confirming food-borne diseases caused by *K. septempunctata* in laboratory investigations.

Keywords: Kudoa, Food-borne disease, Parasite

\* 大阪府立公衆衛生研究所

Ohnishi T, Kikuchi Y, Furusawa H, Kamata Y, Sugita-Konishi Y: *Kudoa septempunctata* invasion increases the permeability of human intestinal epithelial monolayer.

*Foodborne Pathog Dis.* 2013;10:137-42.

*Kudoa septempunctata* is a myxosporean parasite of *Paralichthys olivaceus* (olive flounder) and causes a foodborne illness that affects more than 100 cases in Japan each year. We previously reported that the consumption of raw olive flounder meat containing a high concentration of *K. septempunctata* spores induces transient but severe diarrhea and emesis through an unknown mechanism. Here, we demonstrate that *K. septempunctata* sporoplasm plays an important role in mediating the toxicity of *K. septempunctata*. When *K. septempunctata* spores were inoculated in Caco-2 human intestinal cells, *K. septempunctata* sporoplasms were released from spores, and they invaded the cells. Electron microscopic observations revealed that the sporoplasm invasion severely damaged the Caco-2 cells. The inoculation of *K. septempunctata* spores eliminated the transepithelial electrical resistance (TER) across the cell monolayer. Inhibiting the invasion of the sporoplasms prevented the observed loss in cell layer integrity, as illustrated by the rapid elimination

of the TER. These results suggest that the invasion by sporoplasms severely damaged individual intestinal cells, resulting in a loss of cell monolayer integrity.

Keywords: *Kudoa*, Foodborne disease, Parasite

Kawai T<sup>\*1</sup>, Sekizuka T<sup>\*2</sup>, Yahata Y<sup>\*2</sup>, Kuroda M<sup>\*2</sup>, Kumeda Y<sup>\*1</sup>, Iijima Y<sup>\*3</sup>, 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 fish.

*Clin Infect Dis.* 2012;54:1046-52.

BACKGROUND: Outbreaks of an unidentified foodborne 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 foodborne 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*, Foodborne illness, Parasite

\*<sup>1</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>3</sup> 神戸市環境保健研究所

Ohnishi T, Goto K<sup>\*1</sup>, Kanda T<sup>\*2</sup>, Kanazawa Y<sup>\*3</sup>, Ozawa K<sup>\*4</sup>, Sugiyama K<sup>\*2</sup>, Watanabe M, Konuma H<sup>\*5</sup>, Hara-Kudo Y: Microbial contamination associated with consumption and the growth in plastic bottled beverage.

*J Environ Sci Health* 2013;48:781-90.

Plastic bottles enable the storage of unfinished beverages, and most of microbial contamination has occurred in the unfinished beverage that was left. Therefore, we investigated microorganisms in various beverages contaminated by pouring and drinking directly by mouth from the bottle, and analyzed the growth of microorganisms in the beverages at room temperature. In the pouring test, microbial growth was detected in 60 of 320 samples, and 13 bacterial strains, 49 mold strains, and 8 yeast strains were isolated. Molds including *Cladosporium* spp., *Trametes* spp., *Bjerkandera* spp., and *Penicillium* spp. accounted for the majority of isolated microorganisms. In the drinking test, microbial growth was detected in 181 of 352 samples, and 225 bacterial strains, 27 mold strains and 77 yeast strains were isolated. Bacteria including *Streptococcus* spp. such as *S. salivarius* and *Staphylococcus* spp. such as *S. aureus* accounted for the majority of isolated microorganisms. Enterotoxin-producing *S. aureus* and *Bacillus cereus* were also isolated. The pH of the beverage influenced the growth of bacteria. The Brix values of the beverage did not correlate with the growth of microorganisms. These results revealed that various microorganisms including foodborne pathogens were able to grow in numerous types of beverages and that the storage of unfinished beverage in inappropriate condition, such as the storage at room temperature led microorganism to grow easily in beverage. Therefore, it is necessary to consume beverages as soon as possible after opening the bottle.

Keywords: Beverage, PET bottle, Contamination

\*<sup>1</sup> 三井農林 (株)

\*<sup>2</sup> 静岡県環境衛生科学研究所

\*<sup>3</sup> 静岡市環境保健研究所

\*<sup>4</sup> (株) 中部衛生検査センター

\*<sup>5</sup> 東海大学

Yoshinari T, Ohnishi T, Kadota T<sup>\*</sup>, Sugita-Konishi Y: Development of a purification method for simultaneous determination of deoxynivalenol and its acetylated and glycosylated derivatives in corn grits and corn flour by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

*J Food Prot.* 2012;75:1355-8.

We developed a purification method based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the identification of DON, its acetylated derivatives (3ADON and 15ADON), and a glycosylated derivative (D3G) in corn-based products. The analytes were extracted from samples with acetonitrile-water (85:15, vol/vol) and then purified with multifunctional columns. Evaluation of five kinds of multifunctional columns revealed that DON and its acetylated derivatives were recovered well (96 to 120%) by all columns, but D3G was recovered adequately (93.5%) by only one column, InertSep VRA-3. Samples of corn grits and corn flour were analyzed using the purification method with InertSep VRA-3. DON, D3G, and 15-acetyl-deoxynivalenol were the major contaminants in the samples harvested in 2009, but only DON was detected in the samples harvested in 2010. These results suggest that the purification method using InertSep VRA-3 is effective for identification of DON and its derivatives in corn-based products.

Keywords: Deoxynivalenol, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, Corn grits

\* Gifu University

Yoshinari T, Tanaka T<sup>\*1</sup>, Ishikuro E<sup>\*2</sup>, Horie M<sup>\*3</sup>, Nagayama T<sup>\*4</sup>, Nakajima M<sup>\*5</sup>, Naito S<sup>\*6</sup>, Ohnishi T, Sugita-Konishi Y: Inter-laboratory study of an LC-MS/MS method for simultaneous determination of deoxynivalenol and its acetylated derivatives, 3-acetyl-deoxynivalenol and 15-acetyl-deoxynivalenol in wheat.

*Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2013;54:75-82.

To validate an LC-MS/MS method for simultaneous determination of DON and its acetylated derivatives, 3ADON and 15ADON, in wheat using a multifunctional column, an inter-laboratory study was performed in 9 laboratories using one blank wheat sample, three spiked wheat samples (10, 50, 150 µg/kg) and one naturally contaminated wheat sample. The recoveries

ranged from 98.8 to 102.6% for DON, 89.3 to 98.7% for 3ADON, and from 84.9 to 90.0% for 15ADON. The relative standard deviations for repeatability (RSD<sub>r</sub>) and reproducibility (RSD<sub>R</sub>) of DON were in the ranges of 7.2-11.3% and 9.5-22.6%, respectively. For 3ADON, the RSD<sub>r</sub> ranged from 5.3 to 9.5% and the RSD<sub>R</sub> ranged from 16.1 to 18.0%, while for 15ADON, the RSD<sub>r</sub> ranged from 6.2 to 11.2% and the RSD<sub>R</sub> ranged from 17.0 to 27.2%. The HorRat values for the three analytes ranged from 0.4 to 1.2. These results validate this method for the simultaneous determination of DON and its acetylated derivatives, 3ADON and 15ADON.

Keywords: Acetyl deoxynivalenol, LC-MS/MS, Inter-laboratory study

\*<sup>1</sup> Kobe Institute of Health

\*<sup>2</sup> Japan Scientific Feeds Association

\*<sup>3</sup> Otsuma Women's University

\*<sup>4</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

\*<sup>5</sup> Nagoya City Public Health Research Institute

\*<sup>6</sup> National Food Research Institute

Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K: A new approach to characterization of insulin derived from different species using <sup>1</sup>H-NMR coupled with multivariate analysis.

*Chem Pharm Bull.* 2012;60:320-4.

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 <sup>1</sup>H-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 <sup>1</sup>H-NMR spectra. These results demonstrate that this methodology could be useful for characterization of polypeptides.

Keywords: insulin, principal component analysis, <sup>1</sup>H-NMR

Inami K<sup>\*1</sup>, Iizuka Y<sup>\*1</sup>, Furukawa M<sup>\*1</sup>, Nakanishi I<sup>\*2</sup>, Ohkubo K<sup>\*3</sup>, Fukuhara K, Fukuzumi<sup>\*3</sup>, Mochizuki

M<sup>\*1</sup>: Chlorine atom substitution influences radical scavenging activity of 6-chromanol.

*Bioorg Med Chem.* 2012;20:4049-55.

Synthetic 6-chromanol derivatives were prepared with several chlorine substitutions, which conferred both electron-withdrawing inductive effects and electron-donating resonance effects. A trichlorinated compound (2), a dichlorinated compound (3), and three monochlorinated compounds (4, 5, and 6) were synthesized; compounds 2, 3, and 6 were novel. The antioxidant activities of the compounds, evaluated in terms of their capacities to scavenge galvinoxyl radical, were associated with the number and positioning of chlorine atoms in the aromatic ring of 6-chromanol. The activity of compound 1 (2,2-dimethyl-6-chromanol) was slightly higher than the activities of compounds 2 (2,2-dimethyl-5,7-dichloro-6-chromanol) or 3 (2,2-dimethyl-5,7,8-trichloro-6-chromanol), in which the chlorine atoms were ortho to the phenolic hydroxyl group of 6-chromanol. The scavenging activity of compound 3 was slightly higher than that of 2, which contained an additional chlorine substituted in the 8 position. The activities of polychlorinated compounds 2 and 3 were higher than the activities of any of the monochlorinated compounds (4-6). Compound 6, in which a chlorine was substituted in the 8 position, exhibited the lowest activity. Substitution of a chlorine atom meta to the hydroxyl group of 6-chromanol (compounds 2 and 6) decreased galvinoxyl radical scavenging activity, owing to the electron-withdrawing inductive effect of chlorine. Positioning the chloro group ortho to the hydroxyl group (compounds 4 and 5) retained antioxidant activity because the intermediate radical was stabilized by the electron-donating resonance effect of chlorine in spite of the electron-withdrawing inductive effect of chlorine. Antioxidant activities of the synthesized compounds were evaluated for correlations with the O-H bond dissociation energies (BDEs) and the ionization potentials. The BDEs correlated with the second-order rate constants (k) in the reaction between galvinoxyl radical and the chlorinated 6-chromanol derivatives in acetonitrile. This indicated that the antioxidant mechanism of the synthesized compounds consisted of a one-step hydrogen atom transfer from the phenolic OH group rather than an electron transfer followed by a proton transfer. The synthesized compounds also exhibited hydroxyl radical scavenging

capacities in aqueous solution.

Keywords: antioxidant activities, radical scavenging activity, 6-chromanol derivatives

\*<sup>1</sup> 東京理科大学薬学部

\*<sup>2</sup> (独) 放射線医学総合研究所

\*<sup>3</sup> 大阪大学大学院工学研究科

Uchiyama S<sup>\*1</sup>, Sakamoto H<sup>\*2</sup>, Ohno A, Inaba Y<sup>\*1</sup>, Nakagome H<sup>\*3</sup>, Kunugita N<sup>\*1</sup>: Reductive amination of glutaraldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone using 2-picoline borane and high-performance liquid chromatographic analysis.

*Analyst* 2012;137:4274-9.

A typical method for the measurement of glutaraldehyde (GLA) employs 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) to form GLA-DNPhydrazone derivatives. However, this method is subject to analytical errors because GLA-DNPhydrazone is a quaternary bis-derivative and forms three geometric isomers (*E-E*, *E-Z* and *Z-Z*) as a result of the two C=N double bonds. To overcome this issue, a method for transforming the C=N double bond into a C-N single bond, using reductive amination of DNPhydrazone derivatives, has been applied. The amination reaction of GLA-DNPhydrzones with 2-picoline borane is accelerated with catalytic amounts of acid and is completed within 10 minutes in the presence of 100 mmol L<sup>-1</sup> phosphoric acid. Reduction of GLA-DNPhydrazone by 2-picoline borane is unique and results in the formation of N-(2,4-dinitrophenyl)-1-piperidinamine (DNPPA). NMR and LC-APCI-MS data confirmed the product identification. DNPPA is very stable and did not change when stored for at least four weeks at room temperature. DNPPA has excellent solubility of 14.6 g L<sup>-1</sup> at 20 °C in acetonitrile. The absorption maximum wavelength and the molar absorptivity of DNPPA were 351 nm and 4.2 × 10<sup>4</sup> L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> respectively. Complete separation between the reduced forms of C1-C10 aldehyde DNPhydrzones, including DNPPA, can be achieved by operating the reversed-phase high-performance liquid chromatograph at 351 nm in gradient mode using a C18 amide column. The reductive amination method for GLA overcomes analytical errors caused by *E-E*, *E-Z* and *Z-Z* geometrical isomers.

Keywords: 2,4-dinitrophenylhydrazine, GLA-DNPhydrazone derivatives, DNPPA

\*<sup>1</sup> 国立保健医療科学院

\*<sup>2</sup> 千葉市環境保健研究所

\*<sup>3</sup> 千葉大学工学部

Demizu Y, Nagoya S, Doi M<sup>\*1</sup>, Sato Y, Tanaka M<sup>\*2</sup>, Kurihara M: Twisted structure of a cyclic hexapeptide containing a combination of alternating L-Leu-D-Leu-Aib segments.

*J Org Chem.* 2012;77:9361-5.

We designed and synthesized a C<sub>2</sub>-symmetric cyclic hexapeptide, cyclo (L-Leu-D-Leu-Aib)<sub>2</sub> (2), which contains L- and D-amino acids and achiral Aib residues. The conformation of 2 was analyzed in the crystalline state and in solution, which was a unique figure-eight-shaped conformation.

Keywords: amino acid, peptide, conformation

\*<sup>1</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Demizu Y, Yabuki Y, Doi M<sup>\*1</sup>, Sato Y, Tanaka M<sup>\*2</sup>, Kurihara M: Conformations of helical Aib peptides containing a pair of L- and D-amino acids.

*J Pept Sci.* 2012;18:466-75.

A pair of L-leucine (L-Leu) and D-leucine (D-Leu) was incorporated into α-aminoisobutyric acid (Aib) peptide segments. The dominant conformations of four hexapeptides, Boc-L-Leu-Aib-Aib-Aib-L-Leu-OMe (1a), Boc-D-Leu-Aib-Aib-Aib-L-Leu-OMe (1b), Boc-Aib-Aib-L-Leu-L-Leu-Aib-Aib-OMe (2a), and Boc-Aib-Aib-D-Leu-L-Leu-Aib-Aib-OMe (2b), were investigated by IR, <sup>1</sup>H NMR, CD spectra, and X-ray crystallographic analysis. All peptides 1a,b and 2a,b formed 3<sub>10</sub>-helical structures in solution. X-ray crystallographic analysis revealed that right-handed (P) 3<sub>10</sub>-helices were present in 1a and 1b and a mixture of right-handed (P) and left-handed (M) 3<sub>10</sub>-helices was present in 2b in their crystalline states.

Keywords: amino acid, peptide, helical structure

\*<sup>1</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Anan K<sup>\*1</sup>, Demizu Y, Oba M<sup>\*2</sup>, Kurihara M, Doi M<sup>\*3</sup>, Suemune H<sup>\*1</sup>, Tanaka M<sup>\*2</sup>: Helical structures of bicyclic α-amino acid homo-chiral oligomers with



the chiral centers at the side-chain fused-ring junctions.

*Helv Chim Acta* 2012;95:1694-713.

Chiral bicyclic  $\alpha$ -amino acid ( $R,R$ )-Ab<sub>5,6</sub>=c with stereogenic centers at the  $\gamma$ -position of fused-ring junctions, and its enantiomer ( $S,S$ )-Ab<sub>5,6</sub>=c, were synthesized. The CD spectra of ( $R,R$ )-Ab<sub>5,6</sub>=c oligomers indicated that the ( $R,R$ )-Ab<sub>5,6</sub>=c hexapeptide formed a mixture of right-handed ( $P$ )- and left-handed ( $M$ )- $3_{10}$ -helices, while, in the ( $R,R$ )-Ab<sub>5,6</sub>=c nonapeptide, a right-handed ( $P$ )- $3_{10}$ -helix slightly dominated over the ( $M$ )-helix. X-Ray crystallographic analyses of ( $S,S$ )-tripeptide and ( $R,R$ )-hexapeptide revealed that both the tripeptide and hexapeptide formed a mixture of ( $P$ )- and ( $M$ )- $3_{10}$ -helices, respectively. These results indicated that the side-chain environments around the stereogenic centers are particularly important to control the helical-screw handedness of foldamers.

Keywords: amino acid, peptide, conformation

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院薬学府

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>3</sup> 大阪薬科大学

Kato I<sup>\*1</sup>, Oba M<sup>\*1</sup>, Kurihara M, Takano Y<sup>\*2</sup>, Tanaka M.<sup>\*1</sup>: Synthesis of cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid bearing a pendent chiral center.

*Pept Sci* 2012 2013;129-30.

4-Aminopiperidine-4-carboxylic acid (Pip) derivatives, which are cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids bearing a d-nitrogen atom, were synthesized starting from dimethyl malonate. We also synthesized heteropeptides including N-substituted Pip derivatives, and studied the preferred secondary structure.

Keywords:  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids, peptide conformation, chiral center

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>2</sup> 九州大学大学院薬学府

Imanishi A<sup>\*1</sup>, Oba M<sup>\*1</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Doi M<sup>\*2</sup>, Takazaki H<sup>\*3</sup>, Suemune H<sup>\*3</sup>, Tanaka M<sup>\*1</sup>: Synthesis of chiral five-membered ring amino acids with an azido group, and their peptides.

*Pept Sci* 2012 2013;131-2.

Two diastereomeric five-membered ring  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids with an azido function,  $\{1$ -amino-

3-azidocyclopentanecarboxylic acid; ( $1R,3R$ )- and ( $1S,3R$ )-Ac<sub>5</sub>c<sup>N<sub>3</sub></sup>, were designed. Starting from L-malic acid, two diastereomeric cyclic amino acids with a hydroxyl group were synthesized. After separation of two diastereomers, each stereoisomer could be converted into a five-membered ring amino acid with an azido function.

Keywords: azido function, chiral center,  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>3</sup> 九州大学大学院薬学府

Sugiyama T<sup>\*1</sup>, Imamura Y<sup>\*2</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Takano M<sup>\*3</sup>, Kittaka A.<sup>\*3</sup>: Synthesis of  $\beta$ -chiral peptide nucleic acids bearing lysine side chains.

*Pept Sci* 2012 2013;385-6.

Synthesis of a chiral PNA monomer with a lysine side chain at the  $\beta$ -position of the PNA backbone and its incorporation into PNA oligomers is described.

Keywords: peptide nucleic acid, preorganization, anti-gene

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院総合文化研究科

\*<sup>2</sup> 工学院大学

\*<sup>3</sup> 帝京大学薬学部

Fujino T<sup>\*1</sup>, Takeuchi A<sup>\*1</sup>, Maruko-Ohtake A<sup>\*1</sup>, Ohtake Y<sup>\*2</sup>, Satoh J<sup>\*1</sup>, Kobayashi T<sup>\*2</sup>, Tanaka T<sup>\*3</sup>, Ito H<sup>\*1</sup>, Sakamaki R<sup>\*1</sup>, Kashimura R<sup>\*1</sup>, Ando K<sup>\*1</sup>, Nishimaki-Mogami T, Ohkubo Y<sup>\*2</sup>, Kitamura N<sup>\*3</sup>, Sato R<sup>\*4</sup>, Kikugawa K<sup>\*1</sup>, Hayakawa M.<sup>\*1</sup>: Critical role of farnesoid X receptor for hepatocellular carcinoma cell proliferation.

*J Biochem.* 2012;152:577-86.

Farnesoid X receptor (FXR), a pivotal factor maintaining bile acid homeostasis, has been recently shown to be a critical factor required for liver regeneration. The elucidation of the mechanism how FXR controls the proliferation of hepatocellular carcinoma cells is useful to establish the therapy for liver cancer. Here, we show that FXR plays a crucial role in the proliferation of human hepatocellular carcinoma cell line, HepG2, Huh7 and HLE. The treatment of HepG2 with FXR siRNA elevates the level of p16/INK4a expression resulting in the inhibition of cell proliferation. By

contrast, FXR activation reduces p16/INK4a expression and stimulates the cell proliferation. The ectopic expression of the active form of Ras that causes strong activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) leads to the decrease in FXR expression, suggesting that FXR expression is negatively regulated via Ras/ERK pathway. The elevation of p16/INK4a expression and the inhibition of cell proliferation by FXR knockdown are also observed in Huh7 and HLE. In this study, we have suggested a novel mechanism by which hepatocellular carcinoma cell proliferation is regulated: FXR stimulates cell proliferation by suppressing the p16/INK4a expression, whereas Ras/ERK pathway down-regulates the FXR expression, leading to the suppressed cell proliferation in hepatocellular carcinoma cell lines.

Keywords: FXR, hepatocytes, p16/INK4a

\*1 東京薬科大学

\*2 東北薬科大学

\*3 東京工業大学

\*4 東京大学農学生命科学研究科

Spann NJ<sup>\*1</sup>, Garmire LX<sup>\*1</sup>, McDonald JG<sup>\*2</sup>, Myers DS<sup>\*3</sup>, Milne SB<sup>\*3</sup>, Shibata N, Reichart D<sup>\*1</sup>, Fox JN<sup>\*1</sup>, Shaked I<sup>\*4</sup>, Heudobler D<sup>\*1</sup>, Raetz CR<sup>\*5</sup>, Wang EW<sup>\*6</sup>, Kelly SL<sup>\*6</sup>, Sullards MC<sup>\*6</sup>, Murphy RC<sup>\*7</sup>, Merrill AH Jr<sup>\*6</sup>, Brown HA<sup>\*3</sup>, Dennis EA<sup>\*1</sup>, Li AC<sup>\*1</sup>, Ley K<sup>\*4</sup>, Tsimikas S<sup>\*1</sup>, Fahy E<sup>\*1</sup>, Subramaniam S<sup>\*1</sup>, Quehenberger O<sup>\*1</sup>, Russell DW<sup>\*2</sup>, Glass CK<sup>\*1</sup>: Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses.

*Cell* 2012;151:138-52.

Inflammation and macrophage foam cells are characteristic features of atherosclerotic lesions, but the mechanisms linking cholesterol accumulation to inflammation and LXR-dependent response pathways are poorly understood. To investigate this relationship, we utilized lipidomic and transcriptomic methods to evaluate the effect of diet and LDL receptor genotype on macrophage foam cell formation within the peritoneal cavities of mice. Foam cell formation was associated with significant changes in hundreds of lipid species and unexpected suppression, rather than activation, of inflammatory gene expression. We provide evidence that regulated accumulation of desmosterol underlies many of the homeostatic responses, including activa-

tion of LXR target genes, inhibition of SREBP target genes, selective reprogramming of fatty acid metabolism, and suppression of inflammatory-response genes, observed in macrophage foam cells. These observations suggest that macrophage activation in atherosclerotic lesions results from extrinsic, proinflammatory signals generated within the artery wall that suppress homeostatic and anti-inflammatory functions of desmosterol.

Keywords: macrophage foam cells, desmosterol, inflammatory responses

\*1 カリフォルニア大学サンディエゴ校

\*2 テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター

\*3 バンダービルト大学

\*4 ラホーヤアレルギー免疫研究所

\*5 デューク大学

\*6 ジョージア工科大学

\*7 コロラド大学デンバー校

Itoh Y<sup>\*</sup>, Ishikawa M<sup>\*</sup>, Kitaguchi R<sup>\*</sup>, Okuhira K, Naito M, Hashimoto Y<sup>\*</sup>: Double protein knockdown of cIAP1 and CRABP-II using a hybrid molecule consisting of ATRA and IAPs antagonist.

*Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22:4453-7.

Protein knockdown can be achieved by the use of a small molecule that possesses affinity for both the target protein and ubiquitin ligase. We have designed such a degradation-inducing molecule targeting cIAP1 and CRABP-II, which are involved in proliferation of several cancer cell lines and in neuroblastoma growth, respectively. As a CRABP-II-recognizing moiety, all-trans retinoic acid (ATRA, 3), a physiological ligand of CRABP, was chosen. As a cIAP1-recognizing moiety, MV1 (5), which is a cIAP1/cIAP2/XIAP pan-ligand, was chosen. Although cIAP1 itself possesses ubiquitin ligase activity, we expected that its decomposition would be efficiently mediated by related molecules, including cIAP2 and XIAP, which also possess ubiquitin ligase activity. The designed degradation inducer 6, in which ATRA (3) and MV1 (5) moieties are connected via a linker, was synthesized and confirmed to induce efficient degradation of both cIAP1 and CRABP-II. It showed potently inhibited the proliferation of IMR32 cells.

Keywords: protein knockdown, cIAP1, CRABP-II

\* 東京大学分子細胞生物学研究所

Nakamura R, Ishiwatari A, Higuchi M, Uchida Y, Nakamura R, Kawakami H<sup>\*1</sup>, Urisu A<sup>\*2</sup>, Teshima R: Evaluation of the luciferase assay-based in vitro elicitation test for serum IgE.

*Allergol Int.* 2012;61:431-7.

BACKGROUND: An in vitro elicitation test employing human high-affinity IgE receptor-expressing rat mast cell lines appears to be a useful method for measuring mast cell activation using a patient's IgE and an allergen; however, such cell lines are sensitive to human complements in the serum. We have recently developed a new luciferase-reporting mast cell line (RS-ATL8) to detect IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE) with relatively low quantities of serum IgE.

METHODS: A total of 30 patients suspected of having egg white (EW) allergy were subjected to an oral food challenge (OFC) test; then, the performances of EW-specific serum IgE (CAP-FEIA), EW-induced degranulation, and EXiLE responses in RS-ATL8 cells were compared using receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. The patients' sera were diluted to 1:100, which causes no cytotoxicity when sensitizing the RS-ATL8 cells for the degranulation and EXiLE tests.

RESULTS: The area under the ROC curves was highest in the EXiLE test (0.977), followed by CAP-FEIA (0.926) and degranulation (0.810). At an optimal cutoff range (1.648-1.876) calculated from the ROC curve of the EXiLE test, sensitivity and specificity were 0.944 and 0.917, respectively. A 95% positive predictive value was given at a cutoff level of 2.054 (fold increase in luciferase expression) by logistic regression analysis.

CONCLUSIONS: In contrast to in vivo tests, the EXiLE test appears to be a useful tool in diagnosing patients suspected of having IgE-dependent EW allergy without the risk of severe systemic reactions.

Keywords: allergen-specific IgE, allergy diagnosis, egg white allergy

<sup>\*1</sup> Kyoritsu Women's University

<sup>\*2</sup> Fujita Health University

Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y<sup>\*1</sup>,

Fukutomi Y<sup>\*2</sup>, Teshima R: Evaluation of allergenicity of acid-hydrolyzed wheat protein using an in vitro elicitation test.

*Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:259-64.

BACKGROUND: We performed an in vitro elicitation test to determine the ability of different types of wheat-allergic patients' IgE to induce humanized mast cell activation after the addition of various time-treated acid-hydrolyzed wheat proteins (HWPs).

METHODS: The reactivity of heat- and various time-treated acid-hydrolyzed glutes (acid-HGs) and commercial acid-HWP (HWP1), using serum IgE from wheat allergy accompanied by skin and rhinoconjunctival sensitization to HWP1 in the facial soap, pediatric subjects with food allergy to native wheat, adult wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis subjects, and nonatopic healthy subjects, was elucidated by dot blot and a luciferase assay-based in vitro elicitation test (EXiLE test).

RESULTS: Serum from subjects sensitized with HWP1 reacted only to acid-HGs (acid-HGs treated for 0.5-3 or 6 h), but not native gluten, in the results of the dot blot. In contrast, sera from pediatric subjects sensitized with native wheat reacted to native gluten more strongly and showed only slight reactions to 0.5- to 1-hour-treated acid-HGs. The results of the in vitro elicitation test showed that acid hydrolyzation of the gluten attenuated antigen-induced luciferase expression in a time-dependent manner for sera from native-wheat-sensitized pediatric subjects. On the other hand, in the sera from HWP1-sensitized subjects, acid hydrolyzation of the gluten for 0.5 h dramatically increased luciferase expression.

CONCLUSIONS: Even after prolonged hydrolyzation, acid-HGs still retained the ability to activate mast cells in the case of HWP1-sensitized subjects.

Keywords: Food allergy, Wheat gluten, Acid hydrolysis

<sup>\*1</sup> Hokkaido Bunkyo University

<sup>\*2</sup> Sagami National Hospital

Mano J<sup>\*1</sup>, Harada M<sup>\*1</sup>, Takabatake R<sup>\*1</sup>, Furui S<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>, Nakamura K, Akiyama H, Teshima R, Noritake H<sup>\*2</sup>, Hatano S<sup>\*3</sup>, Futo S<sup>\*3</sup>, Minegishi Y<sup>\*4</sup>, Iizuka T<sup>\*5</sup>: Comprehensive GMO detection using real-time PCR array: single-laboratory validation.

*J AOAC Int.* 2012;95:508-16.

We have developed a real-time PCR array method to comprehensively detect genetically modified (GM) organisms. In the method, genomic DNA extracted from an agricultural product is analyzed using various qualitative real-time PCR assays on a 96-well PCR plate, targeting for individual GM events, recombinant DNA (r-DNA) segments, taxon-specific DNAs, and donor organisms of the respective r-DNAs. In this article, we report the single-laboratory validation of both DNA extraction methods and component PCR assays constituting the real-time PCR array. We selected some DNA extraction methods for specified plant matrixes, i.e., maize flour, soybean flour, and ground canola seeds, then evaluated the DNA quantity, DNA fragmentation, and PCR inhibition of the resultant DNA extracts. For the component PCR assays, we evaluated the specificity and LOD. All DNA extraction methods and component PCR assays satisfied the criteria set on the basis of previous reports.

Keywords: Genetically modified organisms, Real-time PCR array

<sup>\*1</sup> National Agriculture and Food Research Organization

<sup>\*2</sup> Food and Agricultural Materials Inspection Center

<sup>\*3</sup> Fasmac Co., Ltd.

<sup>\*4</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

<sup>\*5</sup> Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment

Mano J<sup>\*1</sup>, Masubuchi T<sup>\*1</sup>, Hatano S<sup>\*2</sup>, Futo S<sup>\*2</sup>, Koiwa T<sup>\*3</sup>, Minegishi Y<sup>\*4</sup>, Noguchi A, Kondo K, Akiyama H, Teshima R, Kurashima T<sup>\*1</sup>, Takabatake R<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Development and validation of event-specific quantitative PCR method for genetically modified maize LY038.

*Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2013;54:25-30.

In this article, we report a novel real-time PCR-based analytical method for quantitation of the GM maize event LY038. We designed LY038-specific and maize endogenous reference DNA-specific PCR amplifications. After confirming the specificity and linearity of the LY038-specific PCR amplification, we determined the conversion factor required to calculate the weight-based content of GM organism (GMO) in a multilaboratory evaluation. Finally, in order to validate the de-

veloped method, an interlaboratory collaborative trial according to the internationally harmonized guidelines was performed with blind DNA samples containing LY038 at the mixing levels of 0, 0.5, 1.0, 5.0 and 10.0%. The precision of the method was evaluated as the RSD of reproducibility (RSD<sub>R</sub>), and the values obtained were all less than 25%. The limit of quantitation of the method was judged to be 0.5% based on the definition of ISO 24276 guideline. The results from the collaborative trial suggested that the developed quantitative method would be suitable for practical testing of LY038 maize.

Keywords: Genetically modified organism, Event-specific, LY038

<sup>\*1</sup> National Food Research Institute, National Agriculture and Food Research Organization

<sup>\*2</sup> Fasmac Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Food and Agricultural Materials Inspection Center

<sup>\*4</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

Nakamura K, Akiyama H, Takahashi Y, Kobayashi T, Noguchi A, Ohmori K<sup>\*1</sup>, Kasahara M<sup>\*2</sup>, Kitta K<sup>\*3</sup>, Nakazawa H<sup>\*4</sup>, Kondo K, Teshima R: Application of a qualitative and quantitative real-time polymerase chain reaction method for detecting genetically modified papaya line 55-1 in papaya products. *Food Chem.* 2013;136:895-901.

Genetically modified (GM) papaya (*Carica papaya* L.) line 55-1 (55-1), which is resistant to papaya ringspot virus infection, has been marketed internationally. Many countries have mandatory labeling regulations for GM foods, and there is a need for specific methods for detecting 55-1. Here, an event- and construct-specific real-time polymerase chain reaction (PCR) method was developed for detecting 55-1 in papaya products. Quantitative detection was possible for fresh papaya fruit up to dilutions of 0.001% and 0.01% (weight per weight [w/w]) for homozygous SunUp and heterozygous Rainbow cultivars, respectively, in non-GM papaya. The limit of detection and quantification was as low as 250 copies of the haploid genome according to a standard reference plasmid. The method was applicable to qualitative detection of 55-1 in eight types of processed products (canned papaya, pickled papaya, dried fruit, papaya-leaf tea, jam, puree, juice, and frozen dessert) containing papaya as a main

ingredient.

Keywords: Genetically modified papaya, Line 55-1, Detection method

\*<sup>1</sup> 神奈川県衛生研究所

\*<sup>2</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター

\*<sup>3</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

\*<sup>4</sup> 星薬科大学

Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y\*, Teshima R: Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten.

*Allergy* 2012;67:1392-9.

BACKGROUND: An increasing number of studies have shown that hydrolyzed wheat protein (HWP) can induce IgE-mediated hypersensitivity by skin contact and/or food ingestion. However, there has been no study of the sensitizing potential of HWP. In this study, the possibility of transdermal pathway for sensitization to acid-HWP (HWP1) was investigated using BALB/c mice, and compared with that of gluten.

METHODS: HWP1 or gluten (500 µg/mouse) was transdermally administered using patches. After three or four cycles of sensitization for 3 days/week, active systemic anaphylaxis (ASA) was induced by intraperitoneal injection of the antigen, and rectal temperatures, scores of anaphylactic responses, and plasma histamine levels were determined. Because HWP1 was included in facial soap in Japan, the effect of detergent on the sensitizing potential was also investigated.

RESULTS: Transdermal administration of HWP1 induced dose-dependent production of IgE and IgG1. After sensitization for 3 or 4 weeks, intraperitoneal injection of HWP1 caused ASA, leading to decreased rectal temperatures, increased anaphylaxis scores, and increased plasma histamine levels. In addition, splenocytes harvested after ASA produced IL-4, IL-5, and IL-10 by re-stimulation with HWP1. Transdermal exposure to gluten also induced IgE and IgG1 production, and intraperitoneal injection of gluten also induced ASA only in mice sensitized in the presence of sodium dodecyl sulfate.

CONCLUSIONS: Transdermal exposure to HWP1 is sufficient to activate key immune pathways necessary for sensitizing mice for immediate hypersensitivity re-

actions. This study shows that HWP has a sensitizing potential as well as gluten, whereas its allergenicity may be different from that of gluten.

Keywords: Acid-hydrolyzed wheat protein, Active systemic anaphylaxis, Food allergy

\* Sagamihara National Hospital

登田美桜, 畝山智香子, 豊福肇\*, 森川馨: わが国における自然毒による食中毒事例の傾向 (平成元年~22年).

*食品衛生学雑誌* 2012;53:105-20.

厚生労働省監修の全国食中毒事件録 (平成元年~平成22年版) の自然毒食中毒事例をもとに, わが国における中毒発生の傾向を検討した. 平成元年以降の22年間を通じて自然毒食中毒の発件数に経年的な減少傾向は見られず, 発生を低減するために予防のための継続的な取り組みが必要であると考えられた. 動物性及び植物性いずれの自然毒においても主な原因施設は「家庭」であり, 食中毒の発生状況及び予防策, 対応等について消費者向けの広い啓蒙・広報が重要である. また, 食品の国際的な流通拡大や地球温暖化による海水温の上昇に伴い, これまで国内で食中毒が発生していない自然毒への対策も重要である.

Keywords: 自然毒, 食中毒, 食品衛生

\* 国立保健医療科学院

Narumi K<sup>\*1,2</sup>, Ashizawa K<sup>\*3</sup>, Takashima R<sup>\*1</sup>, Takasawa H<sup>\*1</sup>, Katayama S<sup>\*1</sup>, Tsuzuki Y<sup>\*3</sup>, Tatemoto H<sup>\*4</sup>, Morita T, Hayashi M<sup>\*5</sup>, Hamada S<sup>\*1</sup>: Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats: An investigation of diethylnitrosamine and 2,4-diaminotoluene.

*Mutat Res.* 2012;747:234-9.

Repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats were established by the investigation of diethylnitrosamine and 2,4-diaminotoluene. A new method to isolate hepatocytes without perfusion using only a part of the liver was also established which enables the integration of liver micronucleus assays into general toxicity studies.

Keywords: liver micronucleus assay, adult rat, repeated-dose toxicity study

\*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation

\*<sup>2</sup> Yakult Honsha Co., Ltd.

\*<sup>3</sup> University of Miyazaki

\*<sup>4</sup> University of Ryukyuu

\*<sup>5</sup> Biosafety Research Center

Takasawa H<sup>\*1</sup>, Takashima R<sup>\*1</sup>, Hattori A<sup>\*1</sup>, Narumi K<sup>\*1,2</sup>, Kawasaki K<sup>\*1</sup>, Morita T, Hayashi M<sup>\*3</sup>, Hamada S<sup>\*1</sup>: Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats (II): Further investigation of 1,2-dimethylhydrazine and 2,6-diaminotoluene.

*Mutat Res.* 2013;751:12-8.

To further evaluate liver responses to hepatocarcinogens and noncarcinogens, the results of the liver micronucleus assay using adult rats and histopathology were compared between three hepatocarcinogens and a noncarcinogen. The results indicate that the liver micronucleus assay is effective for predicting hepatocarcinogenicity and may be integrated into repeated-dose toxicity studies without disturbing routine examinations, such as histopathology.

Keywords: liver micronucleus assay, repeated-dose toxicity study, hepatocarcinogen

\*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation

\*<sup>2</sup> Yakult Honsha Co., Ltd.

\*<sup>3</sup> Biosafety Research Center

Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M<sup>\*1</sup>, Matsunaga K<sup>\*2</sup>, Abe M<sup>\*2</sup>, Furuya H<sup>\*3</sup>, Takahashi Y<sup>\*4</sup>, Ikeda H<sup>\*4</sup>, Muramatsu M<sup>\*5</sup>, Ueta M<sup>\*6</sup>, Sotozono C<sup>\*6</sup>, Kinoshita S<sup>\*6</sup>, Ikezawa Z<sup>\*1</sup>: the Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients.

*Pharmacogenomics J.* 2013;13:60-9.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are severe, cutaneous adverse drug reactions that are rare but life threatening. Genetic biomarkers for allopurinol-related SJS/TEN in Japanese were examined in a genome-wide association study in which Japanese patients (n=14) were compared with ethnically matched healthy controls (n=991). Associations between 890 321 single nucleotide polymorphisms and allopurinol-related SJS/TEN were analyzed by the Fisher's exact test (dominant

genotype mode). A total of 21 polymorphisms on chromosome 6 were significantly associated with allopurinol-related SJS/TEN. The strongest association was found at rs2734583 in BAT1, rs3094011 in HCP5 and GA005234 in MICC (P=2.44x10<sup>-8</sup>; odds ratio=66.8; 95% confidence interval, 19.8-225.0). rs9263726 in PSORS1C1, also significantly associated with allopurinol-related SJS/TEN, is in absolute linkage disequilibrium with human leukocyte antigen-B\*5801, which is in strong association with allopurinol-induced SJS/TEN. The ease of typing rs9263726 makes it a useful biomarker for allopurinol-related SJS/TEN in Japanese.

Keywords: *HLA-B\*5801*, genetic biomarker, whole-genome association study

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学

\*<sup>2</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>3</sup> 国立病院機構大牟田病院

\*<sup>4</sup> 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

\*<sup>5</sup> 東京医科歯科大学

\*<sup>6</sup> 京都府立医科大学

Knights J<sup>\*1</sup>, Chanda P<sup>\*2</sup>, Sato Y<sup>\*3</sup>, Kaniwa N, Saito Y, Ueno H<sup>\*4</sup>, Zhang A<sup>\*1</sup>, Ramanathan M<sup>\*1</sup>: Vertical Integration of Pharmacogenetics in Population PK/PD Modeling: A Novel Information Theoretic Method.

*CPT: Pharmacometr Systems Pharmacol.* 2013;2:e25.

To critically evaluate an information-theoretic method for identifying gene-environmental interactions (GEI) associated with pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD), and clinical outcomes from genome-wide pharmacogenetic data. Our approach, which is built on the K-way interaction information (KWII) metric, was challenged with simulated data and clinical PK/PD data sets from the International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) and a gemcitabine clinical trial. The KWII efficiently identified both novel and known interactions for warfarin and gemcitabine. Interactions between herbal supplementation and VKORC1 genotype were associated with warfarin response. For gemcitabine-associated neutropenia, combination treatment with carboplatin and cytidine deaminase (CDA) 208G→A genotypes were identified as risk factors. Gemcitabine disposition was associated with drug metabolism-transporter interactions be-

tween deoxycytidine kinase (DCK) and the equilibrative nucleoside transporter (ENT). This novel approach is effective for detecting GEI involved in drug exposure and response and could enable integration of genome-wide pharmacogenetic data into the population PK/PD analysis paradigm.

Keywords: gene-environmental interactions, warfarin, gemcitabine

\*<sup>1</sup> State University of New York

\*<sup>2</sup> Johns Hopkins University

\*<sup>3</sup> 国立がんセンター研究所

\*<sup>4</sup> 国立がんセンター中央病院

Azuma Y, Hata K<sup>\*1</sup>, Sai K, Udagawa R<sup>\*1</sup>, Hirakawa A<sup>\*2</sup>, Tohkin M, Ryushima Y<sup>\*1</sup>, Makino Y<sup>\*1</sup>, Yokote N<sup>\*1</sup>, Morikawa N<sup>\*3</sup>, Fujiwara Y<sup>\*1</sup>, Saito Y, Yamamoto H<sup>\*1</sup>: Association between Hand-Foot Syndrome and Efficacy of Capecitabine in Patients with Metastatic Breast Cancer.

*Biol Pharm Bull.* 2012;35:717-24.

Capecitabine, an oral prodrug of 5-fluorouracil (5-FU), is a promising treatment for colorectal, breast and gastric cancers, but often causes hand-foot syndrome (HFS), the most common dose-limiting toxicity. The current study was conducted to investigate the relationship between HFS and efficacy of capecitabine in 98 patients with metastatic breast cancer. Possible associations between HFS and efficacy endpoints, including time-to-treatment failure (TTF), tumor response in metastatic lesions and changes in tumor markers, were investigated retrospectively using electronic medical records. The TTF of group with HFS of grade 1 and  $\geq 2$  was significantly longer than that of group with no HFS, respectively (hazard ratio (HR), 0.39; 95% confidence interval (CI), 0.18-0.87 for group with grade 1; HR, 0.42, 95% CI, 0.19-0.90 for group with grade  $\geq 2$ ). Significantly higher disease control rates for the liver metastasis were observed in patients with HFS (grade 1 and greater) than in those without HFS (92.9 vs. 42.9%,  $p=0.009$ ). Furthermore, prevention of increases in tumor marker levels (carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) and National Cancer Center-Stomach-439 (NCC-ST439)) was evident in patients with HFS. This study clearly showed a significant correlation between HFS and some efficacy markers of capecitabine therapy in

patients with metastatic breast cancer, and suggests that early dose adjustment based on severity of HFS might improve efficacy. Studies are needed to explore predictive biomarkers for HFS/efficacy, so that capecitabine therapy can be further tailored to patient response.

Keywords: capecitabine, hand-foot syndrome, electronic medical record

\*<sup>1</sup> 国立がん研究センター

\*<sup>2</sup> 東京理科大学

\*<sup>3</sup> 広島大学

Saito M<sup>\*1</sup>, Yoshida LS<sup>\*2</sup>, Hayashi Y<sup>\*1</sup>, Sai K, Takano-Omuro H<sup>\*2</sup>, Yajima T<sup>\*3</sup>, Sawada Y<sup>\*4</sup>, Hasegawa R: Perception of physicians, pharmacists and pharmaceutical industries about information in package inserts in Japan.

*Jpn J Drug Inform.* 2012;14:2-13.

A perception survey of healthcare providers and pharmaceutical industries about the current package insert (PI) was conducted to evaluate whether its layout and issues such as the contents concerning drug-drug interactions are found appropriate. A questionnaire was sent via the Internet to physicians of various subspecialties, or via the postal service to pharmacy-employed pharmacists and pharmaceutical industries. It consisted of questions regarding the PI layout, the information contents on drug-drug interactions and other matters about PI revision. The survey showed that the PI is a major source of drug information for physicians (82.4%) and pharmacists (98.7%). The layout (order of appearance of headings and information about drug interactions in a tabular format) of the current PI is widely accepted by physicians, pharmacists, and pharmaceutical industries. There was, however, some degree of disagreement within these three groups in the perceptions about the presentation/contents of drug interactions is insufficient, and that information about adverse drug reactions and drug interactions is not enough updated in the PIs. Differences of perception were found between healthcare providers (i.e., PI users) and industries. Our survey revealed that the basic layout of the current PI should be preserved, but there are issues such as the contents and updating of information regarding drug interactions and adverse drug interactions that may require modi-

fications according to the healthcare providers' point of view.

Keywords: questionnaire survey, package insert, drug interaction

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 武蔵野大学薬学部

\*<sup>3</sup> ヘルス・ヴィジランス研究会

\*<sup>4</sup> 東京大学大学院薬学研究所

Saito K, Moore R\*, Negishi M\*: Nuclear receptor CAR specifically activates the two-pore K<sup>+</sup> channel *Kcnk1* gene in male mouse livers, which attenuates phenobarbital-induced hepatic hyperplasia.

*Toxicol Sci.* 2013;132:151-61.

KCNK1, a member of the family of two-pore K(+) ion channels, is specifically induced in the livers of male mice after phenobarbital treatment. Here, we have determined the molecular mechanism of this male-specific activation of the *Kcnk1* gene and characterized KCNK1 as a phenobarbital-inducible antihyperplasia factor. Upon activation by phenobarbital, nuclear receptor CAR binds the 97-bp response element (-2441/-2345) within the *Kcnk1* promoter. This binding is observed in the livers of male mice, but not in the livers of female mice and requires the pituitary gland, because hypophysectomy abrogates it. Hyperplasia further progressed in the livers of *Kcnk1* (-/-) male mice compared with those of *Kcnk1* (+/+) males after phenobarbital treatment. Thus, KCNK1 suppresses phenobarbital-induced hyperplasia. These results indicate that phenobarbital treatment induces KCNK1 to elicit a male-specific and growth-suppressing signal. Thus, KCNK1 and *Kcnk1* (-/-) mice provide an experimental tool for further investigation into the molecular mechanism of CAR-mediated promotion of the development of hepatocellular carcinoma in mice.

Keywords: CAR, K<sup>+</sup> channel, hepatic hyperplasia

\* National Institute of Environmental Health Sciences

Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi T, Kurose K, Tohkin M\*, Saito Y: Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of *HLA-B\*58:01*: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epi-

dermal necrolysis in Japanese.

*Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27:447-50.

Allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS) /toxic epidermal necrolysis (TEN) is strongly associated with *HLA-B\*58:01* in various populations including Japanese. We demonstrated that several single nucleotide polymorphisms (SNPs) around the HLA region on chromosome 6 were strongly linked with *HLA-B\*58:01* in a previous study using Japanese allopurinol-related SJS/TEN patients. Their very strong linkage suggests that these SNPs could be used as surrogate biomarkers to find carriers of *HLA-B\*58:01* to avoid these serious adverse effects. In the present study, to expedite the application of this pharmacogenomic information to the proper usage of allopurinol in a clinical situation, we developed a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assay for the genotyping of rs9263726 in the *psoriasis susceptibility 1 candidate 1 (PSORS1C1)* gene, which is in absolute linkage disequilibrium ( $r^2 = 1$ ,  $D' = 1$ ) with *HLA-B\*58:01*. The developed PCR-RFLP assay using FokI restriction enzyme was able to detect three different genotypes, GG, GA, and AA of rs9263726 robustly, and thus to find *HLA-B\*58:01* carriers. This robust and inexpensive assay would be useful for pre-screening the subjects with *HLA-B\*58:01*, a genetically high risk factor for allopurinol-induced SJS/TEN.

Keywords: allopurinol, PCR-RFLP, *HLA-B\*58:01*

\* 名古屋市立大学薬学部

Kurose K, Koizumi T, Nishikawa J, Maekawa K, Saito Y: Quality requirements for genomic DNA preparations and storage conditions for a high-density oligonucleotide microarray.

*Biol Pharm Bull.* 2012;35:1846-8.

High-density oligonucleotide microarrays are widely used in genome-wide association studies. The purpose of this study was to assess the influence of various factors during the preparation of DNA on genotype calling for the Affymetrix high-density oligonucleotide microarray 250K GeneChip. DNA was extracted from peripheral whole blood by solution-based and silica-membrane-based methods. Blood was stored at 4°C or 25°C for 4 or 24 h, followed by DNA extraction. To examine the effects of freeze-thaw cycles, blood and DNA



were also subjected to 5 and 10 or 20 of freeze-thaw cycles, respectively. The suitability of variously DNA preparations for the array was assessed by the call rate resulting from genotyping. All DNA samples showed mean call rates of more than 0.99, which passed the quality criteria for genotyping (greater than 0.95). The results indicated that the solution-based method and the silica-membrane-based DNA extraction method could provide DNA of sufficient quality for genotyping. In addition, DNA quality suitable for high-density oligonucleotide microarrays is not strongly dependent on the preparation conditions under standard procedures.

Keywords: DNA microarray, DNA preparation, storage condition

Kurose K, Hiratsuka K<sup>\*1</sup>, Ishiwata K<sup>\*1</sup>, Nishikawa J, Nonen S<sup>\*2</sup>, Azuma J<sup>\*2</sup>, Kato M<sup>\*3</sup>, Wakeno M<sup>\*3</sup>, Okugawa G<sup>\*3</sup>, Kinoshita T<sup>\*3</sup>, Kurosawa T<sup>\*1</sup>, Hasegawa R, Saito Y: Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction in a Japanese cohort with major depression.

*Psychiatry Res.* 2012;198:424-9.

Sexual dysfunction is a major side effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). We conducted a genome-wide association study to identify the genetic factors contributing to the risk of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction by testing 186 320 single nucleotide polymorphism (SNP) markers in a cohort of 201 Japanese major depression patients including 36 with sexual dysfunction induced by SSRI (paroxetine or fluvoxamine) or SNRI (milnacipran). The Cochran-Armitage trend test showed that 11 SNPs, tightly clustered in a distinct region on chromosome 14q21.3, were associated with SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction at a genome-wide significance level after false discovery rate (FDR) correction, and the strongest SNP association was with rs1160351 ( $P=3.04 \times 10^{-7}$ , risk ratio=2.92, 95% confidence interval (CI)=1.79-4.76). These SNPs mapped to the intronic region of the MDGA2 gene. A Manhattan plot showed that the strong association peak remained in MDGA2 after adjustment for sex and age in a multivariable logistic regression analysis although P values increased slightly and became non-significant. Replication studies with larger sample sizes are required to validate this ex-

ploratory study, but our findings may provide insights into the genetic basis of sexual dysfunction induced by SSRI/SNRI.

Keywords: GWAS, adverse drug reaction, antidepressant

<sup>\*1</sup> Meiji Seikaファルマ (株)

<sup>\*2</sup> 兵庫医療大学

<sup>\*3</sup> 関西医科大学

Duan H<sup>\*1</sup>, Yoshimura K<sup>\*1</sup>, Kobayashi N<sup>\*1</sup>, Sugiyama K<sup>\*1</sup>, Sawada J, Saito Y, Morisseau C<sup>\*2</sup>, Hammock BD<sup>\*2</sup>, Akatsuka T<sup>\*1</sup>: Development of monoclonal antibodies to human microsomal epoxide hydrolase and analysis of "preneoplastic antigen"-like molecules.

*Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;260:17-26.

Microsomal epoxide hydrolase (mEH) is a drug metabolizing enzyme which resides on the endoplasmic reticulum (ER) membrane and catalyzes the hydration of reactive epoxide intermediates that are formed by cytochrome P450s. mEH is also thought to have a role in bile acid transport on the plasma membrane of hepatocytes. It is speculated that efficient execution of such multiple functions is secured by its orientation and association with cytochrome P450 enzymes on the ER membrane and formation of a multiple transport system on the plasma membrane. In certain disease status, mEH loses its association with the membrane and can be detected as distinct antigens in the cytosol of preneoplastic foci of liver (preneoplastic antigen), in the serum in association with hepatitis C virus infection (AN antigen), or in some brain tumors. To analyze the antigenic structures of mEH in physiological and pathological conditions, we developed monoclonal antibodies against different portions of mEH. Five different kinds of antibodies were obtained: three, anti-N-terminal portions; one anti-C-terminal; and one, anti-conformational epitope. By combining these antibodies, we developed antigen detection methods which are specific to either the membrane-bound form or the linearized form of mEH. These methods detected mEH in the culture medium released from a hepatocellular carcinoma cell line and a glioblastoma cell line, which was found to be a multimolecular complex with a unique antigenic structure different from that of the membrane-bound form of mEH. These antibodies and antigen detection methods may be useful to study patho-

logical changes of mEH in various human diseases.

Keywords: hepatitis C virus, microsomal epoxide hydrolase, monoclonal antibody

\*<sup>1</sup> Saitama Medical University

\*<sup>2</sup> University of California, Davis

門脇京子\*, 石黒昭博\*, 高松昭司\*, 斎藤嘉朗, 宇山佳明\*: 本邦の医薬品添付文書におけるゲノム薬理学関連情報およびその検査法の状況に関する調査・解析. *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2012;2:83-92.

【目的】本邦におけるゲノム薬理学(以下,「PGx」)関連情報の利用動向を把握するため,医療用医薬品の添付文書におけるPGx関連情報の取載状況を調査した.

【方法】2002~2010年度に部会審議された医療用医薬品(441品目)について,PGx関連情報取載品目を特定した(56品目).PGx関連情報の分類(ウイルス・細菌,代謝酵素,薬理学的標的,その他),検査必要性による分類(要解析,解析推奨,情報提供),バイオマーカーの用法による分類(有効性,安全性,ADME)および検査の薬事承認,保険取載状況の調査を行った.【結果・考察】医薬品添付文書におけるPGx関連情報を活用した情報提供は,年々品目数が増加し,2010年度には全441品目中12.7%にあたる56品目となっていた.PGx関連情報を評価対象に基づき4種に分類したところ,ウイルス・細菌が41%,代謝酵素が34%,薬理学的標的が14%,その他が11%であった.検査必要性による分類では,「要解析」はウイルス・細菌および薬理学的標的に比較的限られており,代謝酵素に関しては「情報提供」が主であった.一方で,PGx関連情報の診断に関しては,薬事法で承認されかつ保険取載されている検査方法は,約半数であった.また,用法による分類では,有効性に関する記載を含む品目が多く,安全性に関するPGx関連情報はごく少数にとどまっていた.今後は,医薬品の適正使用を推進するために,有効性だけでなく安全性に関するPGx関連情報をより多く添付文書に記載していくことが必要と考えられた.また,臨床現場においてPGx情報を広く活用していくためには,薬事法に基づき信頼性を確認し,かつ経済的な遺伝子検査方法をより多く提供していくことが課題であると考えられた.

Keywords: pharmacogenomics, drug package inserts, in vitro diagnostics

\* (独) 医薬品医療機器総合機構

Makino Y<sup>\*1</sup>, Takahashi Y, Tanabe R<sup>\*2</sup>, Tamamura Y<sup>\*1</sup>, Watanabe T<sup>\*1</sup>, Haraikawa M<sup>\*2</sup>, Hamagaki M<sup>\*1</sup>,

Hata K<sup>\*3</sup>, Kanno J, Yoneda T<sup>\*3</sup>, Saga Y<sup>\*4</sup>, Goseki-Sone M<sup>\*2</sup>, Kaneko K<sup>\*5</sup>, Yamaguchi A<sup>\*1</sup>, Imura T<sup>\*1</sup>: Spatiotemporal disorder in the axial skeleton development of the *Mesp2*-null mouse: A model of spondylocostal dysostosis and spondylothoracic dysostosis. *Bone* 2013;53:248-58.

Spondylocostal dysostosis (SCDO) is a genetic disorder characterized by severe malformation of the axial skeleton. *Mesp2* encodes a basic helix-loop-helix transcription factor that is required for somite formation. Its human homologue, *Mesp2*, is a gene affected in patients with SCDO and a related vertebral disorder, spondylothoracic dysostosis (STDO). This work investigated how the loss of *Mesp2* affects axial skeleton development and causes the clinical features of SCDO and STDO. The current observations provide further insight into the pathogenesis of SCDO and STDO, and the physiological development of the axial skeleton.

Keywords: Spondylocostal dysostosis, Spondylothoracic dysostosis, Skeletal development

\*<sup>1</sup> Tokyo Medical and Dental University

\*<sup>2</sup> Japan Women's University

\*<sup>3</sup> Osaka University

\*<sup>4</sup> National Institute of Genetics

\*<sup>5</sup> Juntendo University

Tsuboi I\*, Harada T\*, Hirabayashi Y, Kanno J, Inoue T, Aizawa S\*: Age-related decline of mast cell regeneration in senescence-accelerated mice (SAMP1) after chemical myeloablation due to senescent stromal cell impairment.

*Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237:1289-97

An age-related decline in immune functions is referred to as immunosenescence. Mast cells play an important role in the immune system. However, it has not yet been determined if aging may affect mast-cell development. In the present study, we examined the age-related change in mast-cell development after myeloablation with 5-fluorouracil (5-FU) in senescence-accelerated mice (SAMP1), which exhibit senescence-mimicking stromal cell impairment after 30 weeks of age. We found that aged mice with stromal cell impairment (30-36 weeks old) showed a lower recovery of the number of femoral mast-cell progenitors (colony-forming unit [CFU]-mast) (64% of steady state), whereas young mice (8-12 weeks old) showed a higher

recovery (122% of steady state). Stromal cells influence mast-cell development by producing positive regulators such as stem cell factor (SCF) and negative regulators such as transforming growth factor-beta (TGF-beta). The ratio of the gene expression of SCF to that of TGF-beta (SCF/TGF-beta ratio) indicates the balance of positive and negative regulation of mast-cell development. SCF/TGF-beta ratio increased in both the young and aged mice after 5-FU treatment. However, the SCF/TGF-beta ratio rapidly decreased in aged mice, whereas it remained high in young mice. The number of femoral CFU-mast in the S-phase after 5-FU treatment reflects the activation of positive-dominant regulation for mast-cell development by stromal cells. Aged mice showed lower recovery of the number of femoral CFU-mast in the S-phase (47% of steady state), whereas young mice showed a higher recovery (205% of steady state). These results suggest that mast-cell development declines with aging due to stromal-cell functional impairment, which contributes to immunosenescence.

Keywords: aging, mast cells, 5-fluorouracil

3T3 cells. Immunoprecipitation assays using various deletion mutants of MCM2 revealed that gp70 bound to the nuclear localization signal (NLS) 1 (amino acids 18-24) of MCM2, interfered with the function of NLS2 (amino acids 132-152), and suppressed the normal nuclear-import of MCM2. Cytoplasmic MCM2 reduced the activity of protein phosphatase 2A (PP2A) leading to the subsequent hyperphosphorylation of DNA-dependent protein kinase (DNA-PK). Phosphorylated DNA-PK exhibited elevated kinase activity to phosphorylate P53, thereby up-regulating p53-dependent apoptosis. An apoptosis-enhancing domain was identified in the C-terminal portion (amino acids 703-904) of MCM2. Furthermore, simultaneous treatment with FLV and doxorubicin extended the survival of SCID mice bearing 8047 leukemia cells expressing high levels of MCM2. Thus, depending on its subcellular localization, MCM2 plays different roles. It participates in DNA replication in the nucleus as shown previously, and enhances apoptosis in the cytoplasm.

Keywords: Friend leukemia virus, DNA-damage, Apoptosis, MCM2

\* Nihon University School of Medicine

Abe S\*, Kurata M\*, Suzuki S\*, Yamamoto K\*, Aisaki K, Kanno J, Kitagawa M\*: Minichromosome maintenance 2 bound with retroviral Gp70 is localized to cytoplasm and enhances DNA-damage-induced apoptosis.

*PLoS One* 2012;7:e40129.

The interaction of viral proteins with host-cellular proteins elicits the activation of cellular signal transduction pathways and possibly leads to viral pathogenesis as well as cellular biological events. Apoptotic signals induced by DNA-damage are remarkably up-regulated by Friend leukemia virus (FLV) exclusively in C3H hosts; however, the mechanisms underlying the apoptosis enhancement and host-specificity are unknown. Here, we show that C3H mouse-derived hematopoietic cells originally express higher levels of the minichromosome maintenance (MCM) 2 protein than BALB/c- or C57BL/6-derived cells, and undergo more frequent apoptosis following doxorubicin-induced DNA-damage in the presence of the FLV envelope protein gp70. Dual transfection with gp70/Mcm2 reproduced doxorubicin-induced apoptosis even in BALB/c-derived

\* Tokyo Medical and Dental University

Igarashi K, Kitajima S, Aisaki K, Tanemura K, Taquahashi Y, Moriyama N, Ikeno E, Matsuda N, Saga Y\*<sup>1,2</sup>, Blumberg B\*<sup>3</sup>, Kanno J: Development of humanized steroid and xenobiotic receptor mouse by homologous knock-in of the human steroid and xenobiotic receptor ligand binding domain sequence.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:373-80.

The human steroid and xenobiotic receptor (SXR), (also known as pregnane X receptor PXR, and NR1I2) is a low affinity sensor that responds to a variety of endobiotic, nutritional and xenobiotic ligands. SXR activates transcription of Cytochrome P450, family 3, subfamily A (CYP3A) and other important metabolic enzymes to up-regulate catabolic pathways mediating xenobiotic elimination. One key feature that demarcates SXR from other nuclear receptors is that the human and rodent orthologues exhibit different ligand preference for a subset of toxicologically important chemicals. This difference leads to a profound problem for rodent studies to predict toxicity in humans. The objective of this study is to generate a new humanized mouse line, which responds systemically to human-spe-

cific ligands in order to better predict systemic toxicity in humans. For this purpose, the ligand binding domain (LBD) of the human SXR was homologously knocked-in to the murine gene replacing the endogenous LBD. The LBD-humanized chimeric gene was expressed in all ten organs examined, including liver, small intestine, stomach, kidney and lung in a pattern similar to the endogenous gene expressed in the wild-type (WT) mouse. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis showed that the human-selective ligand, rifampicin induced Cyp3a11 and Carboxylesterase 6 (Ces6) mRNA expression in liver and intestine, whereas the murine-selective ligand, pregnenolone-16-carbonitrile did not. This new humanized mouse line should provide a useful tool for assessing whole body toxicity, whether acute, chronic or developmental, induced by human selective ligands themselves and subsequently generated metabolites that can trigger further toxic responses mediated secondarily by other receptors distributed body-wide.

Keywords: human steroid and xenobiotic receptor (SXR), knock-in, humanized mouse

---

\*<sup>1</sup> National Institute of Genetics

\*<sup>2</sup> The Graduate University for Advanced Studies

\*<sup>3</sup> University of California

Okubo Y, Sugawara T\*, Abe-Koduka N\*, Kanno J, Kimura A\*, Saga Y\*: Lfng regulates the synchronized oscillation of the mouse segmentation clock via trans-repression of Notch signalling.

*Nature Communications* 2012;3:1141.

The synchronized oscillation of segmentation clock is required to generate a sharp somite boundary during somitogenesis. However, the molecular mechanism underlying this synchronization in the mouse embryos is not clarified yet. We used both experimental and theoretical approaches to address this key question. Here we show, using chimeric embryos composed of wild-type cells and Delta like 1 (Dll1)-null cells, that Dll1-mediated Notch signalling is responsible for the synchronization mechanism. By analysing Lunatic fringe (Lfng) chimeric embryos and Notch signal reporter assays using a co-culture system, we further find that Lfng represses Notch activity in neighbouring cells by modulating Dll1 function. Finally, numeri-

cal simulations confirm that the repressive effect of Lfng against Notch activities in neighbouring cells can sufficiently explain the synchronization in vivo. Collectively, we provide a new model in which Lfng has a crucial role in intercellular coupling of the segmentation clock through a trans-repression mechanism.

Keywords: Notch signal, Somitogenesis, Lfng

---

\* National Institute of Genetics

Fujimoto N\*, Takagi A, Kanno J: Neonatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases the mRNA expression of prostatic proteins in C57BL mice.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:279-83.

The effects of neonatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on prostatic secretory protein expression were investigated. Male C57BL mice were treated with TCDD at 10, 100, or 1,000 ng/kg body weight at postnatal day (PND) 6. At PND42, the ventral, dorsolateral, and anterior prostatic lobes were dissected and the mRNA expression of prostatic proteins including spermine-binding protein, serine protease inhibitor Kazal type 3, prostate secretory protein 94 (PSP94), immunoglobulin binding protein-like protein (IgGBPLP), experimental autoimmune prostatitis antigen proteins, and peroxiredoxin-6 (Prdx6) was measured by quantitative PCR. There was no significant difference in the weight of the prostatic lobes between the control and TCDD-treated groups. The expression of PSP94 and Prdx6 in the ventral prostate and IgGBPLP in the dorsolateral prostate at PND42 was significantly increased by neonatal TCDD treatment in a dose-dependent manner, while no changes were noted in other prostatic secretions. These data suggest that neonatal exposure to TCDD may have effects on the neonatal differentiation of the prostate and results in the hyper-expression of some prostatic proteins later in life.

Keywords: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), Prostatic secretion, Neonatal effects

---

\* Hiroshima University

Ohta R\*, Takagi A, Ohmukai H\*, Marumo H\*, Ono A, Matsushima Y, Inoue T, Ono H, Kanno J: Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:879-89.

The concern over endocrine disruptors prompted international establishment of a strategic framework for the identification of the estrogenic compounds. OECD has launched the Conceptual Framework tool box containing various screening and testing methods including the uterotrophic assay. The (anti)estrogenicity of 36 chemicals suspected to be estrogen-receptor interactive by in silico and/or in vitro screening in the Extended Scheme for Endocrine Disruptor Screening and Testing of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, were monitored by the uterotrophic assay using C57BL/6J ovariectomized adult female mice after a 7-day exposure by oral gavage (po) and subcutaneous injection (sc). Ethynyl estradiol was used as reference for agonist and antagonist detection. In addition, Bisphenol A (sc) and Genistein (po) were tested for the comparison to rat assays. Among the 36, 2-[Bis(4-hydroxy-phenyl)methyl] benzylalcohol, 2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenone, 2,4-Dihydroxybenzophenone, 3,3',5-Triiodothyroacetic acid, New fuchsin and alpha-Naphtholbenzein, showed both estrogenic agonistic and antagonistic activities; first two showed U-shaped dose-response in antagonistic studies. N,N-Diphenyl-p-phenylenediamine, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone, n-Butyl 4-hydroxybenzoate, and Reserpine were agonistic by sc. Benzo [a] pyrene, Benz [a] anthracene, Dibenz [a,h] anthracene, 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4,6-di(t-pentyl) phenol, Rosemarinic acid, meta-Thymol, 6-Gingerol, Colchicine, Malachite green base, Fenbuconazole, and Lead acetate were antagonistic. The rest, i.e. n-Heptyl 4-hydroxybenzoate, Tetrazolium violet, Pravastatin sodium salt, Physostigmine, salicylate (1:1), Nordihydroguaiaretic acid, o-Cresolphthalein, 1,3-Dinitrobenzene, C.I. Pigment orange, Tetrabromobis-phenol-A, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone, Ethylparaben, Propyl p-hydroxybenzoate, Kaempferol, 2-(2-Benzotriazolyl) -p-cresol and Phenolphthalein were negative for both effects. Taking together with in silico/in vitro screening, the result suggested that the ovariectomized mouse uterotrophic bioassay has sufficient performance comparable to rat for the screening of (anti)estrogenicity of various chemicals.

Keywords: Mouse, Uterotrophic assay, Endocrine disruptors

Center

Takagi A, Hirose A, Futakuchi M\*, Tsuda H\*, Kan-no J: Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice.

*Cancer Sci.* 2012;103:1440-4.

Among various types of multi-wall carbon nanotubes (MWCNT) are those containing fibrous particles longer than 5  $\mu\text{m}$  with an aspect ratio of more than three (i.e. dimensions similar to mesotheliomagenic asbestos). A previous study showed that micrometer-sized MWCNT ( $\mu\text{m}$ -MWCNT) administered intraperitoneally at a dose of 3000  $\mu\text{g}/\text{mouse}$  corresponding to  $1 \times 10^9$  fibers per mouse induced mesotheliomas in p53 heterozygous mice. Here, we report a dose-response study; three groups of p53 heterozygous mice ( $n = 20$ ) were given a single intraperitoneal injection of 300  $\mu\text{g}/\text{mouse}$  of  $\mu\text{m}$ -MWCNT (corresponding to  $1 \times 10^8$  fibers), 30  $\mu\text{g}/\text{mouse}$  ( $1 \times 10^7$ ) or 3  $\mu\text{g}/\text{mouse}$  ( $1 \times 10^6$ ), respectively, and observed for up to 1 year. The cumulative incidence of mesotheliomas was 19/20, 17/20 and 5/20, respectively. The severity of peritoneal adhesion and granuloma formation were dose-dependent and minimal in the lowest dose group. However, the time of tumor onset was apparently independent of the dose. All mice in the lowest dose group that survived until the terminal kill had microscopic atypical mesothelial hyperplasia considered as a precursor lesion of mesothelioma. Right beneath was a mononuclear cell accumulation consisting of CD45- or CD3-positive lymphocytes and CD45/CD3-negative F4/80 faintly positive macrophages; some of the macrophages contained singular MWCNT in their cytoplasm. The lesions were devoid of epithelioid cell granuloma and fibrosis. These findings were in favor of the widely proposed mode of action of fiber carcinogenesis, that is, frustrated phagocytosis where the mesotheliomagenic microenvironment on the peritoneal surface is neither qualitatively altered by the density of the fibers per area nor by the formation of granulomas against agglomerates.

Keywords: Multi-wall carbon nanotube, mesothelioma, p53 heterozygous mice

\* Nagoya City University

\* Hatano Research Institute, Food and Drug Safety

Xu J<sup>\*1</sup>, Futakuchi M<sup>\*1</sup>, Shimizu H<sup>\*1</sup>, Alexander DB<sup>\*1</sup>,

Yanagihara K<sup>\*2</sup>, Fukamachi K<sup>\*1</sup>, Suzui M<sup>\*1</sup>, Kanno J, Hirose A, Ogata A<sup>\*3</sup>, Sakamoto Y<sup>\*3</sup>, Nakae D<sup>\*3</sup>, Omori T<sup>\*1</sup>, Tsuda H<sup>\*1</sup>: Multi-walled carbon nanotubes translocate into the pleural cavity and induce visceral mesothelial proliferation in rats.

*Cancer Sci.* 2012;103:2045-50.

Multi-walled carbon nanotubes have a fibrous structure similar to asbestos and induce mesothelioma when injected into the peritoneal cavity. In the present study, we investigated whether carbon nanotubes administered into the lung through the trachea induce mesothelial lesions. Male F344 rats were treated with 0.5 mL of 500 µg/mL suspensions of multi-walled carbon nanotubes or crocidolite five times over a 9-day period by intrapulmonary spraying. Pleural cavity lavage fluid, lung and chest wall were then collected. Multi-walled carbon nanotubes and crocidolite were found mainly in alveolar macrophages and mediastinal lymph nodes. Importantly, the fibers were also found in the cell pellets of the pleural cavity lavage, mostly in macrophages. Both multi-walled carbon nanotube and crocidolite treatment induced hyperplastic proliferative lesions of the visceral mesothelium, with their proliferating cell nuclear antigen indices approximately 10-fold that of the vehicle control. The hyperplastic lesions were associated with inflammatory cell infiltration and inflammation-induced fibrotic lesions of the pleural tissues. The fibers were not found in the mesothelial proliferative lesions themselves. In the pleural cavity, abundant inflammatory cell infiltration, mainly composed of macrophages, was observed. Conditioned cell culture media of macrophages treated with multi-walled carbon nanotubes and crocidolite and the supernatants of pleural cavity lavage fluid from the dosed rats increased mesothelial cell proliferation *in vitro*, suggesting that mesothelial proliferative lesions were induced by inflammatory events in the lung and pleural cavity and likely mediated by macrophages. In conclusion, intrapulmonary administration of multi-walled carbon nanotubes, like asbestos, induced mesothelial proliferation potentially associated with mesothelioma development.

Keywords: Multi-walled carbon nanotube, Mesothelioma, rats, asbestos

<sup>\*1</sup> Nagoya City University

<sup>\*2</sup> Yasuda Women's University

<sup>\*3</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Kato K<sup>\*</sup>, Shirao T<sup>\*</sup>, Yamazaki H<sup>\*</sup>, Imamura K<sup>\*</sup>, Sekino Y: Regulation of AMPA receptor recruitment by the action binding protein drebrin in cultured hippocampal neurons.

*J Neurosci Neuroengineer.* 2012;1:153-60.

One of the key roles in synaptic strengthening is AMPA receptor (AMPA) trafficking to the postsynaptic density during synaptic plasticity. Morphological changes in dendritic spines related to actin remodeling have recently been shown to be closely associated with synaptic strengthening. During synaptic development, both of morphological changes and synaptic strengthening are observed. This suggests that the actin cytoskeleton and its binding proteins in spines play important roles in synaptic formation during development. In the present study, we investigated the role of drebrin, a spine resident actin binding protein, in synaptic transmission and strengthening, using RNA interference and perforated whole-cell patch-clamp techniques in developing hippocampal neurons cultured from embryonic rats. The amplitude and frequency of AMPAR-mediated miniature excitatory postsynaptic currents (mEPSCs) were significantly smaller in drebrin-knockdown (drebrin-KD) neurons than in control-GFP neurons. The Current-Voltage (I-V) relationship and mEPSC decay time constant of drebrin-KD and control-GFP neurons were comparable. These data suggest that postsynaptic change in the number of AMPARs caused by drebrin-KD is not accompanied by modulation of AMPAR. In addition, the initial phases of glutamate-induced LTP-like increment in mEPSC amplitude and frequency were attenuated in drebrin-KD neurons. Together it is indicated that drebrin is involved in the regulation of AMPAR trafficking in postsynapses.

Keywords: drebrin, AMPA receptor, neuron

<sup>\*</sup> Gumma University

Oguchi-Katayama A, Monma A<sup>\*</sup>, Sekino Y, Moriguchi T<sup>\*</sup>, Sato K: Comparative gene expression analysis of the amygdalae of juvenile rats exposed to valproic acid at prenatal and postnatal stages.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:391-402.

Gene expression profiles in the amygdala of juvenile

rats were compared between the two autistic rat models for mechanistic insights into impaired social behavior and enhanced anxiety in autism. The rats exposed to VPA by intraperitoneal administration to their dams at embryonic day (E) 12 were used as a model for autism (E2IP), and those by subcutaneous administration at postnatal day (P) 14 (P14SC) were used as a model for regressive autism; both of the models show impaired social behavior and enhanced anxiety as symptoms. Gene expression profiles in the amygdala of the rats (E12IP and P14SC) were analyzed by microarray and compared to each other. Only two genes, *Neu2* and *Mt2a*, showed significant changes in the same direction in both of the rat models, and there were little similarities in the overall gene expression profiles between them. It was considered that gene expression changes per se in the amygdala might be an important cause for impaired social behavior and enhanced anxiety, rather than expression changes of particular genes.

Keywords: valproic acid, amygdala, microarray

---

\* Azabu University

Takaki J\*, Fujimori K\*, Miura M\*, Suzuki T\*, Sekino Y, Sato K: L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation.

*J Neuroinflammation* 2012;9:275.

Background: In the central nervous system (CNS), astrocytic L-glutamate (L-Glu) transporters maintain extracellular L-Glu below neurotoxic levels, but their function is impaired with neuroinflammation. Microglia become activated with inflammation; however, the correlation between activated microglia and the impairment of L-Glu transporters is unknown.

Methods: We used a mixed culture composed of astrocytes, microglia, and neurons. To quantify L-Glu transporter function, we measured the extracellular L-Glu that remained 30 min after an application of L-Glu to the medium (the starting concentration was 100  $\mu$ M). We determined the optimal conditions of lipopolysaccharide (LPS) treatment to establish an inflammation model without cell death. We examined the predominant subtypes of L-Glu transporters and the

changes in the expression levels of these transporters in this inflammation model. We then investigated the role of activated microglia in the changes in L-Glu transporter expression and the underlying mechanisms in this inflammation model.

Results: Because LPS (10 ng/ml, 72 h) caused a significant increase in the levels of L-Glu remaining but did not affect cell viability, we adopted this condition for our inflammation model without cell death. GLAST was the predominant L-Glu transporter subtype, and its expression decreased in this inflammation model. As a result of their release of L-Glu, activated microglia were shown to be essential for the significant decrease in L-Glu uptake. The serial application of L-Glu caused a significant decrease in L-Glu uptake and GLAST expression in the astrocyte culture. The hemichannel inhibitor carbenoxolone (CBX) inhibited L-Glu release from activated microglia and ameliorated the decrease in GLAST expression in the inflammation model. In addition, the elevation of the astrocytic intracellular L-Glu itself caused the downregulation of GLAST.

Conclusions: Our findings suggest that activated microglia trigger the elevation of extracellular L-Glu through their own release of L-Glu, and astrocyte L-Glu transporters are downregulated as a result of the elevation of astrocytic intracellular L-Glu levels, causing a further increase of extracellular L-Glu. Our data suggest the new hypothesis that activated microglia collude with astrocytes to cause the elevation of extracellular L-Glu in the early stages of neuroinflammation.

Keywords: L-glutamate transporter, microglia, astrocytes

---

\* Keio University

Takata F\*<sup>1,2</sup>, Dohgu S\*<sup>1</sup>, Yamauchi A\*<sup>1</sup>, Matsumoto J\*<sup>1</sup>, Machida T\*<sup>1</sup>, Fujishita K\*<sup>3</sup>, Shibata K\*<sup>3,4</sup>, Shinozaki Y\*<sup>3,4</sup>, Sato K, Kataoka Y\*<sup>1,2</sup>, Koizumi S\*<sup>3,4</sup>: In vitro blood-brain barrier models using brain capillary endothelial cells isolated from infant and adult rats retain age-related barrier properties.

*PLoS ONE* 2012;8:e55166.

The blood-brain barrier (BBB) restricts the entry of circulating drugs and xenobiotics into the brain, and thus its permeability to substances is a critical factor that determines their central effects. The infant brain

is vulnerable to neurotoxic substances partly due to the immature BBB. The employment of in vitro BBB models to evaluate permeability of compounds provides higher throughput than that of in vivo animal experiments. However, existing in vitro BBB models have not been able to simulate the intrinsic neonatal BBB. To establish a neonatal BBB model that mimics age-related BBB properties, the neonatal and adult in vitro BBB models were constructed with brain endothelial cells isolated from 2- and 8-week-old rats, respectively. To evaluate BBB functions, transendothelial electrical resistance, permeability of sodium fluorescein and Evans blue-albumin, and transport of rhodamine123 were measured. Radiolabelled drugs were used for BBB permeability studies in the neonatal and adult BBB models (in vitro) and in age-matched rats (in vivo). The neonatal BBB model showed lower barrier and p-glycoprotein (P-gp) functions than the adult BBB model; these were well associated with lower expressions of the barrier-related proteins and P-gp, and a different distribution pattern of immunostained barrier-related proteins. Verapamil (a P-gp inhibitor) significantly increased the influx of rhodamine 123, supporting functional P-gp expression in the neonatal BBB model. Valproic acid, but not nicotine, showed higher BBB permeability in the neonatal BBB model, which was well in accordance with the in vivo BBB property. We established a neonatal BBB model in vitro. This could allow us to assess the age-dependent BBB permeability of drugs.

Keywords: blood brain barrier, in vitro, age-dependent

\*<sup>1</sup> Fukuoka University

\*<sup>2</sup> PharmaCo-Cell Co., Ltd.

\*<sup>3</sup> University of Yamanashi

\*<sup>4</sup> CREST

Kinoshita M\*, Nasu-Tada K, Fujishita K\*, Sato K, Koizumi S\*: Secretion of matrix metalloproteinase-9 from astrocytes by inhibition of Tonic P2Y14-receptor-mediated signal(s).

*Cell Mol Neurobiol.* 2012;33:47-58.

Abstract Glial cells have various important roles in regulation of brain functions. For such events, extracellular nucleotides/P2 receptors have central roles. Although there have been huge amount of literature about activation of P2 receptors and glial functions, lit-

tle is known about what happens in glia or the brain if glial P2 receptor is inhibited. Here we show that the inhibition of P2 receptors in astrocytes, the most abundant glial cells and cause a constitutive release of nucleotides, resulted in secretion of metalloproteinase-9 (MMP-9), a metal-dependent endopeptidase that degrades extracellular matrix molecules and is important in regulation of brain remodeling. When cultured astrocytes were treated with apyrase (ecto-nucleotidase), reactive blue 2 (P2 receptor antagonist), and pertussis toxin, they secreted MMP-9, suggesting that Gi-coupled P2Y receptor-mediated signals constitutively suppress the production of MMP-9. Among Gi-coupled P2Y receptors, we found that an inhibition of P2Y14 receptor, a receptor for nucleotide-sugars such as UDP-glucose, is responsible for the production of MMP-9 by pharmacological and molecular biochemical analysis. As for the mechanisms, the inhibition of P2Y14 receptors resulted in the release of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  which then acted on astrocytes to induce MMP-9. Taken together, our results suggest that the constitutive releases of nucleotide-sugars in astrocytes should play an important role in maintaining the normal status of the cell, through Gi-coupled P2Y14 receptors, and when the signal is removed, the cells start to release TNF- $\alpha$ , which then acts on astrocytes in a feedback fashion to boost MMP-9 synthesis and secretion.

Keywords: astrocytes, MMP-9, P2 receptor

\* University of Yamanashi

Morizawa Y\*<sup>1,2</sup>, Sato K, Takaki J\*<sup>3</sup>, Kawasaki A\*<sup>4</sup>, Shibata K\*<sup>1</sup>, Suzuki T\*<sup>3</sup>, Ohta S\*<sup>2</sup>, Koizumi S\*<sup>1</sup>: Cell-autonomous enhancement of glutamate-uptake by female astrocytes.

*Cell Mol Neurobiol.* 2012;32:953-6.

Since gonadal female hormones act on and protect neurons, it is well known that the female brain is less vulnerable to stroke or other brain insults than the male brain. Although glial functions have been shown to affect the vulnerability of the brain, little is known if such a sex difference exists in glia, much less the mechanism that might cause gender-dependent differences in glial functions. In this study, we show that in vitro astrocytes obtained from either female or male pups show a gonadal hormone-independent phenotype that could explain the genderdependent vulnerability



of the brain. Female spinal astrocytes cleared more glutamate by GLAST than male ones. In addition, motoneurons seeded on female spinal astrocytes were less vulnerable to glutamate than those seeded on male ones. It is suggested that female astrocytes uptake more glutamate and reveal a stronger neuroprotective effect against glutamate than male ones. It should be noted that such an effect was independent of gonadal female hormones, suggesting that astrocytes have cell-autonomous regulatory mechanisms by which they transform themselves into appropriate phenotypes.

Keywords: astrocytes, sex difference, GLAST

---

\*<sup>1</sup> University of Yamanashi

\*<sup>2</sup> Hiroshima University

\*<sup>3</sup> Keio University

\*<sup>4</sup> Niigata University

Ihara Y<sup>\*1</sup>, Kanda Y, Seo M<sup>\*1</sup>, Watanabe Y<sup>\*2</sup>, Akamizu T<sup>\*3</sup>, Tanaka Y<sup>\*1</sup>: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD.

*Endocr J.* 2012;59:571-7.

TSH receptor antibody (TRAb) is clinically classified into thyroid stimulating antibody (TSAb) and thyroid-stimulation blocking antibody (TSBAb). In this study, we analyzed GSA of monoclonal TRAb established from patients with GD or idiopathic myxedema (IME). GSA was measured as the degree of FRTL-5 cell growth stimulated by each TRAb. The signaling pathways of the cell growth were pharmacologically analyzed. The cell growth stimulated by TSH was strongly suppressed by protein kinase A (PKA) inhibitor, but was not affected by extracellular signal regulated kinase kinase (MEK) inhibitor. Although TSAb from GD stimulated the cell growth, both inhibitors suppressed it. Surprisingly, the cell growth was also induced by TSBAb from GD and was only suppressed by MEK inhibitor. TSBAb from IME did not have GSA and attenuated the cell growth stimulated by TSH. We concluded that 1; in GD, not only TSAb but some TSBAb could stimulate thyrocyte growth. 2; TSBAb might be classified with respect to their effects on thyrocyte growth; i.e., thyrocyte growth stimulating antibody and thyrocyte growth-stimulation blocking antibody.

Keyword: Graves' disease, TSH receptor antibody

---

\*<sup>1</sup> Department of General Medicine, National Defense Medical College

\*<sup>2</sup> Department of Pharmacology, National Defense Medical College

\*<sup>3</sup> First Department of Medicine, Wakayama University of Medical Science

Pitchakarn P<sup>\*1</sup>, Suzuki S<sup>\*1</sup>, Ogawa K, Pompimon W<sup>\*2</sup>, Takahashi S<sup>\*1</sup>, Asamoto M<sup>\*1</sup>, Limtrakul P<sup>\*3</sup>, Shirai T<sup>\*1</sup>: Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf, modulates the progression of androgen-independent human prostate cancer cell line, PC3.

*Food Chem Toxicol.* 2012;50:840-7.

In this study, we focused on the *in vitro* effects of Kuguacin J (KuJ), a purified component of bitter melon (*Momordica charantia*) leaf extract (BMLE), on the androgen-independent human prostate cancer cell line PC3 and the *in vivo* effect of dietary BMLE on prostate carcinogenesis using a PC3-xenograph model. KuJ exerted a strong growth-inhibitory effect on PC3 cells. Growth inhibition was mainly through G1-arrest: KuJ markedly decreased the levels of cyclins (D1 and E), cyclin-dependent kinases (Cdk2 and Cdk4) and proliferating cell nuclear antigen. Interestingly, KuJ also dramatically decreased the levels of survivin expressed by PC3 cells. In addition, KuJ exerted anti-invasive effects on PC3 cells, significantly inhibiting migration and invasion: KuJ inhibited secretion of the active forms of MMP-2, MMP-9 and uPA by PC3 cells. In addition, KuJ treatment significantly decreased the expression of membrane type 1-MMP (MT1-MMP) by PC3 cells. *In vivo*, 1% and 5% BMLE in the diet resulted in 63% and 57% inhibition of PC3 xenograft growth without adverse effect on host body weight. Our results suggest that KuJ is a promising new candidate chemopreventive and chemotherapeutic agent for prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, bitter melon, Kuguacin J

---

\*<sup>1</sup> Nagoya City University

\*<sup>2</sup> Lampang Rajabhat University

\*<sup>3</sup> Chiang Mai University

Ogawa K, Pitchakarn P\*, Suzuki S\*, Chewonarin T\*,

Tang M\*, Takahashi S\*, Naiki-Ito A\*, Sato S\*, Takahashi S\*, Asamoto M\*, Shirai T\*: Silencing of connexin 43 suppresses invasion, migration and lung metastasis of rat hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2012;103:860-7.

To reduce cancer mortality, understanding of mechanisms of cancer metastasis is crucial. We have established 6 rat hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines which exhibit differing metastatic potential to the lung after inoculation into the tail veins of nude mice. In the present experiment, we investigated the process of cell attachment to metastatic sites and possible regulating factors. One hour after inoculation, 2 of 2 HCC cell lines with high metastatic potential and 1 of 2 HCC cell lines with low metastatic potential exhibited many attached cells in the lung. One day after inoculation, lung metastatic foci were observed only with highly-metastatic cells with elevated connexin 43 (Cx43) expression as assessed by cDNA array analysis. Furthermore, 24 or 48 hrs after transfection of an siRNA targeting Cx43, *in vitro* invasion and migration were suppressed by 68% ( $P<0.001$ ) and 36% ( $P<0.05$ ) compared with control-siRNA transfected cells, despite no differences in cellular morphology, cell proliferation or apoptotic activity. Moreover, the number of metastatic nodules per lung area in nude mice was significantly ( $P<0.01$ ) reduced. In conclusion, suppression of Cx43 expression in tumor cells reduced *in vitro* migration and invasion capacity and *in vivo* metastatic ability so that Cx43 has potential as a molecular target for prevention of cancer metastasis with Cx43 overexpressing tumors.

Keywords: connexin 43, metastasis, hepatocellular carcinoma

\* Nagoya City University

Takahashi M, Matsuo S, Inoue K, Tamura K, Irie K, Kodama Y, Yoshida M: Development of an early induction model of medulloblastoma in Ptch1 heterozygous mice initiated with *N*-ethyl-*N*-nitrosourea. *Cancer Sci.* 2012;103:2051-5.

Mice heterozygous for the *ptch1* gene (*ptch1* mice) are known as a valuable model of medulloblastoma, a common brain tumor in children. To increase the incidence and reduce the time required for tumor development, allowing for evaluation of modifier effects on

medulloblastoma in a short time, we attempted to develop an early induction model of medulloblastoma in *ptch1* mice initiated with *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU). *Ptch1* mice and their wild-type littermates received a single intraperitoneal injection of ENU (10, 50 or 100 mg/kg) on postnatal day 1 (d1) or 4 (d4), and histopathological assessment of brains was conducted at 12 weeks of age. The width of the external granular layer (EGL), a possible origin of medulloblastoma, after injection of 100 mg ENU on d1 or d4 was measured in up to 21-day-old mice. Cerebellar size was apparently reduced at the 50 mg dose and higher regardless of genotype. Microscopically, early lesions of medulloblastomas occurred with a high incidence only in *ptch1* mice receiving 10 mg on d1 or d4, but a significant increase was not observed in other groups. Persistent EGL cells and misalignment of Purkinje cells were increased dose-dependently. Although EGL was strikingly decreased after ENU injection, strong recovery was observed in mice of the d1-treated group. In summary, neonatal treatment with ENU is available for the induction of medulloblastoma in *ptch1* mice, and 10 mg of ENU administered on d1 appeared to be an appropriate dose to induce medulloblastoma.

Keywords: medulloblastoma, *Ptch1*, *N*-ethyl-*N*-nitrosourea

Ota Y, Imai T, Hasumura M, Cho YM, Takami S, Oyamada T\*<sup>1</sup>, Hirose M\*<sup>2</sup>, Nishikawa A, Ogawa K: Prostaglandin synthases influence thyroid follicular cell proliferation but not carcinogenesis in rats initiated with *N*-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine. *Toxicol Sci.* 2012;127:339-47.

To clarify roles of prostaglandin synthases in rat thyroid follicular carcinogenesis, effects of an antithyroid agent, sulfadimethoxine (SDM), and two prostaglandin H synthase (COX) -inhibitors, indomethacin and nimesulide, on prostaglandin synthase expression, follicular cell proliferation and tumor induction in thyroids of rats with or without *N*-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN) -initiation were examined. In Experiment 1, F344 male rats were allowed free access to drinking water containing SDM (0.1%), SDM+indomethacin (0.0025% in diet) or SDM+nimesulide (0.04% in diet) for 4 weeks. Both COX-inhibitors suppressed goitrogenic activity of SDM, but they did not significantly affect microsomal prostaglandin E syn-

thase-2 (mPGES-2) expression levels enhanced by SDM. In Experiment 2, all rats received a injection of DHPN (2800 mg/kg body weight), and starting 1 week later they were treated as in Experiment 1 for 4 or 10 weeks. Cell proliferation was suppressed or showed a tendency for suppression by the COX-inhibitors in the follicular preneoplastic/neoplastic lesions and surrounding parenchyma and this was obviously TSH-independent at least at week 4. However, neither of the COX-inhibitors altered the incidence or multiplicity of preneoplastic/neoplastic lesions. Immunohistochemistry revealed significant reduction and elevation of COX-2 and mPGES-2 expression, respectively, in the lesions, but these were also not changed by the COX-inhibitors. These results suggest that COX-2 and PGES, and in turn PGE(2) might play important roles in follicular cell proliferation but do not affect tumor induction in this rat thyroid carcinogenesis model. Further studies are needed to clarify the significance of the reduction of COX-2 expression in preneoplastic/neoplastic lesions.

Keywords: sulfadimethoxine, indomethacin, nimesulide

\*<sup>1</sup> Kitasato University

\*<sup>2</sup> Food Safety Commission

Saegusa Y<sup>\*1</sup>, Fujimoto H, Woo GH, Ohishi T<sup>\*2</sup>, Wang L<sup>\*2</sup>, Mitsumori K<sup>\*2</sup>, Nishikawa A, Shibutani M<sup>\*2</sup>: Transient aberration of neuronal development in the hippocampal dentate gyrus after developmental exposure to brominated flame retardants in rats.

*Arch Toxicol.* 2012;86:1431-42.

We immunohistochemically investigated the impact and reversibility of three brominated flame retardants (BFRs) known to be weak thyroid hormone disruptors on neuronal development in the hippocampal formation and apoptosis in the dentate subgranular zone. Pregnant Sprague-Dawley rats were exposed to 10, 100, or 1,000 ppm decabromodiphenyl ether (DBDE); 100, 1,000 or 10,000 ppm tetrabromobisphenol A (TBBPA) or 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) in the diet from gestational day 10 through to day 20 after delivery (weaning). On postnatal day (PND) 20, interneurons in the dentate hilus-expressing reelin increased with all chemicals, suggestive of aberration of neuronal migration. However, this increase had disappeared by PND 77. NeuN-positive mature neurons in-

creased in the hilus on PND 77 with all chemicals. In the subgranular zone on PND 20, an increase in apoptotic bodies suggestive of impaired neurogenesis was observed after exposure to TBBPA or HBCD. The effects on neuronal development were detected at doses of  $\geq 100$  ppm DBDE;  $\geq 1,000$  ppm TBBPA; and at least at 10,000 ppm HBCD. On PND 20, the highest dose of DBDE and HBCD revealed mild fluctuations in the serum concentrations of thyroid-related hormones suggestive of weak developmental hypothyroidism, while TBBPA did not. Thus, DBDE and TBBPA may exert direct effect on neuronal development in the brain, but hypothyroidism may be operated for DBDE and HBCD at high doses. An excess of mature neurons in the hilus at later stages may be the signature of the developmental effects of BFRs. However, the effect itself was reversible.

Keywords: brominated flame retardants, hippocampal dentate gyrus, neurogenesis

\*<sup>1</sup> Gifu University

\*<sup>2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

Suzuki Y, Umemura T, Hibi D, Inoue T, Jin M, Ishii Y, Sakai H<sup>\*</sup>, Nohmi T, Yanai T<sup>\*</sup>, Nishikawa A, Ogasawa K: Possible involvement of genotoxic mechanisms in estragole-induced hepatocarcinogenesis in rats.

*Arch Toxicol.* 2012;86:1593-601.

Estragole (ES) is a natural organic compound used frequently as a flavoring food additive. Although it has been reported to be tumorigenic and induce DNA adducts in the mouse liver, there have been no reports regarding ES hepatocarcinogenicity in rats. In the current study, we therefore examined potent carcinogenicity, DNA adduct formation and *in vivo* genotoxicity of ES in the livers of wild and reporter gene-carrying F344 rats. Males were administered 600 mg/kg bw ES by gavage and sequentially sacrificed at weeks 4, 8 and 16 for GST-P and PCNA immunohistochemistry and measurement of ES-specific DNA adducts by LC-MS/MS in the livers. GST-P-positive foci increased with time in ES-treated rats from week 4, PCNA-labeling indices being similarly elevated at both weeks 4 and 8. ES-specific DNA adducts such as ES-3'-N (2)-dG, 3'-8-dG and 3'-N (6)-dA were consistently detected, particularly at week 4. In a second study, male F344 *gpt* delta rats were administered 0, 22, 66, 200 or

600 mg/kg bw ES for 4 weeks. *Gpt* mutant frequency in the liver was increased in a dose-dependent manner, with significance at 200 and 600 mg/kg bw in good correlation with PCNA-labeling indices. Mutation spectra analysis showed A:T to G:C transitions to be predominantly increased in line with the formation of ES-3'-N (6) -dA or 3'-8-dG. These results indicate that ES could be a possible genotoxic hepatocarcinogen in the rat, at least when given at high doses.

Keywords: estragole, hepatocarcinogenesis, genotoxicity

\* Gifu University

Fujii M<sup>\*1</sup>, Toyoda T, Nakanishi H<sup>\*1</sup>, Yatabe Y<sup>\*2</sup>, Sato A<sup>\*3</sup>, Matsudaira Y<sup>\*1</sup>, Ito H<sup>\*1</sup>, Murakami H<sup>\*1</sup>, Kondo Y<sup>\*1</sup>, Kondo E<sup>\*1</sup>, Hida T<sup>\*2</sup>, Tsujimura T<sup>\*2</sup>, Osada H<sup>\*1</sup>, Sekido Y<sup>\*1</sup>: TGF- $\beta$  synergizes with defects in the Hippo pathway to stimulate human malignant mesothelioma growth.

*J Exp Med.* 2012;209:479-94.

Malignant mesothelioma (MM) is an incurable malignancy that is caused by exposure to asbestos and is accompanied by severe fibrosis. Because MM is usually diagnosed at an advanced stage and clinical identification of early lesions is difficult, its molecular pathogenesis has not been completely elucidated. Nearly 75% of MM cases have inactivating mutations in the NF2 (neurofibromatosis type 2; Merlin) gene or in downstream signaling molecules of the Hippo signaling cascade, which negatively regulates the transcription factor Yes-associated protein (YAP). In this study, we demonstrate a functional interaction between the Hippo and TGF- $\beta$  pathways in regulating connective tissue growth factor (CTGF). Expression of CTGF in MM cells was induced by the formation of a YAP-TEAD4-Smad3-p300 complex on the CTGF promoter. Knocking down CTGF expression in MM cells prolonged the survival of xenografted mice, and a significant association was seen between CTGF expression and extracellular matrix deposition in MM xenografts and in patient tissue specimens. We further suggest that CTGF may influence the malignancy of mesothelioma because of the different histological expression patterns observed in human MM tissues. These data suggest that CTGF is an important modulator of MM growth and pathology and represents a novel thera-

peutic target for this disease.

Keywords: malignant mesothelioma, TGF- $\beta$ , connective tissue growth factor

<sup>\*1</sup> Aichi Cancer Center Research Institute

<sup>\*2</sup> Aichi Cancer Center Hospital

<sup>\*3</sup> Hyogo College of Medicine

Fujimoto N<sup>\*1</sup>, Inoue K, Yoshida M, Nishikawa A, Ozawa S<sup>\*2</sup>, Gamou T<sup>\*2</sup>, Nemoto K<sup>\*3</sup>, Degawa M<sup>\*3</sup>: Estrogen and androgen receptor status in hepatocellular hypertrophy induced by phenobarbital, clofibrate, and piperonyl butoxide in F344 rats.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:281-6.

The present study examined hepatic estrogen receptor (ER) and androgen receptor (AR) levels as well as estrogen-signaling status in a model of rat hepatic hypertrophy induced by phenobarbital (PB), chlofibrate (CF), or piperonyl butoxide (PBO). Male F344 rats were fed with PB at 2,500 ppm, CF at 2,500 ppm, and PBO at 20,000 ppm for 3 days, 4 weeks, and 13 weeks. CF and PBO induced diffuse hypertrophy, while centrilobular hypertrophy was observed with PB administration. The levels of mRNA for ER $\alpha$ , AR and leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) which was found to be estrogen responsive in the present study, were determined by quantitative RT-PCR. In the CF and PBO groups, ER $\alpha$  mRNA expression was reduced, and consequently, the expression of a responsive gene, LIFR, was also decreased, while PB had no effect on ER mRNA levels. AR mRNA expression decreased in all the treated groups, but reduction was persistent only in PB group. Recently, LIFR was identified as a tumor suppressor gene in human HCC. Thus, LIFR may be one of the key mediators of hepatic carcinogenesis induced by CF and PBO, but PB appears to act via different mechanisms.

Keywords: hepatic hypertrophy, estrogen receptor, LIFR

<sup>\*1</sup> Hiroshima University

<sup>\*2</sup> Iwate Medical University

<sup>\*3</sup> University of Shizuoka

Hojo Y\*, Shiraki A\*, Tsuchiya T\*, Shimamoto K\*, Ishii Y, Suzuki K\*, Shibutani M\*, Mitsumori K\*: Liver tumor promoting effect of etofenprox in rats and

its possible mechanism of action.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:297-306.

To investigate the liver tumor-promoting effects of etofenprox (ETF), a pyrethroid-like insecticide, 6 week-old male F344 rats were given an intraperitoneal injection of N-diethylnitrosamine (DEN). After 2 weeks from the DEN treatment, 12 rats per group received a powdered diet containing 0, 0.25, 0.50, or 1.0% ETF for 8 weeks. At the time of 2nd week of ETF administration, all animals were subjected to two-thirds partial hepatectomy (PH). One rat per group except for the 0.25% ETF group died due to surgical operation of PH. The number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P) positive foci significantly increased in the livers of DEN-initiated rats given 0.50% and 1.0% ETF compared with the DEN-alone group. Quantitative real-time RT-PCR analysis revealed that the mRNA expression of phase I enzymes Cyp2b1/2, phase II enzymes such as Akr7a3, Gsta5, Ugt1a6, Nqo1 significantly increased in the DEN+ETF groups. The immunohistochemistry showed the translocation of CAR from the cytoplasm to the nuclei of hepatocytes in the ETF-treated groups. Reactive oxygen species (ROS) production increased in microsomes isolated from the livers of ETF-treated rats, and thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) levels and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) content significantly increased in all of the ETF-treated groups and DEN+1.0% ETF group, respectively. The results of the present study indicate that ETF has a liver tumor-promoting activity in rats, and suggest that ETF activates the constitutive active/androstane receptor (CAR) and enhances microsomal ROS production, resulting in the upregulation of Nrf2 gene batteries; such an oxidative stress subsequently induces liver tumor-promoting effects by increased cellular proliferation.

Keywords: etofenprox, CYP2B inducer, liver

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Hayashi H\*, Shimamoto K\*, Taniai E\*, Ishii Y, Morita R\*, Suzuki K\*, Shibutani M\*, Mitsumori K\*: Liver tumor promoting effect of omeprazole in rats and its possible mechanism of action.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:491-501.

Omeprazole (OPZ), a proton pump inhibitor, is a cy-

tochrome P450 (CYP) 1A1/2 inducer. Some CYP1A inducers are known to have liver tumor promoting effects in rats and the ability to enhance oxidative stress. In this study, we performed a two-stage liver carcinogenesis bioassay in rats to examine the tumor promoting effect of OPZ (Experiment 1) and to clarify a possible mechanism of action (Experiment 2). In Experiment 1, male F344 rats were subjected to a two-thirds partial hepatectomy, and treated with 0, 138 or 276 mg/kg OPZ by oral gavage once a day for six weeks after an intraperitoneal injection of N-diethylnitrosamine (DEN). Liver weights significantly increased in the DEN+OPZ groups, and the number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P) positive foci significantly increased in the DEN+276 mg/kg OPZ group. In Experiment 2, the same experiment as Experiment 1 was performed, but the dosage of OPZ was 0 or 276 mg/kg. The number and area of GST-P positive foci as well as liver weights significantly increased in the DEN+276 mg/kg OPZ group. The number of proliferative cell nuclear antigen (PCNA)-positive cells also significantly increased in the same group. Real-time RT-PCR showed that the expression of AhR battery genes including Cyp1a1, Cyp1a2, Ugt1a6 and Nqo1, and Nrf2 battery genes including Gpx2, Yc2, Akr7a3, Aldh1a1 Me1 and Ggt1 were significantly upregulated in this group. However, the production of microsomal reactive oxygen species (ROS) and formation of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) decreased, and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) content remained unchanged in this group. These results indicate that OPZ, CYP1A inducer, is a liver tumor promoter in rats, but oxidative stress is not involved in the liver tumor promoting effect of OPZ.

Keywords: omeprazole, CYP1A1/2 inducer, tumor promotion

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Jin M, Kijima A, Suzuki Y, Hibi D, Ishii Y, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K, Umemura T: *In vivo* genotoxicity of 1-methylnaphthalene from comprehensive toxicity studies with B6C3F1 *gpt* delta mice.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:711-21.

1-Methylnaphthalene (1-MN), a constituent of the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), is a lung

carcinogen in mice. However, conventional genotoxicity tests such as the Ames test and sister chromatid exchange (SCE) test have yielded equivocal results. In the present study, the *in vivo* genotoxicity of 1-methylnaphthalene (1-MN) together with its toxicological profile was investigated in a 13-week repeated dose toxicity study of 1-MN using B6C3F1 *gpt* delta mice. In the serum biochemistry, significant increases in AST and ALP were observed in males of the 0.15% 1-MN group. From histopathological examination, the incidence of single cell necrosis in the liver was significantly increased in males of the 0.15% 1-MN group; however, no changes were observed in the lungs, the target organ of 1-MN. In an *in vivo* mutation assay, no changes in mutant frequencies of *gpt* and *red/gam* (Spi) in lung DNA of 1-MN treated mice were observed at 13 weeks. In addition, there were no significant differences in the proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive ratios in bronchiolar epithelial cells among the groups for either sex. These results suggest that 1-MN at a carcinogenic dose not induce overt toxicity for any organs and has no *in vivo* genotoxicity in the lungs.

Keywords: *gpt* delta mice, mutagenicity, 1-methylnaphthalene

Cho YM, Imai T\*, Takami S, Ogawa K, Nishikawa A: Female heterozygous (+/*fa*) Zucker rats as a novel leptin-related mammary carcinogenesis model. *J Toxicol Sci.* 2012;37:1025-34.

The homozygous mutant fatty Zucker rat (*fa/fa*) is the prominent model for the research of obesity, one of the most well-known risk factor of postmenopausal mammary cancer. But the usage as a mammary gland carcinogenesis model is considered to be restricted due to the hypoplasia of mammary gland. In the present study, to find the validity of heterozygous mutant (+/*fa*) lean Zucker rats as a new leptin-related mammary carcinogenesis model, we examined whether the number of terminal end buds of mammary gland, the serum biochemistry, leptin concentration in serum and adipose tissue are changed in 7-week-old female +/+, +/*fa* and *fa/fa* rats, and whether these changes and leptin, TNF- $\alpha$  and VEGF mRNA expression in adipose tissue of +/+ and +/*fa* rats are influenced by 10% corn oil diet for 5 weeks. We confirmed that mild hyperleptinemia was more pronounced in 7-week-old +/*fa* as

compared with wild type (+/+) and hypoplasia of mammary glands characterized by fewer numbers of terminal end buds in *fa/fa* was not observed in +/*fa*. With 10% corn oil diet, leptin mRNA expression in adipose tissue showed increasing tendency both in +/*fa* and +/+. Comparing with +/+, adipose tissue in +/*fa* treated with 10% corn oil diet was found to be significantly increased in the concentration of leptin protein and tended to be elevated expression of TNF- $\alpha$  mRNA. These results suggest that +/*fa* with 10% corn oil diet may be a useful model for investigation of the participation of leptin and TNF- $\alpha$  in mammary gland carcinogenesis.

Keywords: leptin, tumor models, mammary cancer

\* National Cancer Center Research Institute

Matsushita K, Ishii Y, Kijima A, Jin M, Takasu S, Kuroda K, Kodama Y, Ogawa K, Umemura T: Reporter gene mutation in the livers of *gpt* delta mice treated with 5-(hydroxymethyl)-2-furfural, a contaminant of various foods.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:1077-82.

A major product formed during the Maillard reaction is 5-(hydroxymethyl)-2-furfural (HMF), which is present in various foods and beverages such as honey and fruit juice. HMF was shown to be a hepatocarcinogen in female mice using long-term bioassays. Although HMF is not a mutagen in conventional *in vitro* mutation assays, 5-sulfoxymethylfurfural (SMF), a reactive metabolite of HMF produced following sulfotransferase conjugation, does show mutagenicity. Thus, HMF-induced hepatocarcinogenesis likely involves genotoxic mechanisms. To clarify the mechanisms underlying HMF-induced hepatocarcinogenesis, female B6C3F1 *gpt* delta mice were given HMF at carcinogenic doses (188 or 375 mg/kg b.w.) by gavage for 5 days per week for 4 weeks. This treatment produced no significant differences in mutant frequencies (MFs) of *gpt* and *red/gam* (Spi) genes among the groups. These results suggest that genotoxicity does not contribute to HMF-induced hepatocarcinogenesis. Parameters related to cell proliferation, such as proliferation cell nuclear antigen-labeling index and Cyclin D1 and E1 mRNA expression, exhibited no significant changes in the livers of HMF-treated groups. In view of the lack of carcinogenicity in rats, HMF may be consid-

ered to be a weak carcinogen. These results help us to understand the underlying mechanisms of action of HMF carcinogenesis.

Keywords: 5-(hydroxymethyl)-2-furfural, *gpt* delta mice, *in vivo* mutagenicity

Ishii Y, Inoue K, Takasu S, Jin M, Matsushita K, Kuroda K, Fukuhara K, Nishikawa A, Umemura T: Determination of lucidin-specific DNA adducts by liquid chromatography with tandem mass spectrometry in the livers and kidneys of rats given lucidin-3-*O*-primeveroside.

*Chem Res Toxicol.* 2012;25:1112-8.

Lucidin-3-*O*-primeveroside (LuP) is a component of madder color (MC), a compound which is carcinogenic in the kidney and liver of rats. Since LuP is metabolized to generate genotoxic compounds such as lucidin (Luc) and rubiadin, it is likely that these play key roles in MC carcinogenesis. In fact, after incubation of Luc with calf thymus DNA, Luc-*N*<sup>2</sup>-dG and *N*<sup>6</sup>-dA adducts were reportedly formed, possibly via the sulfotransferase metabolic pathway. However, the precise extent of formation *in vivo* remains uncertain. In the present study, to quantitatively determine Luc-specific DNA adducts in *in vivo* samples, we developed an on-line sample purification method using column-switching and an isotope dilution LC-ESI-MS/MS technique. The limits of quantification were 0.2 and 0.04 fmole on column for Luc-*N*<sup>2</sup>-dG and *N*<sup>6</sup>-dA adducts, respectively. Using the new analytical method, we attempted to measure adduct levels in the kidneys and livers of rats treated with 0.06, 0.3, and 1.5% LuP in the diet for one week. Luc-*N*<sup>2</sup>-dG and *N*<sup>6</sup>-dA adducts in these organs were detected at ranges from 7.97 to 51.67 /10<sup>9</sup> dG and from 1.83 to 37.10 /10<sup>9</sup> dA, respectively. Dose-dependent increases of each adduct were observed in both organs. These quantitative data obtained with our newly developed analytical method might help to improve our understanding of MC carcinogenesis.

Keywords: lucidin-3-*O*-primeveroside, DNA adduct, madder color

Fujimoto H, Woo GH, Inoue K, Igarashi K, Kanno J, Hirose M<sup>\*1</sup>, Nishikawa A, Shibutani M<sup>\*2</sup>: Increased cellular distribution of vimentin and Ret in the cingulum induced by developmental hypothyroidism in rat offspring maternally exposed to anti-thyroid

agents.

*Reprod Toxicol.* 2012;34:93-100.

To elucidate target molecules of white matter development responding to hypothyroidism, global gene expression profiling of cerebral white matter from male rat offspring was performed after maternal exposure to anti-thyroid agents, 6-propyl-2-thiouracil and methimazole, on postnatal day 20. Genes involved in central nervous system development commonly up- or down-regulated among groups treated with anti-thyroid agents. Immunohistochemical distributions of vimentin, Ret proto-oncogene (Ret), deleted in colorectal cancer protein (DCC), and Claudin11 (Cld11) were examined based on the gene expression profile. Immunoreactive cells for vimentin and Ret in the cingulum, and the immunoreactive intensity of Cld11 and DCC in whole white matter were increased by treatment with anti-thyroid agents. Immunoreactive cells for vimentin and Ret were immature astrocytes and oligodendrocytes, respectively. Thus, immunoreactive cells for vimentin and Ret may be quantitatively measurable targets of developmental hypothyroidism in white matter. Keywords: developmental hypothyroidism, cerebral white matter, vimentin

\*<sup>1</sup> Food Safety Commission

\*<sup>2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

Ochi A<sup>\*1</sup>, Ochiai K<sup>\*1</sup>, Kobara A<sup>\*1</sup>, Nakamura S<sup>\*1</sup>, Hatai H<sup>\*2</sup>, Handharyani E<sup>\*3</sup>, Tiemann I<sup>\*4</sup>, Tanaka III IB<sup>\*5</sup>, Toyoda T, Abe A<sup>\*1</sup>, Seok SH<sup>\*6</sup>, Sunden Y<sup>\*1</sup>, Torralba NC<sup>\*7</sup>, Park JH<sup>\*6</sup>, Hafez HM<sup>\*8</sup>, Umemura T<sup>\*1</sup>: Epidemiological study of fowl glioma-inducing virus in chickens in Asia and Germany.

*Avian Pathol.* 2012;41:299-309.

Fowl glioma-inducing virus (FGV), which belongs to avian leukosis virus subgroup A (ALV-A), induces fowl glioma. This disease is characterized by multiple nodular gliomatous growths of astrocytes and has been previously reported in Europe, South Africa, Australia, the United States and Japan. FGV and FGV variants have spread to ornamental Japanese fowl, including Japanese bantams (*Gallus gallus domesticus*), in Japan. However, it is unclear how and where FGV emerged and whether FGV is related to the past fowl glioma in European countries. In this study, the prevalence of FGV in European, Asian and Japanese native chickens

were examined. FGV could not be isolated from any chickens in Germany and Asian countries other than Japan. Eighty (26%) out of 307 chickens reared in Japan were positive by FGV-screening nested PCR and 11 FGV variants with an FGV specific sequence in their 3' untranslated region (3'UTR) were isolated. In addition, 4 other ALVs lacking the FGV specific sequence were isolated from Japanese bantams with fowl glioma and/or cerebellar hypoplasia. These isolates were considered to be distinct recombinant viruses between FGV variants and endogenous/exogenous avian retroviruses. These results suggest that the variants as well as distinct recombinant ALVs are prevalent among Japanese native chickens in Japan and that FGV may have emerged by recombination among avian retroviruses in the chickens of this country.

Keywords: fowl glioma-inducing virus, avian leukosis virus, epidemiology

---

\*<sup>1</sup> Hokkaido University

\*<sup>2</sup> Kitasato University

\*<sup>3</sup> Bogor Agricultural University

\*<sup>4</sup> Heinrich-Heine University

\*<sup>5</sup> Institute for Environmental Sciences

\*<sup>6</sup> Seoul National University

\*<sup>7</sup> Valenzuela City University

\*<sup>8</sup> Free University Berlin

Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G<sup>\*1</sup>, Taya K<sup>\*1</sup>, Yamate J<sup>\*2</sup>, Nishikawa A: The newly formed corpora lutea of normal cycling rats exhibit drastic changes in steroidogenic and luteolytic gene expressions.

*Exp Toxicol Pathol.* 2012;64:775-82.

In normal estrous cycling rats, corpora lutea (CL) regress over several cycles; however, the period during which they secrete progesterone (P4) is strictly limited. In the present study, we clarified the function of CL in normal cycling rats. We especially focused on expression levels of four steroidogenic and two luteolytic genes in the two different populations of the CL (new and old CL) at each estrous stage. The ovaries of female rats at each estrous cycle were collected, and new and old CL were separated with laser microdissection and analyzed for mRNA expression. In the new CL, the expressions of scavenger receptor class B type I (SR-BI), steroidogenic acute regulatory protein

(StAR), and P450 cholesterol side-chain cleavage (P450scc) mRNA reached their highest levels at metestrus, and 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) mRNA gradually increased from estrus to diestrus. Meanwhile, 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase (20 $\alpha$ -HSD) and prostaglandin F2 alpha receptor (PGF2 $\alpha$ -R) mRNA levels were remarkably low from estrus to metestrus and gradually increased thereafter. These gene levels in new CL corresponded to serum P4 levels during the estrous cycle. In the old CL, all steroidogenic and luteolytic gene levels were consistently high throughout the estrous cycle. These results provide clear evidence that new CL at metestrus have strong steroidogenic activity and through inhibition of luteolysis, maintain P4 production in normal cycling rats. The elevation of 20 $\alpha$ -HSD and PGF2 $\alpha$ -R levels in new CL at diestrus may be a trigger of functional luteolysis.

Keywords: corpora lutea, estrous cycle, laser microdissection

---

\*<sup>1</sup> Osaka Prefecture University

\*<sup>2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

Takami S, Imai T, Cho YM, Ogawa K, Hirose M, Nishikawa A: Juvenile rats do not exhibit elevated sensitivity to acrylamide toxicity after oral administration for 12 weeks.

*J Appl Toxicol.* 2012;32:959-67.

Acrylamide (AA), a neurotoxic, testicular toxic, genotoxic and carcinogenic chemical, has been reported to be formed in processed food, and sensitivity to AA intoxication in childhood is a concern. In the present study, to clarify the general toxicological profile of AA in juvenile rats, subchronic toxicity was evaluated in F344 rats administered AA in the drinking water at 0 (control), 10, 20 and 40 ppm, presented to the dams (three per group) immediately after the birth of their litters, through lactation (3 weeks), and directly to the offspring in their drinking water after weaning for a further 9 weeks (12 weeks total). Treatment with AA caused a decrease in body weights in 20 and 40 ppm F (1) females, compared with the controls. Average AA intake throughout the treatment period for the 10, 20 and 40 ppm groups after weaning was equivalent to 1.0, 2.1 and 4.4 mg kg<sup>(-1)</sup> body weight per day, respectively, in males and 1.2, 2.5 and 4.9 mg kg<sup>(-1)</sup> body



weight per day, respectively, in females. No toxicologically significant organ weight changes were observed. AA-induced histopathological changes were limited to focal degeneration and necrosis of the seminiferous epithelium in the testes and desquamated epithelium in the ducts of epididymides, noted only in 40 ppm males. Taken together with previous reports, juvenile rats are not necessarily more susceptible to AA-induced toxicity as compared with young adults.

Keywords: acrylamide, juvenile rats, histopathology

Suzuki Y, Umemura T, Ishii Y, Hibi D, Inoue T, Jin M, Sakai H\*, Kodama Y, Nohmi T, Yanai T\*, Nishikawa A, Ogawa K: Possible involvement of sulfotransferase 1A1 in estragole-induced DNA modification and carcinogenesis in the livers of female mice. *Mutat Res.* 2012;749:23-8.

Estragole (ES), a natural organic compound, is frequently used as a flavoring in food even though it is a hepatocarcinogen in mice. Although formation of ES-specific DNA adducts following conversion from ES to the nucleophilic metabolite by sulfotransferase 1A1 (SULT1A1) has been reported, the modes of action underlying ES-induced hepatocarcinogenesis remain uncertain because conventional genotoxicity tests for ES yield negative results. In the present study, taking notice of the fact that there is a sex difference in SULT1A1 activity in the mouse liver, we assessed the frequency of micronuclei in polychromatic erythrocytes and the mutant frequency (MF) of reporter genes in female *gpt* delta mice treated with ES at doses of 0 (corn oil), 37.5, 75, 150 or 300mg/kg body weight (bw) by gavage for 13 weeks. Results were compared with those obtained in males. Since one female was found dead at week one, the highest dose was reduced to 250mg/kg bw in females from week two. As reported previously in C57BL/6 mice, the mRNA levels of Sult1a1 in female *gpt* delta mice were significantly higher than those in the males. The levels of ES-specific DNA adducts in the females were higher than those in the males at all doses except the highest dose. In addition, MFs of the *gpt* gene were significantly increased from doses of 75mg/kg bw of females, but the increment was observed only at the highest dose in males. There were no changes in the micronucleus test among the groups. Thus, the overall data suggest that specific DNA modifications by the SULT1A1-me-

diated carbocation formation and the resultant genotoxicity are key events in the early stage of ES-induced hepatocarcinogenesis of mice.

Keywords: estragole, *gpt* delta mice, DNA adduct

\* Gifu University

Yoshida M, Katsuda S<sup>\*1</sup>, Maekawa A<sup>\*2</sup>: Involvements of estrogen receptor, proliferating cell nuclear antigen and p53 in endometrial adenocarcinoma development in Donryu rats.

*J Toxicol Pathol.* 2012;25:241-7.

Involvements of estrogen receptor (ER) $\alpha$ , proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and p53 in the uterine carcinogenesis process in Donryu rats, a high yield strain of the uterine cancer were investigated immunohistochemically. ER $\alpha$  was expressed in atypical endometrial hyperplasia, accepted as a precancerous lesion of the uterine tumors, as well as well- and in moderately-differentiated endometrial adenocarcinomas, and the intensities of expression were similar to those in the luminal epithelial cells of the atrophic uterus at 15 months of age. The expression, however, was negative in the tumor cells of poorly differentiated type. Good growth of implanted grafts of the poorly-differentiated adenocarcinomas in both sexes with or without gonadectomy supported the estrogen independency of tumor progression to malignancy. PCNA labeling indices were increased with tumor development from atypical hyperplasia to adenocarcinoma. The tumor cells in poorly-differentiated adenocarcinomas were positive for p53 positive but negative for p21 expression, suggesting accumulation of mutated p53. These results indicate that the consistent ER $\alpha$  expression is involved in initiation and promotion steps of uterine carcinogenesis, but not progression. In addition, PCNA is related to tumor development and the expression of mutated p53 might be a late event during endometrial carcinogenesis.

Keywords: endometrial adenocarcinoma, Donryu rats, estrogen receptor

<sup>\*1</sup> Japan Food Research Laboratories

<sup>\*2</sup> National Institute of Technology and Evaluation

Zhang X<sup>\*1</sup>, Horibata K, Saijo M<sup>\*1</sup>, Ishigami C<sup>\*1</sup>, Ukai A, Kanno S<sup>\*2</sup>, Tahara H<sup>\*3</sup>, Neilan EG<sup>\*4</sup>, Honma M,

Nohmi T, Yasui A<sup>\*2</sup>, Tanaka K<sup>\*1</sup>: Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and destabilize ERCC6 in transcription-coupled DNA repair.

*Nature Genetics*. 2012;44:593-7.

UV-sensitive syndrome (UV<sup>SS</sup>) is an autosomal recessive disorder characterized by photosensitivity and deficiency in transcription-coupled repair (TCR), a subpathway of nucleotide-excision repair that rapidly removes transcription-blocking DNA damage. Cockayne syndrome is a related disorder with defective TCR and consists of two complementation groups, Cockayne syndrome (CS)-A and CS-B, which are caused by mutations in ERCC8 (CSA) and ERCC6 (CSB), respectively. UV<sup>SS</sup> comprises three groups, UV<sup>SS</sup>/CS-A, UV<sup>SS</sup>/CS-B and UV<sup>SS</sup>-A, caused by mutations in ERCC8, ERCC6 and an unidentified gene, respectively. Here, we report the cloning of the gene mutated in UV<sup>SS</sup>-A by microcell-mediated chromosome transfer. The predicted human gene UVSSA (formerly known as KIAA1530) corrects defective TCR in UV<sup>SS</sup>-A cells. We identify three nonsense and frameshift UVSSA mutations in individuals with UV<sup>SS</sup>-A, indicating that UVSSA is the causative gene for this syndrome. The UVSSA protein forms a complex with USP7, stabilizes ERCC6 and restores the hypophosphorylated form of RNA polymerase II after UV irradiation.

Keywords: UV-sensitive syndrome, transcription-coupled repair, Cockayne syndrome

\*<sup>1</sup> 大阪大学

\*<sup>2</sup> 東北大学加齢医学研究所

\*<sup>3</sup> 広島大学

\*<sup>4</sup> Center for Life Science Boston

Bailey AD<sup>\*1</sup>, Gray LT<sup>\*1</sup>, Pavelitz T<sup>\*1</sup>, Newman JC<sup>\*2</sup>, Horibata K, Tanaka K<sup>\*3</sup>, Weiner AM<sup>\*1</sup>: The conserved Cockayne syndrome B-piggyBac fusion protein (CSB-PGBD3) affects DNA repair and induces both interferon-like and innate antiviral responses in CSB-null cells.

*DNA Repair*. 2012;11:488-501.

Cockayne syndrome is a segmental progeria most often caused by mutations in the CSB gene encoding a SWI/SNF-like ATPase required for transcription-coupled DNA repair (TCR). Over 43Mya before marmosets diverged from humans, a piggyBac3 (PGBD3)

transposable element integrated into intron 5 of the CSB gene. As a result, primate CSB genes now generate both CSB protein and a conserved CSB-PGBD3 fusion protein in which the first 5 exons of CSB are alternatively spliced to the PGBD3 transposase. Using a host cell reactivation assay, we show that the fusion protein inhibits TCR of oxidative damage but facilitates TCR of UV damage. We also show by microarray analysis that expression of the fusion protein alone in CSB-null UV-sensitive syndrome (UVSS) cells induces an interferon-like response that resembles both the innate antiviral response and the prolonged interferon response normally maintained by unphosphorylated STAT1 (U-STAT1); moreover, as might be expected based on conservation of the fusion protein, this potentially cytotoxic interferon-like response is largely reversed by coexpression of functional CSB protein. Interestingly, expression of CSB and the CSB-PGBD3 fusion protein together, but neither alone, upregulates the insulin growth factor binding protein IGFBP5 and downregulates IGFBP7, suggesting that the fusion protein may also confer a metabolic advantage, perhaps in the presence of DNA damage. Finally, we show that the fusion protein binds in vitro to members of a dispersed family of 900 internally deleted piggyBac elements known as MER85s, providing a potential mechanism by which the fusion protein could exert widespread effects on gene expression. Our data suggest that the CSB-PGBD3 fusion protein is important in both health and disease, and could play a role in Cockayne syndrome.

Keywords: SWI/SNF-like ATPase, piggyBac elements, Cockayne syndrome

\*<sup>1</sup> University of Washington

\*<sup>2</sup> University of California

\*<sup>3</sup> 大阪大学

Sugiyama K, Kinoshita M<sup>\*1</sup>, Kamata Y, Minai Y<sup>\*1</sup>, Tani F<sup>\*2</sup>, Sugita-Konishi Y: Thioredoxin-1 contributes to protection against DON-induced oxidative damage in HepG2 cells.

*Mycotoxin Res*. 2012;28:163-8.

Leucocytes are susceptible to the toxic effects of deoxynivalenol (DON), which is a trichothecene mycotoxin produced by a number of fungi including *Fusarium* species. One mechanism of action is mediated by

reactive oxygen species (ROS). The liver is an important target for toxicity caused by foreign compounds including mycotoxins. On the other hand, little is known about the influence of the redox state on hepatocytes treated with DON. The present study investigated the effect of DON on the cytosolic redox state and antioxidative system in the human hepatoma cell line HepG2. The cell viability of human monocyte cell line THP-1 or leukemia cell line KU812 treated with 2.5 and 5  $\mu\text{mol/l}$  DON were significantly reduced. However, HepG2 cells showed no toxic effects under the same conditions and did not exhibit an increased oxidative state. Further experiments showed that thioredoxin-1 (Trx-1) protein levels but not glutathione increased in the cells treated with 10  $\mu\text{mol/l}$  DON. In addition, the enhancement of Trx-1 content was repressed by antioxidants. These results suggest that DON-induced accumulation of Trx-1 in HepG2 cells plays one of the key roles in protection against cytotoxicity caused by DON and that the mechanism may be mediated by the antioxidant properties of Trx-1.

Keywords: thioredoxin-1, deoxynivalenol, oxidative damage

\*<sup>1</sup> 玉川大学

\*<sup>2</sup> 京都大学

Honma M, Takahashi T\*, Asada S\*, Nakagawa Y\*, Ikeda A\*, Yamakage K\*: In vitro clastogenicity and phototoxicity of fullerene(C(60)) nanomaterials in mammalian cells.

*Mutat Res.* 2012;749:97-100.

Carbon nanomaterials such as carbon nanotubes, graphene, and fullerenes (C(60)) are widely used in industry. Because of human health concerns, their toxic potential has been examined in vivo and in vitro. Here we used mammalian cells to examine the in vitro clastogenicity as well as the phototoxicity of C(60). While C(60) induced no structural chromosome aberrations in CHL/IU cells at up to 5mg/ml (the maximum concentration tested), it significantly induced polyploidy at 2.5 and 5mg/ml with and without metabolic activation. In BALB 3T3 cells, C(60) showed no phototoxic potential but the anatase form of titanium oxide did. Since insoluble nanomaterials cause polyploidy by blocking cytokinesis rather than by damaging DNA, we concluded that the polyploidy induced by

C(60) in CHL/IU cells was probably due to non-DNA interacting mechanisms.

Keywords: fullerene, nanomaterials, in vitro genotoxicity

\* (一財) 食薬センター秦野研究所

Yamada M, Shimizu M\*<sup>1</sup>, Katafuchi A, Grúz P, Fujii S\*<sup>2</sup>, Usui Y\*<sup>1</sup>, Fuchs RP\*<sup>2</sup>, Nohmi T: *Escherichia coli* DNA polymerase III is responsible for the high level of spontaneous mutations in *mutT* strains.

*Mol Microbiol.* 2012;86:1364-75.

Reactive oxygen species induce oxidative damage in DNA precursors, i.e. dNTPs, leading to point mutations upon incorporation. *Escherichia coli mutT* strains, deficient in the activity hydrolysing 8-oxo-dGTP, display more than a 100-fold higher spontaneous mutation frequency over the wild-type strain. Here, we report that DNA pol III incorporates 8-oxo-dGTP  $\approx$  20 times more efficiently opposite template A compared with template C. Single, double or triple deletions of pol I, pol II, pol IV or pol V had modest effects on the *mutT* mutator phenotype. Only the deletion of all four polymerases led to a 70% reduction of the mutator phenotype. While pol III may account for nearly all 8-oxo-dGTP incorporation opposite template A, it only extends  $\approx$  30% of them, the remaining 70% being extended by the combined action of pol I, pol II, pol IV or pol V. The unique property of pol III to preferentially incorporate 8-oxo-dGTP opposite template A during replication might explain the high spontaneous mutation frequency in *E. coli mutT* compared with the mammalian counterparts lacking the 8-oxo-dGTP hydrolysing activities.

Keywords: *mutT*, DNA polymerases, 8-oxo-dGTP

\*<sup>1</sup> 東京医療保健大学

\*<sup>2</sup> CNRS, France

Sassa A\*<sup>1</sup>, Kamoshita N, Matsuda T\*<sup>2</sup>, Ishii Y, Kurooka I\*<sup>3</sup>, Nohmi T, Ohta T\*<sup>1</sup>, Honma M, Yasui M: Miscoding properties of 8-chloro-2'-deoxyguanosine, a hypochlorous acid-induced DNA adduct, catalysed by human DNA polymerases.

*Mutagenesis* 2013;28:81-8.

Many chronic inflammatory conditions are associated with an increased risk of cancer development. At

the site of inflammation, cellular DNA is damaged by hypochlorous acid (HOCl), a potent oxidant generated by myeloperoxidase. 8-Chloro-2'-deoxyguanosine (8-Cl-dG) is a major DNA adduct formed by HOCl and has been detected from the liver DNA and urine of rats administered lipopolysaccharide in an inflammation model. Thus, the 8-Cl-dG lesion may be associated with the carcinogenesis of inflamed tissues. In this study, we explored the miscoding properties of the 8-Cl-dG adduct generated by human DNA polymerases (pols). Site-specifically modified oligodeoxynucleotide containing a single 8-Cl-dG was prepared and used as a template in primer extension reactions catalysed by human pol  $\alpha$ ,  $\kappa$  or  $\eta$ . Primer extension reactions catalysed by pol  $\alpha$  and  $\kappa$  in the presence of all four dNTPs were slightly retarded at the 8-Cl-dG site, while pol  $\eta$  readily bypassed the lesion. The fully extended products were analysed to quantify the miscoding frequency and specificity of 8-Cl-dG using two-phased polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). During the primer extension reaction in the presence of four dNTPs, pol  $\kappa$  promoted one-base deletion (6.4%), accompanied by the misincorporation of 2'-deoxyguanosine monophosphate (5.5%), dAMP (3.7%), and dTMP (3.5%) opposite the lesion. Pol  $\alpha$  and  $\eta$ , on the other hand, exclusively incorporated dCMP opposite the lesion. The steady-state kinetic studies supported the results obtained from the two-phased PAGE assay. These results indicate that 8-Cl-dG is a mutagenic lesion; the miscoding frequency and specificity varies depending on the DNA polymerase used. Thus, HOCl-induced 8-Cl-dG adduct may be involved in inflammation-driven carcinogenesis.

Keywords: DNA adduct, inflammation

roderma pigmentosum variant (XPV) characterized by higher susceptibility to UV-light induced skin cancers due to erroneous replication of the UV adducts. However, hPol $\eta$  is also a very low fidelity enzyme when copying undamaged DNA or DNA with other adducts and is actively recruited during the somatic hypermutation of the immunoglobulin genes. Here, we demonstrate that hPol $\eta$  restores partially the mutability and completely the survival of a UV non-mutable umuDC-deletion mutant of *Escherichia coli* after UVB irradiation. We chose UVB instead of UVC as a radiation source because UVB is a major cause of human skin cancer induced by sunlight. The umuDC genes encode endogenous TLS DNA polymerase V. The catalytic core lacking the C-terminal part of hPol $\eta$  was even more biologically active than the full size protein and its activity was further enhanced by attaching the prokaryotic  $\beta$ -subunit binding motif to it. The mutagenicity and survival effects were enhanced upon the induction of hPol $\eta$  expression and its catalytically inactive variant was unable to promote any mutagenesis. This suggests that hPol $\eta$  directly participates in the replication of damaged DNA in the prokaryotic bacteria. To demonstrate that our system can be useful in studying different variants of hPol $\eta$  in vivo we have constructed 4 amino acid substitution mutants with altered geometry of the catalytic site analyzed previously biochemically and confirmed their altered abilities to promote mutagenesis and survival after UVB irradiation. This study paves a way to generate a variety of useful derivatives of hPol $\eta$  in prokaryotic systems.

Keywords: DNA polymerase  $\eta$ , translesion DNA synthesis, UVB

\*<sup>1</sup> 東京薬科大学

\*<sup>2</sup> 京都大学大学院

\*<sup>3</sup> 大阪大学大学院

Grúz P, Nohmi T\*: Expression and activity of human DNA polymerase  $\eta$  in *Escherichia coli*.

*Genes and Environment*. 2013;35:10-20.

DNA polymerase  $\eta$  (hPol $\eta$ ) is a key protein in translesion DNA synthesis (TLS) in human cells. Its primary function is the error free replication through UV-induced TT cyclobutane dimers which present a barrier to DNA synthesis by other eukaryotic replicative polymerases. hPol $\eta$  defects underlie the genetic disease xe-

\* (独) 医薬基盤研究所

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson ML\*, Parker A\*, Ono A, Hirose A: Safety assessment of boron by application of new uncertainty factors and their subdivision.

*Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;65:108-14.

The available toxicity information for boron was re-evaluated and four appropriate toxicity studies were selected in order to derive a tolerable daily intake (TDI) using newly proposed uncertainty factors (UFs) presented in Hasegawa et al. (2010). No observed adverse effect levels (NOAELs) of 17.5 and 8.8

mgB/kg/day for the critical effect of testicular toxicity were found in 2-year rat and dog feeding studies. Also, the 95% lower confidence limit of the benchmark doses for 5% reduction of fetal body weight (BMDL (05)) was calculated as 44.9 and 10.3 mgB/kg/day in mouse and rat developmental toxicity studies, respectively. Measured values available for differences in boron clearance between rats and humans and variability in the glomerular filtration rate (GFR) in pregnant women were used to derive chemical specific UFs. For the remaining uncertainty, newly proposed default UFs, which were derived from the latest applicable information with a probabilistic approach, and their subdivided factors for toxicokinetic and toxicodynamic variability were applied. Finally, overall UFs were calculated as 68 for rat testicular toxicity, 40 for dog testicular toxicity, 247 for mouse developmental toxicity and 78 for rat developmental toxicity. It is concluded that 0.13 mgB/kg/day is the most appropriate TDI for boron, based on rat developmental toxicity.

Keywords: Derivation of boron TDI, Chemical risk assessment, Application of new uncertainty factor (UF)

\* Toxicology Excellence for Risk Assessment

Takahashi M, Kato H, Doi Y\*, Hagiwara A\*, Hirata-Koizumi M, Ono A, Kubota R, Nishimura T, Hirose A: Sub-acute oral toxicity study with fullerene C60 in rats.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:353-61.

To obtain initial information on the possible repeated-dose oral toxicity of fullerene C60, Crl:CD (SD) rats were administered fullerene C60 by gavage once daily at 0 (vehicle: corn oil), 1, 10, 100, or 1,000 mg/kg/day for 29 days, followed by a 14-day recovery period. No deaths occurred in any groups, and there were no changes from controls in detailed clinical observations, body weights, and food consumption in any treatment groups. Moreover, no treatment-related histopathological changes were found in any organs examined at the end of the administration period and at the end of the recovery period. Blackish feces and black contents of the stomach and large intestine were observed in males and females at 1,000 mg/kg/day in the treatment group. There were no changes from controls in the liver and spleen weights at the end of the administration period, but those weights in males in the 1,000

mg/kg/day group increased at the end of the recovery period. Using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, fullerene C60 were not detected in the liver, spleen or kidney at the end of the administration period and also at the end of the recovery period. In conclusion, the present study revealed no toxicological effects of fullerene C60; however, the slight increases in liver and spleen weights after the 14-day recovery period may be because of the influence of fullerene C60 oral administration. In the future, it will be necessary to conduct a long-term examination because the effects of fullerene C60 cannot be ruled out.

Keywords: Fullerene C60, Rat, Repeated oral (gavage) toxicity

\* DIMS Institute of Medical Science, Inc.

Matsumoto M, Serizawa H<sup>\*1</sup>, Sunaga M<sup>\*2</sup>, Kato H, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Kamata E, Hirose A: No toxicological effects on acute and repeated oral gavage doses of single-wall or multi-wall carbon nanotube in rats.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:463-74.

Three female Crl:CD (SD) rats/group were dosed with single wall carbon nanotube (SWCNT) or multi wall carbon nanotube (MWCNT) four times by gavage at a total of 50 mg/kg bw or 200 mg/kg bw (four equally divided doses at one-hour intervals). Acute oral doses of SWCNT and MWCNT caused neither death nor toxicological effects, and thus the oral LD<sub>50</sub> values for SWCNT and MWCNT were considered to be greater than 50 mg/kg bw and 200 mg/kg bw, in rats respectively. Five or ten Crl:CD (SD) rats/sex were dosed with SWCNT once daily by gavage at a dose of 0 (control), 0.125, 1.25 or 12.5 mg/kg bw/day for 28 days with a 14-day recovery period (0 and 12.5 mg/kg bw/day groups). Six or twelve Crl:CD (SD) rats/sex were dosed with MWCNT once daily by gavage at a dose of 0 (control), 0.5, 5.0 or 50 mg/kg bw/day for 28 days with a 14-day recovery period (0 and 50 mg/kg bw/day groups). Based on no toxicological effects, the NOAELs of repeated dose toxicity of SWCNT and MWCNT were considered to be 12.5 mg/kg bw/day and 50 mg/kg bw/day (the highest dose tested), respectively. It was suggested that SWCNT and MWCNT dosed by gavage reached the gastro-intestinal tract as agglomerates and were mostly excreted

via feces.

Keywords: Single wall carbon nanotube, Multi wall carbon nanotube

\*<sup>1</sup> Bozo Research Center Inc.

\*<sup>2</sup> Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Takahashi M, Yabe K\*, Kato H, Kawamura T, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A: Reproductive and developmental toxicity screening test of 3-cyanopyridine in rats.

*Reprod Toxicol.* 2013;35:7-16.

Crl:CD(SD) rats were given 3-cyanopyridine by gavage at 0, 5, 30 or 180 mg/kg/day. Males were dosed for 42 days beginning 14 days before mating, and females for 40-53 days beginning 14 days before mating to day 3 of lactation, including throughout the mating and gestation periods. General toxicity, mainly liver damage, was observed in males at  $\geq 30$  mg/kg/day and in females at  $\geq 5$  mg/kg/day. Sertoli cell vacuolation was observed at 180 mg/kg/day, and spermatocyte damages were observed at  $\geq 30$  mg/kg/day. Effects on estrous cycles, corpora lutea and implantations, and unsuccessfully mated females, despite additional mating, were observed at 180 mg/kg/day. Delayed initiation of delivery, dystocia, and deaths or moribundities of pregnant females were observed at 180 mg/kg/day, and only two pregnant rats delivered live pups at that dose. The NOAEL for reproductive/developmental toxicity was concluded to be 30 mg/kg/day.

Keywords: 3-Cyanopyridine, Reproductive and developmental toxicity, Rat

\* Safety Research Division, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Minowa Y\*<sup>1</sup>, Kondo C\*<sup>2</sup>, Uehara T\*<sup>1,3</sup>, Morikawa Y\*<sup>1</sup>, Okuno Y\*<sup>4</sup>, Nakatsu N\*<sup>1</sup>, Ono A, Maruyama T\*<sup>2</sup>, Kato I\*<sup>2</sup>, Yamate J\*<sup>3</sup>, Yamada H\*<sup>1</sup>, Ohno Y, Urushidani T\*<sup>5</sup>: Toxicogenomic multigene biomarker for predicting the future onset of proximal tubular injury in rats.

*Toxicology* 2012;297:47-56.

Drug-induced renal tubular injury is a major concern in the preclinical safety evaluation of drug candidates. Toxicogenomics is now a generally accepted tool

for identifying chemicals with potential safety problems. The specific aim of the present study was to develop a model for use in predicting the future onset of drug-induced proximal tubular injury following repeated dosing with various nephrotoxicants. In total, 41 nephrotoxic and nonnephrotoxic compounds were used for the present analysis. Male Sprague-Dawley rats were dosed orally or intravenously once daily. Animals were exposed to three different doses (low, middle, and high) of each compound, and kidney tissue was collected at 3, 6, 9, and 24h after single dosing, and on days 4, 8, 15, and 29 after repeated dosing. Gene expression profiles were generated from kidney total RNA using Affymetrix DNA microarrays. Filter-type gene selection and linear classification algorithms were employed to discriminate future onset of proximal tubular injury. We identified genomic biomarkers for use in future onset prediction using the gene expression profiles determined on day 1, when most of the nephrotoxicants had yet to produce detectable histopathological changes. The model was evaluated using a five-fold cross validation, and achieved a sensitivity of 93% and selectivity of 90% with 19 probes. We also found that the prediction accuracy of the optimized model was substantially higher than that produced by any of the single genomic biomarkers or histopathology. The genes included in our model were primarily involved in DNA replication, cell cycle control, apoptosis, and responses to oxidative stress and chemical stimuli. In summary, our toxicogenomic model is particularly useful for predicting the future onset of proximal tubular injury.

Keywords: Toxicogenomics, Nephrotoxicity, Rat

\*<sup>1</sup> (独) 医薬基盤研究所

\*<sup>2</sup> 塩野義製薬 (株)

\*<sup>3</sup> 大阪市立大学

\*<sup>4</sup> 京都大学

\*<sup>5</sup> 同志社女子大学

Noriyuki N\*<sup>1</sup>, Igarashi Y\*<sup>1</sup>, Ono A, Yamada H\*<sup>1</sup>, Ohno Y, Urushidani T\*<sup>2</sup>: Evaluation of DNA microarray results in the Toxicogenomics Project (TGP) consortium in Japan.

*J Toxicol Sci.* 2012;37:791-801.

An important technology used in toxicogenomic drug discovery research is the microarray, which en-

ables researchers to simultaneously analyze the expression of a large number of genes. To build a database and data analysis system for use in assessing the safety of drugs and drug candidates, in 2002 we conducted a 5-year collaborative study in the Toxicogenomics Project (TGP1) in Japan. Experimental data generated by such studies must be validated by different laboratories for robust and accurate analysis. For this purpose, we conducted intra- and inter-laboratory validation studies with participating companies in the second collaborative study in the Toxicogenomics Project (TGP2). Gene expression in the liver of rats treated with acetaminophen (APAP) was independently examined by the participating companies using Affymetrix GeneChip microarrays. The intra- and inter-laboratory reproducibility of the data was evaluated using hierarchical clustering analysis. The toxicogenomics results were highly reproducible, indicating that the gene expression data generated in our TGP1 project is reliable and compatible with the data generated by the participating laboratories.

Keywords: validation, toxicogenomics, microarray

\*1 (独) 医薬基盤研究所

\*2 同志社女子大学

Okubo S<sup>\*1</sup>, Miyamoto M<sup>\*1</sup>, Takami K<sup>\*1</sup>, Kanki M<sup>\*2</sup>, Ono A, Nakatsu N<sup>\*3</sup>, Yamada H<sup>\*3</sup>, Ohno Y, Urushidani T<sup>\*4</sup>: Identification of novel liver-specific mRNAs in plasma for biomarkers of drug-induced liver injury and quantitative evaluation in rats treated with various hepatotoxic compounds.

*Toxicol Sci.* 2013;132:21-31.

Circulating liver-specific mRNAs such as albumin (Alb) and  $\alpha$ -1-microglobulin/bikunin precursor (Ambp) have been reported to be potential biomarkers for drug-induced liver injury (DILI). We identified novel circulating liver-specific mRNAs and quantified them, together with the two previously reported mRNAs, in plasma from rats treated with various hepatotoxicants to validate circulating liver-specific mRNAs as biomarkers for DILI. Among six genes selected from the database, high liver specificity of apolipoprotein h (ApoH) and group-specific component (Gc) mRNAs were confirmed by reverse transcription (RT) -PCR and the copy numbers of these mRNAs elevated in plasma from rats treated with thioacetamide.

Liver-specific mRNAs (Alb, Ambp, Apoh, and Gc) were quantified by real-time RT-PCR in plasma from rats with single dosing of seven hepatotoxicants. There were noticeable interindividual and intercompound variabilities in the severity of liver injury. The levels of four mRNAs increased almost in parallel and correlated with changes in the alanine aminotransferase (ALT) values and the hepatocellular necrosis scores at 24h after dosing. It was noteworthy that the magnitude of the increases in mRNA levels was greater than that in the ALT value. Time course analysis within 24h after dosing revealed that the timing of the increase was different among mRNA species, and the plasma levels of Alb and Gc mRNAs increased substantially earlier than the ALT values, suggesting that patterns of changes in circulating liver-specific mRNAs indicate the progression of liver injury. These results strongly support the reliability and usefulness of the four circulating liver-specific mRNAs as biomarkers for DILI.

Keywords: drug-induced liver injury, biomarker, circulating liver-specific mRNAs

\*1 武田薬品工業 (株)

\*2 アステラス製薬 (株)

\*3 (独) 医薬基盤研究所

\*4 同志社女子大学

Uehara T<sup>\*1,3</sup>, Kondo C<sup>\*1</sup>, Morikawa Y<sup>\*1,2</sup>, Hanafusa H<sup>\*1</sup>, Ueda S<sup>\*2</sup>, Minowa Y<sup>\*2</sup>, Nakatsu N<sup>\*2</sup>, Ono A, Maruyama T<sup>\*1</sup>, Kato I<sup>\*1</sup>, Yamate J<sup>\*3</sup>, Yamada H<sup>\*2</sup>, Ohno Y, Urushidani T<sup>\*2,4</sup>: Toxicogenomic biomarkers for renal papillary injury in rats.

*Toxicology* 2013;303:1-8.

Renal papillary injury is a common side effect observed during nonclinical and clinical investigations in drug development. The present study aimed to identify genomic biomarkers for early and sensitive detection of renal papillary injury in rats. We hypothesized that previously identified genomic biomarkers for tubular injury might be applicable for the sensitive detection of papillary injury in rats. We selected 18 genes as candidate biomarkers for papillary injury based on previously published studies and analyzed their expression profiles by RT-PCR in each kidney region, namely the cortex, cortico-medullary junction, and papilla in various nephrotoxicity models. Comparative

analysis of gene expression profiles revealed that some genes were commonly upregulated or downregulated in the renal papilla, reflecting papillary injuries induced by 2-bromoethylamine hydrobromide, phenylbutazone, or n-phenylanthranilic acid. By applying receiver operator characteristics analysis, six candidate biomarkers were identified and their usefulness was confirmed by using an independent data set. The three top-ranked genes, *Timp1*, *Igf1*, and *Lamc2*, exhibited the best prediction performance in an external data set with area under the curve (AUC) values of greater than 0.91. An optimized support vector machine model consisting of three genes achieved the highest AUC value of 0.99. In conclusion, even though definitive validation studies are required for the establishment of their usefulness and reliability, these identified genes may prove to be the most promising candidate genomic biomarkers of renal papillary injury in rats.

Keywords: Toxicogenomics, Rat, Papillary injury

estimated at 0.12 and 0.25mmol/kg/d for the untested species, based on those of allyl acetate. The remaining nine allyl esters with other alkyl or aromatic carboxylic acid moieties were placed in subcategory 2: their hepatotoxicity levels were not predictable due to an unclear match between their degree of structural complexity and rate of hydrolysis. Our results demonstrate the usefulness of the category approach for predicting the hepatotoxicity of untested allyl esters with saturated straight alkyl chains.

Keywords: Category approach, Hepatotoxicity, Adverse outcome pathway

---

\*1 (独) 製品評価技術基盤機構

\*2 東北大学

\*3 ブルガス大学

\*4 (公財) 食品農医薬品安全性評価センター

---

\*1 塩野義製薬 (株)

\*2 (独) 医薬基盤研究所

\*3 大阪市立大学

\*4 同志社女子大学

Yamada T<sup>\*1</sup>, Tanaka Y<sup>\*1</sup>, Hasegawa R, Sakuratani Y<sup>\*1</sup>, Yamada J<sup>\*1</sup>, Kamata E, Ono A, Hirose A, Yamazoe Y<sup>\*2</sup>, Mekenyan O<sup>\*3</sup>, Hayashi M<sup>\*4</sup>: A category approach to predicting the repeated-dose hepatotoxicity of allyl esters.

*Regul Toxicol Pharmacol.* 2013;65:189-95.

We tested a category approach to predict the hepatotoxic effects of repeated doses of allyl esters using a new database for repeated-dose toxicity. Based on information on hepatotoxic mechanism of allyl acetate, the category was defined as allyl esters that are hydrolyzed to allyl alcohol. Allyl alcohol is readily oxidized to acrolein in the liver, causing hepatotoxicity. Seventeen marketed allyl esters were obtained and grouped into category by identifying or predicting allyl alcohol formation. Allyl esters with a saturated straight alkyl carboxylic acid moiety (allyl acetate, hexanoate and heptanoate as tested species, and allyl butyrate, pentanoate, octanoate, nonanoate and decanoate as untested species) are likely similar in rate of ester hydrolysis, thereby defining subcategory 1. NO-AEL and LOAEL for the hepatotoxic effects were



大野泰雄：食品中の残留農薬の残留基準の設定と今後の課題。

*FFI Journal* 2012;217:360-1.

ポジティブリスト制の施行に伴い、食品中に残留する可能性のある農薬および動物薬758品目について暫定基準が設定され、その後、食品安全委員会による個別の安全性評価の結果に基づき残留基準 (MRL) の設定がおこなわれ、平成24年7月末までに、217品目について、MRLの本基準が定められ、基準値の設定の必要が無いとして12品目の基準値が削除された。本稿では、どのような手順でMRLが定められているかについて、また、現在の課題について概説した。

Keywords: 農薬, 残留基準, ポジティブリスト制

大野泰雄, 小林眞一\*：ヒト初回投与臨床試験の安全性を確保するためのガイダンスについて。

*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2012;2:259-68.

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」は2012年4月2日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長より通知された。本指針の目的はヒト初回投与臨床試験 (FIH) における被験者の安全性を確保するための一般的な考えと手順を示すことにより革新的薬品の開発を促進することである。これは低分子医薬品とバイオ医薬品の両方をカバーしているが、遺伝子治療や細胞/組織治療のためのものは対象としていない。指針ではFIHの前に考慮しなくてはならない一般的な原則とリスク因子およびリスクを縮小するための方策について記述している。被験者の安全性を確保することは、第一に考えなくてはいけないことであり、また、注意深く、かつケースバイケースの対応が推奨されている。被験薬の作用機構と標的分子の特性に関する理解はFIHのリスクを縮小するために最も重要であり、これをもって類薬の経験を生かすことが可能となる。動物モデルの妥当性もそれらの知見を持って初めて検討が可能となる。FIHは多くの非臨床試験からの多くの情報により支えられるが、これは、試験に用いられる被験物質の品質の一貫性が医薬品開発の過程で保たれていることが前提である。そこで、指針では不純物の制御も含めた被験物質の品質に関する項を設けている。指針には、FIHのための被験者の選択、初回投与量の計算法、次の段階への用量漸増法、および臨床試験停止ルールについての考えが含まれている。また、FIH実施機関や従事者についての必要事項についても言及している。FIHは適切な臨床施設において、必要な専門的スキルと経験を有し、訓練された研究者とスタッフにより行われなくてはならないとされた。

Keywords: ヒト初回投与試験, ガイダンス, リスク削減

\* 昭和大学医学部

川西徹：抗体医薬の現状 (総論)。

*臨床と微生物* 2012;39:15-22.

抗体医薬品の開発動向および開発の課題についてまとめた。

Keywords: biotechnology-derived product, anticancer drug, anti-rheumatoid drug

川西徹：第十七改正日本薬局方に向けて；局方原案審議委員会の審議方針について。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:625-36.

第17改正日本薬局方の改正にむけた原案作成審議委員会がとりまとめた方針について解説した。

Keywords: test method, monograph, harmonization

大木俊光\*, 川西徹：日局16製剤総則の改正点について。

*薬剤学* 2012;72:239-44.

第16改正日本薬局方で大きな改正を行った製剤総則の改正点について解説した。

Keywords: dosage form, definition, quality

\* (独) 医薬品医療機器総合機構

Yamaguchi T<sup>\*1</sup>, Tanabe S, Fukui N<sup>\*2</sup>: Mild heat stress changes cell differentiation and function.

*Recent Res Devel Physiol.* 2012;5:97-104.

Organisms have adapted to changes in their environmental temperature. We focus on temperature, especially the effects of changes in temperature on cellular differentiation and function. This review deals with cellular responses to mild heat stress (MHS) in mammalian cells. We conducted a thorough survey of the literature regarding the effects of MHS on cells and describe possible mechanisms involved in these MHS effects.

Keywords: Mild heat stress, Cell differentiation, Cell function

<sup>\*1</sup> National Hospital Organization Sagamihara Hospital

<sup>\*2</sup> Graduate School of Arts and Sciences, The Univer-

sity of Tokyo

四方田千佳子：品質に関するトピックスの動向，  
ICHQ3D: 金属不純物，セビア会議後。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:  
1041-7.

セビア会合では，プレステップ2文書を作成し，その後，ICH関係者に公開してコメントを求め，ステップ2文書へ反映させることを目指した。文書は基本的にQ3Cの考え方を基に作成され，金属として天然由来の鉛，カドミニウム，ヒ素，水銀などや，触媒や試薬として工程で使われる白金，バナジウムなどが取り上げられ，個々の暴露限度値が決められた。

Keywords: ICH, 金属不純物, 規制の国際調和

伊豆津健一：タンパク質医薬品の凍結乾燥。

*薬剤学* 2012;72:353-8.

タンパク質の凍結乾燥製剤について処方設計や工程制御法を解説するとともに，品質の頑健性確保や工程効率の向上に向けた新技術の動向について紹介した。

Keywords: freeze-drying, PAT, QbD

香取典子：生体試料中薬物濃度測定規制の最近の動向。

*Pharm Stage* 2012;12:1-2.

我が国におけるPKおよびTKに関わる分析法バリデーションについてのこれまでの経緯と，日本版Bioanalytical Method Validation (BMV) ガイドラインの作成について述べた。

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

香取典子：薬局方の試験規格をPAT, RTRTへ適用する場合の諸問題 - PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について。

*Pharm Tech Japan* 2013;29:7-10.

QbD/リアルタイムリリースを代表とする，PATの適用において障壁となりうる，Large-N等の公的試験規格適用の際の諸問題と共に，今後我が国でのPAT実施の際に重要になると思われる課題について述べた。

Keywords: Real Time Release Testing (RTRT), Process Analytical Technology (PAT), Uniformity of Dosage Units (UDU)

小出達夫：飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた医薬品の分析。

*薬剤学* 2013;73:19-23.

近年の製剤開発では，製剤開発に関するガイドライン (ICH Q8) において，より体系的なアプローチ，いわゆる Quality by design (QbD) を採用することが推奨されている。QbDアプローチでは製品及びその工程を理解して，品質を左右する重要品質特性を把握することにより，頑健な製剤設計及び製造プロセスを構築することが必須である。そのため重要品質特性を適切に把握できる分析評価技術が求められている。ケミカルマッピング/イメージング技術は不均一固体である固形製剤の状態を化学的に解析・視覚化するため，HPLCなどの一般的な評価分析手法では分析することができなかった重要因子を把握することができ，原因不明の製剤設計や製造工程の不具合の解明に繋がることから，製品及びその製造プロセス理解の手段として有効な解析ツールのひとつとして注目されている。そこで本稿では，飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS: Time of Flight Secondary Ion Mass Spectrometry) を用いたケミカルマッピング技術の医薬品分析への応用について概説した。

Keywords: TOF-SIMS, chemical mapping, pharmaceutical development

加藤くみ子：ナノテクノロジーの医薬品への応用。

*Pharm Stage* 2013;12:1.

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，厚生労働省，FDA，EMAにおける規制文書について概説した。

Keywords: ナノテクノロジー，ブロック共重合体ミセル医薬品，リフレクションペーパー

遊佐敬介，新見伸吾，橋井則貴：バイオ医薬品の外来性感染物質について。

*Pharm Tech Japan* 2012;28:941-6.

バイオ医薬品の品質・安全性確保において，外来性感染性物質の管理は重要な要件のひとつである。ここでは組み換えDNA技術や細胞培養技術を用いて生産される医薬品のウイルス安全性がどのようにして確保されているのかを中心にまとめた。

Keywords: adventitious virus, virus safety, prion

石井明子，多田稔，川崎ナナ：バイオ医薬品の生産用基材。

*Pharm Tech Japan* 2012;28:1291-300.

バイオ医薬品製造に用いられる主要な基材について，それぞれの特色およびセルバンクの評価と管理の要件を概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 生産用基材

石井明子, 多田稔, 川崎ナナ: バイオ医薬品の製造工程管理.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:1463-74.

バイオ医薬品の品質確保の視点から, バイオ医薬品の製造工程の概略と管理手法について概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 製造工程管理

原園景, 橋井則貴, 多田稔: バイオ医薬品の規格及び試験方法.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:1835-44.

規格及び試験方法は, 品質管理のための方策の一部であり, 品質は, 原材料の管理, 適切な製造工程の設定および管理などとあわせて全体として確保される. バイオ医薬品で設定される規格及び試験方法について概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 規格及び試験方法

新見伸吾, 日向昌司, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性について.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2065-74.

バイオ医薬品に対する抗体産生の誘導機構, 免疫原性のリスク因子, 免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について概説した.

Keywords: 免疫原性, バイオ医薬品, 抗体産生

遊佐敬介, 前田洋助\*: ヒト感染が疑われたレトロウイルスの起源とウイルス安全性.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2075-9.

ヒトに感染し, 膀胱がんや慢性疲労症候群などの疾患を引き起こすと一時考えられていたレトロウイルス XMRVが, これらの疾患とはまったく関係がないことがはっきりした. その経過とそこで得られた教訓について述べた.

Keywords: XMRV, retrovirus, chronic fatigue syndrome

\* 熊本大学大学院

新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の安定性の評価.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2297-302.

バイオ医薬品の安定性評価の要件について, ICH Q5C 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品) に基づき, 抗体医薬品を適宜例にとりながら概説した.

Keywords: ICH Q5C, バイオ医薬品, 安定性

川崎ナナ, 石井明子: 抗体医薬品のバイオ後続品の将来展望.

*臨床と微生物* 2012;39:459-65.

わが国におけるバイオ後続品に対する規制要件と承認状況, 並びに抗体医薬品バイオ後続品の展望を概説した.

Keywords: 抗体医薬品, バイオ後続品, 品質評価

川崎ナナ, 石井明子: バイオ後続品.

*日本病院薬剤師誌* 2012;48:1079-86.

バイオ後続品について, 新有効成分含有医薬品, ジェネリック/後発医薬品との違いを踏まえて規制要件を整理した. また, バイオ後続品の名称, 薬価, 並びに, 現在上市・申請されている製品について概説した.

Keywords: バイオ後続品, 後発医薬品, 品質評価

川崎ナナ, 石井明子, 奥田晴宏: バイオ医薬品のクオリティ・バイ・デザイン.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2491-501

バイオ医薬品開発及び製造におけるリスクマネジメントプロセスの流れを再確認し, クオリティ・バイ・デザインの考え方を活用した品質管理戦略構築の具体的手法について解説した. さらに, 解説をもとに, これからのバイオ医薬品の品質・安全性評価のポイントと品質管理のあり方を考察した.

Keywords: バイオ医薬品, リスクマネジメント, クオリティ・バイ・デザイン

川崎ナナ, 武田伸一<sup>\*1</sup>, 渡部一人<sup>\*2</sup>, 津田重城<sup>\*3</sup>: わが国における今後のバイオ医薬品の開発について.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:884-96.

バイオ医薬品開発の課題と展望について, 品質管理, 非臨床試験, 及び臨床試験の面から概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 開発動向

\*1 (独) 国立精神・神経医療研究センター

\*2 中外製薬 (株)

\*3 (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

橋井則貴, 原園景, 栗林亮佑, 川崎ナナ: 液体クロマトグラフィー/質量分析による糖タンパク質医薬品の糖鎖解析.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2897-905.

バイオ医薬品開発や品質管理における糖鎖解析の重要性について述べるとともに、糖タンパク質医薬品の糖鎖プロファイリング、部位特異的糖鎖解析及びグライコフォーム解析における液体クロマトグラフィー／質量分析法の有用性について実施例を用いて概説した。

Keywords: 糖タンパク質医薬品, 液体クロマトグラフィー／質量分析

石井明子, 原園景, 川崎ナナ: バイオ後続品／バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価。

*Pharm Tech Japan* 2013;29:23-42.

日本, 欧州, 米国を中心に, 国内外のバイオ後続品／バイオシミラーに関するガイドラインの策定状況とその内容を概説すると共に, バイオ後続品の一般的名称, 開発動向, 並びに品質評価の要件について解説した。

Keywords: バイオ後続品, 国際動向, 品質評価

新見伸吾: バイオ医薬品の免疫原性予測方法。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:26-35.

バイオ医薬品の免疫原性予測方法のなかで主にT細胞エピトープの測定法を取り上げ, 免疫原性予測方法を用いた解析例及び免疫原性予測方法の使用と評価について概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 免疫原性予測方法, T細胞エピトープの測定法

新見伸吾: バイオ医薬品の免疫原性が薬物動態, 有効性, 安全性に及ぼす影響とその軽減戦略。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:114-22.

免疫原性が薬物動態及び有効性に及ぼす作用, 免疫原性が安全性に及ぼす作用及び免疫原性の軽減戦略などについて概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 免疫原性, 抗体産生

合田幸広: 天然物の品質保証 シャタバリには, アスパラガミン類アルカロイドは含まれていないという事実から考えること。

*Foods & Food Ingredients Journal of Japan* 2012;217:380-1.

我々が行った表題の研究成果をベースとして, 生薬学から発達した天然物化学においても, そのルーツが品質保証学であったことを忘れないようにすることが重要であり, 薬学そのものにおいても, 医薬品や食品, 生活関連物質の品質保証学としての要素をルーツにもった学問であって, 創薬と, 薬局や病院の薬剤師養成だけが, 薬

学の本質ではないと主張した。

Keywords: 天然物の品質保証, シャタバリ, 生薬の基原と品質

合田幸広: 定量NMRと日本薬局方試薬への定量NMRの応用。

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2795-9.

日本薬局方第一追補では, 参考情報として, 「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」が収載された。本稿では, 定量NMRの基本的原理と, SIトレーサビリティについて概説したのち, 日本薬局方試薬への応用の現状と今後の予定について記載した。

Keywords: 定量NMR, SIトレーサビリティ, 日本薬局方試薬

丸山卓郎: 遺伝子及び成分化学的知見に基づく生薬, 晋耆 (シンギ) の包括的品質評価法の開発。  
*薬学研究の進歩* 2013;29:83-6.

Hedysari Radix (HR) is a crude drug derived from the root of *Hedysarum polybotrys*. This drug is used for several Kampo formulae as a substitute for Astragali Radix (AR), especially in cases in which an allergic reaction is induced by the use of AR. In this study, DNA authentication of the source plant of commercial HR and evaluation of its quality using NMR metabolome analysis were performed. In addition, an identification test using TLC analysis was investigated for the adoption of HR into Japanese Pharmacopoeia (JP). From the results of DNA sequencing analysis of the internal transcribed spacer (ITS) region of rDNA, the *matK* region of chloroplast DNA, and the 2<sup>nd</sup> intron of the LEAFY region of nuclear DNA, the commercial HR was found to be derived from the correct botanical source, *Hedysarum polybotrys*. NMR metabolome analysis of aqueous extract of HR revealed that the samples used in this study can be mainly classified into two groups. This classification corresponds to the year of procurement of the samples. Namely, the samples obtained in 2001 or earlier form one group, whereas those from 2007 or later form another. On the basis of loading plots in principal component analysis (PCA), amino acids including proline and arginine were deduced as candidates for the components responsible for this classification. In the investigation of the identification test, comparison of the chemical compositions of many HR and AR samples in TLC identified two

candidates as marker compounds. These compounds were identified as medicarpin (1) and 9-O-methylcoumestrol (2) on the basis of NMR and MS data. Of these two, medicarpin was rejected as a candidate because wide variation in its content was observed between and within HR samples. Therefore, 2 was selected as a marker compound in the TLC identification test.

Keywords: Herisarii Radix, DNA sequence analysis, NMR metabolome analysis

袴塚高志：ISO/TC249における課題。  
漢方と最新治療 2013;22:45-8.

国際標準化機構を舞台に進められている中国伝統医学の国際規格策定活動について、日中韓の伝統医学がそれぞれに独自の国際市場性を持つ中で、中国伝統医学の国際標準化だけが進むことには問題があり、日本薬局方や漢方業界への影響について考察した。一方、中国伝統医学製品のユーザー国である欧米、アフリカ諸国にとって、低品質の中国伝統医学製品の流通、用語の混乱による貿易障壁や健康被害を抑えるためには、中国伝統医学の国際標準化がむしろ望まれていることについて解説した。

Keywords: 国際標準化機構, 中国伝統医学, 漢方医学

Chung MH: Tokishakuyakusan as a treatment for women's diseases.

*J Trad Med.* 2012;29:89-92.

Tokishakuyakusan has been used since ancient times in China and Japan in obstetrics and gynecology. In Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare has approved herbal medicines including tokishakuyakusan. Tokishakuyakusan was composed 6 types of crude drugs; Angelicae Radix, Paeoniae Radix, Atractylodis Rhizoma, Alismatis Rhizoma, Hoelen, Cnidii Rhizoma. Recently, women as well as men have become clear that sex hormone level decreases with age 20. Furthermore, the decreases in sex hormones are known to cause various general malaises, for example, menopausal syndrome, dysmenorrhea, luteal insufficiency, amenorrhea and chill for women, and decline in testicular function, weakness, insomnia, decreased libido and erectile dysfunction for men. Since tokishakuyakusan has been used as a treatment for general malaises, the female or male animal models were examined the effectiveness of tokishakuyakusan for climacteric age of women and men.

Keywords: tokishakuyakusan, climacteric age, steroidogenic acute regulatory protein

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Ogata J, Goda Y: Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan.

*Yakugaku Zasshi* 2013;133:31-40.

In recent years, many analogs of narcotics have been widely distributed as easily available psychotropic substances and have become a serious problem in Japan. To counter the spread of these non-controlled substances, the Pharmaceutical Affairs Law in Japan was amended in 2006 to establish a new category; Designated Substances in order to more strictly control these substances. In April 2007, 31 compounds and 1 plant were first controlled as Designated Substances. Before 2007, the major compounds distributed in the Japanese illegal drug market were tryptamines, phenethylamines and piperazines. Alkyl nitrites, such as isobutyl nitrite and isopentyl nitrite, were also widely distributed. After they were listed as Narcotics or Designated Substances in 2007, these compounds, especially the tryptamines, quickly disappeared from the market. In their place, cathinone derivatives have been widely distributed, as well as different phenethylamines and piperazines. Additionally, in recent years, new herbal products containing synthetic cannabinoids have appeared globally. As at July 2012, 78 substances (including 1 plant; *Salvia divinorum*) were listed in the category of Designated Substances. They were 13 tryptamines, 17 phenethylamines, 11 cathinones, 4 piperazines, 23 synthetic cannabinoids, 6 alkyl nitrites, 3 other compounds and 1 plant. In this review, we show our survey of the spread of new designer drugs in Japan, focusing especially on synthetic cannabinoids and cathinone derivatives. Also, the prevalence and legal status of these substances in other countries will be presented.

Keywords: designer drugs, designated substances, legal status

内田恵理子：講座こうすればできる 日本薬局方微生物試験7 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件。

*防菌防黴* 2012;40:435-44.

日本薬局方に参考情報として収載されている「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件」の内容を概説

するとともに、生物薬品のウイルス安全性確保に用いられるウイルス試験について紹介した。

Keywords: 日本薬局方, 生物薬品, ウイルス安全性

内田恵理子: 遺伝子治療の現状と課題について。

*Risk Management Times* 2012;28:1-4.

遺伝子治療に関する国内外の最新動向, 遺伝子治療によるリスクへの対応, 日本の遺伝子治療の規制と実用化への課題・展望について解説した。

Keywords: 遺伝子治療, ウイルスベクター, リスク

内田恵理子: 遺伝子治療臨床試験の現状。

*PHARM STAGE* 2012;136:1-3.

希少疾患・難病の治療法として臨床開発が進められている遺伝子治療について, 海外での臨床試験の現状と遺伝子治療の成功例を紹介するとともに, 日本における遺伝子治療臨床試験と規制の現状を解説した。

Keywords: 遺伝子治療, 臨床試験, 指針

Kuroda T, Yasuda S, Sato Y: Tumorigenicity studies for human pluripotent stem cell-derived products.

*Biol Pharm Bull.* 2013;36:189-92.

Human pluripotent stem cells (hPSCs), i.e. human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells, are able to self-renew and differentiate into multiple cell types. Because of these abilities, numerous attempts have been made to utilize hPSCs in regenerative medicine/cell therapy. hPSCs are, however, also tumorigenic, that is, they can give rise to the progressive growth of tumor nodules in immunologically unresponsive animals. Therefore, assessing and managing the tumorigenicity of all final products is essential in order to prevent ectopic tissue formation, tumor development, and/or malignant transformation elicited by residual pluripotent stem cells after implantation. No detailed guideline for the tumorigenicity testing of hPSC-derived products has yet been issued for regenerative medicine/cell therapy, despite the urgent necessity. Here, we describe the current situations and issues related to the tumorigenicity testing of hPSC-derived products and we review the advantages and disadvantages of several types of tumorigenicity-associated tests. We also refer to important considerations in the execution and design of specific studies to monitor the tumorigenicity of hPSC-derived products.

Keywords: Pluripotent stem cell, Tumorigenicity test, Regenerative medicine

安田智: 再生医療における細胞・組織加工製品の品質・安全性の評価。

*PHARM STAGE* 2012;12:1-2.

再生医療に用いられる細胞・組織加工製品の安全性評価における問題点と, その品質マネジメントの原則であるリスク・ベース・アプローチについて概要を説明した。

Keywords: 再生医療, 細胞・組織加工製品, リスク・ベース・アプローチ

草川森士, 佐藤陽治: 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション。

*実験医学増刊* 2012;30:1702-7.

わが国では, 再生医療に利用される細胞・組織加工製品の実用化には主に, 治験を経て薬事承認を受けるルートと, 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」を経て先進医療・高度医療等に向かうルートがあるが, 国民のアクセシビリティと産業化という面からは前者を採用することが必要になる。細胞・組織加工製品の治験に関しては, 患者数の少ない難病を対象とすることが多い点や, 挑戦的な研究開発である点などから医師主導治験の環境整備が期待される。本総説ではこれらとともに, 治験開始にあたっての細胞・組織加工製品の品質・安全性確保や治験の実施における規制等について概説した。

Keywords: 再生医療, 細胞・組織加工製品, 医師主導治験

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 西村哲治\*: 防カビ剤として用いられたフマル酸ジメチルによる接触皮膚炎。

*日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌* 2012;6:339-50.

Dimethyl fumarate (DMF) has been used as anti-mold agent. Many cases of contact dermatitis from leather furniture and footwear containing DMF have been reported in European countries. The European Commission banned the distribution and purchase of DMF-containing consumer products in EU countries on May 1, 2009 (EU Directive 2009/251/EC: below 0.1 mg/kg). Patch testing revealed a positive reaction at 0.0001% DMF aqueous solution. In some cases, the dermatitis was severe, and hospitalization and oral administration of steroids became necessary. Cross-reactions between DMF with other fumaric and maleic acid diesters, and an acrylate were also reported. The number of contraventions of DMF reported in EU countries decreased after the ban on DMF. In Japan, no

cases of contact dermatitis due to DMF have been reported; however, a survey of household products in Japan revealed the presence of DMF in several footwear products. Therefore, it is necessary to continue to pay attention to contact dermatitis due to DMF.

Keywords: Dimethyl fumarate, anti-mold agent, contact dermatitis

\* 帝京平成大学薬学部

小野寺博志<sup>\*1</sup>, 岡本裕子<sup>\*2</sup>, 五十嵐良明: 腐食性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象: 3次元培養ヒト皮膚モデル (Vitrolife-skin<sup>TM</sup>) を用いた腐食性試験. *AATEX-JaCVAM* 2012;J1:30-44.

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の代替として提案された3次元培養ヒト皮膚モデル(以下、皮膚モデルと記す) Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いる試験法の有用性を評価した。3次元培養ヒト皮膚モデルEpiDerm<sup>TM</sup>を用いた皮膚腐食性試験法は既に欧米でバリデーションが終了し、OECDガイドラインになっている。Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>は我が国で開発されたEpiDerm<sup>TM</sup>と類似の皮膚モデルであり、線維芽細胞を含むコラーゲンからなる真皮層の上に角質層を持つ表皮層が重層化された構造を有している。今回EpiDerm<sup>TM</sup>とVitrolife-Skin<sup>TM</sup>を同時に被験物質の数を最小限にして検討するCatch up validationによって評価した。Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いた試験及び結果の判定法はEpiDerm<sup>TM</sup>とほぼ同様で、被験物質で処理した後、染色し、吸光度を計測することによって細胞生存率を求め、腐食性の程度を判定する。被験物質(12種)は既にin vivoで腐食性の評価がされている物質で、試験実施施設(6施設)には名称を隠しコード化して供与された。試験は事前に講習を受けた実施者がSOPに従い実施された。試験は2回繰り返す。判定結果が異なる場合は3回目の試験を実施し、多数決での判定を結果とした。測定値はいずれの物質も近似値を得ることができ、施設内の再現性は高いものと判断された。EpiDerm<sup>TM</sup>においては12物質中1物質で1施設が異なる判定結果を示したが、Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>では全ての施設で判定結果は同じであった。また、判定に苦慮した物質はEpiDerm<sup>TM</sup>モデルとVitrolife-Skin<sup>TM</sup>モデルで同一物質であり、施設間での再現性は極めて高かった。以上の結果より、Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いた皮膚腐食性の評価は、特異性、感度、再現性の点においてEpiDerm<sup>TM</sup>と同等あるいはそれ以上の識別能力を有すると判断した。一方、モデルの支持組織であるコラーゲンに影響を及ぼす強アルカリ性物質等は判定に支障があること、今後、大量生産の際の製造方法の変更、それに伴う品質管理や同等性等確認の方法が

課題として挙げられた。しかしながら、Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>はEpiDerm<sup>TM</sup>同様、動物を用いないこと、短時間で結果が得られること、コスト面ではEpiDerm<sup>TM</sup>と比べ安価であること、また日本で製造販売されるため安定した供給が可能である利点が挙げられた。以上、Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いる皮膚腐食性試験は動物実験代替法として有用であると評価した。

Keywords: corrosion, human skin model, alternative

\*<sup>1</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構

\*<sup>2</sup> (株) コーサー/日本化粧品工業連合会

松村年郎\*, 細田洋平\*, 森田孝節\*, 櫻川昭雄\*, 神野透人: 室内環境汚染物質としてのホルムアルデヒド(その3) -ホルムアルデヒドの測定法(2)-.

*室内環境* 2012;15:39-48.

ホルムアルデヒドの標準的な測定法であるアクティブ法及びその応用でもある自動計測器について、現在までに報告されている主な方法について紹介した。

Keywords: ホルムアルデヒド測定法, アクティブ法, 自動計測器

\* 日本大学理工学部

松村年郎\*, 神野透人, 清水美希\*, 森田孝節\*, 櫻川昭雄\*: 室内環境汚染物質としてのホルムアルデヒド(その4) -室内環境内におけるホルムアルデヒドの挙動(ホルムアルデヒド濃度レベル及び分布).

*室内環境* 2012;15:163-72.

室内ホルムアルデヒド濃度の挙動と題して国内外の濃度レベル、濃度分布、日内及び季節変動、室内濃度に及ぼす各種要因及び個人曝露濃度などに関して報告した。

Keywords: 室内ホルムアルデヒド濃度, 変動, 個人曝露濃度

\* 日本大学理工学部

香川(田中)聡子: 女性労働基準規則の改正について. *ファルマシア* 2012;48:1197-8.

母性保護のために、生殖機能などに有害な化学物質が発散する場所での女性労働者の就業を禁止する「女性労働基準規則の一部を改正する省令」が平成24年4月10日に公布された。改正の趣旨及び改正の内容について紹介した。

Keywords: 女性労働基準規則, 改正, 有害物を発散する場所における業務

秋山卓美：ヒルガオ科植物中のLSD様化合物の謎が明らかに！

ファルマシア 2012;48:792.

麦角アルカロイドが一部のヒルガオ科植物にも存在し、その生合成が長年の謎であったが、子囊菌の共生によるものであることが近年明らかにされた。その過程で新たな子囊菌の同定がなされたことについて解説した。

Keywords: 麦角アルカロイド, ヒルガオ科, 子囊菌

小林憲弘：ナノマテリアルの曝露による次世代への影響について考える。

ファルマシア 2012;48:1191.

近年の科学技術の進歩により、ナノマテリアルを様々な工業用品、消費者製品、医療機器・医薬品等に应用する研究が進められており、そのマーケットシェアも次第に拡大しつつあることから、安全性に関するデータの集積と評価が求められている。通常の化学物質の場合は、その化学組成に基づいて規制と管理が行われているが、ナノマテリアルの場合は、化学組成よりもむしろ、サイズや形状等の物理化学的特性と、生体影響との関係に着目した評価が行われている。例えば、低溶解性-低毒性粒子がナノスケールになると生体影響がより大きくなることが報告されている。また、CNT等の繊維状ナノマテリアルについては、繊維の長さや毒性との関係について多くの議論がなされており、より長いCNTの方が排泄しにくく体内残留性が高いため、慢性毒性が発現しやすいことが報告されている。これらの報告に加えて、近年、ナノマテリアルの曝露による次世代への影響を示唆する報告がみられるようになった。

Keywords: ナノマテリアル, 生体影響, 催奇形性

小林憲弘：環境中鉛による一般人の健康リスク。

保健の科学 2013;55:17-22.

環境中に存在する鉛による一般人の健康リスクについて論じた。鉛の健康リスクやそのリスク削減について議論する上で、リスクに関する現状を把握するだけでなく、主たる曝露経路や、代替策の有効性について、定量的に評価しておくことが重要である。本稿が、鉛のリスク問題に関心を持つ方々に対して、少しでも有用な情報を提供できれば幸いである。

Keywords: 鉛, 有害性評価, 曝露評価

河上強志：フラーレンが植物による土壌中の疎水性化合物の吸収を促進させる？

ファルマシア 2013;49:252.

フラーレン曝露が疎水性化合物の植物吸収に与える影響に関する論文を中心に、ナノマテリアルの農業分野で

の応用可能性について述べた。

Keywords: Fullerene, Agriculture, Hydrophobic chemicals

松田りえ子, 渡邊敬浩：食品からの有害物質摂取量推定とその意義。

ファルマシア 2013;49:17-21.

食品中には多くの有害物質が存在しており、これらの摂取による健康リスクを管理する目的で、種々の施策が国によって実施されている。リスク管理施策の1つとして、食品中の残留上限を示す基準値の設定がある。あるいは、その有害物質の使用を禁止する、発生源が明らかかな場合は低減措置を講ずるといったことも、リスク管理施策として実行される。これらの施策の実施の必要性を決定するためには、その有害物質による健康へのリスクを評価する必要がある。評価に用いる科学的エビデンスとなるデータを提供するのが、食品からの有害物質摂取量推定である。本稿では、食品からの有害物質摂取量推定の手法、国立医薬品食品衛生研究所食品部で摂取量を推定した有害物質の例を中心として紹介すると共に、有害物質摂取量推定の意義を解説する。

Keywords: food contaminants, estimation of daily intake, risk evaluation

松田りえ子：食品からの有害物質摂取量推定。

食品衛生研究 2013;63:9-19.

食品からの有害物質の摂取量推定の目的、方法、実例、評価法、問題点と課題について解説した。実例として、1977年から現在まで継続して行われているマーケットバスケット方式による有害化学物質摂取量推定、平成23年3月の東京電力福島第一原子力発電所事故に実施した食品中の放射性セシウムによる年当たり予測実効線量推定、モンテカルロシミュレーションによる魚介類からのダイオキシン類摂取量推定を紹介した。

Keywords: 有害物質摂取量推定, マーケットバスケット方式, モンテカルロシミュレーション

穂山浩：食品添加物公定書の課題と将来の展望。

FFIジャーナル 2012;217:351-3

食品添加物公定書（公定書）は食品添加物の規格基準や試験法を収載した厚生労働省の刊行物である。昭和30年に起こったヒ素ミルク事件が、食品添加物として使用されたリン酸水素二ナトリウムに混入していたヒ素によることが判明し、厚生省（当時）は食品添加物の安全性確保のため、規格基準の整備と公定書の刊行を食品衛生法で定めた。当初は食品衛生調査会に公定書部会が設置され、昭和35年に第1版が制定された。また、4～8年



を目途に新規の規格基準を追加し、科学技術の進歩にあわせて改定するように定められた。これまでに第8版まで改定され、掲載品目は当初の198品目から507品目へと大きく増加した。現在、第9版公定書の改定作業がすすめられている。食品添加物公定書の課題と将来の展望について解説した。

Keywords: 食品添加物, 公定書, 規格

穂山浩, 大月典子: カロテノイド摂取と食物アレルギー発症の予防。

*Functional Food* 2013;6:191-7.

カロテノイドは強い抗酸化作用を有するため、活性酸素を抑制し、アレルギー疾患を抑制することが示されている。カロテノイドの中で緑黄色野菜に多いβ-カロテン摂取は、オポアルブミン経口感作を抑制し、肥満細胞からのケミカルメディエーターを介した即時型アレルギーの発症と、Th2細胞優位な食物アレルギー状態への移行を抑制した。コホート研究においてもβ-カロテンとの関連については、妊婦および乳児の血中β-カロテン濃度が高いほど、出生後の乳児のアレルギー症状の発症リスクが低いことが示されている。本稿では、β-カロテンを中心にカロテノイドのアレルギー予防に関する有効性について紹介する。

Keywords: β-カロテン, プロビタミンA活性, レチノール

杉本直樹, 田原麻衣子, 末松孝子\*<sup>1</sup>, 三浦亨\*<sup>2</sup>: NMRによる有機化合物の絶対定量の可能性。

*食品衛生学雑誌* 2012;53:228-33

信頼性の高い含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、定量NMR (quantitative NMR (qNMR)) が注目を集め始めている。本法は、これまでの定量分析法とは原理的に異なった概念に基づき、加えて、幅広く分析化学の分野に容易に応用可能であり、本法を利用することによって、上述した問題を根本的に解決出来ると期待されている。本稿では、食品分析に関連する市販標準品や試薬の絶対純度測定へのqNMRの応用例を紹介した。

Keywords: qNMR, 絶対定量, 国際単位系

\*<sup>1</sup> (株) JEOL RESONANCE

\*<sup>2</sup> 和光純薬工業 (株)

伊藤裕才: フラボノイドの分離と検出。

*ぶんせき* 2013;1:18-24

フラボノイド (flavonoid) はその豊富な種類と分布、生物学的な役割および生理学的な有効性の観点から、多

大な注目を集め続けている。フラボノイドはすでに一般に浸透した単語であり、学際的なレビューも多数存在するが、本講義では、食品中に含まれる一般的なフラボノイド類を対象に、汎用的な分離および検出法について紹介した。後半には重合したフラボノイド (プロアントシアニジン) の分析法についても紹介した。

Keywords: フラボノイド, LC/MS, プロアントシアニジン

河村葉子, 六鹿元雄: 食品用器具および容器包装の法規制 - 安全に使用するために -。

*食と健康* 2012;11:52-7.

食品と接触して使用される器具および容器包装について、その食品衛生法での定義や規格基準ならびに平成24年4月に発出された再生プラスチック材料や再生紙の使用に関する指針について紹介した。

Keywords: 器具, 容器包装, 再生材料

五十君静信, 朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳: カンピロバクター食中毒制御を目指す基礎研究。Basic researches for the control of *Campylobacter* food poisoning.

*日本臨床* 2012;70:1298-303.

我が国における細菌性食中毒は、近年事件数、患者数ともに徐々にではあるが減少傾向にある。その中で、カンピロバクター食中毒は、その事件数、患者数が緩やかに増加する傾向にあり、現在、腸管出血性大腸菌と並び、注目されている細菌性食中毒の原因菌である。我が国においても海外の先進国においても今後重点的に制御が求められている食中毒起因菌といえる。カンピロバクターは、乾燥や酸素ストレスなどの環境抵抗性は弱く、食品中で増殖しないなどの特徴をもっている。これまでの食品衛生上の常識からいえば、食品中で増殖しない細菌は制御が比較的容易であろうと考えられがちである。カンピロバクターが他の食中毒起因細菌と何が異なるかを整理し、本菌制御に効果的な対策を検討していく必要がある。

Keywords: *Campylobacter*, control, food-borne disease

五十君静信: 指標菌の考え方と国際整合性。

*月刊フードケミカル* 2012;325:19-22.

わが国でもコーデックスが示したガイドラインに従い、リスク評価の結果を受け数的指標を導入した食品の規格基準を策定することになった。数的指標を考慮した。国内で初めての生食肉の規格基準が2011年に示された。食品の微生物制御に最も有効な方法は、工程管理の

徹底により微生物を食品から排除するという考え方である。通常の食品の検査では病原微生物が検出されることは稀であり、汚染レベルも非常に低いため、工程管理における食品の微生物の状況を判断するには指標菌を利用する方が実用的かつ効率的である。工程管理による微生物コントロールに重要な“指標菌”についてまとめた。

Keywords: indicator organisms, food hygiene, International harmonization

五十君静信：病原微生物のリスクプロファイルから数的指標を導入した規格基準策定まで。

*食品と科学* 2012;54:59-64.

生食用牛肉の規格基準は、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) の考え方にしたがって検討された規格基準である。この基準設定までの大まかな流れを示すと、生食用食肉における病原微生物のリスクプロファイル作成し、当該病原体と食品のリスク評価を行い、それらの情報を基に数的指標を導入した微生物の規格基準の策定を行うことになる。

Keywords: codex, metrics, Microbiological Criterion

五十君静信：標準試験法の検討と生食用食肉の規格基準への採用。

*月刊フードケミカル* 2012;332:61-4.

2011年10月1日施行された生食用牛肉の規格基準は、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初めての規格基準である。コーデックスの求めるリスク管理のための数的指標のガイドラインに関しては他の総説を参考にさせていただきたい。数的指標を導入するためには、摂食時安全目標値 (Food safety Objective; FSO)、達成目標値 (Performance Objective; PO)、達成基準 (Performance Criterion; PC) を設定し、それらが達成されているかの検証を行う微生物学的基準 (Microbiological Criterion; MC) を示す必要がある。微生物学的基準には、サンプリングプランや妥当性確認された試験法の採用が求められており、今回の生食用食肉の加工基準には、このような経緯からサンプリングプランや食品の国際基準の試験法として採用されているISO法に準拠した腸内細菌科菌群試験法が採用されている。今回の生食用食肉の規格基準で突如、腸内細菌科菌群試験法が登場したのは、このような背景があるためである。そこで腸内細菌科菌群試験法が採用された背景について解説した。

Keywords: metrics, Microbiological Criterion, Enterobacteriaceae

大城直雅：マリントキシンによる食中毒。

*臨床とウイルス* 2013;41:94-100.

海産生物が産生する毒性物質 (自然毒) は、海産毒 (marine toxin) または海産生物毒 (marine biotoxin) と称され、わが国で発生する動物性自然毒による食中毒のほとんどを占める。海産生物毒による食中毒は、発生件数は少ないものの、重篤化し死に至る割合が高いことから、食品衛生上の重要な課題である。海産生物毒は一部の例外を除いて、食中毒の原因生物が産生するのではなく、渦鞭毛藻などの微細藻類やラン藻、細菌などが産生し、食物連鎖を介して伝播・蓄積される。そのため、生物の毒化は、地理的、時期的要因に左右され、さらには個体差が大きいのが特徴である。本稿では、わが国で問題となっている海産生物毒による食中毒を中心に、その概要について紹介した。

Keywords: 海産毒, 海産生物毒, 自然毒食中毒

野田衛：ウイルスによる食中毒。

*チャイルドヘルス* 2012;15:26-30.

ウイルス性食中毒の原因として重要なノロウイルス、サポウイルス等の胃腸炎起因ウイルス、A型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルスについて、その発生状況、特徴、原因食品、予防法について概説した。

Keyword: Norovirus, Hepatitis A virus, Hepatitis E virus

野田衛：A型肝炎。

*臨床とウイルス* 2013;41:61-8.

A型肝炎はA型肝炎ウイルス (HAV) による急性肝炎であり、先進諸国ではしばしば食品を介して集団発生を引き起こすことから、食品媒介感染症として重要視されている。我が国においては、患者発生の減少による感受性者の増加に伴い、食品等を介しての集団感染が顕在化するとともに患者の高齢化に伴う劇症化が懸念されている。近年の我が国のA型肝炎報告数は年間150例~350例でその多くが食品媒介性と推定されているが、感染源・感染経路は特定されていない。食中毒統計に基づくA型肝炎食中毒は2000年~2011年に計10事件が報告されている。その多くは寿司店の発生で調理従事者から二次汚染を受けた食品が原因とされている。輸入魚介類が原因食品と特定された事例もある。2010年春季にA型肝炎が多発した。医療機関、自治体や国の行政機関や研究機関の連携・協力により、積極的な疫学調査と分子疫学的解析が行われた結果、これまで我が国のA型肝炎事例では検出されていないタイプのHAVの汚染を受けた二枚貝による広域的集団発生事例が含まれていた可能性が示唆された。A型肝炎食中毒の予防対策としては、調理従

事者からの汚染防止, 汚染国からの輸入生鮮魚介類の加熱調理と適切な取扱い, 海外渡航時の食事の注意, ワクチン接種等が重要であり, 散発事例の疫学データと分子疫学的データの蓄積が求められる。

Keyword: Hepatitis A virus, foodborne infection

小西良子: 新しい寄生虫性食中毒 ヒラメのクドア食中毒と馬肉のサルコシステイス食中毒。

ファルマシア 2013;49:27-31.

ヒラメに寄生する粘液胞子虫の*Kudoa septempunctata*による食中毒と, 馬肉中のサルコシステイス フェイヤーによる食中毒について, その発見から, 現在までにわかっている作用メカニズムを解説した。

Keywords: 食中毒, クドア, サルコシステイス

小西良子: 特集) クドアとサルコシステイス, 病原微生物検出情報 2012;33:147-8.

*Kudoa septempunctata*食中毒に関する主な症状, 疫学, 検査法等を総論的に解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, クドア

小西良子: 公衆衛生からみたマイコトキシン, 臨床獣医 2012;30:23-6.

飼料中に汚染するマイコトキシンに関して, 汚染実態および産業動物の疾病と結びつけながら, 規制を含めて解説した。

Keywords: マイコトキシン, 健康被害, 規制

小西良子, 吉成知也, 大西貴弘, 梅村隆史: 我が国におけるカビ毒のリスク評価。

食品衛生研究 2012;68:15.

わが国に流通する食品中のカビ毒に関して, その汚染実態と曝露評価の結果を解説した。

Keywords: カビ毒, 曝露評価, 毒性評価

小西良子: 新しい寄生虫*Kudoa septempunctata*による食中毒。

*Nippon Suisan Gakkaishi*. 2012;78:828-31.

ヒラメに寄生する新種の寄生虫*Kudoa septempunctata*を原因として起こる食中毒に関して解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, クドア

小西良子: 医食住のマイコトキシン 4 マイコトキシンの健康被害 4-1) 発がん性。

日本防菌防黴学会誌 2012;404:1521-7.

発ガン性のあるカビ毒を対象にその毒性, 規制, 検査法に関して総論的に解説した。

Keywords: 発がん性, カビ毒, リスクアセスメント

Yusa S, Oliveira-Martins JB\*, Sugita-Konishi Y, Kikuchi Y: Cellular Prion Protein: From Physiology to Pathology.

*Viruses* 2012;4:3109-31.

The human cellular prion protein (PrP<sup>C</sup>) is a glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored membrane glycoprotein with two N-glycosylation sites at residues 181 and 197. This protein migrates in several bands by Western blot analysis (WB). Interestingly, PNGase F treatment of human brain homogenates prior to the WB, which is known to remove the N-glycosylations, unexpectedly gives rise to two dominant bands, which are now known as C-terminal (C1) and N-terminal (N1) fragments. This resembles the  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) in Alzheimer disease (AD), which can be physiologically processed by  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -secretases. The processing of APP has been extensively studied, while the identity of the cellular proteases involved in the proteolysis of PrP<sup>C</sup> and their possible role in prion biology has remained limited and controversial. Nevertheless, there is a strong correlation between the neurotoxicity caused by prion proteins and the blockade of their normal proteolysis. For example, expression of non-cleavable PrP<sup>C</sup> mutants in transgenic mice generates neurotoxicity, even in the absence of infectious prions, suggesting that PrP<sup>C</sup> proteolysis is physiologically and pathologically important. As many mouse models of prion diseases have recently been developed and the knowledge about the proteases responsible for the PrP<sup>C</sup> proteolysis is accumulating, we examine the historical experimental evidence and highlight recent studies that shed new light on this issue.

Keywords: Neurodegenerative disease, Prion, Proteolytic cleavage

\* Roche Diagnostics Deutsch and GmbH, Mannheim, Germany

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌食中毒の最近の話題, 乳酸菌ニュース, 春季号 2012;5-10.

腸管出血性大腸菌は1990年代前半から新興感染症原因菌として世界で注目されてきたが, 既に定着し日本でも珍しくない食中毒細菌となっている。少ない菌数でも感染を引き起こすこと, 重症者・死亡者の発生の割合も高

いことから、食品の汚染状況の把握や対策が常に必要とされている。食品の流通・消費方法の複雑化や腸管出血性大腸菌の主要な血清型の変化など本菌食中毒発生状況は変化している。今後も、生産段階での腸管出血性大腸菌汚染の除去や消費段階での十分な加熱など、各段階で行える食中毒防止への対応の徹底が期待される。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 汚染状況, 血清型

鎌田洋一：中途半端な加熱は禁物!! 芽胞菌による食中毒を防ぐ。

食と健康 2012;56:8-17.

細菌芽胞の性状や作られ方、芽胞の強力な抵抗性などについて示した。芽胞を作る細菌による食中毒を引き起こさないための条件を挙げると以下ようになる。芽胞汚染の危険性がある食材を用いる場合には、十分な加熱・殺菌処理を行う。中途半端な加熱が芽胞を一斉に増殖させ危害を増幅する。食品の加熱後はなるべく早く冷却し、菌が増殖する温度を速やかに通過させる。加熱が有効だということを盲目的に信じないようまた、速やかに喫食するよう提言した。

Keywords: 細菌芽胞, 加熱, 活性化

渡辺麻衣子：講座・医食住のマイコトキシン 2 マイコトキシンの基礎 1-2) 環境分野のマイコトキシン。

防菌防黴学会誌 2012;40:381-8.

近年、室内環境の空気およびハウスダストからの、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ている。室内空気環境のカビが関与するヒトへの健康被害の要因として、カビの胞子や菌糸といった構成成分だけでなく、マイコトキシン自体の暴露に対するリスクについて検討することの意義は大きい。そこで、本稿では、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: Mycotoxin intoxication, Indoor environment, Mold contamination

大西貴弘：食中毒原因物質としての“クドア”に関する最新の知見。

モダンメディア 2012;58:205-9.

昨年6月の厚生労働省の通知により、ヒラメに寄生する粘液胞子虫の *Kudoa septempunctata* が食中毒の病因物質として取り扱われることとなった。しかし、この *K. septempunctata* が病因物質として同定される以前から、食後数時間程度で一過性の下痢や嘔吐を呈し、軽症で終わる有症事例が地方自治体の方々から報告されてお

り、原因食品の1つにヒラメが推測されていた。しかしながら、患者の喫食残品からは既存の食中毒細菌やウイルス、化学物質などが検出されず、検出されたとしても患者の症状とは合致しないことから、原因の特定に至らず、自治体の方々に対応に苦慮されているということであった。そういった中で、我々はこの有症事例は *K. septempunctata* が高濃度に寄生しているヒラメを生食することにより発症することを明らかにした。本稿では、*K. septempunctata* に関するこれまでの知見、および最近の研究から明らかになってきた *K. septempunctata* に関する最新の知見について紹介した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, *Kudoa*

大西貴弘：粘液胞子虫とその毒性、および検査法。

日本食品微生物学会雑誌 2012;29:61-4.

*Kudoa septempunctata* 食中毒に関する新しい知見および検査法に関して解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, *Kudoa*

大西貴弘, 菊池裕, 古沢博子, 鎌田洋一, 小西良子：ヒラメの生食を原因とする日本における新しい食中毒。

食品衛生研究 2012;62:12-3.

*Kudoa septempunctata* による食中毒の背景、発症機構、疫学的研究について解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, *Kudoa*

吉成知也, 小西良子：医食住のマイコトキシン7 マイコトキシンの分析法(1) 食品分野 7-1) 総アフラトキシン I (多機能カラム)。

日本防菌防黴学会誌 2012;40:573-8.

本邦において、発癌性カビ毒であるアフラトキシンについては、国際動向及び国内流通品中の含有実態を踏まえ、平成23年10月1日よりその指標が総AF (AFB<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>の総和)に変更された。それに先立ち平成23年8月に発出された通知「総アフラトキシンの試験法について」において、総アフラトキシン分析のための試料の調製法として二種の方法が記載されている。本講座においては、その一つである多機能カラムを用いた調製法について、実際に試料を分析した実例等について述べる。

Keywords: 総アフラトキシン, 多機能カラム, 高速液体クロマトグラフィー

奥平桂一郎：HDL産生におけるABCトランスポーター A1の活性制御機構。

生化学 2012;84:285-90.

動脈硬化性疾患の発症リスクは血中HDLの濃度と逆相関し、HDLの量は肝臓や全身の細胞に発現したHDL産生責任タンパク質ABCA1の活性によって決定される。近年HDL上昇薬実現を目的としたABCA1の活性制御機構についての知見が蓄積され、その複雑で多岐にわたるメカニズムの全貌が明らかにされつつある。本総説では、筆者らが同定したABCA1の分解を阻害してHDL産生を促進するABCA1相互作用タンパク質について、さらに当該分野の最近のトピックであるmiRNAによるABCA1の転写後調節機構について概説した。

Keywords: HDL, ABCA1, 動脈硬化

手島玲子：食物アレルギーの消化と抗原性。  
臨床免疫・アレルギー科 2012;57:556-61.

消化器症状等の重篤なアレルギー症状を起こしやすいクラス1の食物アレルギーは、消化液による消化に抵抗性であるという共通の性質を有する。それらアレルギーに関する最近までの知見の紹介と、それら物質の食品素材中の含有量の測定、それら物質に対する抗体測定によるアレルギーの診断 (Component-resolved diagnosis) の動向について解説した。

Keywords: 食物アレルギー, 消化性, アレルギー診断

手島玲子：加水分解小麦によるアレルギーについて。  
ファルマシア 2013;49:116-20.

2009年秋の日本アレルギー学会での初めての症例報告発表以来、多くの症例が報告された (旧) 茶のしずく石鹼小麦アレルギーの事例について、1) 化粧品等に含まれる加水分解小麦によるアレルギー発症事例の歴史的経過、2) 現在の患者数に関する状況の把握、3) 再発防止に向けた研究の現状について紹介した。

Keywords: 加水分解小麦, 石鹼, 即時型アレルギー

蜂須賀暁子：放射線を使った実験に関する規則と法律。  
ぶんせき 2012;4:182-6.

放射性同位体の使用等を規制している「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律 (障害防止法)」を中心に、放射線管理の概要を説明した。

Keywords: 放射線, 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律

蜂須賀暁子：食品中の放射能測定法。  
放射線 2012;38:129-36.

福島原子力発電所の事故により、国内食品について放射能規制が行われるに至った。本稿では、始めに2011年以降の我が国における食品中の放射能規制及びその測定

法を解説し、次いで過去の食品放射能汚染並びに環境モニタリングでの食品中放射能測定について概要を述べ、最後に2011年度の食品からの放射能摂取量について考察した。

Keywords: 放射性物質, 環境モニタリング, 摂取量

蜂須賀暁子：食品中の放射性物質に関する研究。  
食品衛生研究 2012;62:15-21.

福島原子力発電所の事故により、国内食品について放射能規制が行われるに至ったが、検査法の基本となる緊急時マニュアルは、多くの食品を効率的に検査するための方法とはなっていなかった。そこで、食品中の放射性物質のモニタリングを効率的に行うための、スクリーニング法が満たすべき性能について検討した。その結果、バックグラウンドレベルと機器の計数効率から求められる測定下限と、スクリーニングレベルの設定により担保することが適切と結論され、平成23年7月に検査法に反映された。この検査法も用いて、平成23年度の流通食品約1400検体中の放射性ヨウ素、放射性セシウム濃度を測定した結果、基準値を超過したものは5検体 (0.4%) であり、モニタリング体制が良好に行われていることを検証した。さらに、平成23年秋に東京都、宮城県、福島県でトータルダイエット試料を作製し、放射性ヨウ素、セシウム及びカリウム濃度を測定し、年間預託実効線量を推定した。その結果、放射性ヨウ素濃度は検出限界以下に低下しており、放射性セシウムの年間預託実効線量 (mSv/year) は東京都が0.0021、宮城県が0.017、福島県が0.019であった。また、放射性カリウム年間預託実効線量は、0.17~0.20mSv/yearであり、地域間で大きな差は見られなかった。

Keywords: 放射性セシウム, スクリーニング法, 預託実効線量

中村亮介, 手島玲子：特集 アレルギー疾患における特異抗体の意義II. アレルゲン特異IgE抗体の新しい測定方法4. EXiLE法。  
アレルギー・免疫 2013;20:63-73.

血清中抗原特異的IgEの存在は該当アレルゲンへの感作の事実を示すが、必ずしも症状の発現とは相関しない。我々は、ヒト高親和性IgE受容体遺伝子および転写因子NF-AT依存的ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したラットの培養マスト細胞株RS-ATL8細胞を用い、ヒトIgEの架橋が惹起するマスト細胞活性化をルシフェラーゼアッセイにより簡便かつ高感度に検出する方法、「EXiLE法」を最近開発した。この手法は、保存血清を用いた後方視的研究にも用いることができる。

Keywords: EXiLE, ルシフェラーゼアッセイ, 脱顆粒

佐藤里絵, 中村里香, 手島玲子: ソバに含まれるIgE結合タンパク質の解析.

*FFI Journal* 2013;218:36-42.

Buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) is a common pseudocereal used to make noodles, pancakes, soups and gruels around the world. Buckwheat is reported to cause immediate-type hypersensitivity reactions including anaphylaxis, which is mediated by specific immunoglobulin E (IgE) antibodies. Several IgE-binding proteins in buckwheat have been reported as possible buckwheat allergens. This review describes the immunological characterization and identification of an IgE-binding epitope of Fag e 2, which is one of the major allergens in buckwheat and seems to be a responsible protein for the immediate-type hypersensitivity reactions to buckwheat, and also describes the comprehensive IgE-binding profile of proteins (allergome) in buckwheat seeds using immunoproteomic techniques.

Keywords: buckwheat, allergen, proteomics

太田有子, 天沼喜美子, 青木良子, 森川馨\*: 米国での医薬品迅速承認制度の現状と課題 - midodrine, gemtuzumab ozogamicin, bevacizumabを例に -.

*医学のあゆみ* 2012;242:612-20.

米国において、代替エンドポイントに基づく医薬品の承認制度である“迅速承認制度”は、重篤疾患における新薬の速やかな入手を可能にする一方で、制度開始から約20年経過した2010年には、迅速承認により市販されていた医薬品がFDAによりはじめて承認取り消しとなる事例が生じた。このような事態の背景には、臨床的ベネフィットを確認するための試験に関する問題点や、試験を実施しても臨床的ベネフィットが確認されないなどの代替エンドポイントに関する問題点があることが指摘されている。

Keywords: 迅速承認, 代替エンドポイント

\* 帝京大学薬学部

窪田邦宏, 砂川富正\*: 食中毒から子どもを守る - 食中毒とは何か ~総論~.

*チャイルドヘルス* 2012;15(4):4-8.

食中毒被害の実態とその予防に対する取り組みについて解説した。

Keywords: Foodborne illness, Prevention, Five Key

\* 国立感染症研究所

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 米国で2011年に発生した生鮮果物関連の大規模食中毒アウトブレイク.

*食品衛生研究* 2012;62(6):7-16.

米国で2011年に発生した生鮮果物 (カンタロープメロン, パパイヤ) 関連の大規模食中毒アウトブレイクに関して解説した。

Keywords: Fresh produce, *Salmonella*, *Listeria*

窪田邦宏: 食中毒の被害実態の推定.

*理科資料 (実教出版)* 2012;72:12-4.

現在のサーベイランスでは検出されない散発事例等も含めた食中毒被害実態推定の手法に関して解説した。

Keywords: Foodborne illness, Active Surveillance, FoodNet

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 2012年に米国で発生した生の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ (*Salmonella Bareilly*, *Salmonella Nchanga*) 感染アウトブレイク.

*食品衛生研究* 2012;62(11):7-13.

米国で2012年に発生したインド産の生の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ感染アウトブレイクに関して解説した。

Keywords: Raw, Tuna, *Salmonella*

畝山智香子: 食品安全リスク分析の視点から農薬を含む食品中化学物質のリスクを考える.

*日本農薬学会誌* 2013;38:21-3.

食品に含まれる化学物質のリスク評価について、残留農薬や食品添加物、汚染物質、栄養成分、などの種別に解説した。リスク分析による科学的評価をもとにリスクの大きさによるリスク管理の優先順位付けという考え方を紹介した。

Keywords: risk analysis, food safety, chemicals

黒瀬光一, 斎藤嘉朗: ゲノム情報に基づいた副作用予測.

*日本臨床 (医薬品副作用学 (第2版) - 薬剤の安全使用アップデート -)* 2012;1026:18-24.

医薬品の有害事象 (副作用) の発現には個人差が認められ、時として生命に関わる問題となる。ゲノム配列上には、遺伝子多型 (塩基の置換・挿入・欠失) があり、コピー数多型も知られる。このような塩基配列の変化の中には、遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり、副作用発現に個人差が現れる原因となりうる。本総説では、発生頻度が非常に低く、またメカニズムが不明であることから解析が困難とされてきた、いわ

ゆる特異体質性重篤副作用のゲノム薬理的解析に焦点を絞り、これまでの知見をまとめて紹介した。

Keywords: HLA, pharmacogenomics, severe adverse reaction

斎藤嘉朗, 須藤チエ: スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の発生状況と原因薬剤。

*日本医事新報* 2012;4613:60-1.

薬疹は副作用の中で比較的頻度が高いとされる。薬疹の中でも、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤である。SJSとTENは、多くの医薬品が原因となり、皮膚・粘膜部の発疹・びらん、発熱等を主症状とし、表皮の水疱・びらん・剥離面積が全身の10%未満の場合をSJS、10%以上の場合をTENと分類される場合が多い。発症率は人口100万人あたり4人程度と低いものの、致死率も比較的高く、失明等の重い後遺症が残ることがある。本総説では、スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死症の年間発症報告数および主要被疑薬について解説した。

Keywords: Reported drug, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

斎藤嘉朗, 前川京子, 鹿庭なほ子: 日本人を対象にしたゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索。

*Pharmstage* 2012;12:1-4.

バイオマーカーは医薬品の開発効率の改善や、安全性の向上等に役立つことが期待されている。このため米国では、バイオマーカーを利用した臨床試験が、この10年間で実に約30倍に増加している。さらに、本邦でも市販後に添付文書の改訂が行われ、バイオマーカーに関する記載が追加される例が増加しており、特にゲノムバイオマーカーに関しては、順調に増えている。内閣府・総合科学技術会議の平成24年度科学技術重要施策アクションプランには、「科学的根拠に基づいたバイオマーカーを開発、利用することで、客観的、確度の高い診断と予測、治療の実現を目指すことが可能となる。そのため、「先制医療 (早期医療介入) の実現による発症率の低下」を課題として選択した」と記載されている。バイオマーカーを早期の臨床指標として用いる取組、また医薬品の安全対策に用いる取組は、今後も加速する。本総説では、日本人を対象にした医薬品の薬効・副作用を予測するためのゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索に関し、筆者らの成果を中心に述べた。

Keywords: Biomarker, Pharmacogenomics, Metabolo-

mics

斎藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 児玉進, 黒瀬光一: 市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断。  
*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2013;3:43-55.

発生頻度や患者背景の多様性の点から、市販後に明らかになる副作用は比較的多く、特に重篤な副作用は医薬品の適正使用の観点から問題となっている。バイオマーカーは副作用の予測および早期診断に有用と期待され、ゲノムを中心に解析が進んでいる。例えば、カルバマゼピン、アロプリノール等による重症薬疹に関しては、その発症と強く関連するヒトリンパ球抗原 (HLA) 型が、日本人を含む多くの人種で見いだされている。また薬物性肝障害に関しても、予測ゲノムバイオマーカーが明らかになってきている。一方で、環境的要因を反映しうるタンパク質および体内代謝物マーカーについても期待が寄せられており、少数であるが報告例もある。本総説では、著者らが行っている研究を含め、これらの最新の知見を、民族差を含めて紹介した。バイオマーカー研究がさらに進み、医薬品のより安全な使用に应用されることを期待したい。一方で、これらを実臨床に应用するためには、前向き研究により診断の有用性を示すことが極めて重要であり、その進展が期待される。

Keywords: Biomarker, Pharmacogenomics, Metabolomics

平林容子: ICH-S6(R1)ガイドラインの改訂の要点と今後の課題。

*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2012;2:175-84.

日・米・EU三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) のバイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価に関するガイドラインの補遺がICH S6(R1)の第二部として公開されたことを受けて、その要点を概括し、更に医薬品非臨床評価に関する今後の課題についても概説した。

Keywords: ICH-S6(R1) guideline, biopharmaceuticals, safety evaluation studies

最上 (重本) 由香里, 佐藤薫: ミクログリアの最近の話題～次々と明らかになるミクログリアの生理的新機能～。

*日薬理誌* 2012;140:216-20.

正常な脳内で静止型として存在するミクログリアは、病態時に活性型となり細胞特性を激変させ、病変部に集積、増殖し、損傷した神経細胞を貪食して排除する一方、生理活性物質を産生放出して神経細胞の修復を行っている。これまでミクログリア研究は、この病態時の活

性型ミクログリアが主な研究対象として進められてきた。しかし、近年の研究により、脳内マクロファージと見なされてきたミクログリアがモノサイトやマクロファージとは起源の異なる細胞であり、中枢神経系独自の性質を有する細胞である可能性が高まってきた。そして、正常脳の静止型ミクログリアが活性型の準備段階ではなく、脳内環境の監視、神経回路網再構成、神経活動の制御など、中枢神経系の生理機能維持に積極的に関与していることが明らかになってきた。我々は特に、神経発達におけるミクログリアの重要性に関する新知見を得ている。このように、ミクログリアの多彩な生理的機能が日々明らかとなっている。

Keywords: ミクログリア, 神経幹細胞

Kanda Y: Cigarette smoke and breast cancer stem cells.

*Journal of Women's Health Care.* 2012;1:e104.

Growing evidence suggests that nicotine in cigarette smoke plays a key role in breast cancer. We found that nAChR regulates breast CSCs via Notch signaling. Our finding provides important insights into the relationship between cigarette smoking and breast cancer. The development of agents that disrupt the nAChR signaling pathway may provide a new therapeutic approach for the treatment of breast cancer.

Keywords: Nicotine, Cancer stem cells, Notch

諫田泰成：ヒト幹細胞を用いた医薬品の安全性評価。

ファルマシア 2012;48:862-7.

医薬品は治験段階や上市後であっても予想外の副作用の発生により開発中止や市場撤退を余儀なくされるケースは少なくない。これまで医薬品候補化合物のスクリーニングは動物の培養細胞やヒト株化細胞などを用いて行われてきたが、ヒト組織との差異が大きく評価系として十分でなかった。そこで、ヒト幹細胞から作製した組織や細胞の使用により、ヒトにおける作用がin vitroで予測できるのではないかと大きな期待が寄せられている。特にここ数年、ヒト幹細胞由来分化細胞の研究開発が飛躍的に進み、心筋細胞、神経細胞、肝細胞などが国内外で販売されるようになった。幹細胞による安全性評価に向けた動きが非常に活発になってきているが、問題点も少なくない。本稿では、薬理部第二室が取り組んでいるヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた医薬品の安全性評価の現状と課題について概説した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 心筋分化, 創薬応用

諫田泰成：ヒトiPS細胞から心筋細胞への分化誘導法。

*日本薬理学会誌* 2013;141:32-3.

ヒトiPS細胞は再生医療や創薬への応用が期待されている。再生医療に関してはヒトiPS細胞由来分化細胞の安全性の確保が重要であり、造腫瘍性の評価など克服すべき課題も多い。一方、創薬応用は、分化細胞をin vitroで利用するため安全面のハードルが低く、創薬プロセスの早い段階で医薬品候補化合物の安全性や有効性を確実にスクリーニングできれば創薬の効率化や向上につながる事が期待される。

薬理部第二室では創薬応用に向けた検証を行い、最適なヒトiPS細胞株の選択、分化誘導法、分化細胞の特性や均質性、定量的な薬理反応の評価法などの様々な観点から規格化が必要であることを明らかにしている。これらの問題点の多くは再生医療応用と異なっており、創薬応用独自の戦略が必要である。

Keywords: ヒトiPS細胞, 心筋分化, 創薬応用

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.* 2012;27:ニュースレター19.

国立医薬品食品衛生研究所薬理部第三室で取り組んでいるiPS細胞などの幹細胞から分化誘導した肝実質細胞を創薬プロセスに如何に取り込むかの研究について、薬物動態学とレギュラトリーサイエンスの視点からまとめ、紹介した。

Keywords: iPS cell, hepatocyte, regulatory science

石田誠一：ヒト分化誘導肝細胞の創薬応用を巡る最近の話題。

*日薬理誌* 2012;140:184.

iPS細胞の開発により、創薬の現場で長らく希求されてきた、初代培養肝細胞を代替する細胞の実現性が見えてきた。医薬品開発の非臨床研究段階において肝細胞が関与する毒性薬理試験と薬物動態試験において、iPS細胞等の幹細胞から分化誘導された肝細胞を利用する際の問題点について、国立医薬品食品衛生研究所薬理部が取り組む研究班での成果を交えて紹介した。

Keywords: iPS cell, hepatocyte, nonclinical test

簾内桃子, 竹内早苗<sup>\*1</sup>, 増田光輝, 山本直樹<sup>\*2</sup>, 小坂忠司<sup>\*3</sup>, 宮岡悦良<sup>\*4</sup>: 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象: 眼に対する腐食性および強刺激性評価のためのウシ摘出角膜の混濁および透過性試験。

*AAATEX-JaCVAM* 2012;J1:1-15.

ウサギを用いた眼刺激性試験 (Draize法) の代替法と



して開発されたウシ摘出角膜の混濁および透過性試験 (BCOP: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test) 法についてICCVAMにおけるバリデーション試験の情報 (BRD: Background Review Document) をもとに第三者評価を実施した。本試験法では十分な種類と数の被験物質が用いられた。偽陽性率および偽陰性率が高いアルコール、ケトン、固体を除くと本試験法の一致度、偽陽性率、偽陰性率は良好な値を示すことから、本試験法の限界を考慮したうえで、腐食性および強刺激性物質を評価する目的のために化学物質による眼刺激性評価の段階的評価の1つとして、BCOP法を用いることに問題はないと判断された。

Keywords: BCOP, eye irritation, alternative

\*1 P&Gイノベーション合同会社

\*2 藤田保健衛生大学

\*3 (一財) 残留農薬研究所

\*4 東京理科大学

篠内桃子, 小坂忠司<sup>\*1</sup>, 山本直樹<sup>\*2</sup>, 増田光輝, 竹内早苗<sup>\*3</sup>, 宮岡悦良<sup>\*4</sup>: 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書評価対象: 眼に対する腐食性および強刺激性評価のためのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法。

*AATEX-JaCVAM* 2012;J1:16-29.

ウサギ眼刺激性試験 (Draize法) の代替法として開発されたニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE: Isolated Chicken Eye Test) 法についてICCVAMにおけるバリデーション試験の情報 (BRD: Background Review Document) をもとに第三者評価を実施した。本試験法では十分な種類と数の被験物質が用いられた。被験物質の内特定の区分、アルコール、固体、界面活性剤を除くと本試験法の一致度、偽陽性率は良好な値を示し、また、偽陰性率も改善されたことから、本試験法の限界を考慮したうえで、腐食性および強刺激性物質を評価する目的のために化学物質による眼刺激性評価の段階的評価の1つとして、ICE法を用いることに問題はないと判断された。

Keywords: ICE, eye irritation, alternative

\*1 (一財) 残留農薬研究所

\*2 藤田保健衛生大学

\*3 P&Gイノベーション合同会社

\*4 東京理科大学

Kojima H: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM

Contributions and Future Plans.

*ALTEX Proceeding* 2012;1:337-8.

In November 2005, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established at the National Center for Biological Safety and Research affiliated with the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. JaCVAM's mission is: 1) to ensure that new or revised tests are validated, peer reviewed, and officially accepted by the regulatory agencies; and 2) to harmonize international alternatives to animal testing through participation in the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM). Here, JaCVAM is making steady progress in validation and peer reviewed studies under the ICATM framework.

Keywords: validation, peer review, alternative

Onoue S<sup>\*1</sup>, Hosoi K<sup>\*2</sup>, Wakuri S<sup>\*3</sup>, Iwase Y<sup>\*4</sup>, Yamamoto T<sup>\*4</sup>, Matsuoka N<sup>\*4</sup>, Nakamura K<sup>\*5</sup>, Toda T<sup>\*6</sup>, Takagi H<sup>\*7</sup>, Osaki Ni<sup>\*7</sup>, Matsumoto Y<sup>\*8</sup>, Kawakami S<sup>\*9</sup>, Seto Y<sup>\*1</sup>, Kato M<sup>\*1</sup>, Yamada S<sup>\*1</sup>, Ohno Y, Kojima H: Establishment and intra-/inter-laboratory validation of a standard protocol of reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation.

*J Appl Toxicol.* 2012;DOI:10.1002/jat.2776.

A reactive oxygen species (ROS) assay was previously developed for photosafety evaluation of pharmaceuticals, and the present multi-center study aimed to establish and validate a standard protocol for ROS assay. In three participating laboratories, two standards and 42 coded chemicals, including 23 phototoxins and 19 nonphototoxic drugs/chemicals, were assessed by the ROS assay according to the standardized protocol. Most phototoxins tended to generate singlet oxygen and/or superoxide under UV-vis exposure, but non-phototoxic chemicals were less photoreactive. In the ROS assay on quinine (200 mM), a typical phototoxic drug, the intra- and inter-day precisions (coefficient of variation; CV) were found to be 1.5-7.4% and 1.7-9.3%, respectively. The inter-laboratory CV for quinine averaged 15.4% for singlet oxygen and 17.0% for superoxide. The ROS assay on 42 coded chemicals (200 mM) provided no false negative predictions upon previously defined criteria as compared with the in vitro/in vivo phototoxicity, although several false positives appeared. Outcomes from the validation study were indicative of satisfactory transferability, intra- and inter-

laboratory variability, and predictive capacity of the ROS assay.

Keywords: phototoxicity, reactive oxygen species, validation

\*<sup>1</sup> University of Shizuoka

\*<sup>2</sup> Santen Pharmaceutical Co. Ltd

\*<sup>3</sup> Hatano Research Institute, Food and Drug Safety-Center

\*<sup>4</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

\*<sup>5</sup> Product Development Regulatory Affairs Department

\*<sup>6</sup> Shionogi & Co. Ltd

\*<sup>7</sup> Taisho Pharmaceutical Co. Ltd

\*<sup>8</sup> ASKA Pharmaceutical Co. Ltd

\*<sup>9</sup> Asahi Kasei Pharma Corporation

Seto Y<sup>\*1,6</sup>, Hosoi K<sup>\*2,3</sup>, Takagi H<sup>\*2,4</sup>, Nakamura K<sup>\*2,5</sup>, Kojima H, Yamada S<sup>\*1</sup>, Onoue S<sup>\*1</sup>: Exploratory and regulatory assessments on photosafety of new drug entities.

*Curr Drug Saf.* 2012;7:140-8.

Drug-induced phototoxicity is elicited after exposure of the skin and/or eyes to topically or systemically administered pharmaceutical substances, followed by exposure to sunlight. This undesirable side effect is one of the impediments in drug discovery and development, and substantial efforts have been made to avoid drug-induced phototoxic reactions. To evaluate the phototoxic potential of compounds, effective methodologies have been developed over the past few years, and screening strategies have also been proposed for predicting in vivo phototoxic reactions. European and American regulatory agencies have published guidelines for predicting and avoiding drug-induced phototoxicity in an early phase of drug discovery. The guidelines have indicated the requirements for assessing the photosafety of chemicals on the basis of their photochemical behaviors and have recommended some phototoxic assessment tools for aiding new drug development. A number of phototoxic screening systems have also been proposed on the basis of the pathogenesis of drug-induced phototoxicity, and some of them have already been applied to the phototoxic evaluation of new drug entities in drug discovery and development. The present review aims to summarize the current status of research tools, screening strategy and

regulations for evaluating the photosafety of new drug candidates and to introduce our thoughts on the phototoxic risk assessments of compounds.

Keywords: Hazard identification, phototoxicity, photosafety evaluation

\*<sup>1</sup> University of Shizuoka

\*<sup>2</sup> Japan Pharmaceutical Manufacturers

\*<sup>3</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>4</sup> Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>5</sup> Shionogi & Co., Ltd.

\*<sup>6</sup> Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.

Stokes W<sup>\*1</sup>, McFarland R<sup>\*2</sup>, Kulpa-Eddy J<sup>\*3</sup>, Gatewood D<sup>\*4</sup>, Levis R<sup>\*2</sup>, Halder M<sup>\*5</sup>, Pulle G<sup>\*6</sup>, Kojima H, Casey W<sup>\*1</sup>, Gaydamaka A<sup>\*7</sup>, Miller T<sup>\*8</sup>, Brown K<sup>\*9</sup>, Lewis C<sup>\*4</sup>, Chapsal JM<sup>\*10</sup>, Bruckner L<sup>\*11</sup>, Gairola S<sup>\*12</sup>, Kamphuis E<sup>\*13</sup>, Rupprecht CE<sup>\*14</sup>, Wunderli P<sup>\*15</sup>, McElhinney L<sup>\*16</sup>, De Mattia F<sup>\*17</sup>, Gamoh K<sup>\*18</sup>, Hill R<sup>\*4</sup>, Reed D<sup>\*19</sup>, Doelling V<sup>\*20</sup>, Johnson N<sup>\*20</sup>, Allen D<sup>\*20</sup>, Rinckel L<sup>\*20</sup>, Jones B<sup>\*20</sup>: Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward.

*Biologicals* 2012;40:369-81.

Potency testing of most human and veterinary rabies vaccines requires vaccination of mice followed by a challenge test using an intracerebral injection of live rabies virus. NICEATM, ICCVAM, and their international partners organized a workshop to review the availability and validation status of alternative methods that might reduce, refine, or replace the use of animals for rabies vaccine potency testing, and to identify research and development efforts to further advance alternative methods. Workshop participants agreed that general anesthesia should be used for intracerebral virus injections and that humane endpoints should be used routinely as the basis for euthanizing animals when conducting the mouse rabies challenge test. Workshop participants recommended as a near-term priority replacement of the mouse challenge with a test validated to ensure potency, such as the mouse antibody serum neutralization test for adjuvanted veterinary rabies vaccines for which an international collaborative study was recently completed. The workshop recommended that an in vitro antigen quantification test should be a high priority for prod-

uct-specific validation of human and non-adjuvanted veterinary rabies vaccines. Finally, workshop participants recommended greater international cooperation to expedite development, validation, regulatory acceptance, and implementation of alternative test methods for rabies vaccine potency testing.

Keywords: Rabies vaccines, Potency, Implementation

\*<sup>1</sup> National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health

\*<sup>2</sup> United States Food and Drug Administration

\*<sup>3</sup> United States Department of Agriculture

\*<sup>4</sup> United States Department of Agriculture

\*<sup>5</sup> The European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing

\*<sup>6</sup> Health Canada

\*<sup>7</sup> Animal Health Institute

\*<sup>8</sup> Benchmark Biolabs

\*<sup>9</sup> Pair O' Docs Consultants

\*<sup>10</sup> Sanofi Pasteur

\*<sup>11</sup> Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe

\*<sup>12</sup> Serum Institute of India Ltd.

\*<sup>13</sup> Paul-Ehrlich-Institut

\*<sup>14</sup> Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases

\*<sup>15</sup> NED Biosystems

\*<sup>16</sup> Animal Health and Veterinary Laboratories Agency

\*<sup>17</sup> MSD Animal Health

\*<sup>18</sup> Ministry of Agriculture

\*<sup>19</sup> D E Reed and Associates

\*<sup>20</sup> Integrated Laboratory Systems Inc.

柘植英哉<sup>\*1</sup>, 大内正<sup>\*1</sup>, 森充生<sup>\*1</sup>, 下田耕三<sup>\*1</sup>, 大庭澄明<sup>\*1</sup>, 青木光夫<sup>\*2</sup>, 林美則<sup>\*2</sup>, 五島隆志<sup>\*2</sup>, 山影康次<sup>\*3</sup>, 渡辺美香<sup>\*3</sup>, 田中憲穂<sup>\*3</sup>, 小島肇, 四方田千佳子: 平成21年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告, 輸液用ゴム栓試験法の見直し(第4報) - 細胞毒性試験法の検討 -.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2012;43: 473-82.

細胞毒性試験に供する資料溶液の調整方法を検討する目的として, 注射用ゴム栓9種について2種類の抽出方

法(生食抽出法及び培地抽出法)を用いて検討を行った。その結果, 生食抽出液(最高濃度:100%)ではいずれのゴム栓抽出液もコロニー形成阻害作用を示さず, 陽性対照材料Bにおいても細胞毒性は認められなかった。一方, 培地抽出液では, No.7ゴム栓では50%の培地抽出液において細胞毒性が認められ, また, 陽性対照材料A及びBのいずれにおいても期待通りの細胞毒性が観察された。培地抽出液では試験系への100%転嫁できること, 抽出効率がよいことのいずれか, 又は両社に起因し, 期待通りの結果が得られたものと考えられた。

以上の結果より, プラスティック製医薬品容器試験法の細胞毒性試験に適用されている培地抽出液による抽出法は検出濃度域が広く, ゴム栓試験においてもより適した試料溶液の調整方法であることが示唆された。

Keywords: 日本薬局方, 輸液用ゴム栓, 細胞毒性試験

\*<sup>1</sup> (社) 東京医薬品工業協会

\*<sup>2</sup> 大阪医薬品協会

\*<sup>3</sup> (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

小島肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成23年度報告書.

AA<sub>TEX</sub>-JaCVAM 2012;1:88-103.

In November 2005, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established at the Biological Safety and Research Center affiliated with the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. The JaCVAM's mission is to facilitate the 3Rs (Reduction, Refinement and Replacement) with regard to animal testing, with special priority in Japan given to reduction and replacement. Specifically, the key objectives of JaCVAM are:

1) To ensure that new or revised tests are validated through comparison with domestically developed or internationally certified standard tests, peer reviewed, and officially accepted by the regulatory agencies.

2) To work towards harmonization of international alternatives to animal testing.

Each validation center has signed a Memorandum of Cooperation with the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM). Countries and regions participating in ICATM include JaCVAM; the European Union Reference Laboratory for Alternative Methods to Animal Testing (ECVAM); the United States NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods/Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative

Methods (NICEATM/ICCVAM); Health Canada; and, as of March 2011, the Korean Center for the Validation of Alternative Methods (KoCVAM). Under the ICATM framework, JaCVAM expects to experience more efficient test validation and review, as well as more rapid national and international acceptance of scientifically valid methods.

In the six years that JaCVAM has been active, seven methods have been accepted by the JaCVAM regulatory acceptance board, including: 1) the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test for identifying ocular corrosives and severe irritants; 2) the isolated chicken eye (ICE) test for identifying ocular corrosives and severe irritants, 3) the local lymph node assay (LLNA) : DA, a non-radioactive modification to the LLNA, which quantifies adenosine triphosphate (ATP) content via bio-luminescence as an indicator of lymphocyte proliferation; 4) the LLNA:BrdU-enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), a non-radioactive modification to the LLNA test method, which utilizes non-radiolabelled 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) in an ELISA-based test system to measure lymphocyte proliferation; 5) the Reconstructed Human Epidermis Test Method, EPISKIN for in vitro skin irritation testing; 6) the Human Skin Model Test, Vitro-life-Skin, EpiDerm for in vitro skin corrosion testing; and 7) an in vitro cytotoxicity test for estimating starting doses for acute oral systemic toxicity tests.

In February 4, 2011, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan was notified that data obtained with alternative testing methods approved by the JaCVAM Steering Committee could be used for the submission of quasi-drug applications or for petitions to include ingredients in the Standards for Cosmetics. Therefore, JaCVAM decided to accelerate new in vitro testing methods to take advantage of this opportunity to strongly impact testing throughout Japan. Accordingly, JaCVAM is currently coordinating the validation studies and peer review of several tests. Most of the tests are for the safety assessment of cosmetic ingredients and/or products. The methods currently undergoing national or international peer review include the Bhas cell transformation assay and the short time exposure (STE) assay for eye irritation testing. Additionally, JaCVAM is participating, along with several other international collaborators, in ongoing validation studies, which include the human cell line activation

test (h-CLAT), in vivo/in vitro Comet assays, the stably transfected transactivation assay (STTA) antagonist test for screening of endocrine disruptors, and an a reactive oxygen species (ROS) assay for phototoxicity.

Furthermore, we started the validation study on the IL-8 Luc assay for the skin sensitization and SIRC-CVS for the eye irritation under the ICATM framework this year.

Keywords: 動物実験代替法, バリデーシオン

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(6), 動物実験代替法を巡る動向2011-12年-2-

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(4):59-63.

動物実験代替法を巡る2011年の動向をまとめた。

Keywords: 代替法, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(7), 構造活性相関。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(5):51-4.

化粧品の安全性評価における構造活性相関の利用について紹介した。

Keywords: 安全性, 構造活性相関, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(8), AOPとITS。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(6):60-3.

昨今, 毒性学のトピックスになっているAOP(有害性事象経路)と(ITS試験法の組合せ手法)について解説した。

Keywords: 安全性, 代替法, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(9), 代替法を巡る新しい動向。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(7):55-8.

厚生労働省から事務連絡された代替法のガイダンスを解説した。

Keywords: 代替法, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(10), パッチテスト。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(8):50-3.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から, パッチテストについて紹介した。

Keywords: 安全性, パッチテスト, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(11), 光毒性試

験.

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(9):43-8.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、光毒性試験について紹介した。

Keywords: 安全性, 光毒性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(12), 皮膚感作性試験 - 1 -.

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(10):48-51.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、感作性試験(LLNA (局所リンパ節試験))について紹介した。

Keywords: 安全性, 皮膚感作性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(13), 皮膚感作性試験 - 2 -.

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(11):44-8.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、感作性試験(モルモットを用いる試験)について紹介した。

Keywords: 安全性, 皮膚感作性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(14), 光皮膚感作性試験.

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(12):39-42.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、光感作性試験について紹介した。

Keywords: 安全性, 光感作性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(15), 単回投与毒性試験.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(1):68-72.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、単回投与毒性試験について紹介した。

Keywords: 安全性, 単回投与, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(16), 動物実験代替法を巡る動向2012年.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(2):51-7.

動物実験代替法を巡る2012年の動向をまとめた。

Keywords: 代替法, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(17), 経皮投与毒性試験 - 単回・反復 -.

*COSME TECH JAPAN* 2012;3(3):52-5.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、経皮単回および反復投与毒性試験について紹

介した。

Keywords: 経皮投与毒性, 化粧品

Fujii M\*, Nakanishi H\*, Toyoda T, Tanaka I\*, Kondo Y\*, Osada H\*, Sekido Y\*: Convergent signaling in the regulation of connective tissue growth factor in malignant mesothelioma: TGF- $\beta$  signaling and defects in the Hippo signaling cascade.

*Cell Cycle* 2012;11:3373-9.

Malignant mesothelioma (MM) is a neoplasm that arises from serosal surfaces of the pleural, peritoneal and pericardial cavities with worldwide incidence, much of which is caused by asbestos exposure. Patients suffer from pain and dyspnea due to direct invasion of the chest wall, lungs and vertebral or intercostal nerves by masses of thick fibrotic tumors. Although there has been recent progress in the clinical treatment, current therapeutic approaches do not provide satisfactory results. Therefore, development of a molecularly targeted therapy for MM is urgently required. Our recent studies suggest that normal mesothelial and MM cell growth is promoted by TGF- $\beta$ , and that TGF- $\beta$  signaling together with intrinsic disturbances in neurofibromatosis type 2 (NF2) and Hippo signaling cascades in MM cells converges upon further expression of connective tissue growth factor (CTGF). The formation of a YAP-TEAD4-Smad3-p300 complex on the specific CTGF promoter site with an adjacent TEAD and Smad binding motif is a critical and synergistic event caused by the dysregulation of these two distinct cascades. Furthermore, we demonstrated the functional importance of CTGF through the mouse studies and human histological analyses, which may elucidate the clinical features of MM with severe fibrosis in the thoracic cavity.

Keywords: malignant mesothelioma, Hippo pathway, connective tissue growth factor

\* Aichi Cancer Center Research Institute

中村考志<sup>\*1</sup>, 糸井昭太郎<sup>\*1</sup>, 藤井雅弓<sup>\*1</sup>, 中村貴子<sup>\*1</sup>, 城田浩治<sup>\*2</sup>, 末留昇<sup>\*2</sup>, 曹永晚, 小川久美子, 西川秋佳, 松尾友明<sup>\*3</sup>, 岡本繁久<sup>\*3</sup>, 朴恩榮<sup>\*1</sup>, 佐藤健司<sup>\*1</sup>: 京野菜の食品機能性における普及種に対する優位性とそれを活かした需要の創出.

*調理食品と技術* 2012;18:43-51.

一般に、京野菜などの伝統野菜は普及種野菜に比べ風

味が強いが、それには含有される微量成分であるファイトケミカルの量と質の変化が関与している。辛み成分である 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) 等のイソチオシアネートは、動物試験において抗変異原作用や発がん抑制作用が示唆されており、今後、伝統野菜の優位性についてさらに検討が望まれる。

Keywords: 伝統野菜, ファイトケミカル, MTBITC

\*1 京都府立大学

\*2 京都府農林水産技術センター

\*3 鹿児島大学

高橋美和：医食住のマイコトキシン 6 マイコトキシンの健康被害 4-3) その他の毒性。

*防菌防黴* 2012;40:529-34.

マイコトキシンの毒性は急性毒性と慢性毒性に大別されるが、近年では微量のマイコトキシンを長期間摂取することにより生じる健康被害、すなわち慢性毒性に対する懸念が増大している。慢性毒性の中で特に問題視される発がん性の他にも、マイコトキシンは消化管、腎臓、肝臓、造血・免疫系、生殖・内分泌系臓器などに対して様々な毒性を示すことが知られ、食品や飼料の汚染によるヒトや家畜の健康障害や、農作物の破棄に伴う経済的損失は世界的な問題となっている。本稿では、マイコトキシンの各臓器に対する毒性作用について代表的な事例を紹介する。

Keywords: mycotoxin, chronic toxicity, organ toxicity

Nohmi T, Honma M, Yamada M, Masumura K, Yasui M, Horibata K, Fukushima S\*: 2nd International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds.

*Genes and Environment*. 2012;34:141-5.

Genotoxic compounds are assumed to have no thresholds for their action while genotoxic carcinogens are regulated based on a paradigm that they have no thresholds for the cancer risk. Recently, however, the paradigm has been challenged by research on analyzes of carcinogenicity and genotoxicity of chemicals at low doses. In addition, organisms including humans possess various self-defense mechanisms, which may suppress genotoxicity of chemicals at low doses and reduce the mutation frequency and cancer risk to spontaneous levels. The self defense mechanisms may constitute "apparent" or "practical" thresholds for genotoxic carcinogens. To discuss the low dose effects of genotoxic and carcinogenic compounds and the implication in

regulatory toxicology, the second international symposium on genotoxic and carcinogenic thresholds was held on November 23, 2011 in Tokyo. In this symposium, six and four invited experts of genotoxicity and chemical carcinogenicity discussed genotoxicity and carcinogenicity of chemicals at low doses and the regulatory policies. This is summary of the presentations.

Keywords: threshold, genotoxicity, carcinogenicity

\* 日本バイオアッセイ研究センター

Nohmi T, Yamada M, Masumura K: *In vivo* approaches to identify mutations and *in vitro* research to reveal underlying mechanisms of genotoxic thresholds.

*Genes and Environment*. 2012;34:146-52.

In regulatory toxicology, it is assumed that genotoxic carcinogens, which induce cancer through genotoxic mechanisms, have no threshold for their action. However, humans possess a number of defense mechanisms against DNA damaging agents, which may reduce the genotoxic and cancer risk at low doses to the spontaneous levels. The defense mechanisms may constitute practical thresholds for genotoxic carcinogens. In fact, accumulating evidence with rodent carcinogenicity and genotoxicity assays suggest that some genotoxic compounds clearly exhibit threshold-like dose responses *in vivo*. Here, we discuss two issues regarding the practical thresholds for genotoxic carcinogens. The first issue is how to define "genotoxicity" of chemicals. The second issue is possible mechanisms underlying the practical thresholds. Finally, we discuss issues associated with low dose exposure to genotoxic carcinogens, i.e., risk assessment of exposure to multiple genotoxic chemicals.

Keywords: genotoxic thresholds, DNA repair, translesion DNA synthesis

杉山圭一：免疫毒性からみたマイコトキシン。

*防菌防黴* 2012;40:459-66.

カビ毒（マイコトキシン）の毒性について、免疫系機能に対する毒性、即ち免疫毒性の観点からマイコトキシンの健康被害に焦点をあて、最近の知見も踏まえ概説した。グローバルレベルでは発がん性のみならず、免疫毒性を介して誘発されるマイコトキシンによる健康被害も甚大と言わざるを得ない状況にある。一方、わが国では新興・再興感染症が保健衛生上新たな脅威の一つとして

近年同対策の必要性が高まっている。本稿ではマイコトキシンが新興・再興感染症におよぼす影響についても考察した。

Keywords: mycotoxin, immunotoxicity

杉山圭一：ペプチドによるエンドトキシン毒性の制御。

*食品加工技術* 2012;32:27-35.

各々の菌が産生し特有の生物活性を示すエキソトキシン(外毒素)と異なり、エンドトキシン(内毒素)は、ほぼ全てのグラム陰性細菌が有する外膜を構成する物質Lipopolisaccharide (LPS)の別称である。LPSは極微量で発熱を惹起することから、発熱性物質(パイロジェン)として医薬品におけるエンドトキシン管理は厳密に行われている。近年、LPS受容体がショウジョウバエの真菌からの感染防御に関与するToll受容体のホモログであるToll-like receptor 4 (TLR4)であることが報告され、LPSシグナル伝達機構の理解が急速に進んだ。エンドトキシンの検出法の改善と同活性の抑制法に関する研究は、エンドトキシンの毒性制御を達成するうえで、いずれを欠いてもその目的を達成することは困難であることは容易に推察できる。すなわち、両アプローチによる相乗効果によって、エンドトキシンによる様々な疾患に対する合理的かつ効果的な抑制ならびに治療薬の開発が促進される。本稿では、新規なエンドトキシンの検出系の開発に利用可能なエンドトキシン結合性ペプチドについて概説したうえで、最近特許化もされたTLR4結合性ペプチド「STM28」を、新規敗血症治療薬のリードコンパウンドとしての位置づけから紹介した。

Keywords: endotoxin, peptide, STM28

松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*2</sup>, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第31回初期評価会議概要。

*化学生物総合管理* 2012;8:28-36.

第31回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が、2010年10月20-22日に英国のオックスフォードで開催された。この会議では計36物質(初期評価: 30物質; 選択的初期評価: 6物質)について審議され、29物質の初期リスク評価結果(初期評価: 23物質; 選択的初期評価: 6物質)に合意が得られた。日本は、政府が原案を作成したpicric acid (CAS: 88-89-1) および1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene (CAS: 6362-80-7) の計2物質の初期評価文書と monosodium 4-amino-5-hydroxynaphthalene-27-disulphonate (CAS: 5460-09-3) および 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid (CAS: 27676-62-6) の計2物質

の選択的初期評価文書を提出し、合意された。本稿では、第31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

<sup>\*1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*2</sup> (独) 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<sup>\*1</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*2</sup>, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第32回初期評価会議概要。

*化学生物総合管理* 2012;8:37-46.

第32回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が、2011年4月19-21日にフランスのパリで開催された。この会議では計25物質(初期評価: 20物質; 選択的初期評価: 5物質)について審議され、すべての物質に合意が得られた。日本は政府が作成したo-hydroxybenzaldehyde (CAS: 90-02-8) およびbenzene (trifluoromethyl)- (CAS: 98-08-8) の計2物質の初期評価文書と、2-naphthylisobutylether (CAS: 2173-57-1) および 2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diaminodiphenylmethane (CAS: 42240-73-3) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し、合意された。本稿では、第32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

<sup>\*1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*2</sup> (独) 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<sup>\*1</sup>, 菅野誠一郎<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 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19報) - 第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2010年パリ)。  
*化学生物総合管理* 2012;8:47-53.

第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議(SIAM 30)が2010年4月にフランス・パリで開催され、日本が担当した2物質のSIAP(4-アミノフェノール: CAS番号123-30-8, n-ウンデカン: CAS番号1120-21-4) および3物質のITAP(トリチルクロリド: CAS番号76-83-5, アセナフテン: CAS番号83-32-9, 2-エチルアントラキノン: CAS番号84-51-5)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5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

\*<sup>1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>2</sup> (独) 労働安全衛生総合研究所

\*<sup>3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅野誠一郎<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向 (第20報) - 第31回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2010年オックスフォード).

*化学生物総合管理* 2012;8:54-60.

第31回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 31) が2010年10月に英国・オックスフォードで開催され, 日本が担当した2物質のSIAP (2,4,6-トリニトロフェノール (別名: ピクリン酸): CAS番号88-89-1, 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン: CAS番号6362-80-7) および2物質のITAP (4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸モノナトリウム塩: CAS番号5460-09-3, 1,3,5-トリス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) イソシアヌル酸: CAS番号27676-62-6) 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4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

\*<sup>1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>2</sup> (独) 労働安全衛生総合研究所

\*<sup>3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 小野敦, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラムからOECD化学物質共同評価プログラムへ.

*化学生物総合管理* 2012;8:173-233.

経済協力開発機構 (OECD) では, 1991年に高生産量既存化学物質 (HPV) の点検が理事会決定され, 1992年より物理化学的性質, 曝露情報, 環境影響およびヒトの健康影響に関する既存化学物質の初期評価が行われた. 本HPV点検プログラムでは, 1993年にフランスのパリで初めての初期評価会議 (SIAM: SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Meeting) が開催されてから, 2011年4月までに32回の会議が行われた. 本プログラムは, "Learning by Doing: 実践的な学習" の考え方に基づいて常に改善されてきたが, 2011年に大きな転換期を迎えた. すなわち, より多くの化学物質を効率よく評価すること, 市場のすべての化学物質を対象にすること, 各国の行っている評価作業との重複を避けることを目的とし, その名称も化学物質共同評価プログラム (CCAP: Cooperative Chemicals Assessment

Programme) へと改変された. 本稿では, 第32回までのSIAMの概要およびCCAPとその化学物質共同評価会議 (CoCAM: Cooperative Chemicals Assessment Meeting) について紹介する.

Keywords: 経済協力開発機構, HPV点検プログラム, 化学物質共同評価プログラム

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅野誠一郎<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向 (第21報) - 第32回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2011年パリ).

*化学生物総合管理* 2012;8:166-72.

第32回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 32) が2011年4月にフランスのパリで開催され, 日本が担当した2物質の初期評価プロファイル (SIAP) (2-ヒドロキシベンズアルデヒド: CAS番号90-02-8, (トリフルオロメチル) ベンゼン: CAS番号98-08-8) および2物質の選択的初期評価プロファイル (ITAP) (2-ナフチルイソブチルエーテル: CAS番号2173-57-1, 2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン: CAS番号42240-73-3) 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4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

\*<sup>1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>2</sup> (独) 労働安全衛生総合研究所

\*<sup>3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター



大野泰雄：“新しい薬学事典”，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，笠原忠，木津純子，諏訪俊男編，(株)朝倉書店，東京，pp.331-9 (2012)

Tanabe S, Jee SH: “Latest Research into Quality Control”, 20. The Investigation of Gene Regulation and Variation in Human Cancers and Other Diseases, ed., Dr. Akyar I, InTech, Croatia, pp.435-67 (2012)

四方田千佳子：“医薬品の生物学的同等性試験－ガイドライン対応－”，(株)じほう，東京，pp.93-144 (2013)

四方田千佳子：“(2012年改正ガイドラインをふまえた)生物学的同等性試験”，(株)情報機構，東京，pp.43-55, pp.230-41 (2012)

四方田千佳子：“今日のジェネリック医薬品2012”，(株)南江堂，東京，pp.7-12 (2012)

坂本知昭：“グローバルGMPへの対応と品質保証”，(株)情報機構，東京，pp.1-8 (2012)

小出達夫：“世界への薬事申請書の書き方 成功へのバイブル ～医薬品・医療機器・診断薬”，第5部 医薬品の国際開発・薬事対応を成功させるポイント 第8章 特に留意すべきICH関連ガイドラインの重要事項 2節 ICH Q8と品質保証の動き，(株)技術情報協会，東京，pp.785-8 (2012)

加藤くみ子：“DDS製剤の開発・評価と実用化手法”，第12章 DDSの規制・薬事と対応の留意点 第1節 国内外のDDS製剤の開発に関する規制の動向，(株)技術情報協会，東京，pp.531-5 (2013)

新見伸吾，橋井則貴，石井明子，川崎ナナ：“抗体医薬品の開発と市場”，第7章 抗体医薬品の特性・品質などの評価，(株)シーエムシー出版，東京，pp.92-132 (2012)

新見伸吾：“バイオ／抗体医薬品の開発・製造プロセス－開発・解析・毒性・臨床・申請・製造・特許・市場－”，第2章 バイオ／抗体医薬品の毒性・薬物動態試験 第2節 免疫原性評価のポイント，(株)情報機構，東京，pp.38-58 (2012)

川崎ナナ：“新機能抗体開発ハンドブック”，浜窪隆雄，津本浩平監修，(株)エヌ・ティー・エス，東京，pp.553-60 (2012)

橋井則貴，川崎ナナ：“バイオ（抗体）医薬品における不純物／凝集の評価・試験と免疫原性，ウイルス安全性への対応”，第6章 液体クロマトグラフィー／質量分析によるバイオ医薬品由来不純物の解析，吉森孝行監修，サイエンス&テクノロジー(株)，東京，pp.150-68 (2012)

新見伸吾：“バイオ（抗体）医薬品における不純物／凝集の評価・試験と免疫原性，ウイルス安全性への対応”，第10章 バイオ医薬品の凝集体とHCPの免疫原性，吉森孝行監修，サイエンス&テクノロジー(株)，東京，pp.245-69 (2012)

遊佐敬介：“バイオ（抗体）医薬品における不純物／凝集の評価・試験と免疫原性，ウイルス安全性への対応”，第11章 バイオ医薬品のウイルス安全性，吉森孝行監修，サイエンス&テクノロジー(株)，東京，pp.270-9 (2012)

石井明子，鈴木琢雄，多田稔：“次世代抗体医薬開発に向けた抗体工学の最前線”，第6章 3節 FcRn結合性を利用した次世代抗体医薬品の体内動態制御，熊谷泉監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.102-15 (2012)

原園景，川崎ナナ：“～欧・米・中，日本を中心とした～世界への薬事申請書の書き方 成功へのバイブル”，佐藤章弘編集，(株)技術情報協会，東京，pp.919-25 (2012)

川崎ナナ（共同執筆）：“医薬品の名前 ステムを知ればクスリがわかる”，宮田直樹編著，(株)じほう，東京，pp.186-219 (2013)

内田恵理子：“バイオ医薬品製造の効率化と生産基材の開発”，トランスジェニック動物によるバイオ医薬品生産に関する海外ガイドライン解説，山口照英監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.202-9 (2012)

内田恵理子：“希少疾患・難病の診断／治療技術と製品開発”，ゲノム創薬技術・遺伝子治療薬・核酸医薬の開発動向，(株)技術情報協会，東京，pp.95-107 (2012)

- 内田恵理子 (共同執筆)：“医薬品の名前 ステムを知ればクスリがわかる”，宮田直樹編著，(株)じほう，東京，pp.186-219 (2013)
- 安田智，佐藤陽治：“幹細胞技術の標準化－再生医療への期待”，再生医療に対する規制・制度等について：欧米の動向，(一財)日本規格協会，東京，pp.206-14 (2012)
- 安田智，佐藤陽治：“幹細胞医療の実用化技術と産業展望”，安全性評価の総論，造腫瘍性試験の現状と展望，(株)シーエムシー出版，東京，pp.247-55 (2013)
- 草川森士，佐藤陽治：“再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み”，再生医療・細胞治療の規制と開発支援に関する国際比較，(株)シーエムシー出版，東京，pp.20-7 (2012)
- 佐藤陽治，村岡ひとみ：“再生医療分野の関連規制：FDAの動向”，稀少疾患／難病の診断・治療と製品開発，(株)技術情報協会，東京，pp.330-5 (2012)
- 澤田留美：“再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み”，再生医療製品に使用される間葉系幹細胞の安全性評価の実際，岩田博夫，松岡厚子，岸田晶夫監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.28-37 (2012)
- 松岡厚子，澤田留美，加藤玲子：“再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み”，次世代医療機器評価指標作成事業－再生医療分野－，岩田博夫，松岡厚子，岸田晶夫監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.38-46 (2012)
- 菟島由二：“和英対訳 医療機器の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基本的考え方について”，第7部 発熱性物質試験，ISO / TC194国内委員会会誌，松岡厚子編集，(株)薬事日報社，東京 (2012)
- 金澤由基子，加藤玲子：“和英対訳 医療機器の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基本的考え方について”，第2部 感作性試験，ISO/TC 194国内委員会会誌，松岡厚子編集，(株)薬事日報社，東京，pp.51-79 (2013)
- 穂山浩：“食べ物と健康 食品の安全”，(株)南江堂，東京，pp.215-6 (2012)
- 穂山浩：“管理栄養士講座新版食品衛生学”，(株)建帛社，東京，pp.208-11 (2013)
- 河村葉子：“食べ物と健康 食品の安全”，第2章 食品衛生と法規 A食品の安全とリスクアナリシス，B食品安全基本法と食品衛生法，E食品の国際規格，第9章 食品の器具と容器包装，(株)南光堂，東京，pp.5-7, pp.7-9, pp.16-9, pp.197-203 (2013)
- 小西良子：“食品の腐敗と微生物”，第2章食品における微生物の挙動 5節穀類・豆類とその加工など，(株)幸書房，東京，pp.63-72 (2012)
- 小西良子：“新版 食品衛生学 新版第1刷”，第6章 1カビとマイコトキシン (カビ毒)，西島基弘・山本茂貴編著，(株)建帛社，東京，pp.105-12 (2013)
- 小西良子：“臨床と微生物腸管感染症の最新知見”，寄生虫性腸管感染症 クドア食中毒，フェイヤー住肉胞子虫食中毒，(株)近代出版，東京，pp.173-7 (2013)
- 小西良子：“健康・栄養科学シリーズ食べ物と健康”，第6章 食品中の汚染物質 有菌幸司編集，(株)南江堂，東京，pp.127-30 (2013)
- Hara-Kudo Y, DePaola A: “Pathogenic Vibrios and Food Safety”, In Yi-Cheng Su (Ed.), Detection of Pathogenic Vibrios, Nova Science Publishers, New York, pp.179-210 (2012)
- 大西貴弘：“新版 食品衛生学 新版第1刷”，クドアによる食中毒およびフェイヤー住肉胞子虫食中毒など，西島基弘，山本茂貴編著，(株)建帛社，東京，pp.92-5 (2013)
- 内藤幹彦：“がん増殖と悪性化の分子機構”，宮沢恵二，伊東進編，第3章 アポトーシスのメカニズムとがん細胞におけるアポトーシスの抑制機構，(株)化学同人，京都，pp.42-55 (2012)
- 安達玲子：“新しい薬学事典”，笠原 忠，木津純子，諏訪俊男編，骨の破壊と再生，(株)朝倉書店，東京，pp.85-7 (2012)
- 鹿庭なほ子：“医薬品の生物学的同等性試験”，第3章 実施方法，II 生物学的同等性試験の統計解析，(株)じほう，pp.191-208 (2013)

Kaniwa N, Saito Y: “Dermatotoxicology 8th Ed, Chapter 55 Biomarkers associated with severe cutaneous adverse reactions”, Onforma healthcare, London, pp.431-9 (2012)

平林容子, 井上達: “疾患モデルの作成と利用 がん”, 第5章 造血系 第2節 誘発モデル 第3項 化学発がんモデル, 中村卓郎編集, (株)エル・アイ・シー, 東京, pp.445-59 (2012)

Hirabayashi Y, Inoue T: “Toxicology and Epigenetics”, Prediction of epigenetic and stochastic gene expression profiles of late effects after radiation exposure, ed., Sahu SC, John Wiley & Sons, Ltd., Hoboken, NJ, pp.475-510 (2012)

関野祐子: “リップンコット イラストレイテッド神経科学”, 第20章辺縁系 白尾智明監訳, 丸善(株), 東京, pp.389-408 (2013)

Kanda Y: “Role of Cancer Stem Cells in Cancer Biology and Therapy”, 1. Cancer Stem Cells - Fact or Fiction?, eds., Dittmar T, Zänker KS, CRC Press, New Hampshire, pp.1-22 (2013)

Kanda Y: “Clinical Flow Cytometry – Emerging Applications”, 6. Isolation and characterization of cancer stem cells using flow cytometry, ed., Schmid I, InTech, Rijeka, pp.107-24 (2012)

Ishida S: “Horizons in Cancer Research”, 50. The Effects of Cytoskeletal Structure Changes induced by Docetaxel on Gene Expressions.: A View from Different Point of Docetaxel Functions., eds., Watanabe HS, Nova Scientific Publishers, Inc., New York, pp.101-19 (2012)

小島肇夫: “REACH, GHSなどの各種規制”, 世界の化学品規制・ルールの解釈とその違反回避のための実務, (株)技術情報協会, 東京, pp.289-93 (2012)

塚本徹哉, 豊田武士, 高須伸二, 立松正衛: “〈seriesモデル動物利用マニュアル〉疾患モデルの作製と利用ーがん”, 胃*Helicobacter pylori*, 中村卓郎編集, (株)エル・アイ・シー, 東京, pp.264-79 (2012)

## 行政報告

## Scientific Reports to Governmental Agencies

医薬品等一斉取り締まり試験報告；エダラボン点滴静注液 30 mg：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24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品等一斉取り締まり試験報告；アトルバスタチンカルシウム水和物内用剤：阿曾幸男，宮崎玉樹

後発医薬品品質確保対策事業費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

登録試験検査機関精度管理－平成23年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：香取典子，小出達夫，坂本知昭

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11月厚生労働省監視指導・麻薬対策課に報告

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－平成23年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，坂本知昭，香取典子

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11月厚生労働省監視指導・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：坂本知昭，小出達夫，香取典子

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省監視指導・麻薬対策課に報告

日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究：橋井則貴，鈴木琢雄，石井明子，蛭田葉子，高久明美，川崎ナナ

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

生薬製剤の規格整備に係る研究：合田幸広，丸山卓郎，鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費（平成24年12月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

[6]-ギンゲロールを含む漢方処方製剤（半夏厚朴湯及び真武湯）の分析試験：合田幸広，鎌倉浩之

後発医薬品品質確保対策事業経費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局監視指

導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について－ホモチオデナフィル，チオアイルデナフィル，ヒドロキシホモシル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24年4月～平成25年3月），平成25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24年4月～平成25年3月），平成25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24年4月～平成25年3月），平成24年11月及び平成25年2月（インド産あへん96検体），平成24年11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，最所和宏

厚生労働省庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－鑑識用標準品の整備について－：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子

厚生労働省庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグ買上調査における成分分析の実施について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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24年4月～平成25年3月），

平成25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24年4月～平成25年3月），平成25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における成分分析の実施について－インターネット買上品調査結果について－：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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24年4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24年5月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

平成24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24年4月～平成25年3月），平成25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病院

平成24年度ナノ材料を応用した医療機器審査ワーキンググループ報告書：石原一彦\*，松岡厚子，宮島敦子，加藤玲子

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

\* 東京大学大学院工学研究科

平成24年度再生医療審査ワーキンググループ報告書：西田幸二\*，松岡厚子，澤田留美，河野健

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に報告

\* 大阪大学大学院医学系研究科

平成24年度重症下肢虚血分野審査ワーキンググループ報告書：中村正人\*，松岡厚子，中岡竜介，迫田秀行  
医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

\* 東邦大学医療センター大橋病院

平成24年度化粧品成分の分析法に関する研究報告書 化粧品中の鉛分析法のバリデーション結果：五十嵐良明  
医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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24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，五十嵐良明  
環境保全費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年5月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

平成24年度室内空気環境汚染化学物質調査（放散試験）：神野透人，香川聡子，五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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24年度室内空気環境汚染化学物質調査（全国実態調査）：神野透人，香川聡子，五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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24年度室内空気環境汚染化学物質調査（新築住宅実態調査）：神野透人，香川聡子，五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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24年度室内空気環境汚染化学物質調査（規制状況調査）：神野透人，香川聡子，五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

医薬品等一斉監視指導取去指定品目の試験結果報告：フェノキシエタノールを有する化粧品：秋山卓美，内野正，五十嵐良明

医薬品審査等業務庁費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

ヒ素およびテトラクロロエチレンに関する水道水質精度管理調査：五十嵐良明，久保田領志，小林憲弘

食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省健康局水道課に報告

LC/MSを用いた水道水中フェノール類分析法の検討：

五十嵐良明，久保田領志，小林憲弘

食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省健康局水道課に報告

未規制農薬類のLC/MS/MS一斉分析：五十嵐良明，小林憲弘，久保田領志

食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省健康局水道課に報告

繊維製品に含まれるトリス（2,3-ジブプロモプロピル）ホスフェイト（略称：TDBPP）の分析法の検討：中島晴信\*，味村真弓\*，吉田仁\*，吉田俊明\*，河上強志，伊佐間和郎

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

\* 大阪府立公衆衛生研究所

家庭用品（冷却ジェル製品以外）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，五十嵐良明  
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12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

イソチアゾリン系防腐剤の皮膚感作性および接触皮膚炎症例に関する文献調査：河上強志，伊佐間和郎，五十嵐良明

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12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

アジピン酸系可塑性剤の皮膚感作性試験：五十嵐良明，伊佐間和郎

家庭用品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

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(/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（熱湯浸出法による茶の一斉試験法）：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24年4月～平成25年3月），平成25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：LC-MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：果実・野菜）の改良法の開発：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24年4月～平成25年3月），平成25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：液体クロマトグラフー飛行時間型質量分析計（LC-TOF-MS）の通知LC-MS一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用に関する基礎的検討：齊藤静夏，根本了，松田りえ子

食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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：畜水産物中の農薬等新規一斉試験法の開発：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24年4月～平成25年3月），平成25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

農薬等の成分でありかつ食品に天然に含有される物質の調査：食品に含有される天然ホルモンに関する調査（プロゲステロン）：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24年4月～平成25年3月），平成25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

食品中の放射性物質実態調査事業：松田りえ子，堤智昭，鍋師裕美，渡邊敬浩，片岡洋平，蜂須賀暁子  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

食品中の放射性物質の基準値の検証等に関する試験：松田りえ子，堤智昭，鍋師裕美，蜂須賀暁子  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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の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24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

第9版食品添加物公定書の策定に関わる検討：穂山浩，佐藤恭子，杉本直樹，多田敦子，伊藤裕才  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

国際的に汎用されている添加物等の指定に向けた調査研究等：建部（佐々木）千絵，古庄紀子，大槻崇，久保田浩樹，多田敦子，伊藤裕才，石附京子，杉本直樹，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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：大槻崇，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，石附京子，伊藤裕才，多田敦子，杉本直樹，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，大槻崇，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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，穂山

浩  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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：建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，大槻崇，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成24年4月～平成25年3月），平成25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

塩素系殺菌料の臭素酸に関する混入の実態調査及び規格基準の設定の必要性に関する検討：久保田浩樹，大槻崇，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成24年6月～平成25年3月），平成25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

食品中の甘味料等の分析法の検証に関する検討：大槻崇，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成24年12月～平成25年3月），平成25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定候補既存添加物の成分規格案の検討：杉本直樹，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24年4月～平成25年3月），平成25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：杉本直樹，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24年4月～平成25年3月），平成25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：杉本直樹，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24年4月～平成25年3月），平成25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データベース作成：六

鹿元雄, 阿部裕, 穂山浩

食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

器具・容器包装等の告示試験法及び代替試験法の性能評価に関する調査: 六鹿元雄, 阿部裕, 山口未来, 穂山浩  
食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25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

再生紙を用いて製造された製品の調査: 阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山浩  
食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25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

ボツリヌス食中毒調査: 五十君静信, 朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳, 山本茂貴  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費 (平成24年4月~平成24年10月), 平成24年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

食品中の微生物試験法の集落計数法に関する試験検査: 五十君静信, 朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳, 山本茂貴  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25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

貝毒規制に係る試験方法: 山本茂貴, 大城直雅  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費 (平成24年10月~平成25年3月), 平成25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

非動物性食品における衛生指標菌の検証調査: 朝倉宏, 五十君静信, 岡田由美子, 百瀬愛佳, 山本茂貴  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費 (平成24年11月~平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課規格基準係に報告

エンドトキシン試験法における国際標準の国際共同検定に係わる調査研究: 菊池裕, 小西良子  
医薬品審査等業務庁費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

平成24年度食品・添加物規格基準に関する試験検査等の実施について, 粉末清涼飲料水の細菌検査の検討: 小西

良子, 工藤由起子, 吉成知也

食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

クドア食中毒検査の信頼性確保に関する試験検査: 小西良子, 大西貴弘  
食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25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 (フモニシン及びデオキシニバレノールの含有実態調査及びグルコシドDONのコラボラティブスタディと実態調査): 小西良子, 大西貴弘, 吉成知也  
食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25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 (DONの急性毒性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  
食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

平成24年度食中毒関連情報調査等の実施 (カビの同定ライブラリー): 鎌田洋一, 渡辺麻子  
食品等試験検査費 (平成24年4月~平成25年3月), 平成25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24年4月~平成25年3月), 平成25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

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, 中村公亮, 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24年4月~平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

イチョウ葉エキスの安全性に関する調査研究: 近藤一成, 手島玲子, 吉田緑, 梅村隆志  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費 (平成24年



4月～平成25年3月), 平成25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

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理調査(遺伝子組換えパパイヤPRSV-YK系統および55-1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24年4月～平成25年3月), 平成25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

安全性承認済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化: 野口秋雄, 中村公亮, 近藤一成, 手島玲子

消費者政策調整費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月内閣府消費者庁食品表示課に報告

即時型食物アレルギーによる健康被害, 及びアレルギー物質を含む食品に関する試験検査: 手島玲子, 安達玲子, 酒井信夫

食品表示に関する試験検査費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25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, 春日文子, 鎌田洋一, 渡辺麻衣子, 五十君静信, 岡田由美子, 野田衛, 上間匡

食品等試験検査費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25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

生食される獣畜・家きんの肉及び内蔵に係る危害分析に関する調査: 窪田邦宏, 春日文子

食品等試験検査費(平成24年9月～平成24年12月), 平成24年12月厚生労働省医薬食品局食品安全部規準審査課に報告

「穀類, 豆類及び野菜」及び「生あん」中のシアン化合物に係る健康影響等に関する調査研究: 畝山智香子, 登田美桜, 春日文子

食品等試験検査費(平成24年11月～平成25年1月), 平成25年1月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査: 登田美桜, 畝山智香子, 春日文子

食品等試験検査費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25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: N-(2-アミノエチル)-2-アミノエタノール(CAS No.111-41-1): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価: 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(CAS No.97-00-7): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価: クロロ炭酸フェニルエステル(CAS No.1885-14-9): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価: 2,3-ジメチルアニリン(CAS No.87-59-2): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価: ヒドロキシ酢酸(CAS No.79-14-1): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価: ピロカテコール(CAS No.120-80-9): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価: メタ-クロロフェノール(CAS No.108-43-0): 森田健, 幡野晶子, 春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月), 平成25年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質

## 安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：リン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)(CAS No.298-07-7)：森田健，幡野晶子，春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月)，平成25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

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，黒瀬光一，斎藤嘉朗

遺伝子多型探索調査事業庁費(平成24年4月～平成25年3月)，平成25年3月厚生労働省医薬食品局安全対策室に報告

エナラプリルの母子血中及び母乳中濃度の測定：鹿庭なほ子

妊娠と薬情報センター事業庁費(平成24年4月～平成25年3月)，平成25年3月厚生労働省医薬食品局安全対策室に報告

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，斎藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月)，平成25年4月厚生労働省医薬食品局安全対策室に報告

日中韓規制調査対策事業 報告書：花谷忠昭，佐井君江，斎藤嘉朗

医薬品承認審査等推進費(平成24年4月～平成25年3月)，平成25年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

既存添加物等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24年度最終報告書(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10月～平成25年3月)，平成25年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告(2. は中間報告)

国際汎用添加物(香料)の安全性に関する試験(1-メチルナフタレンに関する90日間反復投与毒性試験)平成24年度中間報告書：小川久美子，梅村隆志，石井雄二，高

## 須伸二

食品等試験検査費(平成24年9月～平成25年6月)，平成25年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験(リボフラビン酪酸エステルに関する90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験)平成24年度中間報告書：小川久美子，吉田緑，井上薫，高橋美和

食品等試験検査費(平成24年10月～平成26年3月)，平成25年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験(ポリイソブチレンと硫酸アルミニウムカリウムに関する90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験)平成24年度中間報告書：小川久美子，梅村隆志，曹永晩，石井雄二，高須伸二，豊田武士

食品等試験検査費(平成25年1月～平成26年3月)，平成25年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

難分解性物質に関するスクリーニング毒性等調査：広瀬明彦，小野敦，平田睦子，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24年4月～平成25年3月)，平成25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，川村智子，加藤日奈

医薬品審査等業務庁費(平成24年4月～平成25年3月)，平成25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

家庭用品等を介した生活環境化学物質のリスク評価に資する有害性及び曝露情報調査：広瀬明彦

家庭用品等試験検査費(平成24年10月～平成25年3月)，平成25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

松本康浩<sup>\*1</sup>, 尾上誠良<sup>\*2</sup>, 細井一弘<sup>\*3</sup>, 若栗忍<sup>\*4</sup>, 岩瀬裕美子<sup>\*5</sup>, 山本敏誠<sup>\*5</sup>, 松岡奈央子<sup>\*5</sup>, 中村和市<sup>\*6</sup>, 戸田嗣人<sup>\*6</sup>, 高木広憲<sup>\*7</sup>, 大崎尚人<sup>\*7</sup>, 川上哲<sup>\*8</sup>, 瀬戸孝樹<sup>\*2</sup>, 加藤尚視<sup>\*2</sup>, 山田静雄<sup>\*2</sup>, 大野泰雄, 小島肇: 光安全性評価のためのROSアッセイ多施設バリデーション.

第39回日本毒性学会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> あすか製薬(株)

<sup>\*2</sup> 静岡県立大学薬学研究所

<sup>\*3</sup> 参天製薬(株)

<sup>\*4</sup> (一財)食品薬品安全センター

<sup>\*5</sup> 田辺三菱製薬(株)

<sup>\*6</sup> 塩野義製薬(株)

<sup>\*7</sup> 大正製薬(株)

<sup>\*8</sup> 旭化成ファーマ(株)

中津則之<sup>\*</sup>, 五十嵐芳暢<sup>\*</sup>, 山田弘<sup>\*</sup>, 漆谷徹郎<sup>\*</sup>, 大野泰雄: トキシコゲノミクスプロジェクトにおける対照群データの解析.

第39回日本毒性学会 (2012.7)

<sup>\*</sup> (独)医薬基盤研究所

山下智也<sup>\*1</sup>, 森敦<sup>\*2</sup>, 川原拓馬<sup>\*3</sup>, 山田弘<sup>\*4</sup>, 漆谷徹郎<sup>\*4,5</sup>, 大野泰雄: 大規模データベース, 解析, 毒性予測システムTG-GATEsの機能.

第39回日本毒性学会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> (株)日立製作所

<sup>\*2</sup> (株)日立ソリューションズ

<sup>\*3</sup> 日立公共システムサービス(株)

<sup>\*4</sup> (独)医薬基盤研究所

<sup>\*5</sup> 同志社女子大学薬学部

大野泰雄: 難分解性有機フッ素化合物の安全対策 (Safety Risk Management of Perfluoro alkyl Acids).  
いわて国際環境シンポジウム～難分解性有機フッ素化合物汚染の現状と将来展望～ (2012.7)

大野泰雄: レギュラトリーサイエンスの実践と活用について.

第2回レギュラトリーサイエンス学会 (2012.9)

大野泰雄: 安全性評価のためのバイオマーカーの調査研究イントロダクション.

第6回応用トキシコロジー リカレント講座 (2012.9)

大野泰雄: 医療イノベーションの実現に向けた国立医薬品食品衛生研究所の取り組み.

平成24年度臨海部活性化シンポジウム (2012.11)

大野泰雄, 高橋光一<sup>\*1</sup>, 小林章男<sup>\*2</sup>, 池田孝則<sup>\*3</sup>, 日原太郎<sup>\*4</sup>: 「早期臨床試験に関する最近の話題」非臨床データの臨床試験への外挿 (バイオマーカー).

第33回日本臨床薬理学会学術総会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 久光製薬(株)基礎研究所

<sup>\*2</sup> 日本たばこ産業(株)医薬総合研究所

<sup>\*3</sup> MSD(株)安全性研究室

<sup>\*4</sup> エーザイ(株)

大野泰雄: 眼刺激性試験代替法のバリデーション「バリデーション事始め」.

日本動物実験代替法学会25周年記念講演会 (2012.12)

最上(重本)由香里, 大野泰雄, Goldman, J.E., 関野祐子, 佐藤薫: 生後ラットの脳・SVZ周辺において活性化ミ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86回日本薬理学会 (2013.3)

川西徹: バイオイメージングの今後の展望.

日本バイオイメージング学会第21回学術集会・公開講座 (2012.8)

川西徹: Overview: ～ナノマテリアルの開発・安全性評価のup to date～.

日本薬学会第133年会シンポジウム (2013.3)

川西徹: 国立医薬品食品衛生研究所における革新的医薬品創出に向けたレギュラトリーサイエンス研究とは.

日本薬学会第133年会シンポジウム (2013.3)

田邊思帆里, 青柳一彦<sup>\*1</sup>, 横崎宏<sup>\*2</sup>, 佐々木博己<sup>\*1</sup>: 胃がん細胞と間葉系幹細胞において発現変化する遺伝子群.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 国立がん研究センター研究所

<sup>\*2</sup> 神戸大学大学院医学研究科

Tanabe S, Aoyagi K<sup>\*1</sup>, Yokozaki H<sup>\*2</sup>, Sasaki H<sup>\*1</sup>: Gene combination regulated in stem cells and gastric cancer cells.

Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference (2013.2)

<sup>\*1</sup> National Cancer Center Research Institute

<sup>\*2</sup> Kobe University Graduate School of Medicine

Tanabe S: Molecular markers and combinations representing cellular phenotype.

BIT's 2nd World Congress of MolMed-2012 (2012.12)

Shibata H, Yomota C, Okuda H: Polyethylene glycol prevents in vitro aggregation of liposomes induced by heparin in the presence of bivalent ions.

AAPS Annual Meeting (2012.10)

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乳糖の影響の評価.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 奥田晴宏, 川西徹: 凍結溶液における高分子と二糖類の混合性および変動因子.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 奥田晴宏, 川西徹: 凍結溶液における溶質混合性と冷却条件の影響.

第57回低温生物工学会大会 (2012.5)

伊豆津健一, 四方田千佳子, 奥田晴宏, 川西徹: タンパク質医薬品の安定性向上に関する検討: 氷晶成長と凍結乾燥製剤の成分混合性.

日本蛋白質科学会第12年会 (2012.6)

Izutsu K: Phase separation of proteins and excipients in frozen solutions and freeze-dried solids.

Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference (2012.8)

Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Kawanishi T: Characterization of multi-solute frozen solutions for the development of protein and DDS formulations.

International Congress of Thermal Analysis and Calorimetry (2012.8)

大館亮平\*, 伊豆津健一, 吉橋泰生\*, 米持悦生\*, 寺田

勝英\*: *Myo-Inositol*の凍結乾燥における結晶多形に関する検討.

第56回日本薬学会関東支部大会 (2012.10)

\* 東邦大学大学院薬学研究科

Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Kawanishi T, Ohdate R\*, Yamaki T\*, Yonemochi E\*, Terada K\*: Effects of formulation and process factors on crystal forms of freeze-dried *myo*-Inositol.

AAPS Annual Meeting (2012.10)

\* Toho University

于照コン\*, 大館亮平\*, 伊豆津健一, 寺田勝英\*, 米持悦生\*, 吉橋泰生\*: *Myo-Inositol*の凍結乾燥における結晶多形に関する熱測定と粉末X線回折を用いた検討.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 東邦大学大学院薬学研究科

阿曾幸男, 宮崎玉樹, 奥田晴宏: D-マンニトールの結晶多形に及ぼす結晶化温度の影響.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏: 非晶質ニフェジピンの粘弾性に及ぼす高分子添加剤の影響.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

Aso Y, Miyazaki T, Okuda H: <sup>13</sup>C-NMR study on crystalline state of API in some commercially available pharmaceuticals.

AAPS Annual Meeting (2012.10)

Miyazaki T, Aso Y, Okuda H: Effects of PVP and HPMC on the dynamic viscoelastic properties of amorphous nifedipine.

AAPS Annual Meeting (2012.10)

阿曾幸男, 堀寄允文, 宮崎玉樹, 奥田晴宏: <sup>13</sup>C-固体NMRによる非晶質ニフェジピンの結晶化および結晶転移の検討.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏: デンブン・アルファー化デンブン・部分アルファー化デンブンの識別法.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

香取典子, 小出達夫, 檜山行雄, 奥田晴宏: PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について - Large Nの妥当性.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

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案の要点と背景.

第25回バイオメディカル分析化学シンポジウム (2012.8)

Katori N: Bioanalytical method validation: Process of preparation and notable points of the draft Japanese guideline.

19<sup>th</sup> International Mass Spectrometry Conference (2012.9).

Katori N: Regulated bioanalysis status in Japan and notable points of the draft Japanese BMV guidelines.

5th EBF Open Symposium (2012.11).

坂本知昭, 藤巻康人<sup>\*1</sup>, 村山広大<sup>\*2</sup>, 小金井誠司<sup>\*1</sup>, 小宮山誠<sup>\*2</sup>, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏: PAT評価ツールを目指した高速透過型近赤外分光器の導入アプローチ.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

<sup>\*1</sup> (独) 東京都立産業技術研究センター

<sup>\*2</sup> 横河電機(株)センシング研究所

笹倉大督<sup>\*</sup>, 平村行慶<sup>\*</sup>, 坂本知昭: 医薬品造粒粒子の統計的粒子形状解析と粉体レオメトリーによる複合解析.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

<sup>\*</sup> マルバーンインスツルメンツ(株)

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*1</sup>, 木村寛子<sup>\*1</sup>, 西澤潤一<sup>\*2</sup>, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏: テラヘルツ分光法を用いた湿式打錠用顆粒物製造工程におけるテオフィリンの振動分光学的解析.

日本分析化学会第61年会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 静岡大学

<sup>\*2</sup> 上智大学

Sakamoto T, Sasaki T<sup>\*1</sup>, Nishizawa J<sup>\*2</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Vibrational spectroscopic analysis of theophylline in a pharmaceutical granulation process

using near-, mid- and far-infrared/terahertz spectroscopy.

37th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2012) (2012.9)

<sup>\*1</sup> Shizuoka University

<sup>\*2</sup> Sophia University

Sasaki T<sup>\*1</sup>, Itatani K<sup>\*2</sup>, Sakamoto T, Nishizawa J<sup>\*2</sup>: Nondestructive sample preparation of pharmaceutical samples for wide frequency range THz spectroscopy.

37th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2012) (2012.9)

<sup>\*1</sup> Shizuoka University

<sup>\*2</sup> Sophia University

Sakamoto T, Sasaki T<sup>\*1</sup>, Kimura H<sup>\*1</sup>, Tanabe T<sup>\*2</sup>, Nishizawa J<sup>\*3</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Understanding of pseudo-polymorphism conversion mechanism of theophylline under a wet granulation process using terahertz spectroscopy.

International Symposium on Frontiers in Terahertz Technology (FTT 2012) (2012.11)

<sup>\*1</sup> Shizuoka University

<sup>\*2</sup> Tohoku University

<sup>\*3</sup> Sophia University

坂本知昭, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏: NIR分光法による疑似結晶多形転移プロセスの経時的解析.

第28回近赤外フォーラム (2013.3)

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*1</sup>, 木村寛子<sup>\*1</sup>, 田邊匡生<sup>\*2</sup>, 西澤潤一<sup>\*3</sup>, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏: テラヘルツ分光法を用いた疑似結晶形転移プロセスの解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 静岡大学

<sup>\*2</sup> 東北大学

<sup>\*3</sup> 上智大学

坂本知昭, 渡邊英俊, 香取典子, 奥田晴宏: ELSDを検出器としたHPLCによる抗マラリア薬Artemetherおよび関連化合物の一斉分析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

坂本知昭, 渡邊英俊, 香取典子, 岩崎裕子\*, 高柳雅治\*, 堀江真之介\*, 奥田晴宏: UHPLC及び次世代SFC UPC2を用いたケトンからアルコールへの不斉合成工程における光学純度のリアルタイム解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* ウォーターズ(株)

坂本知昭, 藤巻康人\*<sup>1</sup>, 村山広大\*<sup>2</sup>, 小金井誠司\*<sup>1</sup>, 北川雅博\*<sup>2</sup>, 檜山行雄, 小宮山誠\*<sup>3</sup>, 香取典子, 奥田晴宏: 分散形NIR分光器を用いたIn-line高速透過錠剤含量測定.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> (独)東京都立産業技術研究センター

\*<sup>2</sup> エーザイ(株)

\*<sup>3</sup> 横河電機(株)センシング研究所

Sakamoto T, Sasaki T\*<sup>1</sup>, Kimura H\*<sup>1</sup>, Tanabe T\*<sup>2</sup>, Fujimaki Y\*<sup>3</sup>, Nishizawa J\*<sup>4</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Vibrational spectroscopic analysis of pseudo-poly-morphism conversion of theophylline during a tableting process.

Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy (PITTCON 2013) (2013.3)

\*<sup>1</sup> Shizuoka University

\*<sup>2</sup> Tohoku University

\*<sup>3</sup> Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

\*<sup>4</sup> Sophia University

小出達夫, 眞田則明\*, 戸津美矢子\*, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏: TOF-SIMSを用いた製剤中におけるステアリン酸マグネシウムの特性評価.

日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

\* アルバック・ファイ(株)

山本佳久\*<sup>1</sup>, 深水啓朗\*<sup>2</sup>, 久田浩史\*<sup>3</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史\*<sup>2</sup>, 伴野和夫\*<sup>2</sup>: 持参薬鑑別に対する携帯型ラマン分光器の応用.

第56回日本薬学会関東支部大会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>3</sup> (株)テックアナリシス

山本佳久\*<sup>1</sup>, 深水啓朗\*<sup>2</sup>, 目鳥幸一\*<sup>2</sup>, 大貫義則\*<sup>3</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史\*<sup>2</sup>, 伴野和夫\*<sup>2</sup>: 各種クロベタゾン酪酸エステル軟膏に使用される白色ワセリン基剤の鑑別.

第22回日本医療薬学会年会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>3</sup> 星薬科大学

伴野和夫\*<sup>1</sup>, 深水啓朗\*<sup>1</sup>, 山本佳久\*<sup>2</sup>, 久田浩史\*<sup>3</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史\*<sup>1</sup>: 携帯型ラマン分光器を用いた持参薬の迅速鑑別に関する検討.

第22回日本医療薬学会年会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>2</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>3</sup> (株)テックアナリシス

小出達夫, 香取典子, 深水啓朗\*<sup>1</sup>, 山本佳久\*<sup>2</sup>, 奥田晴宏: 近赤外ケミカルイメージングによる製剤評価～原料の粒子径が測定に与える影響についての検討.

第28回近赤外フォーラム (2013.3)

\*<sup>1</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>2</sup> 帝京平成大学薬学部

山本佳久\*<sup>1</sup>, 深水啓朗\*<sup>2</sup>, 久田浩史\*<sup>3</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史\*<sup>2</sup>, 伴野和夫\*<sup>2</sup>: 携帯型ラマン分光器による持参薬の鑑別-粉砕された錠剤および混合された粉末状製剤-.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>3</sup> (株)テックアナリシス

斉藤奈央子\*<sup>1</sup>, 稲垣めぐみ\*<sup>1</sup>, 村井佑美\*<sup>1</sup>, 深水啓朗\*<sup>1</sup>, 山本佳久\*<sup>2</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史\*<sup>1</sup>, 伴野和夫\*<sup>1</sup>: インターネットを通じて購入したアトルバスタチンCa錠の製剤学的評価.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>2</sup> 帝京平成大学薬学部

運敬太, 加藤くみ子, 川西徹, 奥田晴宏: リポソーム構

成分の細胞内動態特性評価.

日本薬学会第27年会 (2012.5)

運敬太, 加藤くみ子, 大島裕希, 楠原洋之<sup>\*1</sup>, 西山伸宏<sup>\*2</sup>, 片岡一則<sup>\*2,3</sup>, 川西徹, 奥田晴宏: ブロック共重合体の細胞内動態特性に関する評価.

第28回日本DDS学会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科

<sup>\*2</sup> 東京大学大学院医学系研究科

<sup>\*3</sup> 東京大学大学院工学系研究科

加藤くみ子, 運敬太, 川西徹, 奥田晴宏: リポソームの細胞内動態評価.

第21回日本バイオイメージング学会 (2012.8)

運敬太: phiC31 インテグラゼと超音波応答性マンノース修飾リポソームを利用した細胞選択的遺伝子発現長期持続化の達成.

第62回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2012.10)

加藤くみ子: ナノバイオテクノロジーの開発と標準化. ナノテクノロジー国際標準化ワークショップ (2013.2)

加藤くみ子: サイエンスセッション: 産業との対話. ナノバイオファースト国際シンポジウム (2013.3)

加藤くみ子, 運敬太, 日高征幸, 多田稔, 鈴木琢雄, 石井明子, 川崎ナナ, 川西徹, 山口照英, 奥田晴宏: EGFRを標的としたイムノリポソームの作製法と特性評価に関する研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

運敬太, 加藤くみ子, 奥田晴宏: コレカルシフェロール含有リポソームの細胞内取込に関する研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

後藤洋子<sup>\*1</sup>, 石塚保行<sup>\*2</sup>, 松浦知和<sup>\*3</sup>, 新見伸吾: 絹フィブロイン-ハイドロキシアパタイトコート不織布を用いて培養したヒト肝癌由来FLC-5細胞におけるアルブミン産生.

第61回高分子学会年次大会 (2012.5)

<sup>\*1</sup> (独) 農業生物資源研究所

<sup>\*2</sup> (株) エーシーバイオテクノロジーズ

<sup>\*3</sup> 東京慈恵会医科大学

Nakazawa S<sup>\*1</sup>, Ahn J<sup>\*2</sup>, Hashii N, Hirose K<sup>\*3</sup>, Kawasaki N: Local dynamics analysis of human insulin and a rapid-acting insulin analog by hydrogen deuterium exchange/mass spectrometry.

The American Society for Mass Spectrometry 60th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (2012.5)

<sup>\*1</sup> 北海道大学大学院生命科学院

<sup>\*2</sup> Waters Corporation

<sup>\*3</sup> (株) 日本ウォーターズ

橋井則貴, 高倉大輔, 川崎ナナ: 微量糖タンパク質の部位特異的糖鎖解析法の最適化.

包括脳ネットワーク夏のワークショップ (2012.7)

Harazono A, Hashii N, Kuribayashi R, Kawasaki N: Comparison of glycoforms of innovator and biosimilar epoetins using LC/ESI/MS of intact proteins.

International Carbohydrate Symposium 2012 (2012.7)

Ishii A, Suzuki T, Hashii N, Nakagawa Y<sup>\*1</sup>, Takahashi T<sup>\*1</sup>, Ebisawa A<sup>\*1</sup>, Nishi S<sup>\*2</sup>, Fujita N<sup>\*2</sup>, Bando A<sup>\*3</sup>, Sekimoto Y<sup>\*3</sup>, Miyata K<sup>\*3</sup>, Endo T<sup>\*4</sup>, Otsu T<sup>\*4</sup>, Sugimoto S<sup>\*5</sup>, Kondou T<sup>\*5</sup>, Fujita Y<sup>\*6</sup>, Miyanaga N<sup>\*7</sup>, Mashimo M<sup>\*7</sup>, Shimada N<sup>\*7</sup>, Yoden H<sup>\*8</sup>, Shimamura H<sup>\*8</sup>, Kurata Y<sup>\*8</sup>, Kawasaki N: Current Status toward Revision of the Potency Assay in the JP Heparin Sodium Monograph.

5th Workshop on the Characterization of Heparin Products (2012.8)

<sup>\*1</sup> Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

<sup>\*2</sup> Ajinomoto Pharmaceuticals Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.

<sup>\*4</sup> Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*5</sup> Teva Pharma Japan Inc.

<sup>\*6</sup> Terumo Co., Ltd.

<sup>\*7</sup> Nipro Pharma Co., Ltd.

<sup>\*8</sup> Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.

Hashii N: Current status of revisions to heparin monographs in the Japanese Pharmacopoeia.

5th Workshop on the Characterization of Heparin Products (2012.8)

石井明子, 鈴木琢雄, 橋井則貴, 中川ゆかり<sup>\*1</sup>, 高橋知子<sup>\*1</sup>, 海老澤亜樹子<sup>\*1</sup>, 西誠一<sup>\*2</sup>, 藤田奈穂<sup>\*2</sup>, 坂東綾<sup>\*3</sup>, 関本祐子<sup>\*3</sup>, 宮田一義<sup>\*3</sup>, 遠藤敏夫<sup>\*4</sup>, 大津卓磨<sup>\*4</sup>, 杉本詩織<sup>\*5</sup>, 近藤匡<sup>\*5</sup>, 藤田裕司<sup>\*6</sup>, 宮永直幸<sup>\*7</sup>, 眞霜昌裕<sup>\*7</sup>, 嶋田徳彦<sup>\*7</sup>, 余田光<sup>\*8</sup>, 嶋村英雄<sup>\*8</sup>, 倉田康憲<sup>\*8</sup>, 川崎ナナ: 生物薬品の相対力価算出のためのバイオアッセイ-試験成立条件設定法に関する研究-

第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> (一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団  
<sup>\*2</sup> 味の素製薬(株)  
<sup>\*3</sup> (株)大塚製薬工場  
<sup>\*4</sup> 沢井製薬(株)  
<sup>\*5</sup> テバ製薬(株)  
<sup>\*6</sup> テルモ(株)  
<sup>\*7</sup> ニプロファーマ(株)  
<sup>\*8</sup> 扶桑薬品工業(株)

川崎ナナ: バイオ医薬品のFIH試験の課題.

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 (2012.9)

伊左治知弥<sup>\*</sup>, 竹原雅子花<sup>\*</sup>, 小林沙織<sup>\*</sup>, 近藤円<sup>\*</sup>, 福田友彦<sup>\*</sup>, 橋井則貴, 高倉大輔, 川崎ナナ, 顧建国<sup>\*</sup>: GOLPH3はシアル酸転移酵素と相互作用し糖鎖構造とインテグリンの機能を制御する.

第31回日本糖質学会 (2012.9)

<sup>\*</sup> 東北薬科大学薬学部

小川温子<sup>\*1,2</sup>, 佐野琴音<sup>\*1</sup>, 浅沼公恵<sup>\*1</sup>, 宮本泰則<sup>\*1</sup>, 橋井則貴, 川崎ナナ, 佐藤ちひろ<sup>\*3,4</sup>, 北島健<sup>\*3,4</sup>: 組織再生を制御する細胞外マトリックス分子, ビトロネクチンの糖鎖変化とその検出.

第31回日本糖質学会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> お茶の水女子大学大学院  
<sup>\*2</sup> お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター  
<sup>\*3</sup> 名古屋大大学院生命農学  
<sup>\*4</sup> 名古屋大学生物機能開発利用研究所

松本尚悟<sup>\*1</sup>, 中尾広美<sup>\*1</sup>, 河邊圭子<sup>\*1</sup>, 館山大揮<sup>\*2</sup>, 廣瀬佳則<sup>\*3</sup>, 森田彩葉<sup>\*3</sup>, 野中元裕<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 橋井則貴, 川寄伸子<sup>\*1</sup>, 古江-楠田美穂<sup>\*2</sup>, 豊田英尚<sup>\*3</sup>, 川寄敏祐<sup>\*1</sup>: ヒトiPS細胞上のケラタン硫酸鎖を認識する新規

単クローン抗体の性質.

第31回日本糖質学会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> 立命館大学糖鎖工学研究センター  
<sup>\*2</sup> (株)医薬基盤研究所  
<sup>\*3</sup> 立命館大学薬学部

西岡宗一郎<sup>\*1,4</sup>, 小林功<sup>\*2,4</sup>, 辻大輔<sup>\*1,4</sup>, Motiur Md. Rahman<sup>\*1</sup>, 池戸駿介<sup>\*1</sup>, 真板宣夫<sup>\*3</sup>, 原園景, 石井明子, 川崎ナナ, 瀬筒秀樹<sup>\*2,4</sup>, 町井博明<sup>\*2,4</sup>, 伊藤孝司<sup>\*1,4</sup>: TGカイコを用いた組み換えヒトカテプシンAの分子特性とリソソーム病治療薬開発.

第31回日本糖質学会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> 徳島大学大学院  
<sup>\*2</sup> (独)農業生物資源研究所  
<sup>\*3</sup> 徳島大学疾患酵素学研究センター  
<sup>\*4</sup> アグリヘルスPT

Hashii N, Kuribayashi R, Kawasaki N: Alteration of glycan profile during early-stage of mesenchymal stem cells differentiation.

19th International Mass Spectrometry Conference (2012.9)

Nakazawa S<sup>\*</sup>, Hashii N, Kawasaki N: Analysis of interaction between TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents by hydrogen deuterium exchange/mass spectrometry. 19th International Mass Spectrometry Conference (2012.9)

<sup>\*</sup> 北海道大学大学院生命科学院

白石真純<sup>\*</sup>, 日向須美子<sup>\*</sup>, 日向昌司, 花輪壽彦<sup>\*</sup>: 五苓散及び沢瀉湯によるMDR-1高発現肝臓癌細胞HuH-7/PTXの薬剤耐性の解除.

第29回和漢医薬学会学術大会 (2012.9)

<sup>\*</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

日向須美子<sup>\*</sup>, 白石真純<sup>\*</sup>, 日向昌司, 花輪壽彦<sup>\*</sup>: 薬剤耐性がん細胞の抗がん剤に対する感受性を回復させる漢方薬.

日本東洋医学会第69回関東甲信越支部学術総会 (2012.10)

<sup>\*</sup> 北里大学東洋医学総合研究所



Yuan Y, Yokoyama M<sup>\*1</sup>, Maeda Y<sup>\*2</sup>, Harada S<sup>\*2</sup>, Sato N<sup>\*1</sup>, Yusa K: Key structure of V3 loop in noncompetitive resistant R5 HIV-1JR-FL.

13th KUMAMOTO AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium (2012.10)

<sup>\*1</sup> 国立感染症研究所

<sup>\*2</sup> 熊本大学大学院

Nakano Y\*, Maeda Y\*, Monde K\*, Terasawa H\*, Yusa K, Harada S\*: Skewed recognition of monomeric form of CCR5 by maraviroc-resistant R5 HIV-1.

13th KUMAMOTO AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium (2012.10)

\* 熊本大学大学院

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と液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた抗体医薬品の不均一性迅速解析法.

BMSシンポジウム2012 (2012.11)

中澤志織<sup>\*1</sup>, 橋井則貴, Joomi Ahn<sup>\*2</sup>, 廣瀬賢治<sup>\*3</sup>, 川崎ナナ: 水素/重水素交換質量分析によるヒトインスリンアナログの多量体安定性解析.

BMSシンポジウム2012 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 北海道大学大学院生命科学院

<sup>\*2</sup> Waters Corporation

<sup>\*3</sup> (株)日本ウォーターズ

川崎ナナ: バイオ医薬品の新しい品質管理戦略と展望.

BMSシンポジウム2012 (2012.11)

中野雄介\*, 前田洋助\*, 門出和精\*, 寺沢広美\*, 遊佐敬介, 原田信志\*: HIV-1 coreceptorのoligomer形成がHIV-1感染感受性に与える影響.

第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012.11)

\* 熊本大学大学院

前田洋助\*, 寺沢広美\*, 中野雄介\*, 門出和精\*, 遊佐敬介, 原田信志\*: HTLV-1エンベロープの播く融合能におけるウイルス産生細胞内エンドソームの産生化の関与.

第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012.11)

\* 熊本大学大学院

小林哲: 各種インターフェロン製剤における自殺または糖尿病関連の副作用発現期間の比較.

第18回日本薬剤疫学会 (2012.11)

伊達公恵<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 橋井則貴, 蛭田葉子, 坂上ひろみ<sup>\*1</sup>, 小川温子<sup>\*1,2</sup>: 藤α-アミラーゼと腸内糖鎖リガンドとの結合を介する糖吸収調節機構の発見.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> お茶の水女子大学大学院

<sup>\*2</sup> お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター

村田大輔<sup>\*1,2,3</sup>, 野村和子<sup>\*2,3</sup>, 出嶋克史<sup>\*2,3,4</sup>, 水口惣平<sup>\*2,3,5</sup>, 川崎ナナ, 中島紫<sup>\*3</sup>, 伊藤さつき, 安藤恵子<sup>\*3,6,7</sup>, 中台枝里子<sup>\*3,7</sup>, 三谷昌平<sup>\*3,7</sup>, 松田采子<sup>\*2</sup>, 野村一也<sup>\*2,3</sup>: GPIアンカー合成は線虫Caenorhabditis elegansの配偶子幹細胞ニッチの維持と生殖系列細胞発生に必須である.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科

<sup>\*2</sup> 九州大学理学研究院生物科学部門

<sup>\*3</sup> CREST, JST

<sup>\*4</sup> 学振海外特別研究員 UCSD, USA

<sup>\*5</sup> 宮崎大学医学部

<sup>\*6</sup> 埼玉大学脳科学融合研究センター

<sup>\*7</sup> 東京女子医科大学

中澤志織<sup>\*1</sup>, 橋井則貴, Joomi Ahn<sup>\*2</sup>, 廣瀬賢治<sup>\*3</sup>, 川崎ナナ: 水素重水素交換/質量分析によるヒトインスリンアナログの多量体安定性に関する部位の特定.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> 北海道大学大学院生命科学院

<sup>\*2</sup> Waters Corporation

<sup>\*3</sup> (株)日本ウォーターズ

西岡宗一郎<sup>\*1,4</sup>, 小林功<sup>\*2,4</sup>, 辻大輔<sup>\*1,4</sup>, Rahman Md Motiur<sup>\*1</sup>, 池戸駿介<sup>\*1</sup>, 真板宣夫<sup>\*3</sup>, 原園景, 石井明子, 川崎ナナ, 瀬筒秀樹<sup>\*2,4</sup>, 町井博明<sup>\*2,4</sup>, 伊藤孝司<sup>\*1,4</sup>: リソソーム病治療への応用を目指したTGカイコ由来組換えヒトカテプシンAの分子特性評価.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> 徳島大学大学院

\*<sup>2</sup> (独) 農業生物資源研究所

\*<sup>3</sup> 徳島大学疾患酵素学研究センター

\*<sup>4</sup> アグリヘルスPT

多田稔, 石井明子, 鈴木琢雄, 川崎ナナ: 抗体医薬品の酸化がFcγ受容体を介した免疫エフェクター細胞の活性化に及ぼす影響.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

鈴木琢雄, 石井明子, 多田稔, 宮崎ちひろ, 川崎ナナ: 抗体医薬品の生体内分布に関する蛍光イメージング解析 - FcRn親和性と生体内分布の関連 -.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

川崎ナナ: Glycosylation analysis in the quality control of glycosylated-biopharmaceuticals.

CASSS (CMC Strategy Forum-Japan) (2012.12)

橋井則貴: ヘパリン問題と薬局方の対応.

第13回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2013.2)

日向須美子\*<sup>1</sup>, 日向昌司, 好村守生\*<sup>2</sup>, 天倉吉章\*<sup>2</sup>, 合田幸広, 花輪毒彦\*<sup>1</sup>: 癌細胞のHGF-c-Metシグナルを阻害する麻黄の活性成分・Herbacetin.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 松山大学薬学部

川崎ナナ, 中澤志織\*, 栗林亮佑, 多田稔, 石井明子, 橋井則貴: バイオ医薬品ヒト初回投与試験のリスク低減に向けて - 抗体医薬品作用機序の解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 北海道大学大学院生命科学院

原園景, 橋井則貴, 寺崎さち子\*, 栗林亮佑, 川崎ナナ: 液体クロマトグラフィー, キャピラリー電気泳動及び質量分析を用いた抗体医薬品糖鎖プロファイリング法の比較.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 富山県薬事研究所

石井明子, 鈴木琢雄, 多田稔, 川崎ナナ: 表面プラズモン共鳴法を用いた抗体医薬品のFcγ受容体結合特性解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

鈴木琢雄, 宮崎ちひろ, 石井明子, 多田稔, 川崎ナナ: 抗体医薬品の生体内分布に関する蛍光イメージング解析 - 抗体と分解物の分離解析法の開発 -.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

石井明子, 多田稔, 川崎ナナ: トランスジェニックカイコを用いた抗体医薬品開発の可能性と課題.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

多田稔, 石井明子, 鈴木琢雄, 川崎ナナ: Fcγ受容体発現モデルエフェクター細胞株を用いた抗体医薬品の生物活性評価.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

後藤洋子\*<sup>1</sup>, 石塚保行\*<sup>2</sup>, 松浦知和\*<sup>3</sup>, 新見伸吾: 絹フィブロイン-ハイドロキシアパタイトコート不織布を用いて培養したヒト肝癌由来細胞の機能発現.

日本蚕糸学会第83回大会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> (独) 農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup> (株) エーシーバイオテクノロジーズ

\*<sup>3</sup> 東京慈恵会医科大学

大根谷章浩\*<sup>1</sup>, 測野裕之\*<sup>1</sup>, 高橋豊\*<sup>2</sup>, 鎌倉浩之, 合田幸広, 川原信夫\*<sup>1</sup>: 食品としても用いられる薬用植物の一酸化窒素産生抑制活性について (その2).

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

\*<sup>2</sup> エムエス・ソリューションズ(株)

若葉大悟, 出水庸介, 鎌倉浩之, 栗原正明, 奥田晴宏, 合田幸広: 強壯を標榜する健康食品から単離されたプロドラッグタイプのED治療薬類似物質mutaprodanafilの構造.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成15~23年度における強壯用健康食品買い上げ調査において検出された無承認無許可医薬品.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Uchiyama N, Goda Y: Changes in the trends of the abuse of designer drugs and their legal status in Japan.

2012 NIDA International Forum -New and Emerging Psychoactive Substances: Second Interdisciplinary Forum (2012.6)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Uchiyama N, Goda Y: Survey of the trend in the abuse of designer drugs in Japan from 2002 to 2011.

The 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (2012.6)

Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Identification of two new adamantyl amide type synthetic cannabinoids, APICA and APINACA, and the detection of newly distributed designer drugs in illegal products sold in Japan.

The 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (2012.6)

Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: The botanical origins of blend herbal products (“Spice”-like products) containing synthetic cannabinoids.

The 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (2012.6)

浦山豊弘\*, 肥塚加奈江\*, 赤木正章\*, 山本淳\*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 健康食品からの医薬品成分検出事例について.

第58回中国地区公衆衛生学会 (2012.8)

\* 岡山県環境保健センター

河野徳昭\*<sup>1</sup>, 丸山卓郎, 合田幸広, 小松かつ子\*<sup>2</sup>, 吉松嘉代\*<sup>1</sup>, 川原信夫\*<sup>1</sup>: 薬用植物総合情報データベースの構築 - 生薬の遺伝子鑑別に関する情報整備 -.

第30回日本植物細胞分子生物学会大会・シンポジウム (2012.8)

\*<sup>1</sup> (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

\*<sup>2</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

鄭美和: 当帰芍薬散とエストロゲンの共通点と相違点.

日本東洋医学会関東甲信越支部栃木県部会 第19回学術集会ランチョンセミナー (2012.8)

菅谷京子\*, 角野文代\*, 黒崎かな子\*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 健康食品から医薬品成分類似物質を検出した事例について.

第50回栃木県公衆衛生学会 (2012.9)

\* 栃木県保健環境センター

若葉大悟, 丸山卓郎, 合田幸広, 富澤裕一郎\*, 川崎武志\*: シンギの確認試験法について.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* (株)ウチダ和漢薬

柳沢朋美\*<sup>1</sup>, 山口恭加\*<sup>1</sup>, 小暮紀行\*<sup>1</sup>, 北島満里子\*<sup>1</sup>, 飯田修\*<sup>2</sup>, 花尻瑠理, 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59回年会 (2012.9)

\*<sup>1</sup> 千葉大学大学院薬学研究院

\*<sup>2</sup> (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

伏見直子\*<sup>1</sup>, 伏見裕利\*<sup>2</sup>, 安食菜穂子\*<sup>3,4</sup>, 池崎秀和\*<sup>4</sup>, 御影雅幸\*<sup>3</sup>, 川原信夫\*<sup>5</sup>, 合田幸広: 生薬「滑石」の基原について(2): 分光測色計による識別.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\*<sup>1</sup> (株)ウチダ和漢薬

\*<sup>2</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

\*<sup>3</sup> 金沢大学大学院医学保健学総合研究科

\*<sup>4</sup> (株)インテリジェントセンサーテクノロジー

\*<sup>5</sup> (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

合田幸広: 生薬・漢方製剤分野で使用する生薬の英語表記について.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

袴塚高志: ISO/TC249における東洋伝統医学の国際標準化と生薬・漢方製剤分野への影響について.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

渥美さやか, 糸田幸恵, 袴塚高志, 合田幸広, 高橋豊\*: 西洋ハーブの有効性・安全性及び品質確保に関する研究(11) LC-MS/MSによるブラックコホシ市場品の品質評価.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* エムエス・ソリューションズ(株)

在間一将, 若葉大悟, 糸田幸恵, 鎌倉浩之, 袴塚高志,

合田幸広, 足立理絵子\*, 神谷洋\*, 川崎武志\*: センブクカ由来セスキテルペンラクトンの分析法の開発と基原植物について.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* (株)ウチダ和漢薬

渕野裕之<sup>\*1</sup>, 大根谷章浩<sup>\*1</sup>, 川原信夫<sup>\*1</sup>, 合田幸広, 高橋豊<sup>\*2</sup>: 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 -ビャクジュツ, チンピ市場流通品の成分比較について-.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

<sup>\*2</sup> エムエス・ソリューションズ(株)

小松かつ子\*, Bai Y\*, He Y\*, Zhu S\*, 合田幸広: 薬用*Acros*属植物の遺伝的・成分的多様性の解析.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* 富山大学和漢医薬学総合研究所

大根谷章浩<sup>\*1</sup>, 竹脇大気<sup>\*2</sup>, 渕野裕之<sup>\*1</sup>, 高橋豊<sup>\*3</sup>, 和田浩志<sup>\*2</sup>, 鎌倉浩之, 合田幸広, 川原信夫<sup>\*1</sup>: 国内流通生薬のNO産生抑制活性とLC/MSメタボローム解析 (その3)

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

<sup>\*2</sup> 東京理科大学薬学部

<sup>\*3</sup> エムエス・ソリューションズ(株)

金田利夫\*, 中田麻美\*, 関亜理\*, 角張義亮\*, 平澤祐介\*, 森田博史\*, 川崎洋子, 合田幸広: アカネ科*Rubia tinctorum*から単離したmolluginのiNOS発現抑制作用.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* 星薬科大学

西野仁美\*, 羽田野翔太\*, 出口潤\*, 中田麻美\*, 平澤祐介\*, 金田利夫\*, 森田博史\*, 川崎洋子, 合田幸広: 抗炎症性成分molluginのアナログ合成に関する研究

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* 星薬科大学

竹田文信, 若菜大悟, 横倉胤夫<sup>\*1</sup>, 神谷洋<sup>\*1</sup>, 浅間宏

志<sup>\*1</sup>, 近藤誠三<sup>\*1</sup>, 和田篤敬<sup>\*1</sup>, 浮田謙二<sup>\*1</sup>, 若林健一<sup>\*1</sup>, 高橋喜久美<sup>\*1</sup>, 富塚弘之<sup>\*1</sup>, 佐々木博<sup>\*1</sup>, 菊地祐一<sup>\*2</sup>, 山本豊<sup>\*3</sup>, 嶋田康男<sup>\*3</sup>, 合田幸広: トウシンソウの確認試験法について.

日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 日本漢方生薬製剤協会

<sup>\*2</sup> (公社)東京生薬協会

<sup>\*3</sup> 日本生薬連合会

堀井周文\*, 小此木明\*, 大窪俊樹\*, 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2報).

第29回和漢医薬学会学術大会 (2012.9)

\* クラシエ製薬(株)漢方研究所

好村守生<sup>\*1</sup>, 天倉吉章<sup>\*1</sup>, 山上沙織<sup>\*1</sup>, 吉田隆志<sup>\*1</sup>, 渕野裕之<sup>\*2</sup>, 合田幸広, 川原信夫<sup>\*2</sup>: HPTLCによる国内流通生薬の成分比較~サイコ, サンシシ, シャクヤク, ソヨウ, ダイオウについて~.

第29回和漢医薬学会学術大会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 松山大学薬学部

<sup>\*2</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

若菜大悟, 丸山卓郎: <sup>1</sup>H-NMRデータと遺伝子情報の多変量解析による生薬の鑑別.

第7回メタボロームシンポジウム (2012.10)

Goda Y: QNMR, a new method for specification of marker compounds used for standardization of herbal medicines.

The International World of Pharmacopoeias - now and in the future (2012.10)

若菜大悟, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 合田幸広, 山本豊<sup>\*1</sup>, 神谷洋<sup>\*2</sup>, 川崎武志<sup>\*2</sup>, 林茂樹<sup>\*3</sup>, 菱田敦之<sup>\*3</sup>, 川原信夫<sup>\*3</sup>, 柴田敏郎<sup>\*3</sup>: シャクヤク及びカンゾウの多変量解析による品質評価.

第41回生薬分析シンポジウム (2012.11)

<sup>\*1</sup> (株)栃本天海堂

<sup>\*2</sup> (株)ウチダ和漢薬

<sup>\*3</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

鎌倉浩之, 合田幸広: 漢方製剤における放射性物質の移

行についての検討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

糸田幸恵, 袴塚高志, 浅間宏志<sup>\*1</sup>, 前博友<sup>\*2</sup>, 山本豊<sup>\*3</sup>, 蔡少青<sup>\*4</sup>, 合田幸広: PCR法による生薬アキョウの基原動物種鑑別.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> (株)ウチダ和漢薬

<sup>\*2</sup> (株)前忠

<sup>\*3</sup> (株)栃本天海堂

<sup>\*4</sup> 北京大学医学部

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成23年度違法ドラッグ製品の全国買い上げ調査について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成24年度新規流通違法ドラッグ成分の同定.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

花尻(木倉)瑠理: 指定薬物制度と違法ドラッグ流通実態の変化について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

高橋和長<sup>\*</sup>, 長谷川貴志<sup>\*</sup>, 西條雅明<sup>\*</sup>, 吹譯友秀<sup>\*</sup>, 元木裕二<sup>\*</sup>, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 千葉県における違法ドラッグ検査結果について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

<sup>\*</sup> 千葉県衛生研究所

最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成23年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について - 強壯用健康食品 -.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

金田利夫<sup>\*</sup>, 中田麻美<sup>\*</sup>, 関亜理<sup>\*</sup>, 角張義堯<sup>\*</sup>, 平澤祐介<sup>\*</sup>, 川崎洋子, 合田幸広, 森田博史<sup>\*</sup>: アカネ科*Rubia tinctorum*から単離したmolluginのNO産生抑制作用.

第19回天然薬物の開発と応用シンポジウム (2012.11)

<sup>\*</sup> 星薬科大学

小川優子<sup>\*1</sup>, 内山奈穂子, 裏出良博<sup>\*2</sup>, 小西天二<sup>\*1</sup>: 天然薬物に含まれる睡眠改善物質の探索 - オキシピナタニンの睡眠改善効果 -.

第19回天然薬物の開発と応用シンポジウム (2012.11)

<sup>\*1</sup> 同志社女子大学薬学部

<sup>\*2</sup> (公財)大阪バイオサイエンス研究所

橋元誠<sup>\*</sup>, 小林大祐<sup>\*</sup>, 若菜大悟, 合田幸広, 藤井勲<sup>\*</sup>: 糸状菌*Talaromyces stipitatus*由来MTドメインを有するタイプI型PKSの機能解析.

第12回糸状菌分子生物学コンファレンス (2012.11)

<sup>\*</sup> 岩手医科大学薬学部

合田幸広: 国立衛研における瘦身や強壯を標榜する健康食品中の医薬品成分の分析と同定.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

在間一将, 若菜大悟, 糸田幸恵, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: *Inula helenium*の含有成分から見た安全性の評価に関する研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

天倉吉章<sup>\*1</sup>, 好村守生<sup>\*1</sup>, 山上沙織<sup>\*1</sup>, 吉田隆志<sup>\*2</sup>, 日向昌司, 日向須美子<sup>\*2</sup>, 花輪壽彦<sup>\*2</sup>, 合田幸広: 麻黄エキスに含まれる成分研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 松山大学薬学部

<sup>\*2</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

河野徳昭<sup>\*</sup>, 吉松嘉代<sup>\*</sup>, 川原信夫<sup>\*</sup>, 合田幸広: ケシ属植物の実用的遺伝子鑑別法の開発.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*</sup> (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

米本愛<sup>\*1</sup>, 玉川恵香<sup>\*1</sup>, 山路誠一<sup>\*1</sup>, 伏谷眞二<sup>\*1</sup>, 若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司<sup>\*2</sup>, 飯田修<sup>\*2</sup>: *Sida*属植物の組織形態学的研究(3).

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 日本薬科大学

<sup>\*2</sup> (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

玉川恵香<sup>\*1</sup>, 米本愛<sup>\*1</sup>, 山路誠一<sup>\*1</sup>, 伏谷眞二<sup>\*1</sup>, 若菜大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司<sup>\*2</sup>, 飯田修<sup>\*2</sup>: *Sida*属植物の組織形態学的研究(4).

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 日本薬科大学

\*<sup>2</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

坂上祐香\*, 湯浅宗光, 袴塚高志, 合田幸広: 新規漢方処方  
の品質規格に関する基礎的検討 (13) 六君子湯エキス  
による抗炎症性サイトカインの発現増強.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 東京理科大学薬学部

衆田幸恵, 勢ノ康代, 若菜大悟, 袴塚高志, 合田幸広:  
新規漢方処方の品質規格に関する基礎的検討 (14) 腸内  
細菌 *Lactobacillus reuteri* の増殖を促進させる漢方処方  
エキスの成分について.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

大崎愛弓\*<sup>1</sup>, 小宮山哲平\*<sup>1</sup>, 小沢正晃\*<sup>1</sup>, Sarmir K\*<sup>2</sup>,  
Ahmed F\*<sup>3</sup>, 衆田幸恵, 袴塚高志, 合田幸広, 影近弘  
之\*<sup>1</sup>, 石橋正己\*<sup>4</sup>: シャタバリの成分と同定に関する検  
討.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 東京医科歯科大学生体材料工学研究所

\*<sup>2</sup> クルナ大学薬学部

\*<sup>3</sup> ジャガナス大学薬学部

\*<sup>4</sup> 千葉大学大学院薬学研究院

渥美さやか, 高橋豊\*<sup>1</sup>, 淵野裕之\*<sup>2</sup>, 寺坂和祥\*<sup>3</sup>, 水上  
元\*<sup>3</sup>, 橋井則貴, 川崎ナナ, 袴塚高志, 川原信夫\*<sup>2</sup>, 合  
田幸広: イオンモビリティ分離技術を利用した生薬中  
の異性体成分の構造推定法に関する研究: 大黃中のアン  
トラキノン配糖体について.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> エムエス・ソリューションズ(株)

\*<sup>2</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

\*<sup>3</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 2012年度買  
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133年会 (2013.3)

花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 菅野さな枝\*, 永井智  
紀\*, 高田女里\*, 向井敏二\*, 合田幸広: いわゆる「脱  
法ハーブ」使用者生体試料からの薬物分析例.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 聖マリアンナ医科大学

北島満里子\*, 岩井真澄\*, 小暮紀行\*, 花尻瑠理, 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.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 千葉大学大学院薬学研究院

緒方潤, 花尻(木倉)瑠理, 吉松嘉代\*<sup>1</sup>, 川原信夫\*<sup>1</sup>,  
阿久津守\*<sup>2</sup>, 合田幸広: 大麻種子1粒からのISSR法に  
よる系統識別.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

\*<sup>2</sup> 厚生労働省関東信越厚生局麻薬取締部

Furuta B, Uchida E, Nishimura K\*, Ohtaka M\*, Taka-  
yasu S\*, Nakanishi M\*, Yamaguchi T: The application  
of gp91phox expressing Sendai virus vector in X-CGD  
gene therapy.  
第18回日本遺伝子治療学会学術集会 (2012.6)

\* (独)産業技術総合研究所

内田恵理子: 核酸医薬品開発の動向と課題.  
薬物動態学会第27回年会 (2012.11)

竹内光恵\*, 小木美恵子\*, 會澤康治\*, 西村駿\*, 内田  
恵理子, 得永嘉昭\*: Nd:YAGレーザーによる応力波を  
用いた遺伝子導入.  
第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

\* 金沢工業大学

内田恵理子: 国内外の遺伝子治療に関する指針及びICH  
遺伝子治療専門家会議について.  
第3回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2013.1)

佐藤陽治: 国際協調と日本のあるべき姿.  
第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

佐藤陽治: ヒト多能性幹細胞加工製品の製造における造  
腫瘍性評価.  
第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

黒田拓也, 安田智, 草川森士, 鈴木和博, 川真田伸\*, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞由来網膜色素上皮細胞中に残存する未分化細胞のin vitro高感度検出法の開発と評価. 第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

\* (公財)先端医療振興財団

Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Suzuki K, Kawamata S\*, Sato Y: Validation of in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human induced pluripotent stem cells.

International Society for Stem Cell Research 10 th Annual Meeting (2012.6)

\* (公財)先端医療振興財団

佐藤陽治: 再生医療/細胞・組織加工製品の安全性評価.

第39回日本毒性学会年会 (2012.7)

Hayakawa T\*<sup>1</sup>, Aoi T\*<sup>2</sup>, Umezawa A\*<sup>3</sup>, Ozawa K\*<sup>4</sup>, Sato Y, Sawa Y\*<sup>5</sup>, Matsuyama A\*<sup>6</sup>, Yamanaka S\*<sup>2</sup>, Yamato M\*<sup>7</sup>: Japanese guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human stem cells – after public consultation –. 3rd TERMIS World Congress 2012 (2012.9)

\*<sup>1</sup> 近畿大学薬学総合研究所

\*<sup>2</sup> 京都大学iPS細胞研究所

\*<sup>3</sup> (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

\*<sup>4</sup> 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

\*<sup>5</sup> 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

\*<sup>6</sup> (公財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

\*<sup>7</sup> 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Hayakawa T\*<sup>1</sup>, Aoi T\*<sup>2</sup>, Umezawa A\*<sup>3</sup>, Ozawa K\*<sup>4</sup>, Sato Y, Sawa Y\*<sup>5</sup>, Matsuyama A\*<sup>6</sup>, Yamanaka S\*<sup>2</sup>, Yamato M\*<sup>7</sup>: The final version of Japanese guidelines on ensuring quality and safety of products derived from processing of various human stem cells. World Stem Cell Summit 2012 (2012.12)

\*<sup>1</sup> 近畿大学薬学総合研究所

\*<sup>2</sup> 京都大学iPS細胞研究所

\*<sup>3</sup> (独)国立成育医療センター生殖医療研究部

\*<sup>4</sup> 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門

\*<sup>5</sup> 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

\*<sup>6</sup> (公財)先端医療振興財団再生医療研究開発部門

\*<sup>7</sup> 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

草川森士, 船田正彦\*<sup>1</sup>, 安田智, 黒田拓也, 山内淳司\*<sup>2</sup>, 佐藤陽治: レポーター蛋白を利用した多能性幹細胞の神経分化の評価.

第35回日本神経科学大会 (2012.9)

\*<sup>1</sup> (独)国立精神・神経医療研究センター

\*<sup>2</sup> (独)国立成育医療研究センター

草川森士, 町田一彦\*<sup>1</sup>, 安田智, 黒田拓也, 澤田留美, 伊藤守\*<sup>1</sup>, 堤秀樹\*<sup>1</sup>, 川真田真\*<sup>2</sup>, 佐藤陽治: 細胞・組織加工製品の製造工程管理法としてのNOGマウス造腫瘍性試験系のバリデーション.

第12回日本再生医療学会総会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> (公財)実験動物中央研究所

\*<sup>2</sup> (公財)先端医療振興財団

佐藤光利\*, 中島みどり, 倉持智美, 安田智, 佐藤陽治: ヒト脂肪由来間葉系幹細胞における虚血応答性制御因子の特性解析.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\* 東邦大学大学院薬学研究科

西田基宏\*, 佐藤陽治, 井上和秀\*, 黒瀬等\*: 一酸化窒素はニトロ2次生成物を形成することでプリン作動性P2Y2受容体刺激による心筋細胞老化を仲介する.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\* 九州大学大学院薬学研究院

北島直幸\*<sup>1</sup>, 沼賀拓郎\*<sup>2</sup>, 佐藤陽治, 森泰生\*<sup>2</sup>: NADPHオキシダーゼ由来NOS産生に対するTRPC3チャネルの関与.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院薬学研究院

\*<sup>2</sup> 京都大学大学院工学研究科

角田将朗\*<sup>1</sup>, 齋木翔太\*<sup>1</sup>, 佐藤陽治, 仲矢道雄\*<sup>1</sup>, 岩本隆宏\*<sup>2</sup>, 黒瀬等\*<sup>1</sup>, 西田基宏\*<sup>1</sup>: 末梢循環障害におけるTRPC6チャネルの役割.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 九州大学大学院薬学研究院

\*<sup>2</sup> 福岡大学大学院医学研究科

佐藤陽治：ヒトiPS細胞加工製品に残存する未分化細胞のin vitro検出法の開発。

日本薬学会第133年会 (2013.3)

鈴木孝昌：我々は既に被曝していた（放射線リスクに関するHPの紹介）。

平成24年度環境変異原学会公開シンポジウム (2012.5)

鈴木孝昌：Omics approach for the biomarker of genotoxicity by aristolochic acid.

韓国毒性学会，公衆衛生学会合同国際シンポジウム (2012.6)

鈴木孝昌，田邊思帆里，山口鉄生，鈴木和博：MYBPC2はヒト骨格筋芽細胞の筋分化マーカーとなる。

第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

鈴木孝昌，小原有弘<sup>\*1</sup>，松本真理子，広瀬明彦，林真<sup>\*2</sup>，本間正充：ジメチルアニリン異性体のマウスでの変異原性。

日本環境変異原学会 第41回大会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> (独)医薬基盤研究所

\*<sup>2</sup> (公財)食品農医薬品安全性評価センター

Miyajima-Tabata A, Sakai K, Kato R, Matsuoka A: Studies on cytotoxicity and genotoxicity in CHL cells cultured on MPC polymers.

EUROTOX 2012 (2012.6)

Nakaoka R, Matsuoka A: Effects of surface functional groups on interacted-cell behavior: Effect on gap-junctional intercellular communication of cells.

9<sup>th</sup> World Biomaterial Congress (2012.6)

植松美幸，齋島由二，中岡竜介，松岡厚子，瀬川勝智，中野達也：医用高分子材料表面の水和状態に関する分子動力的解析（第1報）。

高分子学会医用高分子シンポジウム (2012.6)

齋島由二，福井千恵，澤田留美，松岡厚子：間葉系幹細胞の骨分化に及ぼすエンドトキシンの影響について(1)

－蛋白質の網羅的発現解析による検討－。

第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

加藤玲子，佐藤正人<sup>\*</sup>，小久保舞美<sup>\*</sup>，持田譲治<sup>\*</sup>，松岡厚子：in vitroにおける同種軟骨細胞（シート）の免疫応答におよぼす影響。

第11回日本再生医療学会 (2012.6)

\* 東海大学医学部

澤田留美，齋島由二，福井千恵，河野健，松岡厚子：間葉系幹細胞の骨分化に及ぼすエンドトキシンの影響について(2)－遺伝子発現の網羅的解析による検討－。

第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

佐々木寛人<sup>\*1</sup>，澤田留美，清田泰次郎<sup>\*2</sup>，本多裕之<sup>\*1</sup>，加藤竜司<sup>\*1</sup>：骨髄由来間葉系幹細胞の画像情報解析による劣化度評価。

第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 名古屋大学

\*<sup>2</sup> (株)ニコン

佐々木寛人<sup>\*1</sup>，高橋厚妃<sup>\*1</sup>，坪井泰樹<sup>\*1</sup>，澤田留美，清田泰次郎<sup>\*2</sup>，本多裕之<sup>\*1</sup>，加藤竜司<sup>\*1</sup>：間葉系幹細胞画像の情報解析による細胞状態分類法の有効性。

第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 名古屋大学

\*<sup>2</sup> (株)ニコン

中岡竜介，河野健，澤田留美，平野義明<sup>\*</sup>，松岡厚子：細胞接着性ペプチド修飾アルギン酸ゲル中で3次元培養したヒト細胞の分化挙動に関する研究。

第11回日本再生医療学会総会 (2012.6)

\* 関西大学化学生命工学部化学・物質工学科

Sasaki H<sup>\*1</sup>，Matsuoka F<sup>\*1</sup>，Takeuchi I<sup>\*2</sup>，Sawada R，Honda H<sup>\*1</sup>，Kato R<sup>\*1</sup>：Morphology-based cell quality assessment of differentiation potential of mesenchymal stem cells.

10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2012.6)

\*<sup>1</sup> Nagoya University

\*<sup>2</sup> Nagoya Institute of Technology



中岡竜介：最新技術の標準化に関する課題と今後の展望について。

平成24年度第1回ISO上層委員会報告会（2012.7）

植松美幸：大動脈瘤治療を対象にしたナビゲーションシステムの開発。

第21回日本心血管インターベンション治療学会（2012.7）

迫田秀行，松岡厚子：打ち抜き試験による高度架橋超高分子量ポリエチレンの機械特性評価。

日本機械学会M&M2012材料力学カンファレンス（2012.9）

Sasaki H<sup>\*1</sup>, Matsuoka F<sup>\*1</sup>, Takahashi A<sup>\*1</sup>, Takeuchi I<sup>\*2</sup>, Sawada R, Kiyota Y<sup>\*3</sup> Honda H<sup>\*1</sup>, Kato R<sup>\*1</sup>: Morphology-based prediction of differentiation potential of mesenchymal stem cells.

3rd TERMIS World Congress2012（2012.9）

<sup>\*1</sup> Nagoya University

<sup>\*2</sup> Nagoya Institute of Technology

<sup>\*3</sup> Nikon Co., Ltd.

植松美幸：医師の判断を支援する手術ナビゲーションシステム－使いやすさと信頼性の狭間で－。

第40回日本放射線技術学会秋季学術大会（2012.10）

迫田秀行，菅野伸彦<sup>\*</sup>，松岡厚子：人工股関節における内部クラックとデラミネーション破壊。

第39回日本臨床バイオメカニクス学会（2012.11）

<sup>\*</sup> 大阪大学大学院医学系研究科

植松美幸，市橋琢弥<sup>\*1</sup>，安里権也<sup>\*2</sup>，梅津光生<sup>\*1,2</sup>，中岡竜介，松岡厚子，飯村浩<sup>\*3</sup>，青見茂之<sup>\*4</sup>，山崎健二<sup>\*4</sup>，鈴木孝司<sup>\*5</sup>，村垣善浩<sup>\*5</sup>，伊関洋<sup>\*5</sup>：TAAA Navigatorの開発と臨床的評価の実際。

第21回日本コンピュータ外科学会大会（2012.11）

<sup>\*1</sup> 早稲田大学大学院創造理工学研究科総合機械工学専攻

<sup>\*2</sup> 早稲田大学創造理工学部総合機械工学科

<sup>\*3</sup> 東京女子医科大学病院中央放射線部

<sup>\*4</sup> 東京女子医科大学心臓血管外科

<sup>\*5</sup> 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

市橋琢弥<sup>\*1</sup>，植松美幸，安里権也<sup>\*2</sup>，梅津光生<sup>\*1,2</sup>，中岡竜介，松岡厚子，東隆<sup>\*3</sup>，山崎健二<sup>\*3</sup>，鈴木孝司<sup>\*4</sup>，村垣善浩<sup>\*4</sup>，伊関洋<sup>\*4</sup>：弓部大動脈瘤用ステントグラフト留置過程のデータに基づく可視化に向けた初期の検討。

第21回日本コンピュータ外科学会大会（2012.11）

<sup>\*1</sup> 早稲田大学大学院創造理工学研究科総合機械工学専攻

<sup>\*2</sup> 早稲田大学創造理工学部総合機械工学科

<sup>\*3</sup> 東京女子医科大学心臓血管外科

<sup>\*4</sup> 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

安里権也<sup>\*1</sup>，植松美幸，市橋琢弥<sup>\*2</sup>，梅津光生<sup>\*1,2</sup>，中岡竜介，松岡厚子，飯村浩<sup>\*3</sup>，青見茂之<sup>\*4</sup>，山崎健二<sup>\*4</sup>，鈴木孝司<sup>\*5</sup>，村垣善浩<sup>\*5</sup>，伊関洋<sup>\*5</sup>：解剖学的特徴点計測における誤差評価についての実験的検討。

第21回日本コンピュータ外科学会大会（2012.11）

<sup>\*1</sup> 早稲田大学大学院創造理工学研究科総合機械工学専攻

<sup>\*2</sup> 早稲田大学創造理工学部総合機械工学科

<sup>\*3</sup> 東京女子医科大学病院中央放射線部

<sup>\*4</sup> 東京女子医科大学心臓血管外科

<sup>\*5</sup> 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

加藤玲子，佐藤正人<sup>\*</sup>，小久保舞美<sup>\*</sup>，河毛知子<sup>\*</sup>，宮島敦子，持田譲治<sup>\*</sup>，松岡厚子：積層化軟骨細胞シートの同種T細胞におよぼす影響。

第50回日本人工臓器学会大会（2012.11）

<sup>\*</sup> 東海大学医学部外科学系整形外科学

植松美幸，齋島由二，中岡竜介，松岡厚子，瀬川勝智，中野達也：医用高分子材料の生体適合性評価指標開発に向けた分子動力的シミュレーション。

第50回日本人工臓器学会（2012.11）

齋島由二，福井千恵，柚場俊康<sup>\*</sup>，松岡厚子：溶血性試験用陽性対照材料の開発と性能評価。

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012（2012.11）

<sup>\*</sup> 川澄化学工業(株)

齋島由二，河上強志，福井千恵，田上昭人<sup>\*1</sup>，柚場俊

康<sup>\*2</sup>, 伊佐間和郎, 松岡厚子: DEHP代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発 - 可塑剤溶出量と溶血性の関係について -

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

\*1 (独)国立成育医療研究センター

\*2 川澄化学工業(株)

宮島敦子, 加藤玲子, 酒井恵子, 松岡厚子: 高分子医用材料上で培養した細胞の細胞毒性および遺伝毒性.

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

迫田秀行, 靛島由二, 松岡厚子: スクアレンによる超高分子量ポリエチレンの劣化機構に関する検討.

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

迫田秀行, 松岡厚子: 超高分子量ポリエチレンの摩耗特性へのスクアレンの影響.

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

澤田留美, 河野健, 松岡厚子: 細胞・組織加工医療機器に用いられる間葉系幹細胞の品質評価 - がん化の指標探索のための遺伝子発現解析 -

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

河野健, 澤田留美, 伊佐間和郎, 靛島由二, 松岡厚子: チタン表面の化学処理による間葉系幹細胞の骨分化誘導.

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

中岡竜介, 比留間瞳, 松岡厚子: ベタイン構造を模倣・単純化したモデル表面の調製に関する研究.

日本バイオマテリアル学会大会シンポジウム (2012.11)

植松美幸, 靛島由二, 中岡竜介, 松岡厚子, 瀬川勝智, 中野達也: 医用高分子材料の表面近傍における水和状態のシミュレーション的評価.

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012 (2012.11)

植松美幸, 市橋琢弥<sup>\*1</sup>, 安里権也<sup>\*2</sup>, 梅津光生<sup>\*1,2</sup>, 中岡竜介, 松岡厚子, 飯村浩<sup>\*3</sup>, 青見茂之<sup>\*4</sup>, 山崎健二<sup>\*4</sup>, 鈴木孝司<sup>\*5</sup>, 村垣善浩<sup>\*5</sup>, 伊関洋<sup>\*5</sup>: 開胸を伴う手術でのナビゲーションを用いた体表から体内の標的血管へのアプローチ決定.

第25回日本内視鏡外科学会総会 (2012.12)

\*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 早稲田大学創造理工学部総合機械工学科

\*3 東京女子医科大学病院中央放射線部

\*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: 高度架橋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25回バイオエンジニアリング講演会 (2013.1)

Sakoda H, Matsuoka A: Effect of squalene absorption and ageing on the mechanical and wear properties of ultra-high molecular weight polyethylene.

59th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (2013.1)

迫田秀行, 植月啓太<sup>\*</sup>, 松岡厚子: 超高分子量ポリエチレンのデラミネーション破壊特性へのビタミンEの影響.

第43回日本人工関節学会 (2013.2)

\* ナカシマメディカル(株)

靛島由二, 澤田留美, 福井千恵, 松岡厚子: 間葉系幹細胞の増殖に及ぼすエンドトキシンの影響について - 蛋白質発現の網羅的解析による検討 -

第12回日本再生医療学会総会 (2013.3)

澤田留美, 靛島由二, 福井千恵, 河野健, 松岡厚子: 間葉系幹細胞の増殖に及ぼすエンドトキシンの影響について - 遺伝子発現の網羅的解析による検討 -

第12回日本再生医療学会総会 (2013.3)

河野健, 澤田留美, 松岡厚子: 細胞・組織加工医療機器に用いられる間葉系幹細胞の品質評価.

第12回日本再生医療学会総会 (2013.3)

靛島由二, 河上強志, 福井千恵, 田上昭人<sup>\*1</sup>, 柚場俊康<sup>\*2</sup>, 伊佐間和郎, 松岡厚子: DEHP代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発 - 可塑剤溶出量と溶血性の関係について -

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*1 (独)国立成育医療研究センター

\*2 川澄化学工業(株)

Miyajima-Tabata A, Sakai K, Kato R, Kawakami T, Matsuoka A, Isama K: Cytotoxicity and genotoxicity studies in A549 cells cultured with metal oxide nanoparticles.

The 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

小林憲弘, 久保田領志, 杉本直樹, 五十嵐良明: 水道水質試験法に関するアンケート調査.

第63回全国水道研究発表会 (2012.5)

池田香\*, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典\*: 紫根による侵害受容体TRPA1の活性化に関する研究.

第37回日本化粧品学会 (2012.6)

\* 北里大学薬学部

Isama K, Kawakami T, Matsuoka A: Apatite formation on Ca-incorporated Ti-Zr based alloys in simulated body fluid.

The 9th World Biomaterials Congress (2012.6)

Isama K, Kawakami T, Sakai K, Miyajima A, Matsuoka A: Effect of nanoparticles on the cytotoxicity of coexisting metal salts.

48th Congress of European Societies of Toxicology (2012.6)

五十嵐良明, 内野正, 西村哲治\*: ICP-MSによるカーボンナノマテリアルの金属の分析.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* 帝京平成大学薬学部

香川(田中)聡子, 大河原晋\*, 神野透人: フタル酸エステル類及びその加水分解生成物によるTRPV1及びTRPA1の活性化.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* 九州保健福祉大学薬学部

内野正, 竹澤俊明\*<sup>1</sup>, 山下邦彦\*<sup>2</sup>, 小島肇, 清水久美子, 宮永裕子, 五十嵐良明, 西村哲治\*<sup>3</sup>: ビトリゲルチャンパーを培養担体とする皮膚感作性試験代替モデルを構成する細胞のサイトカイン産生能について.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*<sup>1</sup> (独)農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup> (株)ダイセル

\*<sup>3</sup> 帝京平成大学薬学部

小林憲弘, 河部真弓\*, 古川文夫\*, 久保田領志, 杉本直樹, 広瀬明彦: 妊娠ラットを用いた尾静脈内投与による多層カーボンナノチューブの生殖・発生毒性の評価と体内動態.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* (株)DIMS医科学研究所

伊佐間和郎, 河上強志, 酒井恵子, 宮島敦子, 松岡厚子: 金属塩の細胞毒性に及ぼすナノマテリアルの影響.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

Jinno H, Tanaka-Kagawa T: Prediction of physicochemical parameters of household chemicals by computational chemistry using CONFLEX and COSMOtherm.

Healthy Buildings 2012 (2012.7)

Tanaka-Kagawa T, Okamoto Y, Jinno H: Screening of volatile and semi-volatile organic compounds (VOCs/SVOCs) emitted from household products.

Healthy Buildings 2012 (2012.7)

Jinno H, Ohkawara H\*, Tanaka-Kagawa T: Activation of nociceptive transient receptor potential channels by phthalates.

6th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX-VI) (2012.7)

\* Kyusyu University of Health and Welfare

Kobayashi N, Kawabe M\*, Furukawa F\*, Kubota R, Sugimoto N, Hirose A: Evaluation of reproductive and developmental toxicity of multi-wall carbon nanotubes in pregnant mice after tail vein administration.

6th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX-VI) (2012.7)

\* DIMS Institute of Medical Science, Inc.

小林憲弘, 塚本多矩\*, 田原麻衣子, 久保田領志, 杉本直樹, 五十嵐良明: 水道における水質管理目標設定項目の候補農薬のLC/MS/MS一斉分析法の開発.

第21回環境化学討論会 (2012.7)

\* (株)鳥津製作所

河上強志, 伊佐間和郎, 神野透人, 西村哲治\*: モデルPVCシートを用いた皮膚表面への可塑剤移行量の検討.  
第21回環境化学討論会 (2012.7)

\* 帝京平成大学薬学部

八木千恵\*, 池田香\*, 中西鈴華\*, 小島麻実\*, 中森俊輔\*, 白畑辰弥\*, 小林義典\*, 香川(田中)聡子, 神野透人: Evodiamineヨウ素化体のヒトTRPV1活性化に関する研究.  
日本生薬学会第59回年会 (2012.9)

\* 北里大学薬学部

Uchino T, Shimizu K, Yamashita K<sup>\*1</sup>, Kojima H, Takezawa T<sup>\*2</sup>, Ikarashi Y: Cytokine production from the cells in the three-dimensional human skin model constructed on a collagen vitrigel membrane.  
The 8th Congress of Toxicology in Developing Countries (2012.9)

<sup>\*1</sup> Daicel Corporation

<sup>\*2</sup> National Institute of Agrobiological Sciences

小林憲弘, 杉本直樹, 久保田領志, 野本雅彦\*, 五十嵐良明: 利根川水系の浄水場におけるホルムアルデヒド水質汚染の原因物質の探索.  
環境科学会2012年会 (2012.9)

\* 北千葉広域水道企業団

小林憲弘: 水道水中の農薬類の試験法開発とその妥当性評価.  
環境科学会2012年会 (2012.9)

伊佐間和郎, 河上強志, 松岡厚子: カルシウム導入したジルコニウムのイオン吸着挙動とアパタイト形成能.  
日本金属学会2012年秋期講演大会 (2012.9)

五十嵐良明, 内野正, 西村哲治\*: 家庭用品から放散するアクリル酸エステル類及びメタクリル酸エステル類の感作性評価.  
フォーラム2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2012.10)

\* 帝京平成大学薬学部

香川(田中)聡子, 岡元陽子, 五十嵐良明, 神野透人: 室内空气中総揮発性有機化合物の構成成分に関する研究.  
フォーラム2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2012.10)

Isama K, Kawakami T, Sakai K, Miyajima A, Matsuoka A: Effect of SiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanoparticles on the cytotoxicity of metal salts.  
European Society of Toxicology in Vitro 2012 International Conference (2012.10)

五十嵐良明, 内野正, 小濱とも子, 清水久美子: 化粧品中の鉛の分析法に関する検討.  
第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

香川(田中)聡子, 岡元陽子, 神野透人, 五十嵐良明: 家庭用品から放散される揮発性有機化合物に関する研究 - 放散試験としてのサンプリングバッグ法の適応可能性について -.  
第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

秋山卓美, 関口若菜, 伊藤裕才, 山崎壮\*, 杉本直樹, 穂山浩: カラメルⅢ中2-アセチル-4-テトラヒドロキシブチルイミダゾール (THI) のHPLC分析法の改良.  
第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

\* 実践女子大学

内野正, 五十嵐良明, 鈴木孝昌, 押澤正, 鈴木和博, 西村哲治\*: バングラデシュヒ素汚染地域住民の尿中c-GMP濃度, ヒ素及びヒ素代謝物濃度の変化について.  
第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

\* 帝京平成大学薬学部

小林憲弘, 久保田領志, 田原麻衣子, 杉本直樹, 五十嵐良明: 水道水中の農薬類の分析法開発とその妥当性評価.  
第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 杉本直樹, 五十嵐良明: LC/MS法を用いた水道水中フェノール類分析法の検討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

田原麻衣子, 杉本直樹, 小林憲弘, 久保田領志, 穂山浩, 五十嵐良明: GC/MSデータベースを用いた定量分析への新規キャリブレーションシステムの適用.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

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類から溶出する有害元素.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

\* 帝京平成大学薬学部

伊佐間和郎, 河上強志, 酒井恵子, 宮島敦子, 松岡厚子: 金属塩の細胞毒性に及ぼすナノ粒子の影響.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

河上強志, 伊佐間和郎, 西村哲治\*: 繊維製品および革製品中に含まれるアゾ染料由来の芳香族第一アミン類の実態調査.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

\* 帝京平成大学薬学部

味村真弓\*, 中島晴信\*, 吉田仁\*, 吉田俊明\*, 河上強志, 伊佐間和郎: 繊維製品に含まれるトリス (2,3-ジブプロモプロピル) フォスフェイト (TDBPP) の分析法の検討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

\* 大阪府立公衆衛生研究所

小林憲弘, 杉本直樹, 久保田領志, 野本雅彦\*, 五十嵐良明: ホルムアルデヒド水質汚染の原因物質の特定に至る経緯と水道水中の未規制物質の管理における今後の課題.

日本リスク研究学会第25回年次大会 (2012.11)

\* 北千葉広域水道企業団

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及びジルコニウムの疑似体液浸漬によるアパタイト形成.

日本バイオマテリアルシンポジウム2012 (2012.11)

香川 (田中) 聡子, 大河原晋\*, 岡元陽子, 五十嵐良明,

神野透人: フタル酸エステル類の気道刺激性に関する研究.

平成24年度室内環境学会学術大会 (2012.12)

\* 九州保健福祉大学薬学部

岡元陽子, 香川 (田中) 聡子, 五十嵐良明, 神野透人: 室内空气中VOC構成成分のクラスター分析.

平成24年度室内環境学会学術大会 (2012.12)

内野正, 清水久美子, 竹澤俊明\*<sup>1</sup>, 山下邦彦\*<sup>2</sup>, 小島肇, 五十嵐良明, 秋山卓美: コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを利用した皮膚感作性試験法の開発現状.

日本動物実験代替法学会第25回大会 (2012.12)

\*<sup>1</sup> (独) 農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup> (株) ダイセル

五十嵐良明, 久世哲也\*<sup>1</sup>, 佐藤信夫\*<sup>2</sup>, 安田純子\*<sup>2</sup>, 林正人\*<sup>3</sup>, 武知めぐみ\*<sup>4</sup>, 高野勝弘\*<sup>5</sup>, 宮澤法政\*<sup>6</sup>, 小島尚\*<sup>7</sup>, 坂口洋\*<sup>8</sup>, 藤井まき子\*<sup>9</sup>: 生活用品試験法 化粧品試験法 鉛不純物.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> (株) カネボウ化粧品

\*<sup>2</sup> (株) コーセー

\*<sup>3</sup> (株) 資生堂

\*<sup>4</sup> ポーラ化成工業(株)

\*<sup>5</sup> 日本化粧品工業連合会

\*<sup>6</sup> 埼玉県立衛生研究所

\*<sup>7</sup> 帝京科学大学医療科学部

\*<sup>8</sup> 北里大学医療衛生学部

\*<sup>9</sup> 昭和薬科大学

神野透人, 岡元陽子, 五十嵐良明, 香川 (田中) 聡子: ハウスダスト中準揮発性有機化合物の網羅的解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

香川 (田中) 聡子, 大河原晋\*, 岡元陽子, 五十嵐良明, 神野透人: イソチアゾリン系抗菌剤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133年会 (2013.3)

\* 九州保健福祉大学薬学部

三瀧由望\*<sup>1</sup>, 伊豆野祥太郎\*<sup>2</sup>, 神野透人, 香川 (田中) 聡子, 埴岡伸光\*<sup>2</sup>, 成松鎮雄\*<sup>2</sup>: HepG2細胞におけるフ

タル酸ビス (2-エチルヘキシル) 及びその加水分解代謝物のシトクロムP450mRNA発現に及ぼす影響.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*1 岡山大学薬学部

\*2 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

鹿瀬里保\*1, 三宅祐加\*2, 神野透人, 香川(田中)聡子, 埴岡伸光\*2, 成松鎮雄\*2: イヌUDP-グルクロン酸転移酵素1A1のcDNAクローニング及びタンパク質発現.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*1 岡山大学薬学部

\*2 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

武内伸治\*1, 小島弘幸\*1, 小林智\*1, 神和夫\*1, 斎藤育江\*2, 神野透人: 北海道の住宅や公共建築物における可塑剤及び難燃剤の室内空気中濃度.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*1 北海道立衛生研究所

\*2 東京都健康安全研究センター

秋山卓美, 植野麻美, 内野正, 田原麻衣子, 杉本直樹, 五十嵐良明: 化粧品中フェノキシエタノール及びパラベン類のqNMR等を用いた短時間簡便分析法.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

内野正, 竹澤俊明\*1, 山下邦彦\*2, 小島肇, 清水久美子, 秋山卓美, 五十嵐良明: 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 (その2) - THP-1細胞のみを用いた方法について -.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*1 (独) 農業生物資源研究所

\*2 (株) ダイセル

伊佐間和郎: ナノマテリアルのin vitro安全性評価のための基礎研究 - 金属酸化物ナノ粒子に対する細胞応答 -.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: PVA製タオル類に使用されているイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

Kobayashi N, Kawabe M\*1, Nakashima H\*1, Numano T\*1,2, Kubota R, Sugimoto N, Hirose A: Evaluation of reproductive and developmental toxicity of multi-wall carbon nanotubes in pregnant mice after intratracheal instillation.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

\*1 DIMS Institute of Medical Science Inc.

\*2 Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

高山京子\*, 渡邊文子\*, 水越一史\*, 中村宗知\*, 根本了: HPLC-FLによる畜水産食品中のノシヘプタイド分析法の検討.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

\* (一財) 日本食品分析センター

堤智昭, 鍋師裕美, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: NaI(Tl)シンチレーションスペクトロメーターによる食品中の放射性セシウムスクリーニング.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

松田りえ子, 五十嵐敦子, 蜂須賀暁子, 堤智昭: マーケットバスケット方式による食品からの放射性セシウム摂取量推定.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

菊地博之, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: 牛肉部位間の放射性セシウム濃度の差について.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: 食品中放射性セシウム量の調理変化に関する検討.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

高附巧, 堤智昭, 松田りえ子, 岡野和史\*1, 亀谷宏美\*2, 等々力節子\*2, 菊地正博\*3, 後藤浩文\*4, 関口正之\*5, 原英之\*6, 廣庭隆行\*7: 電子スピン共鳴法による放射線照射した乾燥果実及び貝の検知.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

\*1 JEOL RESONANCE Inc.

\*2 (独) 農研機構食品総合研究所

\*3 (独) 日本原子力研究開発機構

\*4 (財) 日本食品分析センター

\*<sup>5</sup> (地独) 東京都立産業技術研究センター

\*<sup>6</sup> プルカー・バイオスピ(株)

\*<sup>7</sup> (株)コーガアイソトープ

亀谷宏美\*, 高附巧, 堤智昭, 松田りえ子, 等々力節子\*: 電子スピン共鳴法によるエビおよびカニの照射誘導ラジカルの検討.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

\* (独)農研機構食品総合研究所

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: 超臨界流体抽出及びLC-MS/MSを用いた野菜・果実中の残留農薬一斉分析法の検討.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 石川智子, 松田りえ子: ICP-MS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103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

吉岡靖雄\*<sup>1</sup>, 宇治美由紀\*<sup>1</sup>, 吉田徳幸\*<sup>1</sup>, 角田慎一\*<sup>2,3</sup>, 鍋師裕美, 吉川友章\*<sup>1</sup>, 堤康央\*<sup>1-3</sup>: 食品中サブナノマテリアルの安全性評価: 経口投与したサブナノ白金の体内動態及び生体影響に関する基礎検討.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

\*<sup>1</sup> 大阪大学大学院

\*<sup>2</sup> (独)医薬基盤研究所

\*<sup>3</sup> 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター

渡邊敬浩, 石川智子, 松田りえ子: トランス脂肪酸分析法の性能評価手法と性能評価基準設定に関する検討.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

Saito S, Nemoto S, Matsuda R: Multi-residue method for the determination of pesticides in tea by LC-MS/MS.

9<sup>th</sup> European Pesticide Residue Workshop (2012.6)

Tsutsumi T, Takatsuki S, Matsuda R: Dioxin concentrations in dietary supplements containing animal oil on the Japanese market.

32<sup>nd</sup> International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2012.8)

Nakagawa R\*, Ashizuka Y\*, Hori T\*, Kajiwara J\*,

Takahashi K\*, Tsutsumi T, Matsuda R: Dietary exposure to hexabromocyclododecanes in Japan.

32<sup>nd</sup> International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2012.8)

\* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

Ashizuka Y\*<sup>1</sup>, Takahashi K\*<sup>2</sup>, Yasutake D\*<sup>1</sup>, Nakagawa R\*<sup>2</sup>, Shintani Y\*<sup>2</sup>, Hori T\*<sup>2</sup>, Kajiwara J\*<sup>2</sup>, Tsutsumi T, Matsuda R: Determination of brominated flame retardants in food from Japanese markets.

32<sup>nd</sup> International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2012.8)

\*<sup>1</sup> Fukuoka Prefectural Government

\*<sup>2</sup> Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

赤木浩一\*, 渡邊敬浩, 菊地博之, 松田りえ子: 魚介類中の有機水銀のフェニル誘導体化・GC-MS法による分析.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 福岡市保健環境研究所

堤智昭, 足立利華, 松田りえ子: ピリジンカルボン酸・ピラゾロン法による生あん中のシアン化合物の分析.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: 調味液への浸漬による牛肉中放射性セシウムの低減に関する検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSを用いた野菜・果実中酸性農薬の一斉分析法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 松田りえ子: ミネラルウォーター中の金属, 陰イオン性化合物, 揮発性有機化合物分析法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

渡邊敬浩, 片岡洋平, 松田りえ子: ミネラルウォーター成分規格分析法に求められる性能.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

石井里枝\*, 高橋邦彦\*, 戸谷和男\*, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる畜水産食品中のクロメプロップおよびクロメプロップ酸分析法の開発.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 埼玉県衛生研究所

高橋邦彦\*, 石井里枝\*, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSによる農産物及び畜水産物中のジノセブおよびジノテルブの分析.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 埼玉県衛生研究所

上野英二\*, 井上知美\*, 大野春香\*, 渡辺美奈恵\*, 猪飼誉友\*, 森下智雄\*, 根本了, 松田りえ子: サロゲート物質を用いたGC-MS/MS法による食品中残留農薬の多成分分析.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 愛知県衛生研究所

石塚訓子\*, 西亜由美\*, 北原由美\*, 中村宗知\*, 根本了: LC-MS/MSによる畜水産物中のカフェンストロール分析法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* (一財)日本食品分析センター

宮脇栄子\*, 福沢栄太\*, 飯塚誠一郎\*, 中村宗知\*, 根本了: LC-MS/MSによる食品中の2,4,5-T, 2,4-D, 2,4-DB及びクロプロップの分析法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* (一財)日本食品分析センター

吉岡靖雄\*<sup>1</sup>, 森宣瑛\*<sup>1</sup>, 吉田徳幸\*<sup>1</sup>, 角田慎一\*<sup>2,3</sup>, 鍋師裕美, 吉川友章\*<sup>1</sup>, 堤康央\*<sup>1</sup>: 食品中のサブナノマテリアルの安全性評価: 経口投与したサブナノ銀の生体影響に関する基礎検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\*<sup>1</sup> 大阪大学大学院薬学研究科

\*<sup>2</sup> (独)医薬基盤研究所

\*<sup>3</sup> 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター

天倉吉章\*<sup>1</sup>, 堤智昭, 中村昌文\*<sup>2</sup>, 半田洋士\*<sup>2</sup>, 好村守

生\*<sup>1</sup>, 松田りえ子, 吉田隆志\*<sup>1</sup>: 生薬抽出物のAhR活性化作用について.

第29回和漢医薬学会学術大会 (2012.9)

\*<sup>1</sup> 松山大学

\*<sup>2</sup> (株)日吉

戸田陽香\*<sup>1</sup>, 好村守生\*<sup>1</sup>, 堤智昭, 中村昌文\*<sup>2</sup>, 半田洋士\*<sup>2</sup>, 松田りえ子, 吉田隆志\*<sup>1</sup>, 天倉吉章\*<sup>1</sup>: ローズマリーエキスに含まれる天然AhR活性化成分.

第51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 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 松山大学

\*<sup>2</sup> (株)日吉

Amakura Y\*<sup>1</sup>, Tsutsumi T, Nakamura M\*<sup>2</sup>, Handa H\*<sup>2</sup>, Yoshimura M\*<sup>1</sup>, Matsuda R, Yoshida T\*<sup>1</sup>: Characterization of natural AhR ligands in vegetable foods and crude drugs.

Bioactive Okayama 2012 -Food & Health- (2012.9)

\*<sup>1</sup> 松山大学

\*<sup>2</sup> (株)日吉

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: 超臨界流体抽出及びLC-MS/MSを用いた穀類及び茶中の残留農薬一斉分析法の検討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

坂井隆敏, 坂井英里, 齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: 魚介類中の天然ヒドロコルチゾン含有量実態調査.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

堀就英\*<sup>1</sup>, 安武大輔\*<sup>2</sup>, 梶原淳陸\*<sup>1</sup>, 堤智昭, 天倉吉章\*<sup>3</sup>: 食品中の水酸化PCBs分析法の検討 (第2報).

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 福岡県保健環境研究所

\*<sup>2</sup> 福岡県環境部環境保全課

\*<sup>3</sup> 松山大学

堤智昭, 高附巧, 足立利華, 松田りえ子: 畜肉類を使用した弁当からの塩素化ダイオキシン類摂取量.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

堤智昭, 足立利華, 松田りえ子: 食品中の多環芳香族炭



化水素の分析法の検討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

中川礼子<sup>\*1</sup>, 芦塚由紀<sup>\*2</sup>, 新谷依子<sup>\*1</sup>, 梶原淳睦<sup>\*1</sup>, 高橋浩司<sup>\*1</sup>, 堤智昭, 松田りえ子: 難燃剤ヘキサブプロモサイクロドデカンによる食品汚染.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 福岡県保健環境研究所

<sup>\*2</sup> 福岡県保健医療介護部

片岡洋平, 渡邊敬浩, 石川智子, 松田りえ子: ICP-OES・ICP-MS・フレイムレス原子吸光光度計を用いた清涼飲料水中のカドミウム・鉛・ヒ素の分析法開発.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: NaI(Tl)シンチレーションスペクトロメーターを用いた市販流通食品の放射性セシウム検査.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

渡邊敬浩, 片岡洋平, 松田りえ子: 分析用サンプルの均質化が分析結果の変動に及ぼす影響.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

渡邊敬浩, 松田りえ子: 非対称分布からのサンプリングと検査結果との関係のシミュレーションによる解析.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

片岡洋平: 清涼飲料水中のカドミウム・鉛・ヒ素の分析について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

松田りえ子, 堤智昭, 蜂須賀暁子: 食品中の放射性セシウム試験法について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

Tsakakoshi Y<sup>\*1</sup>, Watanabe T, Matsuda R, Iidzuka T<sup>\*2</sup>, Kitagawa Y<sup>\*3</sup>, Kojima T<sup>\*3</sup>, Nishimura T<sup>\*4</sup>, Hishiyama T<sup>\*4</sup>, Goto H<sup>\*4</sup>, Isagawa S<sup>\*4</sup>, Yokota S<sup>\*5</sup>, Omori T<sup>\*5</sup>, Abe H<sup>\*6</sup>, Kai T<sup>\*7</sup>, Tokuda S<sup>\*1</sup>, Satomi M<sup>\*8</sup>, Ono H<sup>\*1</sup>, Yoshida M<sup>\*1</sup>, Ishida N<sup>\*9</sup>, Yasui A<sup>\*1</sup>: Review of some Japanese studies regarding uncertainty arising from sampling from farm to folk.

4th MoniQA International Conference (2013.2)

<sup>\*1</sup> National Agriculture and Food Research Organiza-

tion

<sup>\*2</sup> Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment

<sup>\*3</sup> Joetsu Environmental Research Laboratories

<sup>\*4</sup> Japan Food Research Laboratories

<sup>\*5</sup> Ehime Prefecture

<sup>\*6</sup> Iwate Prefecture

<sup>\*7</sup> Miyazaki Prefecture

<sup>\*8</sup> National Institute of Fishery Sciences

<sup>\*9</sup> Ishikawa Prefectural University

穂山浩, 奥山貴則<sup>\*1</sup>, 松岡英樹, 吉田緑, 戸井田敏彦<sup>\*1</sup>, 遠藤仁<sup>\*2</sup>: アデニン誘発性腎不全ラットへのスギヒラタケ由来シアノ配糖体画分の単回経口投与による毒性評価について.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> 千葉大学大学院薬学研究院

<sup>\*2</sup> ジェイファーマ(株)

片山茂<sup>\*</sup>, 久木田卓弥<sup>\*</sup>, 穂山浩, 中村宗一郎<sup>\*</sup>: THP-1由来樹状細胞の確立とアレルギー評価への応用.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*</sup> 信州大学農学部

穂山浩: 第9版食品添加物公定書改定方針について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

安井千晶<sup>\*</sup>, 平田麻梨重<sup>\*</sup>, 奥山貴則<sup>\*</sup>, 東恭平<sup>\*</sup>, 穂山浩, 戸井田敏彦<sup>\*</sup>: スギヒラタケ摂取による急性脳症の原因究明.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*</sup> 千葉大学大学院薬学研究院

Shoji M<sup>\*</sup>, Akiyama H: Food Allergen Labeling Regulation and its implementation in Japan.

ILSI Workshop on "Food Allergy: From Thresholds to Action Levels" (2012.9)

<sup>\*</sup> Morinaga Institute of Biological Science Inc.

Kukita T<sup>\*</sup>, Katayama S<sup>\*</sup>, Akiyama H, Nakamura S<sup>\*</sup>: Establishment of an in vitro screening assay for allergenicity of proteins using dendritic cells differentiated from THP-1.

The International Society for Nutraceuticals and Functional Foods (2012.12)

\* Shinshu University

Kimura Y\*, Katayama S\*, Tazawa S\*, Akiyama H, Teshima R, Nakamura S\*: Effects of feeding the buckwheat major allergens glycosylated with glucomannan on buckwheat allergy allergenicities.

The International Society for Nutraceuticals and Functional Foods (2012.12)

\* Shinshu University

田中祐輔<sup>\*1</sup>, 中瀬裕子<sup>\*1</sup>, 杉本直也<sup>\*1</sup>, 戸田貴子<sup>\*1</sup>, 小島康弘<sup>\*1</sup>, 神山麻恵<sup>\*1</sup>, 吉原久直<sup>\*1</sup>, 倉持美知雄<sup>\*1</sup>, 田下浩之<sup>\*1</sup>, 新井秀宜<sup>\*1</sup>, 川上綾子<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 長瀬洋之<sup>\*1</sup>, 山口正雄<sup>\*1</sup>, 大田健<sup>\*1,3</sup>: 市販の飲料を原因としてアナフィラキシーショックを発症した1例.

第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 帝京大学医学部

<sup>\*2</sup> 出版健保診療所

<sup>\*3</sup> 国立病院機構東京病院

原田晋<sup>\*1</sup>, 山川有子<sup>\*2</sup>, 杉本直樹, 穂山浩: フランス製赤色マカロン摂取後に生じた, コチニール色素によるアナフィラキシーの2症例.

第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> はらだ皮膚科クリニック

<sup>\*2</sup> 山川皮ふ科

山口正雄<sup>\*1</sup>, 田中祐輔<sup>\*1</sup>, 中瀬裕子<sup>\*1</sup>, 杉本直也<sup>\*1</sup>, 戸田貴子<sup>\*1</sup>, 小島康弘<sup>\*1</sup>, 神山麻恵<sup>\*1</sup>, 吉原久直<sup>\*1</sup>, 倉持美知雄<sup>\*1</sup>, 田下浩之<sup>\*1</sup>, 新井秀宜<sup>\*1</sup>, 川上綾子<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 長瀬洋之<sup>\*1</sup>, 大田健<sup>\*1,3</sup>: 飲料によりアナフィラキシーを発症した症例における好塩基球の表面活性化マーカー CD203c発現およびヒスタミン遊離の解析.

第19回日本免疫毒性学会学術大会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 帝京大学医学部

<sup>\*2</sup> 出版健保診療所

<sup>\*3</sup> 国立病院機構東京病院

横田あずさ\*, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩, 輿石一郎\*: 塩素殺菌処理された食材中臭素酸イオン分析法の

開発.

第25回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2012.8)

\* 群馬大学大学院保健学科

久木田卓弥\*, 今井理恵\*, 片山茂\*, 穂山浩, 中村宗一郎\*: THP-1由来樹状細胞を用いたアレルギー性評価法の開発.

日本農芸化学会中部支部第165回例会 (2012.1)

\* 信州大学農学部

Mano J<sup>\*1</sup>, Yanaka Y<sup>\*1</sup>, Ikezu Y<sup>\*1</sup>, Onishi M<sup>\*2</sup>, Futo S<sup>\*2</sup>, Minegishi Y<sup>\*3</sup>, Ninomiya K<sup>\*4</sup>, Yotsuyanagi Y<sup>\*4</sup>, Spiegelhalter F<sup>\*5</sup>, Akiyama H, Teshima R, Hino A<sup>\*1</sup>, Naito S<sup>\*1</sup>, Koiwa T<sup>\*1</sup>, Takabatake R<sup>\*1</sup>, Furui S<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Group testing: An efficient approach for GMO quantitation on a weight basis.

The Monsoon Asia Agro-Environmental Research Consortium (2012.9)

<sup>\*1</sup> National Food Research Institute

<sup>\*2</sup> FASMAC Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

<sup>\*4</sup> Shimadzu Co., Ltd.

<sup>\*5</sup> Genescan, Inc.

Takabatake R<sup>\*1</sup>, Onishi M<sup>\*2</sup>, Koiwa T<sup>\*3</sup>, Futo S<sup>\*2</sup>, Minegishi Y<sup>\*4</sup>, Akiyama H, Teshima R, Kurashima T<sup>\*1</sup>, Mano J<sup>\*1</sup>, Furui S<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Development and Interlaboratory Validation of Quantitative PCR Method for Screening Analysis of Genetically Modified Soybeans.

The Monsoon Asia Agro-Environmental Research Consortium (2012.9)

<sup>\*1</sup> National Food Research Institute

<sup>\*2</sup> FASMAC Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Food and Agricultural Materials Inspection Center, Japan

<sup>\*4</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

大月典子, 杉本直樹, 多田敦子, 伊藤裕才, 東村豊\*, 山田敬子\*, 竹内正樹\*, 中川誠\*, 伊藤澄夫\*, 穂山浩: コチニール色素中の夾雑アレルギータンパク質検出法の確立.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

古庄義明<sup>\*1</sup>, 本田宏子<sup>\*2</sup>, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩: 高選択性分子認識固相抽出及び吸光光度法を用いたタール色素中の鉛分析法の開発.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> ジーエルサイエンス(株)

<sup>\*2</sup> (株)共立理化学研究所

佐藤恭子, 建部千絵, 穂山浩: タール色素及びタール色素アルミニウムレーキ規格試験法の検討 (第2報).

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

北村陽二<sup>\*1,2</sup>, 佐藤恭子, 小川数馬<sup>\*3</sup>, 小阪孝史<sup>\*1</sup>, Mohammad Amwar-ul AZIM<sup>\*2</sup>, 鶴野いずみ<sup>\*3</sup>, 三輪大輔<sup>\*4</sup>, 西村成美<sup>\*4</sup>, 畠中香奈芽<sup>\*4</sup>, 斎藤寛<sup>\*5</sup>, 柴和弘<sup>\*1</sup>: 確認試験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133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 金沢大学学際科学実験センター

<sup>\*2</sup> 金沢大学大学院自然科学研究科

<sup>\*3</sup> 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

<sup>\*4</sup> 金沢大学医薬保健学域保健学類

<sup>\*5</sup> 岡山大学薬学部

久保田浩樹, 武口裕<sup>\*1</sup>, 滝川香織<sup>\*1</sup>, 畠山久史<sup>\*1</sup>, 関根百合子<sup>\*2</sup>, 佐藤陸実<sup>\*2</sup>, 西岡千鶴<sup>\*3</sup>, 氏家あけみ<sup>\*3</sup>, 酒井國嘉<sup>\*4</sup>, 川原るみ子<sup>\*4</sup>, 古謝あゆ子<sup>\*5</sup>, 佐久川さつき<sup>\*5</sup>, 鐘熙寧, 河崎裕美, 古庄紀子, 建部千絵, 大槻崇, 小宮沙登美, 佐藤恭子, 穂山浩: マーケットバスケット方式による甘味料の一日摂取量調査.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 札幌市衛生研究所

<sup>\*2</sup> 仙台市衛生研究所

<sup>\*3</sup> 香川県環境保健研究センター

<sup>\*4</sup> 長崎市保健環境試験所

<sup>\*5</sup> 沖縄県衛生環境研究所

建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩: タール色素及びタール色素アルミニウムレーキ規格試験法の検討 (第1報).

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

大槻崇, 佐藤恭子, 阿部裕, 杉本直樹, 穂山浩: 定量

NMRを用いた加工食品中のアセスルファムカリウム分析法.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

大槻崇, 佐藤恭子, 多田敦子, 杉本直樹, 合田幸広, 河村葉子, 穂山浩: qNMRの食品中の食品添加物分析への応用.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

Ohtsuki T, Sato K, Sugimoto N, Akiyama H: Absolute quantification for ascorbic acid and benzoic acid in foods using quantitative <sup>1</sup>H NMR.

2012 ISNFF Conference and Exhibition (2012.12)

Tsutsumi Y\*, Suematsu T\*, Sugimoto N, Tada A, Ohtsuki T: Combining qNMR and Liquid Chromatography: Purity with High Reliability.

11th International Conference on the applications of Magnetic Resonance in Food 2012 (2012.6)

\* JEOL RESONANCE Inc.

中嶋登\*, 杉本直樹, 吉川伸哉\*, 大城香\*, 神谷充伸\*: 着生藻に対する褐藻ホンダワラ類の物理的・化学的阻害戦略の検証.

第2回北陸植物学会大会 (2012.6)

\* 福井県立大学海洋生物資源学部

中嶋登\*, 杉本直樹, 吉川伸哉\*, 大城香\*, 神谷充伸\*: ホンダワラ類15種における褐藻フロロタンニンの含有量と成分組成の比較.

日本藻類学会第36回大会 (2012.7)

\* 福井県立大学海洋生物資源学部

杉本直樹, 田原麻衣子, 大槻崇, 多田敦子, 佐藤恭子, 河村葉子, 合田幸広, 五十嵐良明, 穂山浩: qNMRスペクトルデータベース構築の検討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

中嶋登\*, 杉本直樹, 吉川伸哉\*, 大城香\*, 神谷充伸\*: 紅藻キブリティグサに対する褐藻ヨレモクの着生阻害機構.

日本藻類学会第37回大会 (2013.3)

\* 福井県立大学海洋生物資源学部

多田敦子, 石附京子, 関口若菜, 佐藤恭子, 建部千絵,  
伊藤裕才, 山崎壮, 穂山浩: 既存添加物植物性ステロ  
ールの残留溶媒試験法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

多田敦子, 石附京子, 関口若菜, 杉本直樹, 穂山浩: コ  
メヌカ由来既存添加物3品目の成分規格設定に関する検  
討.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

伊藤裕才: 黄色タマネギ外皮由来の黄色色素の化学構  
造.

第7回化学生態学研究会 (2012.6)

伊藤裕才, 石附京子, 関口若菜, 多田敦子, 秋山卓美,  
佐藤恭子, 山崎壮, 穂山浩: アナトー色素中の残留溶媒  
分析法の開発.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

Ito Y, Ishizuki K, Sekiguchi W, Tada A, Akiyama T,  
Sato K, Yamazaki T, Akiyama H: Analysis of Residual  
Solvents in Annatto Extracts Using a Static Headspace  
Gas Chromatography Method.

126th AOAC Annual Meeting & Exposition (2012.9)

伊藤裕才, 山崎壮, 杉本直樹, 穂山浩: NMRとHPLC  
を併用したカテキン類のモル吸光係数比の算出法.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

伊藤裕才, 坂本祐実\*, 杉本直樹, 穂山浩: 赤タマネギ  
外皮に黄色色素は含まれているか.

日本農芸化学会2013年度大会 (2013.3)

\* 東京理科大学大学院薬学研究科

Mutsuga M: An update on efforts for regulation of food  
packaging in Japan.

Global Food Contact 2012 (2012.5)

六鹿元雄, 阿部裕, 山口未来, 河村葉子, 穂山浩: ナイ  
ロン製品中のオリゴマーの分析.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

Mutsuga M, Yamaguchi M, Abe Y, Kawamura Y:  
Analysis of isocyanates and amines in laminate pouches.

5th International Symposium on Food Packaging

(2012.11)

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 河村葉子, 穂山浩: AS  
及びABS樹脂製器具中の揮発性物質の分析.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山浩, 河村葉子: スチ  
レン系樹脂製玩具中の揮発性物質調査.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

Abe Y, Yamaguchi M, Mutsuga M, Kawamura Y, Akiyama H: Volatile substances in AS and ABS kitchen utensils.

5th International Symposium on Food Packaging (2012.11)

Kawamura Y: Migration testing of food contact materials in Japan.

5th Shelf Life International Meeting & Workshop on Food Packaging Safety (2012.5)

河村葉子, 江藤政弘\*, 平川佳則\*, 阿部裕, 六鹿元雄: 国産缶詰中のビスフェノールA含有量と摂取量推定.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* (財)食品環境検査協会

Kawamura Y, Etoh M\*, Hirakawa Y\*, Abe Y, Mutsuga M: Survey of bisphenol A in domestic canned foods in Japan.

5th International Symposium on Food Packaging (2012.11)

\* Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment

Kawamura Y: Bisphenol A in Canned Foods.

6th Asian Conference on Food and Nutrition Safety (2012.11)

大野浩之\*, 鈴木昌子\*, 六鹿元雄, 河村葉子: イオンクロマトグラフ-ポストカラム法による金属製焼き網被膜中の6価クロム試験法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 名古屋市衛生研究所

岸映里\*, 尾崎麻子\*, 大嶋智子\*, 清水充\*, 河村葉子: ICP-MSを用いた合成樹脂製器具・容器包装中の有害金属の迅速分析法.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 大阪市立環境科学研究所

羽石奈穂子\*, 金子令子\*, 植松洋子\*, 河村葉子: ポリカーボネート製品中のトリエチルアミンおよびトリブチルアミン分析法の改良.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

\* 東京都健康安全研究センター

三宅大輔<sup>\*1</sup>, 早川賢治<sup>\*1</sup>, 河村葉子, 有菌幸司<sup>\*2</sup>, 太田敬司<sup>\*3</sup>, 大野浩之<sup>\*4</sup>, 尾崎麻子<sup>\*5</sup>, 金子令子<sup>\*6</sup>, 羽石奈穂子<sup>\*6</sup>, 松井秀俊<sup>\*7</sup>, 六鹿元雄: 生活用品試験法 器具・容器包装および玩具試験法 スチレンなどの揮発性物質のガスクロマトグラフィーによる定性および定量: *o*-ジクロロベンゼン法.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> (一財)日本食品分析センター

<sup>\*2</sup> 熊本県立大学

<sup>\*3</sup> (財)食品環境検査協会

<sup>\*4</sup> 名古屋市衛生研究所

<sup>\*5</sup> 大阪市環境科学研究所

<sup>\*6</sup> 東京健康安全研究センター

<sup>\*7</sup> 東洋製罐(株)

五十君静信: 規格基準に係わる試験法の概要.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

Masuda K, Igimi S: Establishment of in vitro human M cell model and assessing the transport of genetically modified bacteria.

INRA-Rowett Gut Microbiology 2012 International Symposium (2012.6)

森田英利<sup>\*1</sup>, Tulika Srivastava<sup>\*2</sup>, 中野章代<sup>\*1</sup>, 高畑宗明<sup>\*1</sup>, 高木孝士<sup>\*3</sup>, 西山英利<sup>\*3</sup>, 藤英博<sup>\*4</sup>, 大島健志朗<sup>\*5</sup>, Todd D. Taylor<sup>\*2</sup>, 五十君静信, 服部正平<sup>\*5</sup>: *Lactobacillus*属と*Bifidobacterium*属における線毛および鞭毛の透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察.

日本乳酸菌学会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 麻布大学獣医学部

<sup>\*2</sup> (独)理研QBiC

<sup>\*3</sup> JEOL Ltd.

<sup>\*4</sup> 九州大学生体防御医学研究所

<sup>\*5</sup> 東京大学大学院新領域

高谷周督\*, 吉田智紀\*, 齊藤美佳子\*, 松岡英明\*, 五十君静信: 微好気性細菌を好気条件下で定量ソーティングするための条件検討.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

\* 東京農工大学工学部生命工学科

中納広一郎\*, 高谷周督\*, 吉田智紀\*, 舟橋久景\*, 齊藤美佳子\*, 松岡英明\*, 五十君静信: FACSを利用した微生物標準物質の「その場」調製法.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

\* 東京農工大学工学部生命工学科

Nishiyama Y\*, Terao Y\*, Morishita N\*, Matsumoto T\*, Igimi S, Morimatsu F\*: Development of a novel nucleic acid lateral flow assay for detection of *Listeria monocytogenes* in food.

2012 AOAC International Annual Meeting & Exposition (2012.10)

\* Nippon Meat Packers, Inc.

五十君静信: カンピロバクター標準試験法策定の概要と本菌の制御に関する課題を考える.

第5回日本カンピロバクター研究会 (2012.12)

福田典子\*, 堤佳美\*, 西田友紀子\*, 飯沼泰之\*, 古川壮一\*, 萩原博和\*, 五十君静信: 市販生鮮カット野菜における*Cronobacter spp.*の汚染実態.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\* 日本大学生物資源科学部

Okada Y, Momose Y, Suzuki H, Asakura H, Igimi S: Diversity of virulence between the isolates of *Listeria monocytogenes* from patients, foods and animals.

World Dairy Summit 2012 (2012.11)

五十君静信: あずきばっとうによるボツリヌス食中毒事例.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

岡田由美子, 鈴木穂高, 門田修子, 百瀬愛佳, 朝倉宏,  
五十君静信: *Listeria monocytogenes*血清型4b株の病原  
性関連遺伝子群の解析.  
第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

岡田由美子, 門田修子, 鈴木穂高, 荻原博和\*, 福田典  
子\*, 五十君静信: ISO/TS22964に基づく *Cronobacter*  
spp.試験法の検討.  
第154回日本獣医学会学術総会 (2012.9)

\* 日本大学

Okada Y, Monden S, Suzuki H, Nakama A\*, Ida M\*,  
Yamamoto S, Igimi S: Antimicrobial susceptibilities of  
*Listeria monocytogenes* isolated from imported and do-  
mestic foods in Japan.  
FAVA2013 (2013.1)

\* 東京都健康安全研究センター

三好伸一\*<sup>1</sup>, 岡田由美子, 仲真晶子\*<sup>2</sup>, 樋脇弘\*<sup>3</sup>, 江  
洲寿美\*<sup>3</sup>, 中村寛海\*<sup>4</sup>, 大塚佳代子\*<sup>5</sup>, 金子誠二\*<sup>2</sup>, 下  
島優香子\*<sup>2</sup>, 井田美樹\*<sup>2</sup>, 三山九美\*<sup>6</sup>, 吉田朋高\*<sup>7</sup>, 田  
中廣行\*<sup>8</sup>, 渡部一仁\*<sup>9</sup>, 上村尚\*<sup>10</sup>, 飯島義雄\*<sup>11</sup>, 杉田  
隆\*<sup>10</sup>, 小西良子, 五十君静信: 微生物試験法 食中毒  
菌の個別試験法 リステリア・モノサイトゲネス.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 岡山大学

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>3</sup> 福岡市保健環境研究所

\*<sup>4</sup> 大阪市環境科学研究所

\*<sup>5</sup> 埼玉県衛生研究所

\*<sup>6</sup> (一財)日本冷凍食品検査協会

\*<sup>7</sup> (一財)日本食品分析センター

\*<sup>8</sup> (一財)食品分析開発センター

\*<sup>9</sup> 摂南大学

\*<sup>10</sup> 明治薬科大学

\*<sup>11</sup> 神戸市環境保健研究所

Yogi K\*<sup>1,2</sup>, Sakugawa S\*<sup>2</sup>, Oshiro N, Ikehara T\*<sup>3</sup>, Yasu-  
moto T\*<sup>4</sup>: First Endeavor Toward Preparation of  
Ciguatoxin Standards Based on Toxin Profiles of Fish in  
Japan Achieved by Detailed LC-MS/MS Analysis.  
15th International Conference on Harmful Algae  
(2012.10)

\*<sup>1</sup> 琉球大学医学部

\*<sup>2</sup> 沖縄県衛生環境研究所

\*<sup>3</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>4</sup> (一財)日本食品分析センター

與儀健太郎\*<sup>1</sup>, 池原強\*<sup>2</sup>, 佐久川さつき\*<sup>3</sup>, 大城直雅,  
安元健\*<sup>4</sup>: 国内シガテラ魚の毒組成とLC-MS/MS分析標  
準品の作出  
平成25年度日本水産学会春季大会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 琉球大学医学部

\*<sup>2</sup> 沖縄県衛生環境研究所

\*<sup>3</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>4</sup> (一財)日本食品分析センター

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\*, 小山彩\*, 高橋尚史\*, 桑原真  
紀\*, 吉田敏則\*, 中島信明\*, 原田孝則\*: ラット肝臓  
におけるHif1aの機能.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* (一財)残留農薬研究所

武田真記夫\*, 鈴木穂高, 大塚亮一\*, 山口悟\*, 小嶋  
五百合\*, 富田真理子\*, 小山彩\*, 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39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* (一財)残留農薬研究所

鈴木穂高, 岡田由美子: リンパ節欠損 (ALY) マウス  
における腸内細菌の体内移行.  
第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

鈴木穂高, 町井研士: 麻痺性貝毒のマウス試験における  
試験溶液の投与速度の影響.  
第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

Suzuki H, Machii K: Sex Differences in Mouse Bioassay  
for Diarrhetic Shellfish Poisoning Toxins.  
17th Federation of Asian Veterinary Associations Con-  
gress 2013 (2013.1)

Suzuki H: Contamination of Food-Poisoning Bacteria on  
Food in Europe and Japan.

17th Federation of Asian Veterinary Associations Congress 2013 (2013.1)

朝倉宏, 関塚剛\*, 黒田誠\*, 山本茂貴, 五十君静信:  
我が国において流行を示す *Campylobacter jejuni* ST-4526のゲノム特性.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\* 国立感染症研究所

楠本晃子\*, 朝倉宏, Esho Firew Kassa\*, 川本恵子\*:  
帯広近郊の野鳥由来カンピロバクター分離株のMLST解析.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\* 帯広畜産大学

朝倉宏, 田口真澄\*<sup>1</sup>, 川本恵子\*<sup>2</sup>, 山本茂貴, 五十君静信:  
Continued widespread dissemination and increased poultry host fitness of *Campylobacter jejuni* ST-4526 and ST-4253 in Japan.

第155回日本獣医学会学術集会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

\*<sup>2</sup> 帯広畜産大学

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)

百瀬愛佳, 岡田由美子, 江川智哉, 榊田和彌, 朝倉宏, 今野貴之\*<sup>1</sup>, 横山敬子\*<sup>2</sup>, 甲斐明美\*<sup>2</sup>, 平松礼司\*<sup>3</sup>, 田口真澄\*<sup>4</sup>, 石村勝之\*<sup>5</sup>, 伊藤文明\*<sup>5</sup>, 富永潔\*<sup>6</sup>, 八尋俊輔\*<sup>7</sup>, 古川真斗\*<sup>7</sup>, 五十君静信: カンピロバクター・ジェジュニ/コリ標準試験法: Collaborative studyによるNIHSJ-02の妥当性評価.

第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

\*<sup>1</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>3</sup> 愛知県衛生研究所

\*<sup>4</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

\*<sup>5</sup> 広島市衛生研究所

\*<sup>6</sup> 山口県環境保健センター

\*<sup>7</sup> 熊本県保健環境科学研究所

百瀬愛佳, 川本恵子\*, 五十君静信, 山本茂貴, 朝倉

宏: サルモネラの3型分泌装置エフェクターSipB膜上移送は浸透圧抵抗性に寄与する.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\* 帯広畜産大学

Momose Y, Okada Y, Ekawa T, Masuda K, Asakura H, Igimi S: Collaborative study on a standard method for detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from foods in Japan.

2012 AOAC International Annual Meeting & Exposition (2012.10)

Momose Y, Ekawa T, Masuda K, Asakura H, Okada Y, Yamamoto S, Igimi S: Evaluation of the culture method alternative to ISO 10272-1:2006 for the detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in chicken: collaborative study.

47<sup>th</sup> Annual Meeting of the UJNR Joint Panel on Toxic Microorganisms (2013.1)

飯塚節子\*<sup>1</sup>, 斎藤博之\*<sup>2</sup>, 田中智之\*<sup>3</sup>, 野田衛: パンソルビン・トラップ法による食品からのノロウイルス遺伝子の検出 - 弁当屋を原因施設としたノロウイルス集団食中毒事例から -.

第60回日本ウイルス学会学術総会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 島根県保健環境研究所

\*<sup>2</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>3</sup> 堺市衛生研究所

佐藤裕徳\*<sup>1</sup>, 本村和嗣\*<sup>1</sup>, 横山勝\*<sup>1</sup>, 椎野禎一郎\*<sup>1</sup>, 中村浩美\*<sup>1</sup>, 岡智一郎\*<sup>1</sup>, 片山和彦\*<sup>1</sup>, 野田衛, 田中智之\*<sup>2</sup>: パンデミックノロウイルスの変化の制約.

第60回日本ウイルス学会学術総会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>2</sup> 堺市衛生研究所

山下育孝\*<sup>1</sup>, 青木里美\*<sup>1</sup>, 青木紀子\*<sup>2</sup>, 立花早苗\*<sup>3</sup>, 川口利花\*<sup>1</sup>, 菅美樹\*<sup>1</sup>, 服部昌志\*<sup>1</sup>, 大倉敏裕\*<sup>1</sup>, 四宮博人\*<sup>1</sup>, 野田衛: 愛媛県で検出されたGII.4以外のノロウイルスの分子疫学的解析.

第60回日本ウイルス学会学術総会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 愛媛県立衛生環境研究所

\*<sup>2</sup> 西条保健所

\*3 愛媛県立新居浜病院

斎藤博之\*<sup>1</sup>, 東方美保\*<sup>2</sup>, 岡智一郎\*<sup>3</sup>, 片山和彦\*<sup>3</sup>, 田中智之\*<sup>4</sup>, 野田衛: パンソルビン・トラップ法によって食品検体から検出されたノロウイルスの遺伝子解析法の開発.

第60回日本ウイルス学会学術総会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>2</sup> 福井県衛生環境研究センター

\*<sup>3</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>4</sup> 堺市衛生研究所

森功次\*, 永野美由紀\*, 秋場哲哉\*, 林志直\*, 甲斐明美\*, 野田衛: DNAシークエンサーを用いたSSCPによるノロウイルス集団胃腸炎事例の解析.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\* 東京都健康安全研究センター

溝口嘉範\*<sup>1,2</sup>, 木田浩司\*<sup>1</sup>, 葛谷光隆\*<sup>1</sup>, 濱野雅子\*<sup>1</sup>, 藤井理津志\*<sup>1</sup>, 岸本壽男\*<sup>1</sup>, 槌田浩明\*<sup>2</sup>, 安原広己\*<sup>2</sup>, 野田衛: 生カキを原因とするノロウイルス食中毒事件の疫学調査と遺伝子解析.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 岡山県保健環境センター

\*<sup>2</sup> 岡山市保健所

斎藤博之\*<sup>1</sup>, 東方美保\*<sup>2</sup>, 岡智一郎\*<sup>3</sup>, 片山和彦\*<sup>4</sup>, 田中智之\*<sup>1</sup>, 野田衛: 自家調製したパンソルビン相当品を用いた食品中の病原ウイルス検出法の検討.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>2</sup> 福井県衛生環境研究センター

\*<sup>3</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>4</sup> 堺市衛生研究所

入谷展弘\*<sup>1</sup>, 改田厚\*<sup>1</sup>, 田中智之\*<sup>2</sup>, 野田衛: カキ喫食を伴う食中毒疑い事例からのウイルスの検出.

第53回日本臨床ウイルス学会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>2</sup> 堺市衛生研究所

斎藤博之\*<sup>1</sup>, 須藤恒久\*<sup>2</sup>, 田中智之\*<sup>3</sup>, 野田衛: パンソ

ルビン・トラップ法による食品中のウイルス遺伝子検出における血液製剤と感染者血清の利用.

第53回日本臨床ウイルス学会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>2</sup> 秋田大学

\*<sup>3</sup> 堺市衛生研究所

原田誠也\*<sup>1</sup>, 西村浩一\*<sup>1</sup>, 李天成\*<sup>2</sup>, 石井孝司\*<sup>2</sup>, 田中智之\*<sup>3</sup>, 野田衛: 熊本県におけるイノシシ、ブタ及びシカのE型肝炎ウイルス汚染実態調査と分子疫学解析.

第60回日本ウイルス学会学術総会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 熊本県保健環境科学研究所

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>3</sup> 堺市衛生研究所

山本美和子\*<sup>1</sup>, 伊藤文明\*<sup>2</sup>, 野田衛: 2004年から2011年の広島市におけるヒトパレコウイルス3型の分離状況と遺伝子解析.

第60回日本ウイルス学会学術総会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 広島市衛生研究所

\*<sup>2</sup> 広島市南保健センター

Sugita-Konishi Y, Irikura D, Saito M\*<sup>1</sup>, Yahata Y\*<sup>2</sup>, Kamata Y: A parasite toxin of *sarcocystis* in raw horse meat causes a new food borne disease.

IAFP European Symposium (2012.5)

\*<sup>1</sup> Saitama Meat Inspection Center

\*<sup>2</sup> Infectious Disease Surveillance Center

都筑秀明\*<sup>1</sup>, 柴田篤志\*<sup>1</sup>, 佐藤宏\*<sup>2</sup>, 小西良子: 市場流通生鮮マグロ類のクドア属粘液胞子虫の保有状況調査.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 愛知県食品衛生検査所

\*<sup>2</sup> 山口大学

小西良子: Exposure assessment for ochratoxin A and fumonisins in Japan.

World Mycotoxin Forum (2012.11)

菊池裕, 宮原美知子, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一, 小西良子: リアルタイム定量PCRによる微生物検出法の検討.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)



菊池裕, 遊佐精一, 中島治, 手島玲子, 小西良子, 山口照英: リン酸化セリンを含むプリオン蛋白質を認識する抗体に関する研究.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

菊池裕, 宮原美知子, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一, 小西良子: リアルタイム定量PCRによる微生物検出法の検討  
日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

玉川萌笑\*, 遊佐精一, 中島治, 手島玲子, 辻勉\*, 小西良子, 菊池裕: PrP遺伝子欠損細胞株HpL3-4に導入したヒツジプリオン蛋白質の解析.

第85回日本生化学会大会 (2012.12)

\* 星薬科大学

菊池裕: 生物試験法関連の話題提供.

日本防菌防黴学会第28回GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム (2013.3)

菊池裕: 日本薬局方 (JP) の展望.

日本PDA製薬学会第3回微生物シンポジウム (2013.3)

Hara-Kudo Y, Konishi N<sup>\*1</sup>, Kai A<sup>\*1</sup>, Ohtsuka K<sup>\*2</sup>: DNA extraction and molecular detection methods for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food.

VTEC 2012 (2012.5)

<sup>\*1</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

<sup>\*2</sup> Saitama Institute of Public Health

Hara-Kudo Y, Hiroi M<sup>\*1</sup>, Iizuka S<sup>\*2</sup>, Taga K<sup>\*3</sup>, Sugiyama K<sup>\*1</sup>, Sugita-Konishi Y, Ohtsuka K<sup>\*4</sup>: Detection methods for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111 in food.

FoodMicro 2012 (2012.9)

<sup>\*1</sup> Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

<sup>\*2</sup> Yokohama Quarantine Station

<sup>\*3</sup> Kobe Quarantine Station

<sup>\*4</sup> Saitama Institute of Public Health

工藤由起子, 齊藤志保子<sup>\*1</sup>, 大塚佳代子<sup>\*2</sup>, 山崎省吾<sup>\*3</sup>, 八尋俊輔<sup>\*4</sup>, 岩出義人<sup>\*5</sup>, 西尾智裕<sup>\*6</sup>, 杉山寛治<sup>\*6</sup>, 大友良光<sup>\*7</sup>, 小沼博隆<sup>\*8</sup>, 田中廣行<sup>\*9</sup>, 中川弘<sup>\*10</sup>, 小西良子, 熊谷進<sup>\*11</sup>: 近年の腸炎ビブリオ食中毒の減少と魚介類の汚染状況の解析.

第46回腸炎ビブリオシンポジウム (2012.11)

<sup>\*1</sup> 秋田県健康環境センター

<sup>\*2</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*3</sup> 長崎県環境保健研究センター

<sup>\*4</sup> 熊本県保健環境科学研究所

<sup>\*5</sup> 三重県保健環境研究所

<sup>\*6</sup> 静岡県環境衛生科学研究所

<sup>\*7</sup> 弘前大学大学院

<sup>\*8</sup> 東海大学

<sup>\*9</sup> (一財)日本食品分析センター

<sup>\*10</sup> (株)BMLフード・サイエンス

<sup>\*11</sup> 東京大学大学院

曾我部祐介<sup>\*1</sup>, 塚原めぐみ<sup>\*2</sup>, 丸山弓美<sup>\*3</sup>, 飯塚太由<sup>\*1</sup>, 荒木恵美子<sup>\*2</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌O26, O111およびO157一斉試験法のための増菌培養法の基礎検討.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> (財)食品環境検査協会

<sup>\*2</sup> 東海大学海洋学部

<sup>\*3</sup> (社)日本食品衛生協会

小西典子<sup>\*1</sup>, 齊木大<sup>\*1</sup>, 大塚佳代子<sup>\*2</sup>, 森哲也<sup>\*3</sup>, 中川弘<sup>\*4</sup>, 飯塚信二<sup>\*5</sup>, 多賀賢一郎<sup>\*6</sup>, 甲斐明美<sup>\*1</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 複数機関で実施した腸管出血性大腸菌O26, O111およびO157一斉試験法のための増菌培養法の検討.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*2</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*3</sup> (財)東京顕微鏡院

<sup>\*4</sup> (株)BMLフード・サイエンス

<sup>\*5</sup> 横浜検疫所

<sup>\*6</sup> 神戸検疫所

山本祐嗣<sup>\*1</sup>, 林昭宏<sup>\*2</sup>, 飯塚信二<sup>\*2</sup>, 多賀賢一郎<sup>\*1</sup>, 大塚佳代子<sup>\*3</sup>, 小西典子<sup>\*4</sup>, 森哲也<sup>\*5</sup>, 中川弘<sup>\*6</sup>, 齊藤志保子<sup>\*7</sup>, 磯部順子<sup>\*8</sup>, 廣井みどり<sup>\*9</sup>, 神吉政史<sup>\*10</sup>, 右田雄二<sup>\*11</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌O26, O111およびO157の一斉試験法のコロバレイティブスタディによる評価(1).

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> 神戸検疫所

- \*<sup>2</sup> 横浜検疫所  
 \*<sup>3</sup> 埼玉県衛生研究所  
 \*<sup>4</sup> 東京都健康安全研究センター  
 \*<sup>5</sup> (財)東京顕微鏡院  
 \*<sup>6</sup> (株)BMLフード・サイエンス  
 \*<sup>7</sup> 秋田県健康環境センター  
 \*<sup>8</sup> 富山県衛生研究所  
 \*<sup>9</sup> 静岡県環境衛生科学研究所  
 \*<sup>10</sup> 大阪府立公衆衛生研究所  
 \*<sup>11</sup> 長崎県環境保健研究センター

大塚佳代子<sup>\*1</sup>, 門脇奈津子<sup>\*1</sup>, 森哲也<sup>\*2</sup>, 高見明代<sup>\*3</sup>, 中川弘<sup>\*3</sup>, 林昭宏<sup>\*4</sup>, 上田泰史<sup>\*5</sup>, 小西典子<sup>\*6</sup>, 甲斐明美<sup>\*6</sup>, 右田雄二<sup>\*7</sup>, 神吉政史<sup>\*8</sup>, 廣井みどり<sup>\*9</sup>, 磯部順子<sup>\*10</sup>, 齊藤志保子<sup>\*11</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌O26, O111およびO157の一斉試験法のコロドレイティブスタディによる評価(2).  
 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

- \*<sup>1</sup> 埼玉県衛生研究所  
 \*<sup>2</sup> (財)東京顕微鏡院  
 \*<sup>3</sup> (株)BMLフード・サイエンス  
 \*<sup>4</sup> 横浜検疫所  
 \*<sup>5</sup> 神戸検疫所  
 \*<sup>6</sup> 東京都健康安全研究センター  
 \*<sup>7</sup> 長崎県環境保健研究センター  
 \*<sup>8</sup> 大阪府立公衆衛生研究所  
 \*<sup>9</sup> 静岡県環境衛生科学研究所  
 \*<sup>10</sup> 富山県衛生研究所  
 \*<sup>11</sup> 秋田県健康環境センター

長尾清香, 李謙一<sup>\*</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 志賀毒素産生性大腸菌が保有する病原因子と血清群との関連性の解析.  
 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\* 東京大学大学院

小西典子<sup>\*</sup>, 尾畑浩魁<sup>\*</sup>, 高橋正樹<sup>\*</sup>, 下島優香子<sup>\*</sup>, 仲真晶子<sup>\*</sup>, 工藤由起子, 甲斐明美<sup>\*</sup>: 食品を対象とした腸炎ビブリオ試験法作成のための基礎的検討.  
 第46回腸炎ビブリオシンポジウム (2012.11)

\* 東京都健康安全研究センター

山崎朗子, 田中廣行<sup>\*1</sup>, 三好伸一<sup>\*2</sup>, 渡部一仁<sup>\*3</sup>, 上村尚<sup>\*4</sup>, 飯島義雄<sup>\*5</sup>, 杉田隆<sup>\*4</sup>, 岡田由美子, 工藤由起

子, 小西良子: ランプ法を用いた食品中での各種食中毒微生物病原因子の検出.  
 日本薬学会第133年会 (2013.3)

- \*<sup>1</sup> (一財)日本食品分析センター  
 \*<sup>2</sup> 岡山大学  
 \*<sup>3</sup> 摂南大学  
 \*<sup>4</sup> 明治薬科大学  
 \*<sup>5</sup> 神戸市環境保健研究所

松谷佐知子: バクテリアの転写因子ArtAタンパク質のDNA結合活性.  
 第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

鎌田洋一: 新しく加えられた寄生虫性食中毒の現状と対策馬肉におけるザルコシステリス食中毒.  
 平成24年度獣医学術学会北海道地区学会シンポジウム (2012.9)

鎌田洋一: 「粒子状物質とその暴露」 - アレルゲン粒子 - .  
 2012年室内環境学会第1回講演会 (2012.9)

小松原英介<sup>\*1</sup>, 宇治家武史<sup>\*2</sup>, 林司<sup>\*1</sup>, 西川禎一<sup>\*2</sup>, 鎌田洋一: NASBA-核酸クロマト法を用いたセレウス菌の新規検出法.  
 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

- \*<sup>1</sup> (株)カイノス  
 \*<sup>2</sup> 大阪市立大学大学院生活科学研究科

宇治家武史<sup>\*</sup>, 林司<sup>\*</sup>, 山本茂貴, 鎌田洋一: 食材からのエンテロトキシン遺伝子保有ウエルシュ菌の直接検出法.  
 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\* (株)カイノス

浅野桃子<sup>\*1</sup>, ニツ亀雅文<sup>\*1</sup>, 池田高紀<sup>\*2</sup>, 古澤直人<sup>\*1</sup>, 鎌田洋一, 西川禎一<sup>\*1</sup>: パックライスからのセレウリド抽出法と測定方法の検討.  
 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

- \*<sup>1</sup> 大阪市立大学大学院生活科学研究科  
 \*<sup>2</sup> 帝塚山学院大学

星英之<sup>\*1</sup>, 安木真世<sup>\*1</sup>, 近藤香織<sup>\*1</sup>, 門間千枝<sup>\*2</sup>, 山本

茂貴, 鎌田洋一, 三宅真実<sup>\*1</sup>: 宿主細胞との共培養系におけるウェルシュ菌エンテロトキシンの発現誘導.  
第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> 大阪府立大学・獣医公衆衛生学

<sup>\*2</sup> 東京都健康安全研究センター

鎌田洋一: ザルコシスティスが含まれる食品による食中毒.  
平成24年日本獣医師会獣医学術学会年次大会 (2013.2)

鎌田洋一, 入倉大祐, 斉藤守弘<sup>\*</sup>, 小西良子: 馬肉ザルコシスティス食中毒の病因毒素タンパク質の同定と性状解析.  
第103回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.5)

<sup>\*</sup> 埼玉県食肉衛生検査センター

斉藤守弘<sup>\*</sup>, 鎌田洋一, 小西良子: *Sarcocystis fayeri*による食中毒・下痢のメカニズムと15kDaタンパク質との関係.  
第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

<sup>\*</sup> 埼玉県食品衛生検査センター

村上広和<sup>\*1</sup>, 奈賀俊人<sup>\*3</sup>, 服部能英<sup>\*2</sup>, 竹中宏誌<sup>\*2</sup>, 大田洋一郎<sup>\*2</sup>, 鎌田洋一, 小西良子, 谷森紳治<sup>\*1</sup>, 切畑光統<sup>\*2</sup>: セレウリドおよび類緑体の合成と, それらを標準品に用いる*Bacillus cereus*培養液のLC/MS分析.  
日本食品微生物学会第33回学術総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> 大府大院生命環境科学研究科

<sup>\*2</sup> 大府大21世紀科学研究機構

<sup>\*3</sup> 東洋食品工業短大包装食品工学

斉藤守弘<sup>\*</sup>, 宇佐美宏典<sup>\*</sup>, 橋本勝弘, 鎌田洋一, 小西良子: *Sarcocystis fayeri*による食中毒・下痢のメカニズムと15kDaタンパク質との関係.  
平成24年日本獣医師会獣医学術学会年次大会 (2013.2)

<sup>\*</sup> 埼玉県食肉衛生検査センター

Watanabe M, Yonezawa T<sup>\*</sup>, Sugita-Konishi Y, Kamata Y: Application of phytoalexin-producing relationships among trichothecene-producing *Fusarium* species to the prediction about the potential mycotoxin-productivity. MycoRed 2012 (2012.6)

<sup>\*</sup> Fudan University

渡辺麻衣子, 米澤隆弘<sup>\*</sup>, 小西良子, 鎌田洋一: *Fusarium*属菌のマイコトキシン産生能を推定するー分子系統解析の有用性ー.

日本マイコトキシン学会第71回学術講演会 (2012.7)

<sup>\*</sup> 復旦大学

渡辺麻衣子: 津波被災地域における避難施設内の真菌叢.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

渡辺麻衣子, 小沼ルミ<sup>\*1</sup>, 入倉大祐, 瓦田研介<sup>\*1</sup>, 角泰人<sup>\*2</sup>, 横瀬英里子<sup>\*2</sup>, 原田奈穂子<sup>\*2</sup>, 林健太郎<sup>\*2</sup>, 小西良子, 鎌田洋一: 津波被災地域における避難施設内の真菌叢.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 東京都立産業技術研究センター

<sup>\*2</sup> 日本プライマリ・ケア連合学会東日本大震災支援プロジェクト

小沼ルミ<sup>\*1</sup>, 渡辺麻衣子, 瓦田研介<sup>\*1</sup>, 高鳥浩介<sup>\*2</sup>, 小西良子, 鎌田洋一: *Aspergillus fumigatus*アレレルゲン遺伝子の変異と菌分離由来の影響.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 東京都立産業技術研究センター

<sup>\*2</sup> NPO法人カビ相談センター

角泰人<sup>\*1</sup>, 横瀬英里子<sup>\*1</sup>, 原田奈穂子<sup>\*1</sup>, 林健太郎<sup>\*1</sup>, 渡辺麻衣子, 入倉大祐, 小沼ルミ<sup>\*2</sup>, 瓦田研介<sup>\*2</sup>, 小西良子, 鎌田洋一: 石巻市内におけるボランティアによる避難所の寝具・環境清掃活動(ダニバスターズ)とカビ環境の変化.

日本防菌防黴学会第39回年次大会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 日本プライマリ・ケア連合学会東日本大震災支援プロジェクト

<sup>\*2</sup> 東京都立産業技術研究センター

角泰人<sup>\*</sup>, 横瀬英里子<sup>\*</sup>, 原田奈穂子<sup>\*</sup>, 林健太郎<sup>\*</sup>, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一, 小西良子: 東日本大震災後の避難所のカビ発生調査と, 水害後に健康被害を起こしうる真菌についての考察.

## 第53回日本熱帯医学会 (2012.9)

\* 日本プライマリ・ケア連合学会東日本大震災支援プロジェクト

渡辺麻衣子, 北山真弓<sup>\*1</sup>, 吉成知也, 橋本ルイコ<sup>\*2</sup>, 川上浩<sup>\*1</sup>, 高橋治男, 小西良子, 鎌田洋一: 食品由来 *Aspergillus niger* のフモニシン産生性スクリーニング手法についての検討.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

\*<sup>1</sup> 共立女子大学

\*<sup>2</sup> 千葉県立衛生研究所

鎌田洋一, 小沼ルミ<sup>\*1</sup>, 渡辺麻衣子, 瓦田研介<sup>\*1</sup>, 高鳥浩介<sup>\*2</sup>, 小西良子: *Aspergillus fumigatus* アレルゲン遺伝子の変異と分離源との関連とエピトープへの影響.

第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2012.11)

\*<sup>1</sup> 東京都立産業技術研究センター

\*<sup>2</sup> NPO法人カビ相談センター

橋本一浩<sup>\*1</sup>, 川上裕司<sup>\*1</sup>, 渡辺麻衣子, 横山耕治<sup>\*2</sup>, 浅野勝佳<sup>\*3</sup>, 陰地義樹<sup>\*3</sup>, 鎌田洋一, 高橋治男: 日本国内にて分離された *Aspergillus section Circumdati* のオクラトキシン類産生性.

日本マイコトキシン学会第72回学術講演会 (2013.1)

\*<sup>1</sup> (株)エフシージー総合研究所

\*<sup>2</sup> 千葉大学真菌医学研究センター

\*<sup>3</sup> 奈良県保健環境研究センター

渡辺麻衣子: 遺伝子塩基配列を用いての *Fusarium* 属菌の同定と分子系統学的位置付けに関する研究.

日本マイコトキシン学会第72回学術講演会奨励賞受賞講演 (2013.1)

Kamata Y, Irikura D, Watanabe M, Ohnishi T, Monma C\*, Nakama A\*, Kai A\*, Sugita-Konishi Y: Isolation and characterization of a new enterotoxin produced by *Clostridium perfringens*.

47th US-Japan Joint Panel Meeting on Toxic Microorganisms, United States-Japan Cooperative Program on Development and Utilization of Natural Resources: 12th International Symposium (2013.1)

\* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Yoshinari T, Watanabe M, Ohnishi T, Furusawa H, Kawakami H\*, Sugita-Konishi, Y: Study on the *Aflatoxigenic* Fungi in *Aflatoxin* G1-Contaminated Corn. 47th Annual Meeting of the UJNR Joint Panel on Toxic Microorganisms (2013.1)

\* Kyoritsu Women's University

入倉大祐, 門間千枝\*, 甲斐明美\*, 小西良子, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一: ウエルシュ菌新型下痢毒素の分離と性状(1): ゲノム解析による毒素候補遺伝子の探査.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\* 東京都健康安全研究センター

鎌田洋一, 入倉大祐, 門間千枝\*, 甲斐明美\*, 渡辺麻衣子, 小西良子: ウエルシュ菌新型下痢毒素の分離と性状(2): 毒素遺伝子の同定と組換え毒素タンパク質の作製.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\* 東京都健康安全研究センター

門間千枝\*, 鈴木康規\*, 入倉大祐, 鎌田洋一, 小西良子, 仲真晶子\*, 甲斐明美\*: ウエルシュ菌新型下痢毒素の分離と性状(3): 集団食中毒由来株の新型毒素遺伝子の発現と下痢原性の証明.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\* 東京都健康安全研究センター

鈴木彩葉<sup>\*1</sup>, 大塚朋美<sup>\*1</sup>, 川上浩<sup>\*1</sup>, 入倉大祐, 門間千枝<sup>\*2</sup>, 甲斐明美<sup>\*2</sup>, 小西良子, 渡辺麻衣子, 大西貴弘, 鎌田洋一: ウエルシュ菌新型下痢毒素の分離と性状(4): 培養液中の毒素産生の検証と細胞毒性の解析.

第86回日本細菌学会総会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 共立女子大学

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

渡辺麻衣子, 大波純一<sup>\*1</sup>, 足立淳<sup>\*2</sup>, 小西良子, 鎌田洋一: *Fusarium proliferatum* ゲノム中の転移因子探索のためのドラフトゲノム解析.

第7回日本ゲノム微生物学会年会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> (独) 科学技術振興機構

\*<sup>2</sup> (独) 統計数理学研究所

Ohnishi T, Kawai T<sup>\*1</sup>, Sekizuka T<sup>\*2</sup>, Yahata Y<sup>\*2</sup>, Kuroda M<sup>\*2</sup>, Kumeda Y<sup>\*1</sup>, Iijima Y<sup>\*3</sup>, Kamata Y, Sugita-Konishi Y: *Kudoa septempunctata* causes the novel food-poisoning outbreaks in Japan by consumption of olive flounder in raw.

IAFP European Symposium (2012.5)

- <sup>\*1</sup> 大阪府立公衆衛生研究所  
<sup>\*2</sup> 国立感染症研究所  
<sup>\*3</sup> 神戸市環境保健研究所

李迎春<sup>\*</sup>, 佐藤宏<sup>\*</sup>, 鎌田洋一, 大西貴弘, 小西良子: 日本近海産クロダイとイシガキダイにみられたHenneguya属-Myxobolus属粘液胞子虫3種について. 第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

<sup>\*</sup> 山口大学

佐藤宏<sup>\*1</sup>, 李迎春<sup>\*1</sup>, Lea A. Jimene<sup>\*1</sup>, 都築秀明<sup>\*2</sup>, 大西貴弘, 小西良子: 日本国内で消費されるマグロに寄生する*Kudoa neothunni*の2系統について. 第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> 山口大学  
<sup>\*2</sup> 愛知県衛生研究所

河合高生<sup>\*</sup>, 原田哲也<sup>\*</sup>, 陳内理生<sup>\*</sup>, 菊池裕, 大西貴弘, 小西良子, 久米田裕子<sup>\*</sup>: 乳のみマウスを使用した*Kudoa septempunctata*の下痢原性に関する研究(3). 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

原田哲也<sup>\*</sup>, 河合高生<sup>\*</sup>, 陳内理生<sup>\*</sup>, 大西貴弘, 小西良子, 久米田裕子<sup>\*</sup>: 食中毒患者糞便からのナナホシクトア試験法. 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

大西貴弘, 吉成知也, 古沢博子, 小西良子: 総アフラトキシン規制移行に伴う違反事例の検証. 第72回日本マイコトキシン学会学術講演会 (2013.1)

吉成知也, 佐藤友理<sup>\*</sup>, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一, 川上浩<sup>\*</sup>, 大西貴弘, 小西良子: Gグループアフラトキシン含有トウモロコシより分離したアフラトキシン生産菌の解

析.

日本マイコトキシン学会第71回学術講演会 (2012.7)

<sup>\*</sup> 共立女子大学

吉成知也, 田中敏嗣<sup>\*1</sup>, 中島正博<sup>\*2</sup>, 内藤成弘<sup>\*3</sup>, 永山敏廣<sup>\*4</sup>, 堀江正一<sup>\*5</sup>, 石黒瑛一<sup>\*6</sup>, 大西貴弘, 小西良子: アセチル化デオキシニバレノールとフモニシン類の分析法の妥当性の評価及び国内流通品における実態調査.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> 神戸市環境保健研究所  
<sup>\*2</sup> 名古屋市衛生研究所  
<sup>\*3</sup> (独)農研機構食品総合研究所  
<sup>\*4</sup> 東京都健康安全研究センター  
<sup>\*5</sup> 大妻女子大学  
<sup>\*6</sup> (社)日本科学飼料協会

竹内浩<sup>\*1</sup>, 吉成知也, 青山幸二<sup>\*2</sup>, 中島正博<sup>\*3</sup>, 谷口賢<sup>\*3</sup>, 橋口成喜<sup>\*4</sup>, 甲斐茂美<sup>\*5</sup>, 田端節子<sup>\*6</sup>, 田中敏嗣<sup>\*7</sup>, 佐藤孝史<sup>\*8</sup>, 松井好之<sup>\*9</sup>, 小木曾基樹<sup>\*10</sup>, 石黒瑛一<sup>\*10</sup>, 小西良子: 日本に流通する食品中のT-2トキシン, HT-2トキシンおよびゼアラレノン汚染実態調査(平成23年度).

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

- <sup>\*1</sup> 三重県保健環境研究所  
<sup>\*2</sup> (独)農林水産消費安全技術センター  
<sup>\*3</sup> 名古屋市衛生研究所  
<sup>\*4</sup> 川崎市衛生研究所  
<sup>\*5</sup> 神奈川県衛生研究所  
<sup>\*6</sup> 東京都健康安全研究センター  
<sup>\*7</sup> 神戸市環境保健研究所  
<sup>\*8</sup> (財)食品分析開発センター SUNATEC  
<sup>\*9</sup> (財)日本冷凍食品検査協会  
<sup>\*10</sup> (財)日本食品分析センター

Yoshinari T, Aoyama K<sup>\*1</sup>, Nakajima M<sup>\*2</sup>, Tanigichi M<sup>\*2</sup>, Takeuchi H<sup>\*3</sup>, Hashiguchi S<sup>\*4</sup>, Kai S<sup>\*5</sup>, Tabata S<sup>\*6</sup>, Tanaka T<sup>\*7</sup>, Sugita-Konishi Y: Occurrence of T-2 toxin, HT-2 toxin and zearalenone in retail foods in Japan. Society of Toxicology (The 52nd Annual Meeting) (2013.3)

- <sup>\*1</sup> Food and Agricultural Materials Inspection Center  
<sup>\*2</sup> Nagoya City Public Health Research Institute

\*<sup>3</sup> Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

\*<sup>4</sup> Kawasaki City Institute for Public Health

\*<sup>5</sup> Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>6</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

\*<sup>7</sup> Kobe Institute of Health

鎌田洋一, 入倉大祐, 齊藤守弘\*, 大西貴弘, 小西良子: 馬肉食中毒の原因寄生虫であるフェイヤー住肉胞子虫の病原性タンパク質の性状.

第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

\* 埼玉県食品衛生検査センター

大野彰子, 太田庸介, 前川京子, 斎藤嘉朗, 奥田晴宏, 栗原正明, 岩田祐子\*, 南野直人\*, 若林繁夫\*, 福原潔: NMRを用いた拡張型心筋症モデルハムスターのメタボローム解析.

第65回日本酸化ストレス学会学術集会 (2012.6)

\* 国立循環器病研究センター

福原潔, 大野彰子, 太田庸介, 前川京子, 奥田晴宏, 栗原正明, 奥野海良人\*, 新飯俊平\*, 斎藤嘉朗, 滝川修\*: NMRを用いたアルツハイマー症モデルマウスのメタボローム解析.

第65回日本酸化ストレス学会学術集会 (2012.6)

\* 国立循環器病研究センター

中西郁夫\*<sup>1</sup>, 大久保敬\*<sup>2</sup>, 宇都義浩\*<sup>3</sup>, 川島知憲\*<sup>1</sup>, Sushma Manda\*<sup>1</sup>, 松本謙一郎\*<sup>1</sup>, 堀均\*<sup>3</sup>, 福原潔, 伊古田暢夫\*<sup>4</sup>, 福住俊一\*<sup>2</sup>, 安西和紀\*<sup>5</sup>, 小澤俊彦\*<sup>6</sup>: アルテピリンCおよびその類縁体の密度汎関数計算による熱力学的パラメータとフリーラジカル消去活性との関係.

第65回日本酸化ストレス学会学術集会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> (独)放射線医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 大阪大学大学院工学研究科

\*<sup>3</sup> 徳島大学大学院

\*<sup>4</sup> 就実大学薬学部

\*<sup>5</sup> 日本薬科大学

\*<sup>6</sup> 横浜薬科大学

中西郁夫\*<sup>1</sup>, 川島知憲\*<sup>1</sup>, Sushma Manda\*<sup>1</sup>, 宇都義浩\*<sup>2</sup>, 大久保敬\*<sup>3</sup>, 堀均\*<sup>2</sup>, 松本謙一郎\*<sup>1</sup>, 福原潔, 福住俊一\*<sup>3</sup>, 安西和紀\*<sup>4</sup>, 小澤俊彦\*<sup>5</sup>: ブラジル産プロポ

リスに由来するアルテピリンCおよびその誘導体のフリーラジカル消去活性.

第12回日本抗加齢医学会総会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> (独)放射線医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 徳島大学大学院

\*<sup>3</sup> 大阪大学大学院工学研究科

\*<sup>4</sup> 日本薬科大学

\*<sup>5</sup> 横浜薬科大学

中西郁夫\*<sup>1</sup>, 稲見圭子\*<sup>2</sup>, 野村昌吾\*<sup>2</sup>, 大久保敬\*<sup>3</sup>, 川島知憲\*<sup>1</sup>, 福原潔, 安西和紀\*<sup>4</sup>, 小澤俊彦\*<sup>5</sup>, 福住俊一\*<sup>3</sup>, 望月正隆\*<sup>2</sup>, 松本謙一郎\*<sup>1</sup>: 非水溶媒中におけるアスコルビン酸およびその誘導体のラジカル消去機構.

第12回日本抗加齢医学会総会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> (独)放射線医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 東京理科大学薬学部

\*<sup>3</sup> 大阪大学大学院工学研究科

\*<sup>4</sup> 日本薬科大学

\*<sup>5</sup> 横浜薬科大学

名見耶早織, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>2</sup>, 栗原正明: 安定化ヘリカルペプチドを用いたVDR転写阻害剤の設計と合成.

ケミカルバイオロジー第7回年会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

池田絵美\*<sup>1</sup>, 加藤巧馬\*<sup>1</sup>, 花田知美\*<sup>1</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 津田裕子\*<sup>3</sup>, 大庭誠\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>: 非天然型アミノ酸を含有するエンドモルフィン-2類縁体の合成.

第49回化学関連支部合同九州大会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>3</sup> 神戸学院大学薬学部

今井耕平\*, 矢口亮助\*, 福原潔, 中村朝夫\*: 光線力学療法に有用な新規シアニン誘導体の合成.

2012年光化学討論会 (2012.9)

\* 芝浦工業大学大学院理工学研究科

正田卓司, 加藤雅士\*, 井上英史\*, 服部隆行, 内藤幹

彦, 栗原正明: 細胞膜透過性蛍光NTAの創製.  
第56回日本薬学会関東支部会 (2012.10)

\* 東京薬科大学生命科学部

今井耕平\*, 矢口亮助\*, 福原潔, 中村朝夫\*: シアニン骨格を有する光増感剤の合成.  
第56回日本薬学会関東支部会 (2012.10)

\* 芝浦工業大学大学院理工学研究科

新保未央\*, 今井耕平\*, 矢口亮助\*, 福原潔, 中村朝夫\*: がん治療に有用なシアニン骨格を有する新規光線力学療法剤の合成.  
第2回CSJ化学フェスタ2012 (2012.10)

\* 芝浦工業大学大学院理工学研究科

福原潔, 今井耕平<sup>\*1</sup>, 中西郁夫<sup>\*2</sup>, 大野彰子, 松本謙一郎<sup>\*2</sup>, 中村朝夫<sup>\*1</sup>, 栗原正明: メチル基を有するフラボノイド系抗酸化剤の合成とラジカル消去活性.  
第30回メディシナルケミストリーシンポジウム (2012.11)

<sup>\*1</sup> 芝浦工業大学大学院理工学研究科

<sup>\*2</sup> (独)放射線医学総合研究所

出水庸介, 倉島恵愛, 本吉仁美, 佐藤由紀子, 正田卓司, 野尻久雄\*, 橋高敦史\*, 栗原正明: 長鎖アルキル基を有するノンセコステロイド型VDRリガンドの創製.  
第30回メディシナルケミストリーシンポジウム (2012.11)

\* 帝京大学薬学部

石川奈保子<sup>\*1</sup>, 大庭誠<sup>\*2</sup>, 栗原正明, 出水庸介, 末宗洋<sup>\*1</sup>, 田中正一<sup>\*2</sup>: キラルアセタールを有する6員環アミノ酸の合成とそのオリゴマーの配座解析.  
第38回反応と合成の進歩シンポジウム (2012.11)

<sup>\*1</sup> 九州大学大学院薬学府

<sup>\*2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

加藤郁美<sup>\*1</sup>, 大庭誠<sup>\*1</sup>, 栗原正明, 高野由紀子<sup>\*2</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>: ペンダント型不斉中心を有するキラル五員環状アミノ酸とそのペプチドの合成  
第49回ペプチド討論会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

<sup>\*2</sup> 九州大学大学院薬学府

今西愛<sup>\*1</sup>, 大庭誠<sup>\*1</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢<sup>\*2</sup>, 高崎紘臣<sup>\*3</sup>, 末宗洋<sup>\*3</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>: アジド基を有するキラル五員環アミノ酸とそのペプチドの合成.  
第49回ペプチド討論会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学

<sup>\*3</sup> 九州大学大学院薬学府

杉山亨<sup>\*1</sup>, 今村保忠<sup>\*2</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 高野真史<sup>\*3</sup>, 橋高敦史<sup>\*3</sup>: リジン側鎖を持ったβキラルペプチド核酸の合成.  
第49回ペプチド討論会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院総合文化研究科

<sup>\*2</sup> 工学院大学

<sup>\*3</sup> 帝京大学薬学部

中西郁夫<sup>\*1</sup>, 稲見圭子<sup>\*2</sup>, 野村昌吾<sup>\*2</sup>, 大久保敬<sup>\*3</sup>, 川島知憲<sup>\*1</sup>, 福原潔, 安西和紀<sup>\*4</sup>, 福住俊一<sup>\*3</sup>, 小澤俊彦<sup>\*5</sup>, 望月正隆<sup>\*2</sup>, 松本謙一郎<sup>\*1</sup>: ビタミンCおよびその誘導体の有機溶媒中におけるラジカル消去機構.  
第27回日本酸化ストレス学会関東支部会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> (独)放射線医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 東京理科大学薬学部

<sup>\*3</sup> 大阪大学大学院理工学研究科

<sup>\*4</sup> 日本薬科大学

<sup>\*5</sup> 横浜薬科大学

宇久翼<sup>\*1</sup>, 大庭誠<sup>\*1</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢<sup>\*2</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>: キラルアセタールを有する4員環状アミノ酸よりなるペプチドの合成と二次構造解析.  
第29回薬学会九州支部大会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

<sup>\*2</sup> 大阪薬科大学

荒井卓也<sup>\*1</sup>, 大野彰子, 柿澤多恵子<sup>\*2</sup>, 中川秀彦<sup>\*1</sup>, 小澤俊彦<sup>\*3</sup>, 宮田直樹<sup>\*1</sup>, 栗原正明, 福原潔: AD治療薬を指向したAβのC末端モチーフを有するTrolox誘導体の開発.  
第24回ビタミンE研究会 (2013.1)

---

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

\*<sup>2</sup> 工学院大学工学部

\*<sup>3</sup> 横浜薬科大学

太田庸介, 大野彰子, 石田誠一, 黒田幸恵, 最上(西巻)知子, 奥田晴宏, 栗原正明, 関野祐子, 斎藤嘉朗, 福原潔: NMRメタボロミクスを用いたアセトアミノフェンの細胞毒性機構の解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

大野彰子, 荒井卓也\*<sup>2</sup>, 中西郁夫\*<sup>1</sup>, 松本謙一郎\*<sup>1</sup>, 中川秀彦\*<sup>2</sup>, 宮田直樹\*<sup>2</sup>, 栗原正明, 福原潔: カテキンをテンプレートとしたアルツハイマー病予防薬の開発.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> (独)放射線医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

今井耕平\*<sup>1,2</sup>, 矢口亮助\*<sup>1</sup>, 福原潔, 中村朝夫\*<sup>1</sup>: 新たな活性酸素ドナーとして期待されるシアニン誘導体の合成.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 芝浦工業大学大学院理工学研究科

\*<sup>2</sup> (独)放射線医学総合研究所

荒井卓也\*<sup>1</sup>, 大野彰子, 柿澤多恵子\*<sup>2</sup>, 中川秀彦\*<sup>1</sup>, 小津俊彦\*<sup>3</sup>, 栗原正明, 福原潔, 宮田直樹\*<sup>1</sup>: AD治療薬の開発を指向したAβ1-40およびAβ1-42のC末端モチーフを有するビタミンE誘導体の合成とAβ凝集阻害能の解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

\*<sup>2</sup> 工学院大学工学部

\*<sup>3</sup> 横浜薬科大学

長久保貴哉\*<sup>1</sup>, 大野彰子, 荒井卓也\*<sup>2</sup>, 斉藤俊樹\*<sup>1</sup>, 宮田直樹\*<sup>2</sup>, 北川理\*<sup>1</sup>, 福原潔, 栗原正明: レスベラトロールをテンプレートとした新規抗酸化物質の開発.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 芝浦工業大学工学部応用化学科

\*<sup>2</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

正田卓司, 花尻(木倉)瑠里, 福原潔, 奥田晴宏, 合田

幸広, 栗原正明: 合成カンナビノイド代謝物の合成に関する研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介: QSARによる化学物質の有害性予測法の開発.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介: コンピュータ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133年会 (2013.3)

本吉仁美, 出水庸介, 倉島恵美, 正田卓司, 佐藤由紀子, 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133年会 (2013.3)

白川真奈美, 名見耶早織, 出水庸介, 正田卓司, 佐藤由紀子, 栗原正明: LXXLLモチーフを有する安定化ヘリカルペプチド.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

山崎徳和, 出水庸介, 正田卓司, 佐藤由紀子, 栗原正明: らせん構造を有する新規フォルダマーの創製.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

今西愛\*<sup>1</sup>, 大庭誠\*<sup>1</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 高崎紘臣\*<sup>3</sup>, 末宗洋\*<sup>3</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>: アジド基を持つ光学活性五員環アミノ酸の合成とそのペプチドの二次構造解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>3</sup> 九州大学大学院薬学府

小野京\*<sup>1</sup>, 島袋充史\*<sup>1</sup>, 大庭誠\*<sup>1</sup>, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 栗原正明, 出水庸介, 田中正一\*<sup>1</sup>: 光学活性5員環メチオニンアナログの設計とそのペプチドの二次構造解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

杉山亨\*<sup>1</sup>, 今村保忠\*<sup>2</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 高野真史\*<sup>3</sup>, 橋高敦史\*<sup>3</sup>: β-リジンPNAの合成.

日本薬学会第133年会 (2013.3)



---

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院総合文化研究科

\*<sup>2</sup> 工学院大学

\*<sup>3</sup> 帝京大学薬学部

加藤雅士, 正田卓司, 出水庸介, 井上英史\*, 服部隆行, 内藤幹彦, 栗原正明: 細胞膜透過性蛍光NTAの設計・合成.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\* 東京薬科大学生命科学部

名児耶早織, 出水庸介, 佐藤由紀子, 正田卓司, 土井光暢\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>2</sup>, 栗原正明: 安定化ヘリカルペプチドを用いたVDR-コアクチベータ結合阻害剤の創製.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

末吉康人\*<sup>1</sup>, 和泉有紀\*<sup>1</sup>, 土井光暢\*<sup>2</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 大庭誠\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>1</sup>: ペプチドコンフォメーションへの重水素同位体効果に関する研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

出水庸介, 土井光暢\*<sup>1</sup>, 佐藤由紀子, 田中正一\*<sup>2</sup>, 栗原正明: ジ置換アミノ酸によるLD-ペプチドの二次構造制御.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

---

\*<sup>1</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Naito M, Okuhira K, Demizu Y, Itoh Y\*, Ishikawa M\*, Ohoka N, Shibata N, Hattori T, Nishimaki-Mogami T, Kurihara M, Hashimoto Y\*: Development of hybrid small molecules that induce IAP-mediated ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins in a specific manner.

Genetics and Chemistry Sharing a Language of Discovery (2012.5)

---

\* 東京大学分子細胞生物学研究所

Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Kurihara M, Fukuhara K: New approach to quality evaluation for a difference of the high-order structure of peptide/protein drugs.

244th American Chemical Society National Meeting & Exposition, (2012.8)

Fukuhara K, Imai K\*<sup>1</sup>, Nakanishi I\*<sup>2</sup>, Ohno A, Matsumoto K\*<sup>2</sup>, Nakamura A\*<sup>1</sup>, Kurihara M: Methyl analogues of quercetin for improved radical-scavenging activities.

244<sup>th</sup> American Chemical Society National Meeting & Exposition, (2012.8)

---

\*<sup>1</sup> 芝浦工業大学大学院理工学研究科

\*<sup>2</sup> (独)放射線医学総合研究所

Fukuhara K: The Application of NMR-Based Metabolomics in Drug Development.

The 3rd International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR (2012.10)

Nagoya S, Demizu Y, Sato Y, Nagumo S\*<sup>1</sup>, Doi M\*<sup>2</sup>, Tanaka M\*<sup>3</sup>, Kurihara M: Design and synthesis of stabilized helical peptide for transcriptional inhibitor of vitamin D receptor.

The 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-Special) (2012.10)

---

\*<sup>1</sup> 工学院大学

\*<sup>2</sup> 大阪薬科大学

\*<sup>3</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Okumura-Noji K\*<sup>1</sup>, Cavigliolo G\*<sup>2</sup>, Huang R\*<sup>3</sup>, Davidson WS\*<sup>3</sup>, Akita N\*<sup>1</sup>, Okuhira K, Yokoyama S\*<sup>1</sup>, Tsujita M\*<sup>1</sup>: An anion-exchange chromatography isolated sub-fraction of mouse apolipoprotein A-I is unable to activate cellular cholesterol release from mouse peritoneal macrophage foam cells.

Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology 2012 Scientific Sessions (2012.4)

---

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学

\*<sup>2</sup> Children's Hospital Oakland Research Institute

\*<sup>3</sup> University of Cincinnati

Naito M, Okuhira K, Demizu Y, Itoh Y\*, Ishikawa M\*,

Ohoka N, Shibata N, Hattori T, Nishimaki-Mogami T, Kurihara M, Hashimoto Y\*: Development of small molecules that induce IAP-mediated ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins in a specific manner.

Cell Symposia: Genetics and Chemistry Sharing a Language of Discovery (2012.5)

\* 東京大学分子細胞生物学研究所

石川稔<sup>\*1</sup>, どど孝介<sup>\*2</sup>, 伊藤幸裕<sup>\*1</sup>, 浅沼三和子<sup>\*2</sup>, 佐藤伸一<sup>\*1</sup>, 袖岡幹子<sup>\*2</sup>, 内藤幹彦, 橋本祐一<sup>\*1</sup>: タンパク質ノックダウン法を利用した新治療戦略と低分子の標的タンパク質同定法.

日本ケミカルバイオロジー学会第7回年会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

<sup>\*2</sup> (独)理化学研究所

Nishimaki-Mogami T, Cui H, Okuhira K, Naito M, Suzuki K, Nishimura T, Hirose A: Mechanism underlying multiwall carbon nanotube-induced IL-1beta secretion. EUROTOX 2012 (2012.6)

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, 奥田晴宏, 栗原正明, 内藤幹彦: 乳癌におけるエストロゲンレセプターの分解を誘導する分子SNIPER(ER)の開発.

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2012.6)

Ohoka N, Okuhira K, Cui H, Wu W, Naito M, Nishimaki-Mogami T: HNF4 $\alpha$  regulates human liver-specific ABCA1 gene expression.

第44回日本動脈硬化学会学術集会 (2012.7)

Ohoka N, Okuhira K, Cui H, Wu W, Naito M, Nishimaki-Mogami T: Hepatocyte Nuclear Factor 4alpha (HNF4alpha) Regulates Liver-specific Human ATP-binding Cassette Protein A1 (ABCA1) Gene Expression in Response to Cholesterol Depletion.

ASBMB Symposium "Frontiers in Lipid Biology" (2012.9)

服部隆行, 田矢洋一\*: Distinct and site-specific phosphorylation of the retinoblastoma protein at serine 612 in differentiated cells.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

\* 国立シンガポール大学癌科学研究所

Hattori T, Uchida C<sup>\*1</sup>, Takahashi H<sup>\*2</sup>, Yamamoto N<sup>\*2</sup>, Naito M, Taya Y<sup>\*2</sup>: Distinct Phosphorylation of the Retinoblastoma Protein at Serine 612 in Differentiated Cells.

Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research (2013.2)

<sup>\*1</sup> 東京医科大学

<sup>\*2</sup> 国立シンガポール大学

Ohoka N, Ohata H\*, Naito M: Apollon binds cyclin A and promotes degradation in early mitosis independent of spindle assembly checkpoint.

Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research (2013.2)

\* 国立がん研究センター研究所

Shibata N, Ohoka N, Sakuraba Y\*, Gondo Y\*, Naito M: Destabilization of FLICE-like inhibitory protein long (FLIPL), an anti-apoptotic and anti-necrotic protein, through ubiquitin-proteasome system by a stop codon read-through mutation.

Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research (2013.2)

\* (独)理化学研究所バイオリソースセンター

Okuhira K, Demizu Y, Ohoka N, Shibata N, Hattori T, Nishimaki-Mogami T, Kurihara M, Okuda H, Naito M: Development of SNIPER(ER) that induces estrogen receptor degradation followed by rapid cell death in breast cancer cells.

Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research (2013.2)

服部隆行, 内田千晴<sup>\*1</sup>, 高橋宏隆<sup>\*2</sup>, 山本直樹<sup>\*2</sup>, 内藤幹彦, 田矢洋一<sup>\*2</sup>: 細胞分化に伴うRBタンパク質のセリン612の特異的リン酸化.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 東京医科大学

<sup>\*2</sup> 国立シンガポール大学

柴田識人, 内藤幹彦, Glass CK<sup>\*</sup>: 25-Hydroxycorticosteroidsによる炎症反応の制御.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*</sup> カリフォルニア大学サンディエゴ校

奥平桂一郎, 大岡伸通, 最上(西巻)知子, 伊藤幸裕<sup>\*</sup>, 石川稔<sup>\*</sup>, 橋本祐一<sup>\*</sup>, 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評価.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

友重秀介<sup>\*</sup>, 北口梨沙<sup>\*</sup>, 大金賢司<sup>\*</sup>, 石川稔<sup>\*</sup>, 内藤幹彦, 橋本祐一<sup>\*</sup>: 神経変性疾患原因タンパク質分解誘導剤の創製研究.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

中村政志<sup>\*1,2</sup>, 矢上晶子<sup>\*1</sup>, 原和宏<sup>\*2</sup>, 太田理恵<sup>\*1</sup>, 佐野晶代<sup>\*1</sup>, 福富友馬<sup>\*3</sup>, 手島玲子, 松永佳世子<sup>\*1</sup>: 加水分解小麦末含有石鹼による小麦アレルギーの診断方法の開発.

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012.5)

<sup>\*1</sup> 藤田保健衛生大学

<sup>\*2</sup> ホーユー(株)総合研究所

<sup>\*3</sup> 国立相模原病院

福富友馬<sup>\*1</sup>, 手島玲子, 松永佳世子<sup>\*2</sup>, 板垣康治<sup>\*3</sup>, 谷口正実<sup>\*1</sup>, 秋山一男<sup>\*1</sup>: グルパール19Sで感作された加水分解小麦アレルギー患者におけるその他の加水分解小麦への感作状況.

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012.5)

<sup>\*1</sup> 国立相模原病院

<sup>\*2</sup> 藤田保健衛生大学

<sup>\*3</sup> 北海道文教大学

手島玲子: 輸入解禁となった遺伝子組換えパパイアの検査法.

Ifia JAPAN 2012・食の安全・科学フォーラム第11回セミナー 今注目すべき食品の規格と検査 (2012.5)

Teshima R, Nakamura R, Kitta K<sup>\*1</sup>, Satoh R<sup>\*1</sup>, Lang G<sup>\*1</sup>, Schegg K<sup>\*2</sup>, Blumenthal K<sup>\*3</sup>, Hicks L<sup>\*4</sup>, Rouquié D<sup>\*5</sup>, Herman RA<sup>\*6</sup>, Herouet-Guicheney C<sup>\*5</sup>, Ladics G<sup>\*7</sup>, McClain S<sup>\*8</sup>, Poulsen LK<sup>\*9</sup>, Privalle L<sup>\*10</sup>, Ward JM<sup>\*11</sup>, Doerr N<sup>\*12</sup>, Rascle JB<sup>\*5</sup>: Inter-laboratory optimization of two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) of rice seed allergens in non-transgenic rice varieties.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress 2012 (2012.6)

<sup>\*1</sup> National Food Research Institute

<sup>\*2</sup> Nevada Proteomics Center

<sup>\*3</sup> State University of New York at Buffalo

<sup>\*4</sup> Donald Danforth Plant Science Center

<sup>\*5</sup> Bayer Crop Science

<sup>\*6</sup> Dow AgroSciences LLC

<sup>\*7</sup> DuPont Agricultural Biotechnology

<sup>\*8</sup> Syngenta Crop Protection, LLC

<sup>\*9</sup> Statens Serum Institut

<sup>\*10</sup> BASF Plant Science

<sup>\*11</sup> Monsanto Co.,

<sup>\*12</sup> ILSI Health and Environmental Sciences Institute (HESI)

手島玲子: コメ品種間のアレルゲン発現変動のアレルゲノーム解析.

日本プロテオーム学会2012年大会 (2012.7)

中村政志<sup>\*1,2</sup>, 矢上晶子<sup>\*1</sup>, 原和宏<sup>\*2</sup>, 太田理恵<sup>\*1</sup>, 佐野晶代<sup>\*1</sup>, 小林東<sup>\*1</sup>, 福富友馬<sup>\*3</sup>, 手島玲子, 松永佳世子<sup>\*1</sup>: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの解析.

第42回日本アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 藤田保健衛生大学

<sup>\*2</sup> ホーユー(株)総合研究所

<sup>\*3</sup> 国立相模原病院

手島玲子: 食物アレルギーの話.

第49回日本小児アレルギー学会 (2012.9)

手島玲子: 新規食品並びにアレルギー物質の規格と検査

について.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

Teshima R: Regulation of food containing allergic ingredients in Japan.

5th International Fresenius Conference (2012.10)

手島玲子: アレルギーの最近の話題-身近にあるアレルギー物質とアレルギー抑制薬について-

日本薬学会関東支部・市民講座(くすりと健康2012地方講演会) (2012.11)

手島玲子: 化粧品に含まれる食物アレルギー  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

蜂須賀暁子: 食品中の放射性物質調査の方法.

第103回日本食品衛生学会学術講演会シンポジウムI 食と放射能を考える (2012.5)

蜂須賀暁子: 食品放射能検査の測定スキームと考え方～スクリーニング検査・確定検査～.

第49回アイソトープ・放射線研究発表会放射線計測分科会イブニングセミナー (2012.7)

蜂須賀暁子, 木村美恵, 中村亮介, 中村里香, 穂山浩, 手島玲子: 経口摂取酸化亜鉛ナノ粒子のマウス免疫影響について.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

中島治, 中村公亮, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子: ヒトエリスロポエチン遺伝子を導入された遺伝子組換えニワトリに由来する肉の検知法について.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

中村亮介, 中村里香, 安達玲子, 板垣康治<sup>\*1</sup>, 松永佳世子<sup>\*2</sup>, 福富友馬<sup>\*3</sup>, 手島玲子: 酸加水分解小麦含有石鹼で感作された患者IgEの*in vitro*活性化試験による交差反応性の評価.

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012.5)

<sup>\*1</sup> 北海道文教大学

<sup>\*2</sup> 藤田保健衛生大学

<sup>\*3</sup> 国立相模原病院

中村亮介, 中村里香, 星川彩<sup>\*</sup>, 樋口雅一, 川上浩<sup>\*</sup>, 手島玲子: 培養マスト細胞株を用いたアレルギー試験(EXiLE法)による抗アレルギー活性物質のスクリーニ

ング.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*</sup> 共立女子大学

中村亮介, 中村里香, 酒井信夫, 安達玲子, 福富友馬<sup>\*</sup>, 手島玲子: EXiLE法による加水分解小麦のアレルゲン性における分子サイズの影響の解析.

第85回日本生化学会 (2012.12)

<sup>\*</sup> 国立相模原病院

中村亮介, 中村里香, 手島玲子: EXiLE法における抗原の固相化の影響.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

中村里香, 中村亮介, 安達玲子, 板垣康治<sup>\*1</sup>, 福富友馬<sup>\*2</sup>, 手島玲子: 酸加水分解小麦のIgE結合性および惹起能の比較検討.

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012.5)

<sup>\*1</sup> 北海道文教大学

<sup>\*2</sup> 国立相模原病院

中村里香, 中村亮介, 小関良弘<sup>\*</sup>, 手島玲子: 塩ストレス耐性遺伝子組換えイネ種子のアレルゲンおよびプロテオーム解析.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*</sup> 東京農工大学大学院工学研究院

中村里香, 中村亮介, 酒井信夫, 安達玲子, 板垣康治<sup>\*1</sup>, 福富友馬<sup>\*2</sup>, 手島玲子: 酸加水分解小麦含有石鹼に感作された患者血清IgE反応性の解析.

第19回日本免疫毒性学会学術大会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 北海道文教大学

<sup>\*2</sup> 国立相模原病院

伊藤篤志<sup>\*1</sup>, 田口朋之<sup>\*1</sup>, 茂木豪介<sup>\*1</sup>, 田名綱建雄<sup>\*1</sup>, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子, 佐々木伸大<sup>\*2</sup>, 山田晃世<sup>\*2</sup>, 小関良宏<sup>\*2</sup>: DNAマイクロアレイによるGMOSクリーニング検査法の開発.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> 横河電機(株)

<sup>\*2</sup> 東京農工大学大学院工学研究院

高島令王奈<sup>\*1</sup>, 大西真理<sup>\*2</sup>, 布藤聡<sup>\*2</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*3</sup>, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子, 真野潤一<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: 遺伝子組換えイネ検出のためのイネ種共通内在性配列の検討.

第30回日本植物細胞分子生物学会大会 (2012.8)

<sup>\*1</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

<sup>\*2</sup> (株) ファスマック

<sup>\*3</sup> (株) ニッポンジーン

近藤一成, 小林友子, 中村公亮, 小櫃冴未, 野口秋雄, 長沢栄史<sup>\*</sup>, 手島玲子: クサウラベニタケおよび近縁種のrDNA ITS領域の解析.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*</sup> (財) 日本きのこセンター

近藤一成, 坂田こずえ, 小櫃冴未, 中村公亮, 野口秋雄, 手島玲子: フロクマリン類の*in vitro*光毒性について.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

近藤一成, 小櫃冴未, 手島玲子: エレオステアリン酸刺激によるRIP1の役割.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

Kondo K, Obitsu S, Teshima R: New role of RIP1 in e-leostearic acid-mediated cell death.

The 19th Society for Free Radical Biology and Medicine (2012.12)

近藤一成, 小櫃冴未, 小林友子, 中村公亮, 坂田こずえ, 手島玲子: PCR-RFLPを用いたクサウラベニタケの迅速同定法.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

高島令王奈<sup>\*1</sup>, 則武寛通<sup>\*2</sup>, 野口秋雄, 中村公亮, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子, 真野潤一<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: 加水品を含む複数のスイートコーン試料からのDNA抽出法の検討.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

<sup>\*2</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター

西辻泰之<sup>\*1</sup>, 菊池洋介<sup>\*1</sup>, 真野潤一<sup>\*2</sup>, 福留真一<sup>\*1</sup>, 遠藤繁<sup>\*1</sup>, 林田拓也<sup>\*1</sup>, 川上裕之<sup>\*1</sup>, 栗本洋一<sup>\*1</sup>, 野口秋雄, 中村公亮, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子, 高島令王奈<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*2</sup>: プロリンリッチプロテイン遺伝子を標的としたコムギ内在性遺伝子検出系の開発とリアルタイムPCRアレイ法への適用.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> (株) 日清製粉グループ

<sup>\*2</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

真野潤一<sup>\*1</sup>, 高島かおり<sup>\*1</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*2</sup>, 二宮健二<sup>\*3</sup>, 布藤聡<sup>\*4</sup>, 野口秋雄, 中村公亮, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子, 高島令王奈<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: 遺伝子組換えトウモロコシグループテストングのためのグループ作成法及び系統判別試験法の確立.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

<sup>\*2</sup> (株) ニッポンジーン

<sup>\*3</sup> (株) 島津製作所

<sup>\*4</sup> (株) ファスマック

野口秋雄, 穂山浩, 中村公亮, 坂田こずえ, 真野潤一<sup>\*1</sup>, 高島令王奈<sup>\*1</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*2</sup>, 布藤聡<sup>\*3</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>, 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 (第二報)

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

<sup>\*2</sup> (株) ニッポンジーン

<sup>\*3</sup> (株) ファスマック

野口秋雄, 中村公亮, 坂田こずえ, 小林友子, 大森清美<sup>\*1</sup>, 笠原正輝<sup>\*2</sup>, 高島令王奈<sup>\*3</sup>, 橘田和美<sup>\*3</sup>, 穂山浩, 近藤一成, 手島玲子: 遺伝子組換えパパイヤ55-1系統特異的検知法の妥当性評価.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*2</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター

<sup>\*3</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

真野潤一<sup>\*1</sup>, 布藤聡<sup>\*2</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*3</sup>, 二宮健二<sup>\*4</sup>, 野口秋雄, 近藤一成, 穂山浩, 手島玲子, 高島令王奈<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: 遺伝子組換えトウモロコシの混入率を正確に評価するグループテスト法法の開発.  
表示・起源分析技術研究懇談会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所  
<sup>\*2</sup> (株) ファスマック  
<sup>\*3</sup> (株) ニッポンジーン  
<sup>\*4</sup> (株) 島津製作所

中村公亮, 穂山浩, 河野徳昭<sup>\*1</sup>, 吉松嘉代<sup>\*1</sup>, 野口秋雄, 近藤一成, 真野潤一<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*2</sup>, 手島玲子: 日欧で検出された安全性未審査遺伝子組換えコメ (Kefeng 系統) 混入に関する検知技術の開発について (第2報).  
日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> (独) 医薬基盤研究所  
<sup>\*2</sup> (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, 南竹優美<sup>\*1</sup>, 近藤一成, 野口秋雄, 小櫃冴未, 真野潤一<sup>\*2</sup>, 高島令王奈<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 川上浩<sup>\*1</sup>, 手島玲子: 遺伝子組換え表示対象のジャガイモ加工食品から抽出されるジャガイモDNAの断片長について.  
第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 共立女子大学  
<sup>\*2</sup> (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, Kobayashi T, Noguchi A, Ohmori K<sup>\*1</sup>, Kasahara M<sup>\*2</sup>, Kitta K<sup>\*3</sup>, Kondo K, Teshima R: Applicability of qualitative and quantitative real-time polymerase chain reaction method for detecting genetically modified papaya line 55-1 to papaya products.  
126th AOAC Annual Meeting & Exposition (2012.10)

<sup>\*1</sup> 神奈川県衛生研究所  
<sup>\*2</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター  
<sup>\*3</sup> (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, 野口秋雄, 小林友子, 坂田こずえ,

近藤一成, 大森清美<sup>\*1</sup>, 笠原正輝<sup>\*2</sup>, 高島令王奈<sup>\*3</sup>, 橘田和美<sup>\*3</sup>, 手島玲子: パパイヤ加工品の遺伝子組換えパパイヤ含有に関する総合的評価法.  
第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 神奈川県衛生研究所  
<sup>\*2</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター  
<sup>\*3</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Morimoto K<sup>\*</sup>, Katayama S<sup>\*</sup>, Fukumoto T<sup>\*</sup>, Nakamura K, Nakamura S<sup>\*</sup>: Amyloidogenicities of artificially synthesized human stefins A and B.  
2012 ISNFF-Functional Foods, Nutraceuticals, Natural Health Products and Dietary Supplements (2012.12)

\* 信州大学

Nakamura K, Akiyama H, Kawano N<sup>\*1</sup>, Kobayashi T, Yoshimatsu K<sup>\*1</sup>, Mano J<sup>\*2</sup>, Kitta K<sup>\*2</sup>, Noguchi A, Kondo K, Teshima R: Evaluation of real-time PCR detection methods for detecting genetically modified Bt rice lines harboring CpTI-KDEL-T-nos transgenic construct in rice product.  
2012 ISNFF-Functional Foods, Nutraceuticals, Natural Health Products and Dietary Supplements (2012.12)

<sup>\*1</sup> (独) 医薬基盤研究所  
<sup>\*2</sup> (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Nakamura K, Matsuoka H, Nakashima S<sup>\*</sup>, Kanda T<sup>\*</sup>, Kondo K, Teshima R, Akiyama H: Apple procyanidins inhibit development of collagen-induced arthritis via down-regulation of Th17 response.  
2012 ISNFF-Functional Foods, Nutraceuticals, Natural Health Products and Dietary Supplements (2012.12)

\* アサヒグループホールディングス(株)

中村公亮, 穂山浩, 松岡英樹, 中島翔平<sup>\*</sup>, 神田智正<sup>\*</sup>, 近藤一成, 手島玲子: リンゴプロシアニジン (ACT) の経口摂取によるコラーゲン誘導性関節炎の発症遅延効果.  
日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* アサヒグループホールディングス(株)

小櫃冴未, 近藤一成, 中村公亮, 小林友子, 野口秋雄, 坂田こずえ, 手島玲子: クサウラベニタケおよび近縁種のPCR-RFLP法を用いた迅速同定法の検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

坂田こずえ, 近藤一成, 小櫃冴未, 中村公亮, 野口秋雄, 手島玲子: フロクマリン類の*in vitro*光毒性について.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

小林友子, 中村公亮, 近藤一成, 野口秋雄, 小櫃冴未, 峰岸恭孝<sup>\*1</sup>, 真野潤一<sup>\*2</sup>, 高畠令王奈<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*2</sup>, 手島玲子: 遺伝子組換えコメ検知法に用いる内在性遺伝子の比較検討.

第104回日本食品衛生学会学術講演会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> (株)ニッポンジーン

<sup>\*2</sup> (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

安達玲子, 中村里香, 酒井信夫, 福富友馬<sup>\*</sup>, 手島玲子: 加水分解小麦による経皮感作に関するマウスモデル実験系を用いた検討.

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012.5)

<sup>\*</sup> 国立相模原病院

安達玲子, 中村里香, 酒井信夫, 福富友馬<sup>\*</sup>, 手島玲子: 加水分解タンパク質の経皮感作能~マウスモデル実験系を用いた検討~.

第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012.5)

<sup>\*</sup> 国立相模原病院

安達玲子: アレルギー物質を含む食品の表示制度と検査法の現状.

ifa/HFE JAPAN 2012 (2012.5)

Adachi R, Sakai S, Akiyama H, Teshima R: Food Allergen Labeling Regulation: A Japanese Perspective. International Association of Food Protection 2012 Annual Meeting (2012.7)

Adachi R, Sakai S, Akiyama H, Teshima R: The Official Detection Methods for Monitoring of Food Allergy Labeling System in Japan.

126th AOAC Annual Meeting & Exposition (2012.10)

安達玲子, 中村里香, 酒井信夫, 福富友馬<sup>\*</sup>, 手島玲子: 各種加水分解小麦の経皮感作能に関するマウスモデル実験系を用いた比較検討.

第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2012.11)

<sup>\*</sup> 国立相模原病院

北野高道<sup>\*1</sup>, 山下弘高<sup>\*1,2</sup>, 安達玲子, 手島玲子, 福富友馬<sup>\*3</sup>, 松永佳世子<sup>\*4</sup>, 稲垣直樹<sup>\*1,2</sup>, 田中宏幸<sup>\*1,2</sup>: 加水分解小麦末による全身感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響.

第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 岐阜薬科大学

<sup>\*2</sup> 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

<sup>\*3</sup> 国立相模原病院

<sup>\*4</sup> 藤田保健衛生大学

Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y<sup>\*</sup>, Teshima R: Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice.

52nd SOT Annual Meeting and ToxExpo (2013.3)

<sup>\*</sup> Sagamihara National Hospital

酒井信夫, 安達玲子, 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏, 手島玲子: 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.

第49回全国衛生化学技術協議会年会 (2012.11)

中村厚, 酒井信夫, 安達玲子, 手島玲子: ゴマ (*Sesamum indicum* L.) アレルゲンである11Sグロブリンの抗原解析.

日本食品化学学会第18回総会・学術大会 (2012.6)

太田有子, 青木良子, 森川馨<sup>\*</sup>, 天沼喜美子, 春日文子: 北欧の医療関連データベースを用いた医薬品の市販後安全性研究.

第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2012.9)

<sup>\*</sup> 帝京大学薬学部

天沼喜美子, 太田有子, 丸野有利子, 前田初代, 大塚文, 青木良子, 森川馨<sup>\*</sup>, 春日文子: 米国FDAにおいて大規模副作用データベース (AERS) から検出されたシグナルとその後の安全対策.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 帝京大学薬学部

青木良子, 丸野有利子, 太田有子, 前田初代, 天沼喜美子, 春日文字: Clopidogrelの臨床的有効性に影響を与える因子.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

太田有子, 前田初代, 丸野有利子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文字: 海外の医薬品安全性情報 (2012年の「医薬品安全性情報」から).

日本薬学会第133年会 (2013.3)

窪田邦宏, 天沼宏, 柳沢英二<sup>\*1</sup>, 霜島正浩<sup>\*2</sup>, 渋谷俊介<sup>\*3</sup>, 春日文字: 臨床検査機関における全国の菌検出データからの食中毒被害実態の推定.

第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> (株)ミロクメディカルラボラトリー

<sup>\*2</sup> (株)ビー・エム・エル

<sup>\*3</sup> 三菱化学メディエンス(株)

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文字: 「食品安全情報」- 海外における食品微生物関連安全情報の動向 (2012年).

日本薬学会第133年会 (2013.3)

天沼宏, 窪田邦宏, 春日文字: 欧米諸国における腸管出血性大腸菌O157アウトブレイクの最近の状況 (2006~2012年).

日本薬学会第133年会 (2013.3)

畷山智香子: 食品中化学物質のリスクの考え方.

日本子ども学会第二回放射線と子ども研究会 (2012.6)

畷山智香子: 食品中の遺伝毒性発がん物質のリスク評価.

第48回日本食品照射研究協議会教育講演会 (2012.6)

登田美桜, 畷山智香子, 春日文字: 過去50年間の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133年会 (2013.3)

森田健: 化学物質のリスク評価の観点から見た放射線のリスク.

2012年度日本環境変異原学会公開シンポジウム (2012.5)

森田健, 常見知広<sup>\*1</sup>, 林真<sup>\*2</sup>: 化審法変異原性リスク評

価のための*in vivo*小核試験データの要求優先度.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 経済産業省製造産業局

<sup>\*2</sup> (公財)食品農医薬品安全性評価センター

Morita T, Tsunemi T<sup>\*1</sup>, Hayashi M<sup>\*2</sup>: Prioritization of Request of *in vivo* Micronucleus Assay Data for Risk Evaluation under the Kasin-law.

The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (2012.7)

<sup>\*1</sup> Ministry of Economy, Trade and Industry

<sup>\*2</sup> BioSafety Research Center

Morita T, Uno Y<sup>\*1</sup>, Honma M, Kojima H, Hayashi M<sup>\*2</sup>, Tice R<sup>\*3</sup>, Corvi R<sup>\*4</sup>, Schectman L<sup>\*5</sup>: The JaCVAM Validation Study of the *in vivo* Comet Assay: Selection of Test Chemicals.

43rd Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2012. 9)

<sup>\*1</sup> Ministry of Economy, Trade and Industry Mitsubishi Tanabe Pharma

<sup>\*2</sup> BioSafety Research Center

<sup>\*3</sup> National Institute of Environmental Health Sciences

<sup>\*4</sup> European Union Reference Laboratory for Alternative Methods to Animal testing

<sup>\*5</sup> Innovative Toxicology Consulting

Hamada S<sup>\*1</sup>, Takashima R<sup>\*1</sup>, Shimada K<sup>\*2</sup>, Matsumoto K<sup>\*3</sup>, Kawakami S<sup>\*4</sup>, Tanaka J<sup>\*5</sup>, Matsumoto H<sup>\*6</sup>, Nakai T<sup>\*7</sup>, Imamura T<sup>\*8</sup>, Matsumura S<sup>\*9</sup>, Sanada H<sup>\*10</sup>, Inoue K<sup>\*11</sup>, Muto S<sup>\*12</sup>, Hagio S<sup>\*13</sup>, Hayashi A<sup>\*14</sup>, Takayanagi T<sup>\*15</sup>, Ogiwara Y<sup>\*16</sup>, Maeda A<sup>\*17</sup>, Narumi K<sup>\*18</sup>, Takasawa H<sup>\*1</sup>, Ogawa I<sup>\*13</sup>, Ohyama W<sup>\*18</sup>, Wako Y<sup>\*1</sup>, Kawasaki K<sup>\*1</sup>, Morita T, Kojima H, Hayashi M<sup>\*5</sup>, Honma M.: Evaluation of Repeated Dose Liver Micronucleus Assay in Rats (II): Summary of Collaborative Study by CSGMT/JEMS.MMS.

43rd Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2012. 9)

<sup>\*1</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation

<sup>\*2</sup> Astellas Pharma

<sup>\*3</sup> Astellas Research Technologies

<sup>\*4</sup> Asahi Kasei Pharma



- \*<sup>5</sup> BioSafety Research Center  
 \*<sup>6</sup> Food and Drug Safety Center  
 \*<sup>7</sup> Hokko Chemical Industry  
 \*<sup>8</sup> Ina Research  
 \*<sup>9</sup> Kao Corporation  
 \*<sup>10</sup> Kaken Pharmaceutical  
 \*<sup>11</sup> Maruho  
 \*<sup>12</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma  
 \*<sup>13</sup> Nissan Chemical Industries  
 \*<sup>14</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories  
 \*<sup>15</sup> Suntory Business Expert  
 \*<sup>16</sup> Taisho Pharmaceutical  
 \*<sup>17</sup> Toray Industries  
 \*<sup>18</sup> Yakult Honsha

Ohyama W<sup>\*1</sup>, Narumi K<sup>\*1</sup>, Okada E<sup>\*1</sup>, Fujiishi Y<sup>\*1</sup>, Takayanagi T<sup>\*2</sup>, Hori H<sup>\*2</sup>, Matsumura S<sup>\*3</sup>, Ikeda N<sup>\*3</sup>, Natsume M<sup>\*4</sup>, Tanaka J<sup>\*4</sup>, Takashima R<sup>\*5</sup>, Hamada S<sup>\*5</sup>, Asano N<sup>\*6</sup>, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M<sup>\*4</sup>: Evaluation of Repeated Dose Gastrointestinal tract Micronucleus Assay in Rats: Summary of Collaborative Study by CSGMT/JEMS.MMS. 43rd Annual Meeting of Environmental Mutagen Society (2012. 9)

- \*<sup>1</sup> Yakult Honsha  
 \*<sup>2</sup> Suntory Business Expert  
 \*<sup>3</sup> Kao Corporation  
 \*<sup>4</sup> Biosafety Research Center  
 \*<sup>5</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation  
 \*<sup>6</sup> Kinki University

Morita T: Information gathering and expert judgment in GHS classification of chemicals. 1st Malaysian Congress of Toxicology (2012.10)

Morita T: Recent collaborative studies by JEMS.MMS – A repeated-dose micronucleus assay. 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012.10)

Hamada S<sup>\*1</sup>, Takashima R<sup>\*1</sup>, Shimada K<sup>\*2</sup>, Matsumoto K<sup>\*3</sup>, Kawakami S<sup>\*4</sup>, Tanaka J<sup>\*5</sup>, Matsumoto H<sup>\*6</sup>, Nakai T<sup>\*7</sup>, Imamura T<sup>\*8</sup>, Matsumura S<sup>\*9</sup>, Sanada H<sup>\*10</sup>, Inoue K<sup>\*11</sup>, Muto S<sup>\*12</sup>, Hagio S<sup>\*13</sup>, Hayashi A<sup>\*14</sup>, Takayanagi T<sup>\*15</sup>, Ogiwara Y<sup>\*16</sup>, Maeda A<sup>\*17</sup>, Narumi K<sup>\*18</sup>, Takasawa H<sup>\*1</sup>, Ogawa I<sup>\*13</sup>, Ohyama W<sup>\*18</sup>, Wako Y<sup>\*1</sup>, Kawa-

sako K<sup>\*1</sup>, Sano M<sup>\*5</sup>, Nobuyuki O<sup>\*5</sup>, Morita T, Kojima H, Hayashi M<sup>\*5</sup>, Honma M: Development of repeated dose lover micronucleus assay using adult rats, Summary of collaborated study by CSGMT/JEMS.MMS. 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012.10)

- \*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation  
 \*<sup>2</sup> Astellas Pharma  
 \*<sup>3</sup> Astellas Research Technologies  
 \*<sup>4</sup> Asahi Kasei Pharma  
 \*<sup>5</sup> BioSafety Research Center  
 \*<sup>6</sup> Food and Drug Safety Center  
 \*<sup>7</sup> Hokko Chemical Industry  
 \*<sup>8</sup> Ina Research  
 \*<sup>9</sup> Kao Corporation  
 \*<sup>10</sup> Kaken Pharmaceutical  
 \*<sup>11</sup> Maruho  
 \*<sup>12</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma  
 \*<sup>13</sup> Nissan Chemical Industries  
 \*<sup>14</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories  
 \*<sup>15</sup> Suntory Business Expert  
 \*<sup>16</sup> Taisho Pharmaceutical  
 \*<sup>17</sup> Toray Industries  
 \*<sup>18</sup> Yakult Honsha

森田健, 常見知広<sup>\*1</sup>, 林真<sup>\*2</sup>: 化審法評価におけるin vitro染色体異常試験の最小有効濃度 (LEC) の有用性. 日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

- \*<sup>1</sup> 経済産業省製造産業局  
 \*<sup>2</sup> (公財)食品農医薬品安全性評価センター

森田健: 化審法における変異原性試験が果たす役割. 日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

Morita T: Analysis of Japanese CSCL (Chemical Substances Control Law) Database and ISHL (Industrial Safety and Health Law) databases.

European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (ECVAM) Workshop, How can in vitro mammalian cell genotoxicity tests reduce the need for in vivo follow-up testing with compounds positive in the Ames test? (2013.1)

Hamada S<sup>\*1</sup>, Takashima R<sup>\*1</sup>, Shimada K<sup>\*2</sup>, Matsumoto K<sup>\*3</sup>, Kawakami S<sup>\*4</sup>, Tanaka J<sup>\*5</sup>, Matsumoto H<sup>\*6</sup>, Nakai

T<sup>\*7</sup>, Imamura T<sup>\*8</sup>, Matsumura S<sup>\*9</sup>, Sanada H<sup>\*10</sup>, Tera-  
shima Y<sup>\*11</sup>, Inoue K<sup>\*12</sup>, Muto S<sup>\*13</sup>, Hagio S<sup>\*14</sup>, Hayashi  
A<sup>\*15</sup>, Takayanagi T<sup>\*16</sup>, Ogiwara Y<sup>\*17</sup>, Maeda A<sup>\*18</sup>,  
Narumi K<sup>\*19</sup>, Takasawa H<sup>\*1</sup>, Ogawa I<sup>\*14</sup>, Ohyama W<sup>\*19</sup>,  
Wako Y<sup>\*1</sup>, Kawasaki K<sup>\*1</sup>, Morita T, Kojima H, Hayashi  
M<sup>\*5</sup>, Honma M: Evaluation of Repeated Dose Liver Mi-  
cronucleus Assay in Rats: Summary of Collaborative  
Study by CSGMT/JEMS.MMS.  
52nd Society of Toxicology (2013.3)

\*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation

\*<sup>2</sup> Astellas Pharma

\*<sup>3</sup> Astellas Research Technologies

\*<sup>4</sup> Asahi Kasei Pharma

\*<sup>5</sup> BioSafety Research Center

\*<sup>6</sup> Food and Drug Safety Center

\*<sup>7</sup> Hokko Chemical Industry

\*<sup>8</sup> Ina Research

\*<sup>9</sup> Kao Corporation

\*<sup>10</sup> Kaken Pharmaceutical

\*<sup>11</sup> Kissei Pharmaceutical

\*<sup>12</sup> Maruho

\*<sup>13</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma

\*<sup>14</sup> Nissan Chemical Industries

\*<sup>15</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories

\*<sup>16</sup> Suntory Business Expert

\*<sup>17</sup> Taisho Pharmaceutical

\*<sup>18</sup> Toray Industries

\*<sup>19</sup> Yakult Honsha

松倉節子<sup>\*1</sup>, 斎藤嘉朗, 杉山永見子, 頭金正博<sup>\*2</sup>, 黒瀬  
光一, 長谷川隆一, 松永佳世子<sup>\*2</sup>, 高橋幸利<sup>\*2</sup>, 古谷博  
和<sup>\*2</sup>, 村松正明<sup>\*2</sup>, 外園千恵<sup>\*2</sup>, 上田真由美<sup>\*2</sup>, 木下  
茂<sup>\*2</sup>, 久保充明<sup>\*3</sup>, 筵田泰誠<sup>\*3</sup>, 池澤善郎<sup>\*1</sup>, 鎌谷直  
之<sup>\*3</sup>, 相原道子<sup>\*1</sup>, 鹿庭なほ子: 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相  
関するHLAタイプの探索.

第111回日本皮膚科学会総会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学

\*<sup>2</sup> SJS/TEN遺伝子多型研究班

\*<sup>3</sup> (独)理化学研究所

斎藤嘉朗: 副作用予防における遺伝子情報活用の現状と  
展望 (SJS, TEN).

医療薬学フォーラム2012 (2012.7)

前川京子, 西川潤, 鹿庭なほ子, 杉山永見子, 小泉朋  
子, 黒瀬光一, 頭金正博<sup>\*</sup>, 斎藤嘉朗: 日本人における  
アロプリノール誘因性重症薬疹発症の危険因子HLA-B<sup>\*</sup>  
58:01のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピン  
グ系の構築.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* 名古屋市立大学薬学部

斎藤嘉朗, 鹿庭なほ子, 杉山永見子, 黒瀬光一, 前川京  
子: 臨床上に重要な副作用のゲノム解析に関する取り組  
みの現状と今後のメタボロミクス解析の必要性等につい  
て.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

黒瀬光一, 宇梶真帆, 斎藤嘉朗, 打田光宏<sup>\*</sup>, 土屋敏  
行<sup>\*</sup>: h-CLATを用いた医薬品のアレルゲン性評価.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* Meiji Seikaファルマ(株)

頭金正博<sup>\*1</sup>, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 杉山永見子, 黒瀬  
光一, 西川潤, 長谷川隆一<sup>\*2</sup>, 相原道子<sup>\*3</sup>, 松永佳世  
子<sup>\*4</sup>, 安部正通<sup>\*4</sup>, 古谷博和<sup>\*5</sup>, 高橋幸利<sup>\*6</sup>, 池田浩  
子<sup>\*6</sup>, 村松正明<sup>\*7</sup>, 上田真由美<sup>\*8</sup>, 外園千恵<sup>\*8</sup>, 木下  
茂<sup>\*8</sup>, 池澤善郎<sup>\*3</sup>, 日本PGxデータサイエンスコンソー  
シアム (JPDSC): アロプリノールを服用した患者での  
スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症  
の発症と関連するバイオマーカーの網羅的探索研究.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学

\*<sup>2</sup> (独)製品評価技術基盤機構

\*<sup>3</sup> 横浜市立大学

\*<sup>4</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>5</sup> 大牟田病院

\*<sup>6</sup> 国立静岡てんかん・神経医療センター

\*<sup>7</sup> 東京医科歯科大学

\*<sup>8</sup> 京都府立医科大学

Tajima Y, Maekawa K, Ishikawa M, Murayama M,  
Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H<sup>\*1</sup>, Ikeda K<sup>\*2</sup>, Arita  
M<sup>\*3</sup>, Taguchi R<sup>\*4</sup>, Jiansheng G<sup>\*5</sup>, Okuno A<sup>\*5</sup>, Niida S<sup>\*5</sup>,  
Takikawa O<sup>\*5</sup>, Saito Y: Lipidomic analysis of brain and  
plasma from a mouse model for Alzheimer's disease.

54th International Conference on the Biosciences of  
Lipids (2012.9)

---

\*<sup>1</sup> Akita University

\*<sup>2</sup> Keio University

\*<sup>3</sup> The University of Tokyo

\*<sup>4</sup> Chubu University

\*<sup>5</sup> National Center for Geriatrics and Gerontology

Maekawa K, Tajima Y, Ueno N, Ishikawa M, Murayama M, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H<sup>\*1</sup>, Ikeda K<sup>\*2</sup>, Arita M<sup>\*3</sup>, Taguchi R<sup>\*4</sup>, Iwata Y<sup>\*5</sup>, Minamino N<sup>\*5</sup>, Wakabayashi S<sup>\*5</sup>, Saito Y: Lipidomic analysis of heart tissues from a hamster model for dilated cardiomyopathy.

54th International Conference on the Biosciences of Lipids (2012.9)

---

\*<sup>1</sup> Akita University

\*<sup>2</sup> Keio University

\*<sup>3</sup> The University of Tokyo

\*<sup>4</sup> Chubu University

\*<sup>5</sup> National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

打田光宏<sup>\*</sup>, 土屋敏行<sup>\*</sup>, 宇梶真帆, 斎藤嘉朗, 黒瀬光一: Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) を用いた医薬品のアレルゲン性評価.

第19回日本免疫毒性学会学術大会 (2012.9)

---

\* Meiji Seikaファルマ(株)

花谷忠昭, 佐井君江, 堀雄史<sup>\*</sup>, 川上純一<sup>\*</sup>, 木村通男<sup>\*</sup>, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いた医療現場における行政施策の反映の確認.

第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2012.9)

---

\* 浜松医科大学医学部附属病院

Sai K, Saito Y: Ethnic differences in the metabolism and responses (toxicology and efficacy) of anti-cancer drugs based on genetic variations.

2012 AAPS Annual Meeting and Exposition (2012.10)

前川京子, 田島陽子, 石川将己, 村山真由子, 妹尾勇弥, 最上(西巻)知子, 中西広樹<sup>\*1</sup>, 池田和貴<sup>\*2</sup>, 有田誠<sup>\*3</sup>, 田口良<sup>\*4</sup>, 檜垣小百合<sup>\*5</sup>, 奥野海良人<sup>\*5</sup>, 新飯田俊平<sup>\*5</sup>, 斎藤嘉朗, 滝川修<sup>\*5</sup>: アルツハイマー病モデルマウスの脳及び血漿における脂肪酸代謝物のメタボロ

ム解析.

第7回メタボロームシンポジウム (2012.10)

---

\*<sup>1</sup> 秋田大学

\*<sup>2</sup> 慶応義塾大学

\*<sup>3</sup> 東京大学

\*<sup>4</sup> 中部大学

\*<sup>5</sup> 国立長寿医療研究センター

黒瀬光一, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗: 重症薬疹に関するファークゲノミクス解析.

日本人類遺伝学会第57回大会 (2012.10)

斎藤嘉朗, 佐井君江, 石井明子: バイオ医薬品と化学合成医薬品の相互作用.

日本薬物動態学会第27回年会 (2012.11)

斎藤嘉朗, 前川京子, 佐井君江, 鹿庭なほ子, 黒瀬光一: ヒト試料を用いたバイオマーカー研究の現状と問題点.

第33回日本臨床薬理学会学術総会 (2012.11)

黒瀬光一, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗: GWASを用いた副作用リスク因子マーカーの網羅的解析.

第33回日本臨床薬理学会学術総会 (2012.11)

花谷忠昭, 佐井君江, 頭金正博<sup>\*1</sup>, 瀬川勝智, 木村通男<sup>\*2</sup>, 堀雄史<sup>\*2</sup>, 川上純一<sup>\*2</sup>, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いたヘパリン起因性血小板減少 (HIT) 検出アルゴリズムの構築.

第18回日本薬剤疫学会学術総会 (2012.11)

---

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学医学部附属病院

鶴谷康太<sup>\*1</sup>, 加川建弘<sup>\*1</sup>, 広瀬俊治<sup>\*1</sup>, 荒瀬吉孝<sup>\*1</sup>, 白石光一<sup>\*1</sup>, 峯徹哉<sup>\*1</sup>, 猪子英俊<sup>\*1</sup>, 前川京子, 斎藤嘉朗, 滝川一<sup>\*2</sup>: 肝内胆汁うっ滞症における ABCB11 V444A polymorphism と HLA genotype の解析.

第34回胆汁酸研究会 (2012.12)

---

\*<sup>1</sup> 東海大学

\*<sup>2</sup> 帝京大学

前川京子, 田島陽子, 上野紀子, 石川将己, 村山真由子, 最上知子, 中西広樹<sup>\*1</sup>, 池田和貴<sup>\*2</sup>, 有田誠<sup>\*3</sup>, 田口良<sup>\*4</sup>, 岩田裕子<sup>\*5</sup>, 南野直人<sup>\*5</sup>, 若林繁夫<sup>\*5</sup>, 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代謝物のメタボローム解析.

第35回日本分子生物学会 (2012.12)

- \*<sup>1</sup> 秋田大学
- \*<sup>2</sup> 慶応義塾大学
- \*<sup>3</sup> 東京大学
- \*<sup>4</sup> 中部大学
- \*<sup>5</sup> 国立循環器病センター

田島陽子, 前川京子, 石川将己, 村山真由子, 妹尾勇弥, 最上 (西巻) 知子, 中西広樹<sup>\*1</sup>, 池田和貴<sup>\*2</sup>, 有田誠<sup>\*3</sup>, 田口良<sup>\*4</sup>, 檜垣小百合<sup>\*5</sup>, 奥野海良人<sup>\*5</sup>, 新飯田俊平<sup>\*5</sup>, 滝川修<sup>\*5</sup>, 斎藤嘉朗: アルツハイマー病モデルマウスの脳組織および血漿における脂質メタボローム解析.

第85回日本生化学会 (2012.12)

- \*<sup>1</sup> 秋田大学
- \*<sup>2</sup> 慶応義塾大学
- \*<sup>3</sup> 東京大学
- \*<sup>4</sup> 中部大学
- \*<sup>5</sup> 国立長寿医療研究センター

石川将己, 田島陽子, 村山真由子, 妹尾勇弥, 前川京子, 斎藤嘉朗: 非食事制限下におけるヒト血液中の脂質代謝物レベルに対する試料採取要件の検討.

第85回日本生化学会 (2012.12)

前川京子, 上番増喬<sup>\*1</sup>, 石川将己, 田島陽子, 妹尾勇弥, 村山真由子, 最上 (西巻) 知子, 中西広樹<sup>\*2</sup>, 池田和貴<sup>\*3</sup>, 田口良<sup>\*4</sup>, 藤井庄人<sup>\*5</sup>, 柴崎友一朗<sup>\*5</sup>, 米山博之<sup>\*5</sup>, 南茂陸生<sup>\*1</sup>, 安田和基<sup>\*1</sup>, 斎藤嘉朗: 非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウス (STAM<sup>(R)</sup>マウス) の肝臓における脂質メタボローム解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

- \*<sup>1</sup> 国立国際医療研究センター
- \*<sup>2</sup> 秋田大学
- \*<sup>3</sup> 慶応義塾大学
- \*<sup>4</sup> 中部大学
- \*<sup>5</sup> (株)ステリック再生医科学研究所

石川将己, 前川京子, 妹尾勇弥, 田島陽子, 浦田政世, 村山真由子, 脇坂真美<sup>\*</sup>, 熊谷雄治<sup>\*</sup>, 斎藤嘉朗: ヒト血液中脂質代謝物レベルの血漿・血清差, 男女差, 年齢差に関する網羅的検討.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 北里大学

佐井君江, 花谷忠昭, 東雄一郎, 瀬川勝智, 頭金正博, 大松秀明<sup>\*</sup>, 榎本博雄<sup>\*</sup>, 平井みどり<sup>\*</sup>, 斎藤嘉朗: 病院情報システムを用いたスタチン製剤による筋障害・横紋筋融解症の検出.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 神戸大学病院薬剤部

齋藤充生<sup>\*1</sup>, 頭金正博<sup>\*2</sup>, 佐井君江, 林讓<sup>\*1</sup>, 久保田洋子<sup>\*1</sup>, 飯嶋久志<sup>\*3</sup>, 矢島毅彦<sup>\*4</sup>, 大室弘美<sup>\*5</sup>, 吉田ルシア幸子<sup>\*5</sup>: 薬局薬剤師に対する医療機器データベースに関するアンケート調査について.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

- \*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部
- \*<sup>2</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科
- \*<sup>3</sup> 千葉県薬剤師会
- \*<sup>4</sup> ヘルス・ヴィジランス研究会
- \*<sup>5</sup> 武蔵野大学薬学部

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 高橋幸利<sup>\*</sup>, 古谷博和<sup>\*</sup>, 村松正明<sup>\*</sup>, 木下茂<sup>\*</sup>, 蓮田泰誠<sup>\*</sup>, 黒瀬光一, 頭金正博<sup>\*</sup>, 前川京子<sup>\*</sup>, 矢上晶子<sup>\*</sup>, 安部正通<sup>\*</sup>, 外園千恵<sup>\*</sup>, 上田真由美<sup>\*</sup>, 池田浩子<sup>\*</sup>, 池澤善郎<sup>\*</sup>, 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, 松永佳世子<sup>\*</sup>, 相原道子<sup>\*</sup>, 斎藤嘉朗: 日本人における抗てんかん薬誘因性SJS/TENとHLAタイプとの相関解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* SJS/TEN遺伝子多型研究班

畠山和久<sup>\*1</sup>, 埴岡伸光<sup>\*1</sup>, 黒瀬光一, 松永民秀<sup>\*2</sup>, 成松銀雄<sup>\*1</sup>: ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞様細胞におけるUDP-グルクロン酸転移酵素の発現解析.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

- \*<sup>1</sup> 岡山大学薬学部
- \*<sup>2</sup> 名古屋市立大学薬学部

斎藤嘉朗, 佐井君江, 鹿庭なほ子, 田島陽子, 石川将己, 最上 (西巻) 知子, 前川京子: バイオマーカー探索研究とその臨床応用に向けての課題.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

Hirabayashi Y, Yoon BI\*, Igarashi K, Kanno J, Inoue T: Differences in regulation of gene expression profiles of the bone marrow between C57BL/6 and C3H/He mice after benzene treatment.

Society of Toxicology 52nd Annual Meeting & ToxExpo (2013.3)

\* Kangwon National University

Hirabayashi Y, Yoon BI\*, Igarashi K, Kanno J, Inoue T: Differences in regulation of benzene-induced gene expression between C57BL/6 and C3H/He.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

\* Kangwon National University

平林容子, 尹秉一<sup>\*1</sup>, 壺井功<sup>\*2</sup>, 菅野純, Trosko JE<sup>\*3</sup>, 井上達: 造血幹・前駆細胞の細胞動態に対するコネキシン32の役割.

第74回日本血液学会総会 (2012.10)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University

<sup>\*2</sup> 日本大学医学部

<sup>\*3</sup> Michigan State University

原田智紀\*, 保刈岳雄\*, 壺井功\*, 平林容子, 菅野純, 井上達, 相澤信\*: Regulation of mast cell development by hematopoietic microenvironment in mice.

第74回日本血液学会総会 (2012.10)

\* 日本大学医学部

平林容子, 尹秉一\*, 五十嵐勝秀, 菅野純: ベンゼン誘発白血病頻度の異なるC57BL/6とC3H/Heのベンゼン暴露後の骨髓細胞による発煙遺伝子の系統差.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

\* Kangwon National University

Hirabayashi Y, Yoon BI<sup>\*1</sup>, Tsuboi I<sup>\*2</sup>, Kanno J, Trosko JE<sup>\*3</sup>, Inoue T: Role of Connexin 32: maintenance of cell quiescence and support of proliferation of hematopoietic stem/progenitor cells.

The 41st Annual meeting for the International Society for Hematology and Stem Cells (ISEH) (2012.8)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University

<sup>\*2</sup> 日本大学医学部

<sup>\*3</sup> Michigan State University

平林容子, 尹秉一\*, 五十嵐勝秀, 菅野純, 井上達: ベンゼン曝露後のマウス骨髓細胞の発現遺伝子の系統差: C57BL/6とC3H/Heの比較.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* Kangwon National University

Hirabayashi Y, Yoon BI<sup>\*1</sup>, Tsuboi I<sup>\*2</sup>, Kanno J, Trosko JE<sup>\*3</sup>, Inoue T: Dual Function of Cx32 in Hematopoiesis: Maintenance of cell quiescence and support of proliferation of hematopoietic stem/progenitor cells.

The 10th Annual meeting for the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (2012.6)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University

<sup>\*2</sup> 日本大学医学部

<sup>\*3</sup> Michigan State University

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: 放射線やベンゼン曝露後のマウス骨髓に見られ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101回日本病理学会総会 (2012.4)

\* 京都大学

Okubo Y, Igarashi K, Saga Y\*, Kanno J: Analysis of the Delta signaling as the reverse signaling of Notch in mouse development.

第7回Notch研究会 (2013.2)

\* National Institute of Genetics

Okubo Y, Sugawara T\*, Kanno J, Kimura A\*, Saga Y\*: Lfng regulates the synchronized oscillation of the mouse segmentation clock via the trans-repression of Notch signaling.

第7回Notch研究会 (2013.2)

\* National Institute of Genetics

Okubo Y, Sugawara T\*, Kanno J, Kimura A\*, Saga Y\*:

Lfng regulates the synchronized oscillation of the mouse segmentation clock via the trans-repression of Notch signaling.

CDB Symposium (2013.3)

\* National Institute of Genetics

五十嵐勝秀：エピジェネティック毒性。  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

種村健太郎\*, 古川佑介, 大塚まき, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 北嶋聡, 佐藤英明\*, 菅野純：発生-発達期の神経シグナルかく乱による遅発中枢影響解析-幼若期マウスへのイボテン酸投与による成熟期の脳高次機能障害について-。

第39回日本毒性学会学術年会シンポジウム (2012.7)

\* 東北大学

五十嵐勝秀：イントロダクション：『エピジェネティクスから捉えた毒作用発現』-基礎研究の著しい進展と作用メカニズム研究への期待-。

第39回日本毒性学会学術年会シンポジウム (2012.7)

北嶋聡, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 菅野純：食品の安全性確認に向けたPercellomeトキシコゲノミクスの適用-香料エストラゴールの場合-。

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

富永貴志<sup>\*1</sup>, 富永洋子<sup>\*1</sup>, 五十嵐勝秀, 種村健太郎<sup>\*2</sup>, 菅野純, 中島欽一<sup>\*3</sup>：妊娠期投与による胎生期バルプロ酸暴露マウスは学習記憶異常と海馬抑制系の減弱を示す。

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*<sup>1</sup> 徳島文理大学

\*<sup>2</sup> 東北大学

\*<sup>3</sup> 奈良先端科学技術大学院大学

赤土正一\*, 田中友規\*, 波平昌一\*, 野口浩史\*, 五十嵐勝秀, 辻村啓太\*, 中島欽一\*：ニューロンの発達及び興奮毒性神経細胞死制御におけるDNMT1の機能解析。

包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ (2012.7)

\* 奈良先端科学技術大学院大学

Kitajima S, Aisaki K, Igarashi K, Kanno J: Application of Percellome Toxicogenomics approach to food safety in case of a flavor, estragole.

The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIA TOX-VI) (2012.7)

五十嵐勝秀：エピゲノム変化が関与する毒作用発現。  
環境エピゲノミクス研究会第7回定例会招待講演 (2012.5)

北嶋聡, 高橋祐次, 五十嵐勝秀, 相崎健一, 菅野純：Percellome網羅的定量的トキシコゲノミクス。

平成24年度公益社団法人日本実験動物学会維持会員懇談会 (2012.11)

高橋祐次, 小川幸男, 高木篤也, 相磯成敏<sup>\*1</sup>, 今井田克己<sup>\*2</sup>, 菅野純：音響式ダスト発生装置を用いた多層カーボンナノチューブの全身暴露吸入と肺内負荷量の測定。  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*<sup>1</sup> 日本バイオアッセイ研究センター

\*<sup>2</sup> 香川大学

Taquahashi Y, Ogawa Y, Takagi A, Aiso S<sup>\*1</sup>, Imaida K<sup>\*2</sup>, Kanno J: Whole Body Inhalation Exposure of Multi-Walled Carbon Nanotube by Using an Acoustical Dust Generator and Measurements of Its Body Burden in Lung.

The 6<sup>th</sup> International Congress of Asian Society of Toxicology (2012.7)

\*<sup>1</sup> Japan Bioassay Research Center

\*<sup>2</sup> Kagawa University

高橋祐次, 高木篤也, 菅野純：高度に分散性を高めた多層カーボンナノチューブのp53ヘテロ欠損マウス腹腔内投与による中皮腫発がん。

第27回発癌病理研究会 (2012.8)

高橋祐次, 高木篤也, 菅野純：多層カーボンナノチューブの慢性影響について。

平成24年度公益社団法人日本実験動物学会維持会員懇談会 (2012.11)

高橋祐次, 高木篤也, 辻昌貴, 菅野純：p53+/-マウスを用いた多層カーボンナノチューブの中皮腫発癌評価。  
平成24年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワーク

シヨップ (2013.2)

安彦行人, 相賀裕美子\*, 菅野純: 体節形成開始因子 Mesp2の領域特異的発現制御機構.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

\* 国立遺伝学研究所

菅野純: 子どもの毒性学Overview.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

菅野純: リスク評価から見た放射線毒性学.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

Kanno J: Nanomaterial Toxicity, its Chronic Aspects.  
The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (2012.7)

Kanno J: Radiation Toxicology-Differences and Similarities between Radiation and Chemicals.  
the 8th Congress of Toxicology in Developing Countries (8CTDC) (2012.9)

Kanno J, Takagi A, Taquahashi Y, Futakuchi M<sup>\*1</sup>, Tsuda H<sup>\*2</sup>, Hirose A: Nanomaterial Toxicology - Importance of Chronic Toxicity Assessment.  
the 8th Congress of Toxicology in Developing Countries (8CTDC) (2012.9)

<sup>\*1</sup> Department of Molecular Toxicology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University

<sup>\*2</sup> Nanomaterial Toxicology Project Laboratory, Nagoya City University, Nagoya, Japan

Kanno J, Igarashi K, Kitajima S, Aisaki K, Tanemura K: Endocrine disruptor as receptor mediated signal toxicity.

15th International Congress on Hormonal Steroids and Homones & Cancer (2012.11)

Kanno J: Cancer risk and the nuclear disaster in Japan.  
The 7th Princess Chulabhorn International Science Congress-Cancer from Basic Research to Cure (2012.11)

Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Taquahashi Y, Kitajima

S: Percellome Toxicogenomics application to Sick Building Syndrome-level inhalation toxicity.  
the 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

佐藤薫: iPS細胞由来ニューロンの薬理的解析.

平成24年度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公開シンポジウム (2012.5)

里吉寛\*, 眞嶋悠幾\*, 井手聡一郎\*, 佐藤薫, 南雅文\*: 胎生~新生期における鉛暴露が成熟後のラットの情動に及ぼす影響.

日本薬学北海道支部第138回例会 (2012.6)

\* 北海道大学

佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた毒性評価系の可能性.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

最上(重本)由香里, 関野祐子, 佐藤薫: 生後ラットの脳・SVZ周辺において活性化ミ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14回応用薬理研究会 (2012.9)

片山敦子, 守口徹\*, 関野祐子, 佐藤薫: 幼弱期化学物質暴露による情緒社会性への影響の予測.

第14回応用薬理研究会 (2012.9)

\* 麻布大学

高橋華奈子, 入江智彦, 関野祐子, 佐藤薫: グルタミン酸トランスポーターEAAT2機能調節機構の解析ツールとしてのエピトープ標識EAAT2の開発.

第14回応用薬理研究会 (2012.9)

佐藤薫, 栗脇淳一, 高橋華奈子, 齊藤善彦<sup>\*1</sup>, 岡淳一郎<sup>\*1</sup>, 尾谷祐子<sup>\*2</sup>, 謝宇<sup>\*2</sup>, 中澤憲一, 関野祐子, 大和田智彦<sup>\*2</sup>: タモキシフェンを基盤とした新規グルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発.

第14回応用薬理研究会 (2012.9)

<sup>\*1</sup> 東京理科大学

<sup>\*2</sup> 東京大学

藤森康希\*, 高木淳平\*, 佐藤薫, 鈴木岳之: パロキセ

チンは炎症条件におけるミクログリアからのグルタミン酸放出を調節することにより、グルタミン酸トランスポーター機能低下を抑制する。

第35回日本神経科学大会 (2012.9)

\* 慶応大学

最上 (重本) 由香里, 藤森康希\*, 五十嵐良明, 関野祐子, 佐藤薫: 神経幹細胞増殖およびミクログリアに対するカーボンナノチューブの影響。

第35回日本神経科学大会 (2012.9)

\* 慶応大学

高橋華奈子, 入江智彦, 関野祐子, 佐藤薫: グルタミン酸トランスポーター機能解析ツールとしてのエピトープ標識EAAT2コンストラクトの可能性—アフリカツメガエル卵母細胞強制発現系を用いて—。

第35回日本神経科学大会 (2012.9)

小口 (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もたらすリスクを予測するマーカー機能タンパク質遺伝子群の探索。

第35回日本神経科学大会 (2012.9)

\* 麻布大学

佐藤薫, 高橋華奈子, 最上 (重本) 由香里, 大津香苗, 岡田洋平\*, 岡野栄之\*, 関野祐子: ヒトiPS細胞由来神経細胞標本のグルタミン酸およびATPへの反応性の株間比較。

第35回日本神経科学大会 (2012.9)

\* 慶応大学

最上 (重本) 由香里, 干川和枝, 三浦麻利衣\*, 関野祐子, 佐藤薫: 神経細胞とグリア細胞 (アストロサイト・ミクログリア) が共存する新規In Vitro血液脳関門モデルの開発。

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 慶応大学

高橋華奈子, 最上 (重本) 由香里, 大津香苗, 岡田洋平\*, 岡野栄之\*, 関野祐子, 佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経細胞標本の遺伝子発現プロファイリングの株間比

較。

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 慶応大学

片山敦子, 門馬彰彦\*, 秋友孝文\*, 廣末愛\*, 星裕姫乃\*, 守口徹\*, 関野祐子, 佐藤薫: バルプロ酸幼弱期暴露が情緒社会性におよぼす影響を予測するマーカー遺伝子群の探索。

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 麻布大学

佐藤薫, 片山敦子, 門馬彰彦\*, 守口徹\*, 関野祐子: バルプロ酸を胎生期あるいは生後適用したラット扁桃体の遺伝子発現マイクロアレイ解析。

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\* 麻布大学

最上由香里, 大野泰雄, ジェームズEゴールドマン\*, 関野祐子, 佐藤薫: ミクログリアは生後初期脳室下帯の神経新生, オリゴデンドロサイト新生を促進する。

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\* コロンビア大学

藤森康希\*, 高木淳平\*, 佐藤薫, 鈴木岳之\*: パロキセチンはP2X4受容体活性化の抑制によりミクログリアの活性化を要請する。

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\* 慶応大学

三浦麻利衣\*, 佐藤薫, 鈴木岳之\*: グリア型グルタミン酸トランスポーター機能に対し極長鎖脂肪酸が与える影響の検討。

第6回先端分子薬理研究会 (2012.12)

\* 慶応大学

大和田智彦\*<sup>1</sup>, 佐藤薫, 栗脇淳一, 高橋華奈子, 齊藤善彦\*<sup>2</sup>, 岡淳一郎\*<sup>2</sup>, 中澤憲一, 関野祐子, 沙宇\*<sup>1</sup>, 尾谷優子\*<sup>1</sup>: タモキシフェンを基盤としたグルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発。

第30回メデイシナルケミストリーシンポジウム (2012.11)



---

\*<sup>1</sup> 東京大学

\*<sup>2</sup> 東京理科大学

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano H\*, Sekino Y: The clonal difference in response to ATP of human induced pluripotent stem cell-derived neurons.

ISSCR2012 (2012.6)

---

\* Keio University

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano H\*, Sekino Y: The clonal difference in response to ATP of human induced pluripotent stem cell-derived neurons.

Purine2012 (2012.5-6)

---

\* Keio University

Sato K, Kuriwaki J, Takahashi K, Saito Y\*<sup>1</sup>, Oka J\*<sup>1</sup>, Otani Y\*<sup>2</sup>, Sha Y\*<sup>2</sup>, Nakazawa K, Sekino Y, Ohwada T\*<sup>2</sup>: Discovery of a tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without interaction with estrogen receptors.

FENS meeting 2012 (2012.7)

---

\*<sup>1</sup> Tokyo University of Science

\*<sup>2</sup> University of Tokyo

Takahashi Y, Katayama A, Nagase M\*<sup>1</sup>, Moriguchi T\*<sup>2</sup>, Sato K, Kato F\*<sup>1</sup>: Electrophysiological and transcriptional identification of the remote influence in the central amygdala following single postnatal administration of valproate in rats.

FENS meeting 2012 (2012.7)

---

\*<sup>1</sup> Jikei University

\*<sup>2</sup> Azabu University

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano H\*, Sekino Y: The comparative study of the mRNA-expression of P2 receptors and glutamate receptors between neurons differentiated from 201B7 and 253G1 human induced pluripotent stem cell lines.

the 11<sup>th</sup> biennial meeting of APSN and the 55<sup>th</sup> annual

meeting of JSN (2012.9)

---

\* Keio University

Sekino Y, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano H\*, Sato K: The clonal difference in response to ATP and L-Glutamate of human induced pluripotent stem cell-derived neurons.

the 11<sup>th</sup> biennial meeting of APSN and the 55<sup>th</sup> annual meeting of JSN (2012.9)

---

\* Keio University

Sato K, Fujimori K\*, Takaki J\*, Suzuki T\*, Sekino Y: Paroxetine Prevents the Functional Impairment of L-Glutamate Transporters in Inflammation by Modulating Microglial Glutamate Release.

SfN 2012 (2012.10)

---

\* Keio University

佐藤薫：ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた毒性評価実現にむけた取り組み。

スーパー特区フォーラム (2013.1)

諫田泰成：Role of sphingosine kinase-1 in proliferation of cancer stem cells.

第10回幹細胞シンポジウム (2012.5)

諫田泰成, 平田尚也, 山田茂, 関野祐子：乳癌幹細胞におけるリゾリン脂質の機能解析。

第11回生命科学研究会 (2012.6)

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成：乳癌幹細胞の増殖に対するTGFβの影響。

日本薬理学会第126回関東部会 (2012.7)

諫田泰成, 山田茂, 平田尚也, 関野祐子：Embryonic carcinoma細胞の増殖に対するトリブチルスズの影響。

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

諫田泰成, 山田茂, 関野祐子：トリブチルスズ毒性に対するメタボローム解析の応用。

第3回メタロミクス研究フォーラム (2012.08)

諫田泰成：ヒトiPS細胞を用いた心毒性評価の現状と課題。

第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2012.9)

平田尚也, 諫田泰成: TGFβ刺激によるMEK/ERKを介した乳癌幹細胞の増殖.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: メタボロームを利用した有機スズ化合物による毒性機構の解析.

第127回薬理学会関東部会 (2012.10)

諫田泰成: 癌幹細胞を標的とする薬剤の可能性

第127回薬理学会関東部会 (2012.10)

山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: 金属毒性に対するメタボロームの応用.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

諫田泰成, 平田尚也, 山田茂, 関野祐子: 乳癌幹細胞におけるスフィンゴシン1リン酸とNotchシグナルのクロストーク.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

大西知子, 斎藤光義\*, 諫田泰成, 関野祐子: 多点電極システムを用いたヒトiPS細胞由来心筋細胞の薬理学的評価 - 試験プロトコルの標準化の試み

第4回日本安全性薬理研究会 (2013.02)

\* (株)Ion Chat Research

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: 乳癌幹細胞におけるニコチンとNotchシグナルのクロストーク.

第12回日本再生医療学会 (2013.3)

諫田泰成: 癌幹細胞の受容体を標的とした治療戦略.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: TGFβ刺激によるNotchシグナルを介した乳癌幹細胞の増殖機構.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: ヒト胎児性癌細胞の糖輸送に対する有機スズの影響.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

諫田泰成: ヒトiPS細胞の心毒性試験への応用.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

八代龍, 山田茂, 平田尚也, 板垣宏\*, 関野祐子, 諫田泰成: 細胞内代謝に対するスフィンゴシンキナーゼの影響.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* 横浜国立大学

Kanda Y, Hirata N, Sekino Y: Role of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor in cancer stem cells.

10th International Society for Stem Cell Research (2012.6)

Hirata N, Sekino Y, Kanda Y: Regulation of breast cancer stem cells by sphingosine-1-phosphate.

10th International Society for Stem Cell Research (2012.6)

Hayakawa T, Kunihiro T, Ando T, Uno H, Kobayashi S, Matsui E, Yada H, Kanda Y, Kurokawa J, Furukawa T: Contractile behaviors of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte monolayers evaluated with an image-based analysis using motion vector prediction technique: A comparison with extracellular electrophysiology.

Safety Pharmacology Society 12th Annual Meeting (2012.10)

Ishida S: Development of in vitro toxicity tests using hepatocyte differentiated from human stem cells.

Workshop: "Genetic Toxicology: Opportunities to Integrate New Approaches" (2012.4)

石田誠一: 分化誘導肝細胞を用いたヒト特異的有害反応の評価.

平成24年度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公開シンポジウム (2012.5)

Dubois-Pot-Schneider H\*, Fekir K\*, Aninat C\*, Glaise D\*, Ishida S, Morel F\*, Corlu A\*: Reprogramming of transformed HepaRG hepatocytes in bipotent progenitors.

ISSCR2012 (2012.6)

\* INSERM

Kubo T, Hori T, Kuroda Y, Miyajima A, Sunouchi M,

Corlu A<sup>\*1</sup>, Morel M<sup>\*1</sup>, Ozawa S<sup>\*2</sup>, Sekino Y, Ishida S: Genomic DNA methylation as a potential marker of stem cell during hepatic cell differentiation. ISSCR2012 (2012.6)

<sup>\*1</sup> INSERM

<sup>\*2</sup> Iwate Medical University

石田誠一, 久保崇, 黒田幸恵, Anne Corlu<sup>\*</sup>, Fabrice Morel<sup>\*</sup>, 関野祐子: 三次元培養による肝前駆細胞の分化様式の調節. 第19回肝細胞研究会 (2012.6)

\* INSERM

Kubo T, Hori T, Kuroda Y, Hojyo M, Miyajima A, Sunouchi M, Corlu A<sup>\*1</sup>, Morel F<sup>\*1</sup>, Ozawa S<sup>\*2</sup>, Sekino Y, Ishida S: Comparative analyses of genomic DNA methylations and gene expressions in hepatic cells. 日本薬物動態学会第27回年会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> INSERM

<sup>\*2</sup> 岩手医科大学

Ishida S, Kim S-R, Kubo T, Kuroda Y, Hojyo M, Miyajima A, Matsushita T<sup>\*</sup>, Sekino Y: The comprehensive analysis of the basal metabolic functions of human fetal and adult hepatocytes. 日本薬物動態学会第27回年会 (2012.11)

\* 崇城大学

石田誠一: 医薬品開発における動物細胞利用の現状と将来. 第29回医用高分子研究会講座 (2012.11)

竹澤俊明<sup>\*</sup>, 石田誠一: コラーゲンビトリゲルの特徴とその開発現状~全体概要~. 日本動物実験代替法学会第25回大会 (2012.12)

\* (独)農業生物資源研究所

押方歩<sup>\*</sup>, 石田誠一, 竹澤俊明<sup>\*</sup>: コラーゲンビトリゲル膜チャンバーを利用した肝代謝モデルの開発現状. 日本動物実験代替法学会第25回大会 (2012.12)

\* (独)農業生物資源研究所

石田誠一, 久保崇, 黒田幸恵, 北條麻紀, Anne Corlu<sup>\*</sup>, Fabrice Morel<sup>\*</sup>, 関野祐子: 肝前駆細胞の簡便で安定的な培養維持法の開発. 日本薬学会第133年会 (2013.3)

\* INSERM

石田誠一: 創薬支援のためのヒト肝薬物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開発. 日本薬学会第133年会 (2013.3)

宇佐見誠, 満長克祥<sup>\*</sup>, 入江智彦, 宮島敦子, 関野祐子: 培養ラット胚におけるエタノールによる発生毒性のプロテオミクス解析. 第52回日本先天異常学会学術集会 (2012.7)

\* 東邦大学

入江智彦, 松崎泰教<sup>\*</sup>, 関野祐子, 平井宏和<sup>\*</sup>: Kv3.3チャンネルのミスセンス変異は培養小脳プルキンエ細胞において細胞死と興奮性変化を引き起こす. 第35回日本神経科学大会 (2012.9)

\* 群馬大学

入江智彦, 松崎泰教<sup>\*</sup>, 関野祐子, 平井宏和<sup>\*</sup>: 脊髄小脳変性症13型における変異型Kv3.3チャンネルは, 培養小脳プルキンエ細胞において細胞死と興奮性変化を引き起こす. 第90回日本生理学会大会 (2013.3)

\* 群馬大学

関野祐子: 性差の科学的理解と男女共同参画. 第90回日本生理学会大会 (2013.3)

関野祐子: ヒトiPS細胞由来分化細胞の安全性薬理試験への応用の可能性.

平成24年度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公開シンポジウム (2013.2)

関野祐子: ヒトiPS細胞由来心筋とニューロンを用いた非臨床試験法の開発]. 第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

藤枝智美, 白尾智明<sup>\*</sup>, 三輪英樹<sup>\*</sup>, 関野祐子: マウス

扁桃体に抑制性応答を引き起こす神経回路の光学イメージングによる解析.

第3回国際放射線神経生物学学会大会 (2013.1)

\* 群馬大学

藤枝智美, 白尾智明\*, 三輪秀樹\*, 関野祐子: 光学イメージングにより明らかになった扁桃体外側核へのフィードフォワード抑制の新しい経路.

第90回日本生理学会大会 (2013.3)

\* 群馬大学

関野祐子, 勝亦憲子\*, 木村純子\*, 宮坂京子\*, 水村和枝\*, 中道友\*, 小田(望月)紀子\*, 白尾智明\*, 鈴木裕一\*, 高松研\*, 内田さえ\*: 生理学会員アンケート2012結果報告.

第90回日本生理学会大会 (2013.3)

\* 群馬大学

原宏士朗, 藤枝智美, 入江智彦, 三輪秀樹\*, 岡淳一郎\*, 白尾智明\*, 花尻-木倉瑠理, 合田幸広, 関野祐子: 光学的測定法により解析した扁桃体における神経応答に対するカンナビノイドの作用.

第86回日本薬理学会年会 (2013.3)

\* 群馬大学

Yuko Sekino: Human iPS-derived cardiomyocyte for development of in vitro pre-clinical testing.

ILSI HESI, Stem cell-derived Cardiomyocytes as Model of Cardiac Pathology and Toxicity Workshop (2013.3)

Jung M<sup>\*1</sup>, Han M<sup>\*1</sup>, Fukuda T<sup>\*2</sup>, Ikeda H<sup>\*3</sup>, Hagino S<sup>\*4</sup>, Omori T<sup>\*5</sup>, Yamakage K<sup>\*6</sup>, Kojima H, Sunouchi M: International Validation Study: An Overview of Alternative Methods for Eye Irritation Test using SIRC Cells.

9th KSAAE Meeting, Korea (2012.8)

\*<sup>1</sup> Biototech Co. Ltd., Korea

\*<sup>2</sup> BOZO Research Center Inc., Tokyo Laboratory

\*<sup>3</sup> Nihon Kolmar Co.,Ltd., R&D

\*<sup>4</sup> Shiseido Research Center

\*<sup>5</sup> Doshisha University

\*<sup>6</sup> Hatano Research Institute, FDSC

簾内桃子: 化粧品原料評価のための眼刺激性試験代替法の動向.

日本動物実験代替法学会第25回大会シンポジウム (2012.12)

簾内桃子, 福田隆之<sup>\*1</sup>, 池田英史<sup>\*2</sup>, 鄭美淑<sup>\*3</sup>, 大森崇<sup>\*4</sup>, 田中裕美<sup>\*4</sup>, 山影康次<sup>\*5</sup>, 萩野滋延<sup>\*6</sup>, 小島肇: SIRC-CVS試験を用いた眼刺激性評価代替法の国際バリデーション研究 (I).

日本動物実験代替法学会第25回大会 (2012.12)

\*<sup>1</sup> (株)ボゾリサーチセンター東京研究所

\*<sup>2</sup> 日本コルマー(株)研究開発本部

\*<sup>3</sup> (株)バイオトクステック

\*<sup>4</sup> 同志社大学文化情報学部

\*<sup>5</sup> (財)食品薬品安全センター秦野研究所

\*<sup>6</sup> (株)資生堂リサーチセンター

Sunouchi M, Nakazawa K, Kikura-Hanajiri R, Kobayashi K\*, Kojima H, Usami M: Age-dependent capability of drug metabolism in commercially available human hepatocytes.

The 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

\* Shizuoka Prefectural Agriculture and Forestry College, Iwata, Shizuoka

小川久美子, 曹永晩, 豊田武士, 大波冴子, 高見成昭, 今井俊夫\*, 西川秋佳: 塩酸セミカルバジドにより誘発されたB6C3F<sub>1</sub>マウスの血管および骨病変.

第101回日本病理学会総会 (2012.4)

\* 国立がん研究センター研究所

豊田武士, 塚本徹哉<sup>\*1</sup>, 高須伸二, 時亮<sup>\*2</sup>, 田中卓二<sup>\*3</sup>, 立松正衛<sup>\*4</sup>, 西川秋佳, 小川久美子: ヘリコバクター・ピロリ感染齧歯類モデルにおけるHMG-CoA還元酵素阻害剤の化学予防効果の検討.

第19回日本がん予防学会 (2012.6)

\*<sup>1</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>2</sup> (株)三井化学

\*<sup>3</sup> (株)東海細胞研究所

\*<sup>4</sup> 日本バイオアッセイ研究センター

高須伸二, 武藤倫弘<sup>\*1</sup>, 一二三佳恵<sup>\*1</sup>, 若林敬二<sup>\*2</sup>, 中  
釜齊<sup>\*1</sup>: アンジオテンシンII受容体拮抗薬のMinマウス  
腸ポリープ生成抑制効果.

第19回日本がん予防学会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> 国立がん研究センター研究所

<sup>\*2</sup> 静岡県立大学

一二三佳恵<sup>\*1</sup>, 藤井元<sup>\*1</sup>, 高橋真美<sup>\*1</sup>, 山本真史<sup>\*1</sup>, 高  
須伸二, 小宮雅美<sup>\*1</sup>, 中西るり<sup>\*1</sup>, 志村美聖<sup>\*1</sup>, 野間寛  
陽<sup>\*1</sup>, 谷中昭典<sup>\*2</sup>, 武藤倫弘<sup>\*1</sup>: Metformin及びlosartan  
併用投与によるMinマウス腸ポリープ生成抑制.

第19回日本がん予防学会 (2012.6)

<sup>\*1</sup> 国立がん研究センター研究所

<sup>\*2</sup> 東京理科大学

Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Nishikawa A, Yoshi-  
da M: Effects of constitutive androstane receptor  
(CAR) on diethylnitrosamine (DEN) initiated liver in  
mice.

31st Annual Symposium of the Society of Toxicologic  
Pathology (2012.6)

Matsuo S, Takahashi M, Inoue K, Irie K, Tamura K,  
Ogawa K, Yoshida M: Effects of postnatal exposure to  
cyclophamide on medulloblastoma and cerebellar devel-  
opment in Ptch1 heterozygous mice.

31st Annual Symposium of the Society of Toxicologic  
Pathology (2012.6)

盛田怜子<sup>\*</sup>, 林仁美<sup>\*</sup>, 谷合枝里子<sup>\*</sup>, 八舟宏典<sup>\*</sup>, 赤根  
弘敏<sup>\*</sup>, 白木彩子<sup>\*</sup>, 石井雄二, 鈴木和彦<sup>\*</sup>, 渋谷淳<sup>\*</sup>,  
三森国敏<sup>\*</sup>: Orphenadrine (ORPH) のラット肝発がん  
プロモーション作用に関する研究.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*</sup> 東京農工大学

田村圭, 井上薫, 高橋美和, 松尾沙織里, 入江かをる,  
小澤正吾<sup>\*</sup>, 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おけるCARの関与に投  
与用量が与える影響.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*</sup> 岩手医科大学

川島潤<sup>\*1</sup>, 中村知裕<sup>\*1</sup>, 小川裕布子<sup>\*1</sup>, 代田欣二<sup>\*1</sup>, 渡  
辺元<sup>\*2</sup>, 永岡謙太郎<sup>\*2</sup>, 田谷一善<sup>\*2</sup>, 吉田緑, 代田眞理  
子<sup>\*1</sup>: エチニルエストラジオール新生児期曝露による雌  
ラットの内分泌系への遅発影響.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 麻布大学

<sup>\*2</sup> 東京農工大学

中村知裕<sup>\*</sup>, 川島潤<sup>\*</sup>, 小川裕布子<sup>\*</sup>, 代田欣二<sup>\*</sup>, 吉田  
緑, 代田眞理子<sup>\*</sup>: 新生児期エチニルエストラジオール  
曝露がラットの原始卵胞数推移に及ぼす影響.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*</sup> 麻布大学

吉田緑, 鈴木大節, 松本清司<sup>\*1</sup>, 代田眞理子<sup>\*2</sup>, 井上  
薫, 高橋美和, 小野敦: 日本における農薬の急性参照用  
量設定シミュレーション結果とその問題点.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 信州大学

<sup>\*2</sup> 麻布大学

黒田顕, 木島綾希, 金美蘭, 松下幸平, 高須伸二, 石井  
雄二, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆志: 既存添加物オ  
ゾケライトのラットにおける慢性毒性・発がん性併合試  
験.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

曹永晩, 水田保子, 豊田武士, 大波冴子, 小川久美子:  
グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステルによるラ  
ット乳腺腫瘍発生修飾作用の検討.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 黒田顕, 小  
川久美子, 梅村隆志: *gpt* deltaラットを用いた合成抗菌  
剤ニトロフラントインおよびその代謝物の*in vivo*変異  
原性.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

山本龍一<sup>\*1</sup>, 鈴木和彦<sup>\*1</sup>, 嶋本敬介<sup>\*2</sup>, 木村真之<sup>\*1</sup>, 藤  
井雄太<sup>\*1</sup>, 盛田怜子<sup>\*1</sup>, 石井雄二, 渋谷淳<sup>\*1</sup>, 三森国  
敏<sup>\*1</sup>: Indole-3-carbinol (I3C) の26週間投与によるラット  
肝腫瘍促進作用に関する研究.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*<sup>1</sup> 東京農工大学

\*<sup>2</sup> (株)ポゾリサーチセンター

松下幸平, 木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 金美蘭, 黒田顕, 増井則夫\*, 能美健彦, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆志: レポーター遺伝子導入ラットを用いた短期発がん物質検出モデルの開発.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\* (株)日本エスエルシー

吉田緑, 田村圭, 井上薫, 高橋美和, 松尾沙織里, 入江かをる, 小川久美子, 小澤正吾\*, 西川秋佳: トリアゾール系抗真菌剤による肝肥大および肝腫瘍発生にCARが果たす役割.

第27回発癌病理研究会 (2012.8)

\* 岩手医科大学

Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kuroda K, Nohmi T\*, Ogawa K, Umemura T: Application of DNA adductome analysis to reporter gene mutation assay to understand chemical carcinogenesis.

22nd IUBMB & 37th FEBS Congress (2012.9)

\* National Institute of Biomedical Innovation

高橋美和, 井上薫, 松尾沙織里, 森川朋美, 吉田緑: 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE) の新生児期単回曝露による視床下部Kiss1遺伝子発現の変化.

第105回日本繁殖生物学会大会 (2012.9)

吉田緑, 高橋美和, 森川朋美, 井上薫, 松尾沙織里, 田谷一善\*, 渡辺元\*: 新生児期エストロゲン類曝露で誘発される神経内分泌系および生殖器系への遅発影響にエストロゲンレセプターが果たす役割.

第105回日本繁殖生物学会大会 (2012.9)

\* 東京農工大学

鈴木和彦\*, 谷合枝里子\*, 盛田怜子\*, 八舟宏典\*, 石井雄二, 小野敦, 三森国敏\*, 渋谷淳\*: 異なるフタル酸エステル類の併用投与によるラット肝臓及び雄性生殖器への影響.

第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

\* 東京農工大学

井上薫, 高橋美和, 坂本洋平, 田村圭, 松尾沙織里, 吉田緑: Constitutive androstane receptor (CAR) 欠損マウスの肝臓におけるdiethylnitrosamine (DEN) の影響.

第154回日本獣医学会学術集会 (2012.9)

豊田武士, 塚本徹哉<sup>\*1</sup>, 高須伸二, 時亮<sup>\*2</sup>, 立松正衛<sup>\*3</sup>, 曹永晩, 大波冴子, 西川秋佳, 小川久美子: *Helicobacter pylori*感染スナネズミ胃発癌モデルにおけるアスピリンの化学予防効果.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

\*<sup>1</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>2</sup> (株)三井化学

\*<sup>3</sup> 日本バイオアッセイ研究センター

石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 黒田顕, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子, 梅村隆志: DNAアダクトーム解析とレポーター遺伝子変異原性試験による化学発がんのコンビネーション評価.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

高須伸二, 石井雄二, 日比大介, 松下幸平, 黒田顕, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆志: フラン誘発ラット肝GST-P陽性領域におけるNrf2関連因子の発現解析.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

曹永晩, 豊田武士, 大波冴子, 水田保子, 西川秋佳, 小川久美子: グリシドール脂肪酸エステルによるラット乳腺発がん修飾作用.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

黒田顕, 石井雄二, 松下幸平, 高須伸二, 小川久美子, 梅村隆志: シトリニンの包括的*in vivo*変異原性評価.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

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: 3-MCPDと3-MCPDのエステル化合物に関するラットを用いた*in vivo*遺伝毒性的検討と亜慢性毒性試験.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

松下幸平, 石井雄二, 高須伸二, 金美蘭, 黒田顕, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子, 梅村隆志: F344 *gpt* deltaラットの自然発生腫瘍スペクトラの検索.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

Jung YT\*, Choi JH\*, Kim HJ\*, Lee SG\*, Nishikawa A,

Lee IS\*, Yu MH\*: Anti-inflammatory effects of *Picrasma quassioides* (Indian quassia) on LPS-activated RAW 264.7 macrophages.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

\* Keimyung University

藤井万紀子\*, 豊田武士, 中西速夫\*, 近藤豊\*, 長田啓隆\*, 関戸好孝\*: 悪性中皮腫におけるHippoシグナリングの欠失とTGF- $\beta$ の協調によるCTGFの発現調節.

第71回日本癌学会学術総会 (2012.9)

\* 愛知県がんセンター研究所

石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 黒田顕, 能美健彦\*, 小川久美子, 梅村隆志: 肝発がん物質エストラゴールの特異的DNA付加体定量解析ならびに遺伝子突然変異誘発性.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* (独)医薬基盤研究所

黒田顕, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 松下幸平, 梅村隆志: 臭素酸カリウムの腎発がん標的部位における*in vivo*変異原性.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

Cho YM, Toyoda T, Onami S, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K: Modifying effect of glycidol fatty acid esters on *N*-methyl-*N*-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in SD rats.

KSNS-KSTP International Joint Symposium 2012 (2012.11)

赤木純一, 橋本恵至<sup>\*1</sup>, 大森治夫<sup>\*2</sup>, 岩井成憲<sup>\*3</sup>, 森谷正明<sup>\*1</sup>, 花岡文雄<sup>\*2</sup>: TLSポリメラーゼ欠損細胞と複製ベクターを用いた細胞内TLSアッセイによる紫外線誘発DNA損傷6-4光産物の損傷乗り越え複製機構の解析.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校

<sup>\*2</sup> 学習院大学

<sup>\*3</sup> 大阪大学

鈴木健司<sup>\*1</sup>, 赤木純一, 大橋英治<sup>\*2</sup>, 横井雅幸<sup>\*1</sup>, 大森治夫<sup>\*1</sup>, 花岡文雄<sup>\*1</sup>: PolkのRev1に依存した活性が紫外線によるDNA損傷のTLSに関与する.

第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

<sup>\*1</sup> 学習院大学

<sup>\*2</sup> 九州大学

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, 西川秋佳, 吉田緑: Ptch1ヘテロノックアウトマウスにおけるソニックヘッジホッグ阻害剤Cyclopamineの生後暴露による髄芽腫発生抑制作用.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

松下幸平, 石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 木島綾希, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt* deltaラットを用いた短期発がん物質検出モデルの開発.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

石井雄二, 木島綾希, 高須伸二, 松下幸平, 黒田顕, 見玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt* deltaマウスを用いた臭素酸カリウムの*in vivo*変異原性の検索とニトリロ三酢酸併用投与の影響.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 黒田顕, 小川久美子, 梅村隆志: 合成抗菌剤ニトロフラントインの化学構造に依存した*in vivo*変異原性.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

高須伸二, 石井雄二, 松下幸平, 黒田顕, 木島綾希, 見玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt* deltaマウスにおける高脂肪食摂取の自然発生遺伝子突然変異に与える影響.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

大波冴子, Cho Young-Man, 豊田武士, 吉田緑, 西川秋佳, 小川久美子: ラットを用いた3-MCPDエステル化合物の13週間亜慢性毒性試験.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

豊田武士, Cho Young-Man, 大波冴子, 水田保子, 赤木純一, 鈴木勇, 西川秋佳, 小川久美子: F344ラットにおけるグリシドール脂肪酸エステルの13週間反復投与毒性試験.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

野中瑞穂<sup>\*1</sup>, 小川久美子, 小野寺博志<sup>\*1</sup>, 中江大<sup>\*2</sup>, 西川秋佳: 医薬品のがん原性評価の方法について-ICH S1 EWGにおける検討内容.

## 第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

\*<sup>1</sup> (独)医薬品医療機器総合機構\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

日比大介, 木島綾希, 鈴木裕太, 金美蘭, 石井雄二, 小西良子, 小川久美子, 梅村隆志: オクラトキシンAが誘発する発がん標的臓器, 腎臓の*in vivo*変異原性, アポトーシスならびにカリオメガリーに対する*p53*欠損の影響.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

黒田顕, 渡辺麻衣子, 日比大介, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 松下幸平, 能美健彦, 小川久美子, 小西良子, 梅村隆志: *gpt delta*ラットを用いたオクラトキシンAの欠失変異誘発メカニズムの解明.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

Cho Young-Man, 水田保子, 豊田武士, 大波冴子, 赤木純一, 鈴木勇, 西川秋佳, 小川久美子: グリシドール脂肪酸エステルによるラット乳腺腫瘍発生修飾作用の検討.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

鈴木勇, 大波冴子, Cho Young-Man, 豊田武士, 赤木純一, 水田保子, 西川秋佳, 小川久美子: モンモリロナイトを主成分とするナノクレイのラットに対する13週間混餌投与の影響.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

井上薫, 高橋美和, 松尾沙織里, 田村圭, 森川朋美, 小川久美子, 吉田緑: ブドウ果皮抽出物の混餌投与によりみられたラット耳下腺・腺房上皮細胞における変化について.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

長谷川也須子\*, 久保田久代\*, 小林健一\*, 吉田緑, 宮川宗之\*: ラットの吸入麻酔薬 (イソフルラン), 腹腔内投与麻酔薬 (メドミジン・ミダゾラム・ブトルフェノール混合剤) の4週間反復投与による影響.

第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

\* (独)労働安全衛生総合研究所

隈部志野\*, 佐藤順子\*, 友成由紀\*, 橋本知水\*, 高橋美和, 吉田緑, 土居卓也\*, 涌生ゆみ\*, 土谷稔\*: ラットEndometrial stromal sarcomaの多様性.

## 第29回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2013.1)

\* (株)三菱化学メディエンス

吉田緑: ヒト健康評価の現場と遺伝子改変動物を用いたメカニズム研究.

平成24年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会 (2013.2)

Cho YM, Toyoda T, Onami S, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K: Modifying effect of glycidol fatty acid esters on *N*-methyl-*N*-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in rats.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Kijima A, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T: A Medium-term animal model using *gpt delta* rats for predicting chemical carcinogenicity and related mechanisms of action.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kuroda K, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T: Quantitative analysis of specific DNA adducts and *in vivo* mutagenicity following exposure to the hepatocarcinogen estragole.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Takasu S, Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Kodama Y, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T: Effects of obesity on spontaneous reporter gene mutations in *gpt delta* mice fed a high-fat diet.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Onami S, Cho YM, Toyoda T, Ishii Y, Umemura T, Yoshida M, Horibata K, Honma M, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K: Evaluation of toxic effects of 3-MCPD and associated esters in rats.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Toyoda T, Cho YM, Onami S, Akagi J, Nishikawa A, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of gly-



cidol fatty acid esters in F344 rats.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Kuroda K, Watanabe M, Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kijima A, Ogawa K, Nohmi T, Nishikawa A, Sugita-Konishi Y, Umemura T: Modes of action underlying citrinin-induced renal carcinogenesis.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Tamura K, Matsuo S, Kodama Y, Yoshida M: Toxicity of diethylnitrosamine (DEN) in the liver of constitutive androstane receptor (CAR)-knockout (KO) mice.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

Tamura K, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Irie K, Kodama Y, Ozawa S\*, Yoshida M: Liver hypertrophy is not a key event in constitutive androstane receptor (CAR)-mediated liver tumor development in mice treated with triazoles.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

\* Iwate Medical University

Yoshida M, Suzuki D, Matsumoto K\*, Inoue K, Takahashi M, Morita T, Shirota M\*, Ono A: Simulation of acute reference dose (ARfD) setting for pesticides in Japan.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

\*<sup>1</sup> Shinshu University

\*<sup>2</sup> Azabu University

吉田緑：トキシコロジーにおける毒性病理学と卒後教育の重要性。

第155回日本獣医学会学術集会 (2013.3)

太田世志雄, 今井俊夫\*<sup>1</sup>, 小山田敏文\*<sup>2</sup>, 曹永晩, 小川久美子, 西川秋佳: ラット甲状腺濾胞上皮細胞の細胞増殖及び発がんに対するプロスタグランジン (PG) 合成系の影響。

第155回日本獣医学会学術集会 (2013.3)

\*<sup>1</sup> 国立がん研究センター研究所

\*<sup>2</sup> 北里大学

松下幸平, 木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 能美健彦\*, 小川久美子, 梅村隆志: F344 *gpt* deltaラットの自然発生腫瘍スペクトラの検索。

第155回日本獣医学会学術集会 (2013.3)

\* (独) 医薬基盤研究所

長谷川也須子\*, 久保田久代\*, 小林健一\*, 吉田緑, 宮川宗之\*: ラットの吸入麻酔薬 (イソフルラン), 腹腔内投与麻酔薬 (メデトミジン・ミダゾラム・ブトルファンール混合剤) の2週間および4週間反復投与による影響。

第155回日本獣医学会学術集会 (2013.3)

\* (独) 労働安全衛生総合研究所

小川久美子: げっ歯類を用いた *in vivo* 毒性試験における性差。

第90回日本生理学会大会 (2013.3)

本間正充: 遺伝毒性試験の最近の国際動向について。

MMS研究会第60回定例会 (2012.6)

山田雅巳: ICHS2 (R1) への対応とICHM7の進捗状況について。

JEMS/BMS研究会第47回定例会 (2012.6)

Mekenyan O\*, Petkov P\*, Kotov S\*, Stoeva S\*, Kamenska V\*, Dimitrov S\*, Honma M, Hayashi M\*, Benigni R\*, Patlewicz G\*: Mechanistic models for *in vivo* liver genotoxicity and *in vivo* micronucleus based on metabolism considerations.

QSAR2012 (2012.6)

\*<sup>1</sup> ブルガス大学

\*<sup>2</sup> (公財) 食品農薬品安全性評価センター

\*<sup>3</sup> イタリア高等健康研究所

Yamada M, Masumura K, Nohmi T: Mutation accumulation in the whole genome of *E. coli* mutator strains.

United Kingdom Environmental Mutagen Society (UKEMS) 35th annual meeting (2012.7)

Kimoto T<sup>\*1</sup>, Horibata K, Muto S<sup>\*2</sup>, Sanada H<sup>\*3</sup>, Okamoto M<sup>\*3</sup>, Hashimoto K<sup>\*4</sup>, Itoh, S<sup>\*4</sup>, Uno Y<sup>\*2</sup>, Honma M: A Japanese interlaboratory evaluation study on *Pig-a* mutation assay for in vivo mutagenicity assessment. United Kingdom Environmental Mutagen Society (UKEMS) 35th annual meeting (2012.7)

\*<sup>1</sup> Teijin Pharma, Ltd.

\*<sup>2</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma corp.

\*<sup>3</sup> Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>4</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd.

本間正充：①New ICH S2(R1) Guideline -Revision, Background and Highlight. ②Risk Assessment on Management of genotoxic Impurities in Pharmaceuticals. 2012 International Workshop on Genetic Toxicology (2012.8)

安井学, 鴨下渚, 本間正充：極低線量暴露を想定した新しいDNA付加体1分子による遺伝子変異解析系の基礎的研究.

日本放射線影響学会第55回大会 (2012.9)

Masumura K, Osugi N<sup>\*</sup>, Toyoda-Hokaiwado N, Nohmi T: Characteristics of point mutations and deletions accumulated with aging of *gpt* delta transgenic mice. The 42nd Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society (2012.9)

\* Japan SLC, Inc.

Horibata K, Ukai A, Kimoto T<sup>\*</sup>, 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.

Environmental Mutagen Society 43rd Annual Meeting, USA (2012.9)

\* TEIJIN Pharma Limited

Kimoto T<sup>\*1</sup>, Horibata K, Muto S<sup>\*2</sup>, Sanada H<sup>\*3</sup>, Okamoto M<sup>\*3</sup>, Hashimoto K<sup>\*4</sup>, Itoh S<sup>\*4</sup>, Uno Y<sup>\*2</sup>, Honma M: A Japanese collaborative study on rat *Pig-a* assay; Report on interlaboratory difference in *Pig-a* assay using RBCs and RETs.

Environmental Mutagen Society 43rd Annual Meeting,

USA (2012.9)

\*<sup>1</sup> 帝人ファーマ(株)

\*<sup>2</sup> 田辺三菱製薬(株)

\*<sup>3</sup> 科研製薬(株)

\*<sup>4</sup> 第一三共(株)

Honma, M: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals.

The 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012.10)

Yamada M, Masumura K, Takamune M, Nohmi T: Analysis of mutations accumulated in the genome of *E.coli* mutator strains using a next-generation DNA sequencer.

The 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012.10)

Masumura K, Osugi N<sup>\*</sup>, Toyoda-Hokaiwado N, Nohmi T: Spontaneous point mutations and deletions induced in liver and testis of aged *gpt* delta transgenic mice.

The 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012.10)

\* Japan SLC, Inc.

Nohmi T, Toyoda-Hokaiwado N, Yasui Y<sup>\*1</sup>, Takamune M, Yamada M, Muramatsu M, Masumura K, Ohta T<sup>\*2</sup>, Tanaka T<sup>\*3</sup>: Modulatory effects of capsaicin on *N*-diethylnitrosamine induced mutagenesis and hepatocarcinogenesis in *gpt* delta rats.

The 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012.10)

\*<sup>1</sup> Rakuno Gakuen University

\*<sup>2</sup> Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

\*<sup>3</sup> The Tokai Cytopathology Institute

本間正充：遺伝毒性を如何に評価，解釈するか？ - HESI-IVGTプロジェクト -

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

鵜飼明子, 濱崎幹也<sup>\*</sup>, 児玉喜明<sup>\*</sup>, 野田朝男<sup>\*</sup>, 楠洋一郎<sup>\*</sup>, 本間正充：DNAマイクロアレイによるヒト正常細胞での放射線損傷領域のゲノムマッピング.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

## \* 放射線影響研究所

高橋俊孝<sup>\*1</sup>, 中川ゆづき<sup>\*1</sup>, 豊泉友康<sup>\*1</sup>, 田島恵理<sup>\*1</sup>,  
西村哲治<sup>\*2</sup>, 本間正充, 山影康次<sup>\*1</sup>: カーボンナノチューブのCHL/IU培養細胞を用いた染色体異常試験 (その2).

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> (財)食品薬品安全センター秦野研究所

<sup>\*2</sup> 帝京平成大学

兼丸祐紀, 鴨下渚, 佐々彰<sup>\*</sup>, 本間正充, 安井学: ゲノムの特定部位に導入させたプロモ化DNA付加体の突然変異誘発能の解析.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* 米国NIH, NIEHS

本山茂記<sup>\*1</sup>, 竹入章<sup>\*1</sup>, 和田直子<sup>\*2</sup>, 寺社下浩一<sup>\*1</sup>, 三島雅之<sup>\*1</sup>, 新見直子, Petr Grúz, 増村健一, 山田雅巳, 能美健彦: ベンゾ[a]ピレンの損傷乗り越えDNA複製におけるDNA polymerase  $\kappa$  の役割.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 中外製薬株式会社・研究本部

<sup>\*2</sup> (株)中外医科学研究所

安井学, 鴨下渚, 本間正充: ライブセルイメージングを用いた多層カーボンナノチューブによる倍数性細胞の発生機序の解明.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

山田雅巳, 高宗万希子, 松田知成<sup>\*</sup>: 次世代DNAシーケンサーを用いた変異原性試験の開発-変異スペクトラムの特徴-.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* 京都大学大学院

松田知成<sup>\*</sup>, 松田陽子<sup>\*</sup>, 高宗万希子, 山田雅巳: 次世代DNAシーケンサーを用いた変異原性試験の開発-パイロット試験-.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* 京都大学大学院

須井哉<sup>\*</sup>, 川上久美子<sup>\*</sup>, 根岸沙記<sup>\*</sup>, 山田雅巳: ハイ・スループット微生物遺伝毒性試験法の検討8.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

木本崇文<sup>\*1</sup>, 堀端克良, 武藤重治<sup>\*2</sup>, 真田尚和<sup>\*3</sup>, 岡本美奈子<sup>\*3</sup>, 橋本和之<sup>\*4</sup>, 伊東悟<sup>\*4</sup>, 宇野芳文<sup>\*2</sup>, 本間正充: *Pig-a*アッセイ共同研究: ラット末梢血*Pig-a*アッセイの*in vivo*突然変異試験法としての有用性に関する比較.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 帝人ファーマ(株)

<sup>\*2</sup> 田辺三菱製薬(株)

<sup>\*3</sup> 科研製薬(株)

<sup>\*4</sup> 第一三共(株)

高木久宜<sup>\*</sup>, 野崎祐次<sup>\*</sup>, 河田昭彦<sup>\*</sup>, 山田雅巳, 増村健一, 能美健彦: *gpt delta*ラットの13週間飼育試験.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* 日本エスエルシー(株)

堀妃佐子<sup>\*</sup>, 下吉里実<sup>\*</sup>, 高柳智美<sup>\*</sup>, 増村健一, 山田雅巳, 藤居互<sup>\*</sup>: F344系統*gpt delta*ラットを用いた突然変異試験と小核試験(末梢血, 骨髄, 肝臓, 大腸)の統合法の検討.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

\* サントリービジネスエキスパート(株)

濱田修一<sup>\*1</sup>, 高島理恵<sup>\*1</sup>, 嶋田圭祐<sup>\*2</sup>, 松本和美<sup>\*3</sup>, 川上哲<sup>\*4</sup>, 田中仁<sup>\*5</sup>, 松本浩孝<sup>\*6</sup>, 中井智博<sup>\*7</sup>, 今村匡志<sup>\*8</sup>, 松村奨士<sup>\*9</sup>, 真田尚和<sup>\*10</sup>, 井上健司<sup>\*11</sup>, 武藤重治<sup>\*12</sup>, 萩尾宗一郎<sup>\*13</sup>, 林亜耶<sup>\*14</sup>, 高柳智美<sup>\*15</sup>, 萩原庸介<sup>\*16</sup>, 前田晃央<sup>\*17</sup>, 成見香瑞範<sup>\*18</sup>, 高沢博修<sup>\*1</sup>, 小川いづみ<sup>\*13</sup>, 大山ワカ子<sup>\*18</sup>, 涌生ゆみ<sup>\*1</sup>, 川迫一史<sup>\*1</sup>, 佐野正樹<sup>\*5</sup>, 大橋信之<sup>\*5</sup>, 森田健, 小島肇, 林真<sup>\*5</sup>, 本間正充: 反復投与による肝臓小核試験法の有用性の検討: MMS共同研究の報告.

日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

<sup>\*1</sup> 三菱化学メディエンス(株)

<sup>\*2</sup> アステラス製薬(株)

<sup>\*3</sup> アステラスリサーチテクノロジー(株)

<sup>\*4</sup> 旭化成ファーマ(株)

- \*<sup>5</sup> (公財)食品農医薬品安全性評価センター  
 \*<sup>6</sup> (一財)食品薬品安全センター  
 \*<sup>7</sup> 北興化学工業(株)  
 \*<sup>8</sup> (株)イナリサーチ  
 \*<sup>9</sup> 花王(株)  
 \*<sup>10</sup> 科研製薬(株)  
 \*<sup>11</sup> マルホ(株)  
 \*<sup>12</sup> 田辺三菱製薬(株)  
 \*<sup>13</sup> 日産化学工業(株)  
 \*<sup>14</sup> (株)新日本科学  
 \*<sup>15</sup> サントリービジネスエキスパート(株)  
 \*<sup>16</sup> 大正製薬(株)  
 \*<sup>17</sup> 東レ(株)  
 \*<sup>18</sup> (株)ヤクルト本社

大山ワカ子<sup>\*1</sup>, 成見香瑞範<sup>\*1</sup>, 岡田恵美子<sup>\*1</sup>, 藤石洋平<sup>\*1</sup>, 高柳智美<sup>\*2</sup>, 堀妃佐子<sup>\*2</sup>, 松村奨士<sup>\*3</sup>, 池田直弘<sup>\*3</sup>, 夏目匡克<sup>\*4</sup>, 田中仁<sup>\*4</sup>, 高島理恵<sup>\*5</sup>, 松本浩孝<sup>\*6</sup>, 須井哉<sup>\*6</sup>, 浅野哲秀<sup>\*7</sup>, 森田健, 小島肇, 本間正充, 濱田修一<sup>\*5</sup>, 林真<sup>\*4</sup>: 反復投与による消化管小核試験法の有用性の検討: MMS共同研究の報告. 日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

- \*<sup>1</sup> (株)ヤクルト本社  
 \*<sup>2</sup> サントリービジネスエキスパート(株)  
 \*<sup>3</sup> 花王(株)  
 \*<sup>4</sup> (公財)食品農医薬品安全性評価センター  
 \*<sup>5</sup> 三菱化学メディエンス(株)  
 \*<sup>6</sup> (一財)食品薬品安全センター  
 \*<sup>7</sup> 近畿大学

堀端克良, 石川恵生<sup>\*1</sup>, 山内一己<sup>\*2</sup>, 鶴飼明子, 本間正充: *Pig-a*/*PIG-A* 遺伝毒性試験の汎用性: ヒト *PIG-A* アッセイの確立とマウス *Pig-a* アッセイによる放射線遺伝毒性評価. 日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

- \*<sup>1</sup> 山形大学  
 \*<sup>2</sup> (財)環境科学技術研究所

増村健一, 大杉直弘<sup>\*</sup>, 豊田尚美, 石井雄二, 梅村隆志, 高木久宜<sup>\*</sup>, 西川秋佳, 本間正充, 能美健彦: *gpt delta* マウスおよびラットを用いた自然突然変異および誘発突然変異の解析. 日本環境変異原学会第41回大会 (2012.11)

- \* 日本エスエルシー(株)

本間正充: 医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の安全性評価とTTCの考え方. 第10回食品安全フォーラム (2012.11)

山田雅巳, 高宗万希子, 増村健一, 能美健彦: 大腸菌 *mutM/mutY* 二重変異株のゲノムに蓄積した突然変異の3か月間の推移の次世代シーケンサーによる解析. 第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

清水雅富<sup>\*</sup>, 高橋文太<sup>\*</sup>, 三瓶謙斗<sup>\*</sup>, 福永友紀<sup>\*</sup>, 細井香葉<sup>\*</sup>, 和田真美<sup>\*</sup>, 細田明美<sup>\*</sup>, ピーターグルーズ, 碓井之雄<sup>\*</sup>: 脂質過酸化物質 4-oxo-nonenal は出芽酵母の突然変異を誘導する. 第35回日本分子生物学会年会 (2012.12)

- \* 東京医療保健大学

安井学, 兼丸祐紀<sup>\*</sup>, 鴨下渚, 佐々彰, 本間正充: Mutation analysis of site-specific brominated DNA adducts located in the genome of human lymphoblastoid cells. ゴードン研究会議 (ほ乳類細胞のDNA修復) (2013.2)

- \* 昭和大学

谷口正之<sup>\*1</sup>, 橋本健司<sup>\*1</sup>, 田嶋幸司<sup>\*1</sup>, 杉山圭一, 加藤哲男<sup>\*2</sup>, 落合秋人<sup>\*1</sup>, 田中孝明<sup>\*1</sup>: LPS刺激細胞を用いた米由来抗菌CLペプチドの抗炎症作用の解析. 日本農芸化学会大会 (2013.3)

- \*<sup>1</sup> 新潟大自然研  
 \*<sup>2</sup> 東京歯科大学

本間正充, 佐治哲也<sup>\*</sup>: The effect of BLM helicase deficiency on double strand break repair. Keystone Symposium, Genomic Instability and DNA Repair (2013.3)

- \* (独)労働安全衛生総合研究所

Inoue A<sup>\*</sup>, Honma M, Lahti JM<sup>\*</sup>: ChlR1 and Cohesin protect replication forks by distinct mechanism. Keystone Symposium, Genomic Instability and DNA Repair (2013.3)

- \* St. Jude Children's Research Hospital, USA

Hirose A, Ono A, Hirata-Koizumi M, Serizawa H<sup>\*1</sup>, Su-

naga M<sup>\*2</sup>, Furukawa M<sup>\*2</sup>, Kamata E, Nishimura T: Repeated dose 28-day oral toxicity studies of single- and multi-walled carbon nanotubes in rats.  
The 48th EUROTOX2012 (2012.6)

\*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: Stably transfected estrogen receptor alpha transactivation assay using HeLa9903 cell line as in vitro method to screen the endocrine disruption potentials of chemicals.  
2012 World Congress on In Vitro Biology (2012.6)

Hirose A, Takahashi M, Kato H, Doi Y<sup>\*1</sup>, Hagiwara A<sup>\*1</sup>, Hirata-Koizumi M, Ono A, Kubota R, Nishimura T<sup>\*2</sup>: Repeated dose toxicity of fullerene C60 by gavage for a month in rats.  
The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (2012.7)

\*1 (株)DIMS医科学研究所

\*2 帝京平成大学

小野敦: 急性参照用量 (Acute reference dose) と急性曝露評価の必要性.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

森川裕二<sup>\*1</sup>, 上原健城<sup>\*2</sup>, 中津則之<sup>\*1</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*1</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*1,3</sup>: トキシコゲノミクスによる肝臓の小胞体ストレス評価マーカーの探索.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*1 (独)医薬基盤研究所

\*2 塩野義製薬(株)

\*3 同志社女子大学

水川裕美子<sup>\*1</sup>, 森川裕二<sup>\*2</sup>, 中津則之<sup>\*2</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*2</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*1,2</sup>: ヒト肝細胞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) $\alpha$ アゴニストの検出とその検証.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*1 同志社女子大学

\*2 (株)医薬基盤研究所

南圭一<sup>\*1</sup>, 新田浩之<sup>\*1</sup>, 上原健城<sup>\*2</sup>, 上西千晶<sup>\*3</sup>, 五十嵐芳暢<sup>\*3</sup>, 神吉将之<sup>\*4</sup>, 木野潤一<sup>\*5</sup>, 阿部香織<sup>\*5</sup>, 堀之内彰<sup>\*6</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*3</sup>, 漆谷徹郎<sup>\*3,7</sup>, 大野泰雄: シスプラチン投与ラット尿サンプルにおけるmiRNA発現解析.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*1 小野薬品工業(株)

\*2 塩野義製薬(株)

\*3 (独)医薬基盤研究所

\*4 アステラス製薬(株)

\*5 大塚製薬(株)

\*6 武田薬品工業(株)

\*7 同志社女子大学

南圭一<sup>\*1</sup>, 上原健城<sup>\*2</sup>, 林仁美<sup>\*3,4</sup>, 三森国敏<sup>\*3</sup>, 大村功<sup>\*5</sup>, 神吉将之<sup>\*5</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*6</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*6,7</sup>: ラット肝2段階発がんモデルを用いた肝発がんの分子毒性学的研究-4. レクチンアレイを用いた肝臓の糖鎖プロファイル解析.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*1 小野薬品工業(株)

\*2 塩野義製薬(株)

\*3 東京農工大学

\*4 岐阜大学大学院

\*5 アステラス製薬(株)

\*6 (独)医薬基盤研究所

\*7 同志社女子大学

上原健城<sup>\*1,2</sup>, 森川裕二<sup>\*2</sup>, 林仁美<sup>\*3,4</sup>, 三森国敏<sup>\*3</sup>, 神吉将之<sup>\*5</sup>, 大村功<sup>\*5</sup>, 南圭一<sup>\*6</sup>, 中津則之<sup>\*2</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*2</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*2,7</sup>: ラット肝2段階発がんモデルを用いた肝発がんの分子毒性学的研究-1. トキシコゲノミクス及び病理組織学的アプローチによる肝発がん物質のイニシエーション活性の検索.  
第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

\*1 塩野義製薬(株)

\*2 (独)医薬基盤研究所

\*3 東京農工大学

\*4 岐阜大学大学院

\*5 アステラス製薬(株)

\*6 小野薬品工業(株)

\*7 同志社女子大学

鈴木和彦<sup>\*1</sup>, 谷合枝里子<sup>\*1,2</sup>, 小野敦, 石井雄二, 盛田

怜子<sup>\*1,2</sup>, 八舟宏典<sup>\*1,2</sup>, 三森国敏<sup>\*1</sup>, 渋谷淳<sup>\*1</sup>:異なるフタル酸エステル類の90日間併用混餌投与によるラットの肝臓と雄性生殖器への影響の相互作用.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> 東京農工大学

<sup>\*2</sup> 岐阜大学連合大学院

神吉将之<sup>\*1</sup>, 上原健城<sup>\*2</sup>, 林仁美<sup>\*3,4</sup>, 三森国敏<sup>\*3</sup>, 大村功<sup>\*1</sup>, 南圭一<sup>\*5</sup>, 中津則之<sup>\*6</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*6</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*6,7</sup>:ラット肝2段階発がんモデルを用いた肝発がんの分子毒性学的研究-2. 肝臓および血漿における網羅的マイクロRNA発現解析とバイオマーカー探索.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> アステラス製薬(株)

<sup>\*2</sup> 塩野義製薬(株)

<sup>\*3</sup> 東京農工大学

<sup>\*4</sup> 岐阜大学大学院

<sup>\*5</sup> 小野薬品工業(株)

<sup>\*6</sup> (独)医薬基盤研究所

<sup>\*7</sup> 同志社女子大学

大村功<sup>\*1</sup>, 上原健城<sup>\*2,3</sup>, 林仁美<sup>\*4,5</sup>, 三森国敏<sup>\*4</sup>, 神吉将之<sup>\*1</sup>, 南圭一<sup>\*6</sup>, 中津則之<sup>\*3</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*3</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*3,7</sup>:ラット肝2段階発がんモデルを用いた肝発がんの分子毒性学的研究-3. 次世代シーケンサーを用いた肝臓における網羅的DNAメチレーション解析.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*1</sup> アステラス製薬(株)

<sup>\*2</sup> 塩野義製薬(株)

<sup>\*3</sup> (独)医薬基盤研究所

<sup>\*4</sup> 東京農工大学

<sup>\*5</sup> 岐阜大学大学院

<sup>\*6</sup> 小野薬品工業(株)

<sup>\*7</sup> 同志社女子大学

平田睦子, 藤井咲子<sup>\*</sup>, 古川正敏<sup>\*</sup>, 川村智子, 高橋美加, 松本真理子, 加藤日奈, 小野敦, 広瀬明彦:パーフルオロドデカン酸の反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験.

第39回日本毒性学会学術年会 (2012.7)

<sup>\*</sup> (株)化合物安全性研究所安全性研究部

水川裕美子<sup>\*1</sup>, 森川裕二<sup>\*2</sup>, 中津則之<sup>\*2</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*2</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*1</sup>:ラット肝トランスクリプトームデータベースを用いた血液凝固不全の判別とその検証.

日本薬学会第133年会 (2013.3)

<sup>\*1</sup> 同志社女子大学薬学部

<sup>\*2</sup> (独)医薬基盤研究所

Okubo S<sup>\*1</sup>, Miyamoto M<sup>\*1</sup>, Takami K<sup>\*1</sup>, Kanki M<sup>\*3</sup>, Ono A, Nakatsu N<sup>\*2</sup>, Yamada H<sup>\*2</sup>, Ohno Y, Urushidani T<sup>\*2,4</sup>: Identification and Quantitative Evaluation of Novel Circulating Liver-Specific mRNAs in Rats Treated with Various Hepatotoxic Compounds: Validation for Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

<sup>\*1</sup> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<sup>\*2</sup> National Institute of Biomedical Innovation

<sup>\*3</sup> Astellas Pharmaceutical Incorporated

<sup>\*4</sup> Doshisha Women's College of Liberal Arts

Ono A, Ikeya M<sup>\*1</sup>, Suzuki T<sup>\*2</sup>, Nishimura T<sup>\*3</sup>, Kawamura T, Takahashi M, Matsumoto M, Kato H, Hirata-Koizumi M, Hirose A: A Combined Repeated Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Study of Perfluoroundecanoic Acid in Rats.

52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2013.3)

<sup>\*1</sup> Bozo Research Center Inc.

<sup>\*2</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

<sup>\*3</sup> Teikyo Heisei University Takeda Pharmaceutical Company Limited

高橋美加, 松本真理子: OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM) における日本の取り組み.

化学生物総合管理学会第9回学術総会 (2012.9)

**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：**サンディエゴ（米国），2012年11月10日～17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、再度プレステップ2文書を改訂して、より広い関係者に意見を求めた。

**会議名：**5th Workshop on the characterization of heparin products（第5回ヘパリン製剤の品質評価に関するワークショップ）

**出席者：**生物薬品部 橋井則貴，石井明子

**開催場所，時期：**ロックビル（米国），2012年8月14日～15日

**参加者内訳，人数：**日米欧行政関係者，大学研究者，及び関連企業研究者等 約150名

**会議内容：**ヘパリン原材料の管理，日米欧薬局方ヘパリン各条改正の現状，局方改正後の状況，低分子量ヘパリンの品質評価，及び，各国の規制要件等に関して報告があった。

**会議名：**国際医薬品一般名専門家会議

**出席者：**薬品部 奥田晴宏，生物薬品部 川崎ナナ

**開催場所，時期：**ジュネーブ（スイス），第54回 2012年5月1日～3日，第55回 2012年10月15日～18日

**参加者内訳，人数：**日本，米国，英国，ドイツ，オーストラリア，シンガポール等専門家 約20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，継続審議となった品目に関しても検討を行った。さらに，細胞治療医薬品の命名に関する方針及びコンパラビリティの高いバイオ医薬品の命名方針に関して検討を加えた。

**会議名：**USP 5th Bioassay Workshop

**出席者：**生物薬品部 石井明子

**開催場所，時期：**ロックビル（米国），2012年12月3日～5日

**参加者内訳，人数：**日米欧行政関係者，大学研究者，及び関連企業研究者，USPスタッフ等 約150名

**会議内容：**新規策定された米国薬局方バイオアッセイ参

考情報の解説，並びに，バイオアッセイ参考情報記載内容の実践ケーススタディ，バイオアッセイのライフサイクルマネジメント，標準物質及び重要試薬，新技術の適用等に関して報告があった。

**会議名：**ISO TC249 WG2 Meeting

**出席者：**生薬部 袴塚高志

**開催場所，時期：**ベルリン（ドイツ），2012年4月12日～13日

**参加者内訳，人数：**日本，ドイツ，中国，韓国，オランダ，アメリカ，オーストラリア，南アフリカの生薬製剤関連の専門家15人

**会議内容：**東アジア伝統医学に基づく生薬製剤の製造工程及び最終製剤の品質確保に関する国際規格の原案について審議された。

**会議名：**ISO TC249 Plenary Meeting

**出席者：**生薬部 袴塚高志

**開催場所，時期：**大田（韓国），2012年5月22日～25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あるいは生薬製剤関連の専門家約160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，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に提出され，審議された国際規格原案等について，TC249専門委員会の所掌範囲と照らして審議された。

**会議名：**ISO TC249 WG2 Meeting

**出席者：**生薬部 袴塚高志

**開催場所，時期：**ベルリン（ドイツ），2012年10月10日～11日

**参加者内訳，人数：**日本，ドイツ，中国，韓国，オランダ，アメリカ，オーストラリア，南アフリカの生薬製剤関連の専門家13人（このうち，中国及びアメリカはweb参加）

**会議内容：**東アジア伝統医学に基づく生薬製剤の製造工程に関するワークフロー，最終製剤の確認試験・成分定量法，生薬エンジンの製造法に関する国際規格の原案について審議された。

**会議名：**第10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），2012年11月27日～28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30名

**会議内容:** 第10回FHH Standing Committee (SC) 会議がハノイ, Fotuna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。今回の話題として, TCMのISO249の会議について, FHHがリエゾン/オブザーバーとして参加すべきかどうか, 議論されたが, 結論がでず, メール会議等も含めて, 引き続き検討することとなった。なお, 2013年度の第11回SCは, シンガポールで実施することになった。

**会議名:** ISO/TC 194 (医療機器の生物学的評価) 議長諮問グループ会議, 総会及び作業部会

**出席者:** 医療機器部 松岡厚子

**開催場所, 期間:** サンディエゴ (アメリカ), 2012年4月15日~20日

**参加者内訳, 人数:** 米国, ドイツ, オランダ, を含む約15カ国より約80名が参加

**会議内容:** 諮問グループ会議では, 翌日からの会期中の討議予定を各WGコンビーナから報告を受け, 審議を行った。またコンビーナ不在となっていたWG 15のコンビーナについて, 推薦者を決定した。また, ISO/TC 150/SC 2/WG7より, 「absorbable medical devices」について共同での審議が提案された。

**会議名:** ISO/TC 229 (国際標準化機構/ナノテクノロジー技術委員会) 第14回総会, 各作業部会 (WG 3: 環境・安全分科会)

**出席者:** 医療機器部 松岡厚子

**開催場所, 時期:** ストレゼ (イタリア), 2012年6月11日~15日

**参加者内訳, 人数:** 約15カ国, 約60名

**会議内容:** WG 3では, ストラテジー TGと, ナノラベリングを含む8件のPGが開催された。前者では, NWIPの提案前のチェックリストについての審議が行われた。後者では, ナノ材料の毒性試験及び試験の材料調製に関連して, NEDOプロジェクト「細胞毒性試験のためのナノ材料の分散」が, 日本から紹介された。

**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 中岡竜介, 迫田秀行

**開催場所, 期間:** モスクワ (ロシア), 2012年9月9日~14日

**参加者内訳, 人数:** 日本, ドイツ, 米国, 英国, 韓国等

15ヶ国, 約100名

**会議内容:** 会議では, 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発表及び討議が行われた。中岡はSC 7の国際幹事であるため, 前日の事前打合せ会議から参加した。SC 7会議では, 投票で次の段階に進むことが否決された結果, 期限までの文書化が不可能になった「再生医療機器の一般的要求事項」に関する取扱いと, 骨再生及び軟骨再生度合いの評価手法の標準化が議論された。前者に関しては, 一旦作業を打ち切り, 再改訂を行った文書を再度新規提案として投票にかける方針となった。会議後, 担当者と議長との間でその方針が確認され, 改訂作業を議長が行うことで合意が得られた。後者に関しては, expert参加を増やすための取り組み状況が報告された。また, セラミックス担体への細胞侵入評価手法に関する標準化について, 正式提案に先立ったプレゼンと活発な議論が行われた。他のSCでも, 現在作成が進んでいる各種外科用インプラント関係の標準化作業が行われ, 数件の日本発新規提案についても活発な議論が行われた。

**会議名:** ISO/TC 194 (医療機器の生物学的評価) 作業部会WG 10 (埋植試験) 及びWG 17 (ナノマテリアル) 中間会議

**出席者:** 医療機器部 松岡厚子, 宮島敦子

**開催場所, 期間:** デルフト (オランダ), 2012年11月6日~9日

**参加者内訳, 人数:** 米国, ドイツ, オランダ, イタリア, 日本を含む8カ国, 日本より約25名

**会議内容:** WG 10のトピックは, 脳内埋植についてのAnnex作成であった。WG 17では, TC 229 (ナノテクノロジー) が対象としない「医療機器から出てくるナノ材料」について文書を取りまとめる予定で, TS 10993-22: Guidance on nanomaterialsとして新規提案文書の審議を行った。

**会議名:** 第44回Codex残留農薬部会 (CCPR)

**出席者:** 食品部 根本了

**開催場所, 時期:** 上海 (中国), 2012年4月21日~4月28日

**参加者内訳, 人数:** 68加盟国, EU及び6国際機関253名

**会議内容:** 本会合に先立ち4月21日及び22日に「Minor Crops及びSpeciality Crops」及び「リスク分析の原則」に関するワーキンググループ会合が開催された。4月23日からの本会合では, 食品中残留農薬の最大残留基準値 (MRL) 設定, 食品のCodex分類, CCPRが適用するリスク分析の原則, 食品群への農薬のMRLの外挿のため



の代表作物選定に関する原則, Minor Crops及びSpecialty Cropsに係るMRL設定促進のためのガイダンス策定, 農薬に関するCodex優先リストの策定及び農薬のCodex推奨分析法等について議論された。

**会議名:** 第20回Codex残留動物用医薬品部会

**出席者:** 食品部 坂井隆敏

**開催場所, 時期:** サンファン (プエルトリコ), 2012年5月7日~5月11日

**参加者内訳, 人数:** 47加盟国, 1加盟機関 (EU), 10国際機関

**会議内容:** 動物用医薬品の最大残留基準値 (MRL) の検討, リスク分析の原則, 残留動物用医薬品の分析方法, 動物用医薬品の評価又は再評価優先順位リスト, 人の健康への懸念からJECFAがADI及びMRLを設定していない動物用医薬品のリスク管理に関する勧告等について議論された。

**会議名:** 第34回Codex分析サンプリング法部会

**出席者:** 食品部 渡邊敬浩

**開催場所, 時期:** ブダペスト (ハンガリー), 2013年3月4日~3月8日

**参加者内訳, 人数:** 52加盟国, EU及び11国際組織から132名

**会議内容:** 既存分析法の更新・記述修正を含め30以上の分析法が承認された。食品の国際取引におけるサンプリング及び試験法使用の原則をまとめたガイドライン案をStep 8にすすめ, 総会承認に諮る事となった。また, 本ガイドラインの説明文書作成作業をStep 3にとどめ, 電子作業部会において継続することとされた。その他, サキシトキシン類といった複数の化学物質が分析対象となる分析法の性能評価基準等について, 電子作業部会において検討を開始することとされた。

**会議名:** 第45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:** 北京 (中国), 2013年3月18日~22日

**参加者内訳, 人数:** 66加盟国, 1加盟機関 (EC), 33加盟組織及び国際団体, 255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食品中の最大濃度の承認/改訂, 食品添加物のコーデックス一般規格 (GSFA), 第76回JECFA会合の食品添加物の同一性及び純度に関する規格, JECFAによる着色料の再評価のための優先リストの提案, 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, GSFAの注釈161の提案に関する討議文書, 加工助剤のデータベース, データ

ベースへの登録基準等が検討された。

**会議名:** 第76回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA)

**出席者:** 食品添加物部 河村葉子, 病理部 梅村隆志

**開催場所, 時期:** ジュネーブ (スイス), 2012年6月5日~14日

**参加者内訳, 人数:** 毒性14名, 規格9名, 摂取量3名, 事務局等4名の合計30名

**会議内容:** リン酸二水素マグネシウム, ミネラルオイルクラスII及びIII, *Aspergillus niger*由来のフィターゼ, *Nocardiosis prasina*由来のセリンプロテアーゼ, 香料化合物16グループなどの安全性評価を行った。また, 食品添加物及び香料化合物規格の新規作成及び見直しを行った。

**会議名:** IPCS国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

**出席者:** 安全情報部 森田健

**開催場所, 時期:** ボローニャ (イタリア), 2012年6月4日~8日

**参加者内訳, 人数:** ICSC作成担当機関, WHO, ILO等, 23名

**会議内容:** 各国の作成担当機関により作成されたICSC原案の最終検討会議が行なわれ, 本邦から提示されたパラコート及びヨウ化メチルを含む29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。

**会議名:** OECDコメットアッセイ専門家会議

**出席者:** 安全情報部 森田健, 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** パリ (フランス), 2013年3月19日~21日

**参加者内訳, 人数:** 日米欧の遺伝毒性試験専門家他, 約20名

**会議内容:** in vivoコメットアッセイに関する新たなOECDテストガイドライン作成に関し, 各国の専門家と議論した。日本が提出したバリデーション報告書に対するレビュー報告書をもとにガイドライン案が検討され, また, 今後の計画が提案された。

**会議名:** 医薬品開発段階における肝臓の安全性の評価: 実践的ワークショップ

**出席者:** 医薬安全科学部 斎藤嘉朗, 前川京子

**開催場所, 時期:** ボストン (米国), 2012年11月9日

**参加者内訳, 人数:** 米国・欧州の薬事規制当局, 産業界・大学約30名

**会議内容：**医薬品開発において最も問題となる副作用である薬物性肝障害に関して、世界各国の肝臓研究者および米国・欧州の規制当局者と議論を行い、薬物性肝障害に関する診断基準や臨床試験での取り扱いについて検討した。

**会議名：**医薬品による肝障害の検出および評価に関する会議

**出席者：**医薬安全科学部 斎藤嘉朗, 前川京子

**開催場所, 時期：**イーストハイアツビル (米国), 2013年3月20日~21日

**参加者内訳, 人数：**米国・欧州の薬事規制当局, 産業界・大学約70名

**会議内容：**医薬品開発において最も問題となる副作用である薬物性肝障害に関して、世界各国の肝臓研究者および米国の規制当局者と議論を行い、2009年FDAより発出された薬物由来肝障害の臨床評価についてのガイダンスのアップデートの必要性を検討した。

**会議名：**OECDテストガイドラインプログラムに関する第24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) 2012年4月24日~27日

**参加者内訳, 人数：**OECD加盟国の代表, OECD職員約30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：**米国ICCVAM-SACATM会議およびICATM調整会議

**出席者：**薬理部 小島肇

**開催場所, 時期：**ノースカロライナ州 (米国) 2012年9月4日~6日

**参加者内訳, 人数：**ICCVAM顧問, 各国のバリデーションセンター代表, NICATM職員 約30名

**会議内容：**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。また、国際協調および試験法バリデーションの調整に関する討論を行った。

**会議名：**OECD形質転換試験専門家会議およびコメントアッセイ専門家会議

**出席者：**薬理部 小島肇

**開催場所, 時期：**パリ (フランス) 2012年9月24日~27日

**参加者内訳, 人数：**OECD加盟国の遺伝毒性試験専門

家, OECD職員 約20名

**会議内容：**発がん物質のスクリーニングとして検討されてきた形質転換試験法SHEアッセイのテストガイドライン案について、専門家間で調整がなされた。また、日本を中心に実施されたコメントアッセイの国際バリデーション報告書について、専門家間で意見交換がなされた。

**会議名：**ECVAM (欧州動物実験代替法センター) 第2回薬物動態・毒性代替法会議

**出席者：**薬理部 簾内桃子

**開催場所, 時期：**イスプラ (イタリア) 2012年10月22日~23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20名

**会議内容：**欧州における薬物誘導・毒性代替法バリデーション試験結果について報告と検討がなされた。また、日本におけるin vitro代謝試験法の現状について説明した。バリデーション終了後に向けて討議した。

**会議名：**ESAC 第37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11月6日~7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20名

**会議内容：**皮膚感作性試験代替法としてDPRA (ペプチド結合試験) およびKeratinosense, 形質転換試験としてBhas42アッセイの第三者評価結果について意見交換がなされた。

**会議名：**ICATM調整会議

**出席者：**薬理部 小島肇

**開催場所, 時期：**東京 (日本) 2013年2月12日

**参加者内訳, 人数：**各国のバリデーションセンター代表約10名

**会議内容：**国際協調の枠組みおよび試験法バリデーションの調整に関する討論を行った。

**会議名：**ICH S1 EWG: Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals (日米EU医薬品規制調和国際会議S1専門家作業部会: 医薬品のげっ歯類がん原性試験)

**出席者：**病理部 小川久美子

**開催場所, 時期：**福岡 (日本), 2012年6月4日~7日

**参加者内訳, 人数：**15名 (米国FDA 2名, 米国製薬協3名, EU 2名, EU製薬協 2名, カナダ規制側 1名, 日

本規制側 3名, 日本製薬協 2名)

**会議内容:** 2012年ICH 福岡会合S1 EWGにおいて, ラット2年間がん原性試験を省略可能とする要件及びそれに付随する追加試験・検査について, 次回対面会合前に提案書等を作成し, それに基づいて具体的方策を検討した上で, 速やかに前向きなデータ収集を開始する方向性について, 議論された。

**会議名:** 2012 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:** ローマ (イタリア), 2012年9月11日~20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) 2012のWHO主催の毒性部門にrosterとして出席した。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:** ICH S1 EWG: Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals (日米EU医薬品規制調和国際会議S1専門家作業部会: 医薬品のげっ歯類がん原性試験)

**出席者:** 病理部 小川久美子

**開催場所, 時期:** サンディエゴ (米国), 2012年11月12日~15日

**参加者内訳, 人数:** 16名 (米国FDA 2名, 米国製薬協 3名, EU 1名, EFTA 1名, EU製薬協 2名, カナダ規制側 1名, シンガポール規制側 1名, 日本規制側 3名, 日本製薬協 2名)

**会議内容:** ラット2年間がん原性試験を省略可能とする要件案の正当性について, 前向きデータ収集を実施するため, がん原性試験実施予定の医薬品承認申請者に対して, がん原性アセスメント文書作成を求める通知文書を作成した。さらに, 6ヶ月反復投与では検出されなかった非腫瘍性病変についても討議が行われた。

**会議名:** 中国国立食品薬品管理研究所戦略コンサルタント専門委員会会議及び第8回学術委員会会議

**出席者:** 変異遺伝部 本間正充

**開催場所, 時期:** 北京 (中国), 2012年4月16日

**参加者内訳, 人数:** 中国医薬品局, 中国国立食品薬品管理研究所, 中国毒性学専門家を中心に約100名

**会議内容:** 中国国立食品薬品管理研究所の2011年の業務成績, 学術研究活動に関してレビューを行うとともに, 今後の戦略に関してコンサルティングを行った。

**会議名:** 健康環境科学研究所 (HESI) ワークショップ「遺伝毒性: 新規アプローチの局面」及びHESI-IVGTプロジェクト委員会

**出席者:** 変異遺伝部 本間正充

**開催場所, 時期:** シルバースプリング (米国), 2012年4月22日~29日

**参加者内訳, 人数:** 日米欧の政府機関, 産業界, 大学, コンサルタントを中心に約80名

**会議内容:** 健康環境科学研究所 (HESI) の遺伝毒性試験の精度の向上に関する運営委員会に出席した。また, 新規技術の遺伝毒性試験への応用に関するワークショップを企画した。

**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:** 福岡 (日本), 2012年6月4日~7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 (M7) の策定作業を行った。

**会議名:** OECD試験ガイドラインの改訂に関する専門家会議

**出席者:** 変異遺伝部 本間正充, 山田雅巳

**開催場所, 時期:** パリ (フランス) 2012年9月24~28日

**参加者内訳, 人数:** 日米欧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約40名

**会議内容:** OECD試験ガイドラインのTG473, 474, 475, 476, 483およびイントロダクションと, 新しく策定される遺伝子突然変異試験のガイドラインの草案について, 事前に提出された各国からのコメントのうち, 重要と考えられるものについて討議し, 詳細を決定した。

**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:** サンディエゴ (米国), 2012年11月11日~15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(M7)の策定作業を行い、Step2文書の作成に至った。

**会議名:** 第2回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-2)

**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), 2012年4月16日~19日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国, 産業界, 欧州化学品庁, 41名

**会議内容:** フランス・パリ(OECD事務局)において開催されたOECDの第2回化学物質共同評価会議に参加し、我が国から提出された4物質に対する評価文書案に対しての合意を得た他、OECD加盟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に参加した。

**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), 2012年6月3日~7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のQ3D(金属不純物)専門家作業部会会議は、医薬品の金属不純物評価についてのガイドライン作成を目的としている。今回の会議では、昨年末に作成されたプレステップ2文書に対して関係機関より提出されたコメントに対応するため、各金属の毒性評価の見直しを行った。

**会議名:** OECD the 10th meeting of the Working Party and the SG3 meeting of sponsorship programme on Manufactured Nanomaterials (OECD 第10回工業用ナノ材料作業部会の全体会議及びスポンサーシッププログラムSG3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), 2012年6月25日~29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100名

**会議内容:** 第10回工業ナノ材料作業部会とスポンサーシ

ッププログラム関連会議が開催された。今回の会議では現在進行しているスポンサーシッププログラムのPhase 1の結果を受けたDossier作成に関して今後の作成方針について討議が行われ、同時進行している横断的ワークショップへの貢献と共に2013年11月の中間報告作成を目指すことが確認された。

**会議名:** 第3回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-3)

**出席者:** 総合評価研究室 広瀬明彦, 小野敦

**開催場所, 時期:** ルツェルン(スイス), 2012年10月16日~18日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国, 産業界, 欧州化学品庁, 中国(非加盟国), 39名

**会議内容:** スイス国・ルツェルン市(シーバークホテル)において開催されたOECDの第3回化学物質共同評価会議に参加し、我が国から提出された既存化学物質4物質とジメチルアニリンカテゴリー(6物質)に対する評価文書案に対しての合意を得た他、OECD加盟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に参加した。

**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:** サンディエゴ(米国), 2012年11月11日~15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で、Q3D(金属不純物)においてガイドライン作成に関する会合に専門家として参加し討議に加わった。今回の会議では、プレステップ2ドキュメントの回覧で得られたコメント等をもとに、すべての対象金属に対するリスク評価を再点検し、各金属のPDEについて6極の専門家の合意を得た。

**会議名:** The 10th 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10回VMG-NA(非動物試験検証管理グループ)会議)

**出席者:** 総合評価研究室 小野敦

**開催場所, 時期:** パリ(フランス), 2012年11月29日~30日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国, ECから, 約20名

**会議内容:** 第10回VMG-NA会合に参加して, 各国で実施されている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ER-STTAアンタゴニストバリデーション進捗状況及びAR-STTAの追加バリデーション計画について報告を行った.

**会議名:** OECD the 11th meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials and the Meeting of the Sponsorship Programme for Testing of Manufactured Nanomaterials (OECD 第11回工業用ナノ材料作業部会会議及びスポンサーシッププログラム会議)

**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), 2013年2月18日～21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100名

**会議内容:** 第11回工業用ナノ材料作業部会会議では, ナノ材料作業部会からOECD化学物質合同会議への提言について議論された. スポンサーシッププログラム会議では日本政府がスポンサーとなった評価文書の作成状況について報告等を行った. 次回会議では, CoCAM会議で評価するためのエンドポイントを絞ることが提案された.

**会議名:** The WHO Water Quality and Health Joint Expert Meeting and Risk Assessment and Management of Chemical Mixtures Meeting (世界保健機関水質と健康合同専門家会議および化学混合物のリスク評価と管理会議)

**出席者:** 総合評価研究室 広瀬明彦

**開催場所, 時期:** チューリッヒ (スイス), 2013年3月18日～22日

**参加者内訳, 人数:** 加盟各国の専門家, WHO本部及び地域事務局職員, 約50名

**会議内容:** WHOでは飲料水水質, 廃水の再利用, レクリエーション水の3つのガイドラインの調和が求められており, これらに関係した専門家からなる合同専門家会議が開催された. 今後は, これらのグループを結ぶWater Quality Technical Advisory Groupを設置し, Over Archingとなる文書を作成することが提案された.

## 各審議会、委員会等について

## Committee Members List in Fiscal Year 2012

## ○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：川西徹，四方田千佳子，川崎ナナ，福原潔

医薬品第一部会：奥田晴宏，手島玲子

血液事業部会安全技術調査会

血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会（NAT小委員会）：内田恵理子，山口照英

医薬品第二部会：川崎ナナ

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：栗原正明，西川秋佳

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，北嶋聡

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，薮島由二

医療機器安全対策調査会：松岡厚子

指定薬物部会：花尻（木倉）瑠理，関野祐子

毒物劇物部会：大野泰雄，栗原正明

取扱技術基準等調査部会：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

化学物質調査会：西川秋佳，菅野純，高木篤也，小川久美子

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：伊佐間和郎，畝山智香子，高木篤也

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

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，春日文子

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，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24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，小西良子，工藤由起子，春日文子，高木篤也，吉田緑

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

水道水質検査精度管理検討会：五十嵐良明，久保田領志，杉本直樹

水質基準逐次改正検討会：広瀬明彦

水道水質検査法検討会：五十嵐良明

登録水質検査機関における水質検査の業務管理要領検討会：五十嵐良明，杉本直樹

水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策検討会：五十嵐良明

化学物質安全性評価委員会：宇佐見誠，梅村隆志，山田雅巳，杉山圭一，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：山本雅也，宇佐見誠，梅村隆志，本間正充，杉山圭一，増村健一，山田雅巳，広瀬明彦，小野敦

家庭用品専門家会議：五十嵐良明，伊佐間和郎，森田健，高木篤也

化学物質GLP評価会議：西川秋佳，宇佐見誠，梅村隆志，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，山本雅也，宇佐見誠，梅村隆志，山田雅巳，増村健一，広瀬明彦，小野敦

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：山本雅也，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：奥田晴宏，西川秋佳

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：松岡厚子，薮島由二，植松美幸，宮島敦子，中岡

竜介, 迫田秀行, 澤田留美, 加藤玲子, 河野健  
 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, 佐藤恭子, 六鹿元雄, 河村葉子  
 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, 本間正充, 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  
 食品用器具及び容器包装の規制のあり方に係る検討会: 穂山浩, 六鹿元雄, 合田幸広, 広瀬明彦  
 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  
 有機顔料中に副生するPCBの工業技術的・経済的に低減可能なレベルに関する検討会: 伊佐間和郎, 奥田晴宏, 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, 山田雅巳, 小野敦  
 化学物質のリスク評価検討会: 西川秋佳  
 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  
 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  
 今後の化学物質管理政策に関する検討会: 広瀬明彦  
 新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業評価委員会: 山口照英  
 先進医療会議技術委員: 吉田緑  
 平成24年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業PO: 山口照英  
 食品衛生監視指導研修・食品衛生危機管理研修合同運営委員会: 小西良子, 山本茂貴, 大城直雅  
 創薬基盤推進研究事業事前評価委員会: 大野泰雄  
 再生医療実用化研究事業中間・事後評価委員会: 松岡厚子  
 医療機器開発推進研究事業事前評価委員会: 松岡厚子  
 難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)事前評価委員会移植医療分野小委員会: 山口照英  
 総合衛生管理製造過程に関する評価検討会: 五十君静信, 朝倉宏, 小西良子, 工藤由起子  
 発がん性評価ワーキンググループ: 吉田緑  
 シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会: 五十嵐良明, 神野透人, 西川秋佳, 吉田緑, 広瀬明彦  
 健康危機管理調整会議: 春日文子

#### ○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専門調査会:

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

添加物専門調査会: 梅村隆志, 山田雅巳

農薬専門調査会: 森田健, 西川秋佳, 高木篤也, 吉田緑, 本間正充, 増村健一, 小野敦

動物用医薬品専門調査会: 小川久美子

器具・容器包装専門調査会: 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: 広瀬明彦

微生物・ウイルス専門調査会: 五十君静信, 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：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：五十君静信，手島玲子  
 新開発食品専門調査会：本間正充  
 肥料・飼料等専門調査会：宮島敦子  
 消費者委員会  
 新開発食品調査部会：大野泰雄，手島玲子  
 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

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：西川秋佳，菅野純  
 環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦  
 土壤農薬部会臨時委員  
 農薬小委員会：吉田緑  
 平成24年度健康リスク評価分科会：菅野純  
 平成24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  
 新規POPs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

### ○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：大野泰雄，新見伸吾，松岡厚子，五十君静信，手島玲子，山口照英  
 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，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  
 レギュラトリーサイエンス新技術開発事業審査委員会：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，手島玲子  
 先端技術を活用した農林水産研究高度化事業専門評価委員会：山本茂貴，小西良子  
 平成24年度獣医事審議会専門委員：五十君静信

### ○経済産業省

化学物質審議会臨時委員  
 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」プロジェクト推進委員会：菅野純  
 ナノ物質の管理に関する検討会リスク評価WG：広瀬明彦  
 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」課題選考運営委員会：佐藤陽治，松岡厚子  
 「再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期）」事後評価委員会：山口照英

### ○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，伊豆津健一，香取典子，坂本知昭，川崎ナナ，合田幸広  
 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，丸山卓郎

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：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，菊池裕

理化学試験法委員会：四方田千佳子，花尻（木倉）瑠理

理化学試験法委員会近赤外WG：坂本知昭

理化学試験法委員会クロマトグラフィー WG：四方田千

佳子，香取典子，花尻（木倉）瑠理

理化学試験法委員会質量分析法WG：四方田千佳子，原

園景，花尻（木倉）瑠理，靛島由二

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，山口照英

医薬品添加物委員会：阿曾幸男，宮崎玉樹，佐藤恭子，

五十嵐良明

医薬品添加物委員会エタノール換算表WG：五十嵐良明

医薬品名称委員会：奥田晴宏，川崎ナナ，合田幸広，栗

原正明，出水庸介，正田卓司，中野達也，橋井則貴

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

日局における製法問題検討小委員会：川西徹，四方田千

佳子，香取典子，川崎ナナ，合田幸広

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，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，本間正

充，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，本間正

充，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

日本薬局方溶出試験WG：四方田千佳子，伊豆津健一

日本薬局方輸血用ゴム栓試験法WG：靛島由二，小島肇

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，内田恵理子，佐藤

陽治，鈴木孝昌，松岡厚子，靛島由二，中岡竜介，神野

透人，五十嵐良明，佐藤恭子，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，齋藤嘉

朗，中野達也，鹿庭なほ子，西川秋佳，菅野純，平林容

子，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，本間正充，山田雅巳，小島肇

製薬用水委員会：杉本直樹

科学委員会専門部会：奥田晴宏，川崎ナナ，佐藤陽治，

松岡厚子

### ○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

科学技術振興機構総括実施型研究における研究領域の選

定及び研究総括の指定に係る調査等：関野祐子

日本学術振興会科学研究費委員会：加藤くみ子，石井明

子，内山奈穂子，小西良子，内藤幹彦，齋藤嘉朗，関野

祐子

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事

業委員会書面審査員：手島玲子

日本学術振興会「クライシスに強い社会・生活空間の創

成」に関する先導的研究開発委員会：春日文子

日本スポーツ振興センター平成24年度学校における食の

安全に関する実態調査委員会：春日文子

医薬基盤研究所人事委員会外部委員：大野泰雄

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，佐藤陽治，鈴木孝昌，内田恵理子

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，佐藤陽治，内田恵理子

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

医薬基盤研究所アドバイザーリーボード構成員：松岡厚

子

医薬基盤研究所医薬推進研究評価委員会：松岡厚子， 靛島由二

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， 菅野純

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

国立環境研究所子どもの健康と環境に関する全国調査パイロット調査専門委員会：神野透人

国立環境研究所平成24年度環境リスク評価委員会：菅野純， 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）食品添加物部会（CCFA）：穂山浩

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合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：河村葉子， 小川久美子， 梅村隆志

FAO/WHO合同農業専門家委員会（JMPR）Roster：吉田緑

OECD: Expert group on genotoxicity：本間正充， 山田雅巳

OECD: Expert group on transgenic rodent in vivo gene mutation assays：本間正充

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ージメント委員会：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

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 M5「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」専門作業部会：佐井君江

ICH S1「がん原性試験に関する研究」専門作業部会：西川秋佳， 小川久美子

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

ICH M7「医薬品中DNA反応性不純物に関するガイドライン」専門作業部会：本間正充， 阿曾幸男

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， 秋山卓美

ICCR Nanomaterials Characterization Ad Hoc Working Group 2：五十嵐良明， 秋山卓美

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/E DTA\_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：穂山浩，小西良子，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

神奈川県衛生研究所中堅研究職員選考委員会：五十嵐良明

富山県薬事研究所外部評価委員会：合田幸広

山梨県食の安全・安心審議会：登田美桜

大阪府薬物指定審査会：合田幸広

### ○ヒューマンサイエンス振興財団

評議員：大野泰雄，川西徹

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/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

ISO/TC150 国内委員会：中岡竜介，迫田秀行

ISO/TC194 国内委員会：松岡厚子，薮島由二，中岡竜介，加藤玲子，宮島敦子，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：近藤一成

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

標準化調査研究企画委員会：穂山浩

国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会：薮島由二

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

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 (2012.6)
- 川西徹, 「医薬品の安全性評価について - 非臨床毒性試験の規制における役割 -」, 大阪大学薬学部 (2012.7)
- 四方田千佳子, 「経口固形製剤等の生物学的同等性」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2012.5)
- 四方田千佳子, 「局方の製剤総則と製剤試験法について」, 徳島大学特別講義 (2012.12)
- 阿曾幸男, 「医薬品の安定性試験」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2012.6)
- 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 (2012.12)
- 香取典子, 「レギュラトリーサイエンスと分析化学」, 星薬科大学 基盤薬学特論II (薬品分析化学) (2012.10)
- 香取典子, 「統計学的手法」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2012.5)
- 坂本知昭, 「品質試験検査概論」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2012.5)
- 坂本知昭, 「分析法バリデーション」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2012.6)
- 小出達夫, 「理化学試験機器概論」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2012.5)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造販売承認申請と審査」, 明治薬科大学健康薬学コース (2012.4)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品開発の最新動向とより進んだ品質評価手法の開発」, 北海道大学大学院生命科学院 (2012.6)
- 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 (2012.6)
- 新見伸吾, 「バイオ医薬品が承認されるには品質の観点から何が必要か」, 日本大学生物資源科学部生理活性物質特論 (2012.11)
- 新見伸吾, 「バイオ医薬品が承認されるには何が必要か - 品質担当の専門委員の立場から -」, 徳島大学薬学部医薬品開発特論日本薬局方講義 (2013.1)
- 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 (2012.6)
- 合田幸広, 「ニセ薬と指定薬物の話, 痩身や強壮などを標榜する健康食品や違法薬物からの医薬品成分等の分析と同定」, 名古屋市立大学薬学部 (2012.6)
- 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学工学部生命工学科 (2012.10)
- Goda Y, "Current Status of Herbal Medicines in Japan and Their Quality Assurance", JICA 東南アジア行政官GMP研修 (2012.11)
- 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」, 麻薬取締部鑑定部門研修会 (2012.12)
- 内山奈穂子, 「違法ドラッグ製品中の化合物の同定について」, 麻薬取締部鑑定部門研修会 (2012.12)
- 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24年度指定薬物分析研修会議 (2013.2)
- 内山奈穂子, 「違法ドラッグ製品の分析及び成分の同定について」, 平成24年度指定薬物分析研修会議 (2013.2)
- 緒方潤, 「植物系違法ドラッグ製品の基原植物調査について」, 平成24年度指定薬物分析研修会議 (2013.2)
- 佐藤陽治, 「遺伝子治療・再生医療/細胞治療に関する最近の動向と治療薬としての安全性確保」, 名古屋市立大学大学院薬学研究科 (2012.4)
- 鈴木孝昌, 「生命科学特論」, 宇都宮大学教育学部 (2012.9)
- 佐藤陽治, 「医薬品レギュラトリーサイエンス概説」, 東京大学大学院薬学系研究科 (2012.10)
- 佐藤陽治, 「再生医療/細胞・組織加工製品の品質・安全性評価と海外規制動向」, 東京大学大学院公共政策学

- 連携研究部 (2012.10)
- 鈴木孝昌, 「生命科学特論」, 宇都宮大学教育学部 (2012.9)
- 松岡厚子, 「平成24年3月1日付薬食機0301第20「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」基本的考え方」第3部 遺伝毒性試験」, 「医療機器の生物学的安全性評価に関する規格等の最近の改正について」説明会 (2012.5)
- 舘島由二, 「平成24年3月1日付薬食機0301第20「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」基本的考え方」第7部 発熱性物質試験」, 「医療機器の生物学的安全性評価に関する規格等の最近の改正について」説明会 (2012.5)
- 松岡厚子, 「平成24年3月1日付薬食機0301第20「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」基本的考え方」第3部 遺伝毒性試験」, 医療機器の生物学的安全性試験法講習会 (2012.9)
- 舘島由二, 「平成24年3月1日付薬食機0301第20「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」基本的考え方」第7部 発熱性物質試験」, 医療機器の生物学的安全性試験法講習会 (2012.9)
- 秋山卓美, 「分析法概論Ⅱ」, 日本食品添加物協会平成24年食品衛生管理者登録講習会 (2012.8)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質試験法について」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成24年放射性物質Ⅷ検査にかかわる研修会 (2012.4)
- 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」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成24年放射性物質Ⅷ検査にかかわる研修会 (2012.4)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質規格と放射性物質検査の信頼性」, 食の安全・科学フォーラム第11回セミナー (2012.5)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質試験法について」, 日本食品衛生協会放射性物質検査にかかわる研修会 (2012.6)
- 堤智昭, 「食品中の放射性物質スクリーニング法について」, 日本食品衛生協会放射性物質検査にかかわる研修会 (2012.6)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質試験法について」, 地方厚生局担当者研修会 (2012.6)
- 根本了, 「食品中残留農薬等公示試験法について」, 平成24年度畜水産品残留安全協議会春季研修会 (2012.6)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質試験法について」, 食総研・産総研ジョイントシンポジウム2012 (2012.7)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性保証について」, 食品衛生登録検査機関協会平成24年度精度管理研修会 (2012.7)
- 根本了, 「食品に残留する農薬等の規制と公示試験法について」, 国立保健医療科学院平成24年度短期研修食肉衛生検査研修 (2012.7)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質の検査について」, 第37回食品衛生懇話会 (2012.8)
- 根本了, 「食品中の残留農薬等試験法の開発と最近の動向」, 厚生労働省医薬食品局食品安全部 平成24年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2012.10)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性確保」, 平成24年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2012.10)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性セシウム試験法の信頼性」, 平成24年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2012.10)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の品質保証と検査への信頼」, 平成24年度地方衛生研究所地域専門家会議 (九州ブロック) (2012.10)
- 根本了, 「食品中の残留農薬等公示試験法について」, 食品衛生登録検査機関協会平成24年度残留農薬等研修会 (2012.12)
- 渡邊敬浩, 「食品中の残留農薬等の試験における分析法の妥当性確認と分析値の品質管理」, 食品衛生登録検査

- 機関協会平成24年度残留農薬等研修会 (2012.12)
- 齊藤静夏, 「LC-TOF/MSを用いた残留農薬分析の実際」, 食品衛生登録検査機関協会平成24年度残留農薬等研修会 (2012.12)
- 松田りえ子, 「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」, 平成24年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2013.2)
- 根本了, 「食品中の残留農薬等公示試験法の開発について」, 平成24年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2013.2)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性保証とそれに寄せられる疑問」, 食品衛生登録検査機関協会平成24年度業務管理研修会 (東京) (2013.2)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の信頼性保証とそれに寄せられる疑問」, 食品衛生登録検査機関協会平成24年度業務管理研修会 (大阪) (2013.3)
- 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 (2012.7)
- 穂山浩, 「添加物の規格I」, 日本食品添加物協会平成24年度食品衛生管理者登録講習会 (2012.8)
- 穂山浩, 「食品中アレルギーのリスク評価」, 東京農工大学 (2012.11)
- 穂山浩, 「国立試験研究機関における食品のレギュラトリーサイエンス研究について」, 東京大学大学院 (2012.11)
- 穂山浩, 「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24年度業務管理研修会 (2012.11)
- 穂山浩, 「食物アレルギーの解析と検知法について」, 星薬科大学大学院 (2012.11)
- 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 (2013.1)
- 佐藤恭子, 「添加物の規格II」, 日本食品添加物協会平成24年度食品衛生管理者登録講習会 (2012.8)
- 久保田浩樹, 「分析法概論I」, 日本食品添加物協会平成24年度食品衛生管理者登録講習会 (2012.8)
- 杉本直樹, 山崎壮, 「添加物の規格III」, 日本食品添加物協会平成24年度食品衛生管理者登録講習会 (2012.8)
- 六鹿元雄, 「添加物の規格IV」, 日本食品添加物協会平成24年度食品衛生管理者登録講習会 (2012.8)
- 河村葉子, 「食品添加物とその安全性」, 東京大学 (2012.4)
- 河村葉子, 「食品包装及び包装材料の安全性と法規制」, 日本包装技術協会平成24年度包装アカデミー (2012.9)
- 河村葉子, 「食品用器具・容器包装における法規制」, 東京農工大学 (2012.10)
- 河村葉子, 「食品添加物の開発と規制」, 東京農工大学 (2012.10)
- 岡田由美子, 「リステリアの規格基準設定の考え方」, 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 (2012.6)
- 大城直雅, 「天然毒」, 国立保健医療科学院平成24年度専門課程毒性学 (2013.1)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシン」, 国立保健医療科学院平成24年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2013.2)
- 朝倉宏, 「国内におけるCampylobacter食中毒の概要と発生動向」, 国立保健医療科学院平成24年度特別過程食肉衛生検査コース (2012.6)
- 朝倉宏, 「Campylobacter食中毒の発生動向・試験法と対策について」, 農林水産省動物検疫所平成24年度細菌検査講習 (2012.7)
- 朝倉宏, 「食品中有害微生物のリスク管理」, 東京農工大学工学府生命工学科講義 (2013.1)
- 百瀬愛佳, 「食品由来感染症の被害実態推定の試み」, 国立保健医療科学院平成24年度食品衛生危機管理研修

- (2013.1)
- 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24年度食品衛生危機管理研修 (2013.1)
- 野田衛, 「食品の微生物検査(2)」, 知の市場 (2012.11)
- 野田衛, 「ウイルス性食中毒の制御等に関する調査・研究の現状」, 厚生労働省平成24年度食品安全行政講習会 (2012.4)
- 小西良子, 「マイコトキシンのリスクアセスメント」, (独) 国際協力機構兵庫国際センター平成23年度食品安全のためのマイコトキシンの検査技術コース (2013.4)
- 小西良子, 「夏場の食中毒原因微生物・ウィルス・カビ対策研究」, 品質保証研究会定例セミナー (2012.6)
- 小西良子, 「マイコトキシン規制の流れ」, 第14回日本マイコトキシン学会技術セミナー「総アフラトキシン試験法と主要マイコトキシン試験法」 (2012.7)
- 小西良子, 「カビ毒・キノコ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発」, 平成24年度国立医薬品食品衛生研究所一般公開 (2012.7)
- 小西良子, 「細菌学」, (社)日本食品衛生協会平成24年度食品衛生管理者の登録講習会 (2012.7)
- 小西良子, 「クドア食中毒」, 国立感染症研究所メディア情報交換会 (2012.7)
- 小西良子, 「クドア食中毒とザルコシステイス食中毒」, 第28回九州衛生行政研究会 (2012.8)
- 小西良子, 「カビ毒規制」, 第22回生活環境とカビ管理対策セミナー (2012.9)
- 菊池裕, 「リアルタイムPCR法による微生物等の検出法について」, 明治薬科大学健康薬学コース特別講義 (2012.4)
- 菊池裕, 「身近な食中毒－原因不明食中毒への取り組み－」, 実践女子短期大学食部栄養学科「栄友会」主催講演会 (2012.10)
- 工藤由起子, 「腸管出血性大腸菌の検査法について」, 厚生労働省食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2012.10)
- 工藤由起子, 「腸管出血性大腸菌O26, O111及びO157の検査法と今後の展望について」, 食品衛生登録検査機関協会平成24年度微生物研修会 (2012.10)
- 工藤由起子, 「食品の微生物学的評価についての話題」, 生活協同組合ユーコープ事業連合 (2012.6)
- 工藤由起子, 「感染性細菌による食中毒」, 平成24年度特別課程食品衛生管理コース国立保健医療科学院 (2013.1)
- 工藤由起子, 「腸管出血性大腸菌の検査法の変遷と今後」, 埼玉県衛生研究所細菌研修 (2013.2)
- 鎌田洋一, 「平成24年度食品衛生管理者 登録講習会」, 食品衛生協会 (2012.7)
- 鎌田洋一, 「食中毒細菌と寄生虫の毒素に関する最近の話題」, 東北食中毒研究会第25回研修会 (2012.8)
- 鎌田洋一, 「生鮮食品の寄生虫による有症苦情事例について」, 静岡県平成24年度と畜および食鳥検査員技術研修会 (2012.10)
- 鎌田洋一, 「馬肉におけるフェイヤー住肉胞子虫の汚染の現状と検査法, 病原タンパク質の性状ならびに今後の研究課題」, 平成24年度山梨県食品衛生監視員研修会 (2012.10)
- 鎌田洋一, 「フェイヤー住肉胞子虫による食中毒」, 岩手県食品衛生監視員研修会 (2012.11)
- 鎌田洋一, 「馬肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 平成24年度特別課程食品衛生管理コース国立保健医療科学院 (2013.1)
- 渡辺麻衣子, 「食品等におけるカビの分類と同定法について－遺伝子解析による分類・同定－」, 平成24年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会微生物研修会 (2012.10)
- 渡辺麻衣子, 「避難所における公衆衛生環境の管理」, 平成24年度短期研修健康危機管理研修 (高度技術編) (2013.1)

渡辺麻衣子, 「真菌観察の基礎知識」, 「カビと食品衛生」研修 (2013.2)

大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 国立保健医療科学院平成24年度食品衛生危機管理研修 (2013.1)

大西貴弘, 「クドアの検査法について」, 国立感染症研究所, 平成24年度希少感染症技術研修会 (2013.2)

大西貴弘, 「New parasitic food-borne disease outbreak」, 岐阜大学大学院教育改革支援プログラム研修コース (2012.12)

吉成知也, 「多機能カラムを用いた総アフラトキシン試験法の留意点」, 第14回日本マイコトキシン学会技術セミナー (2012.7)

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24年度東北大学薬学部薬学概論2 (2012.5)

内藤幹彦, 「抗がん剤耐性と細胞死の分子機構」, 平成24年度東京大学薬学部がん細胞生物学 (2012.6)

内藤幹彦, 「プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用」, 平成24年度慶応大学薬学部バイオと医療・ゲノム医学 (2012.6)

奥平桂一郎, 「創薬に向けた新技術“プロテインノックダウン法”の開発」, 平成24年度徳島大学薬学部薬剤動態制御学特論 (2012.12)

手島玲子, 「遺伝子組換え食品の安全性評価について」, 平成24年度JICA食品衛生のための行政能力強化(2013.2)

蜂須賀暁子, 「放射性物質測定値の統計的特徴と不確かさについて」, 平成24年度食品安全行政講習会 (2012.4)

近藤一成, 「遺伝子組換え食品」, 国立保健医療科学院平成24年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2013.1)

近藤一成, 「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成24年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2013.1)

近藤一成, 「遺伝子組換え食品」, 平成24年度JICA食品衛生のための行政能力強化 (2013.2)

近藤一成, 「食の総合管理特論1 食品の安全確保のための技術とその管理」, 早稲田大学遺伝子組換え食品の検査 (2012.11)

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24年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2013.1)

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 (2012.4)

春日文子, 「微生物学的リスク評価・予測食品微生物学」, 京都大学農学部 (2012.6)

青木良子, 「医薬品を安全に使うためにー海外の副作用情報を活用する」, 東北大学薬学部薬学科感染症学講義 (2012.11)

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 (2012.6)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 平成24年度日本食品安全協会認定校教員研修会 (2012.6)

畝山智香子, 「本当の「食の安全」を考えるー食品中化学物質のリスク分析についてー」, 西多摩保健所平成24年度第3回栄養管理講習会 (2012.5)

畝山智香子, 「放射線と食品のリスクを考える」, 秋田県栄養士会平成24年度生涯学習研修会 (2012.7)

畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考えるー食品中化学物質のリスク分析についてー」, 第53回近畿食品衛生監視員研修会 (2012.8)

畝山智香子, 「安全な食べ物ってなんだろう」, 平成24年度日本助産師会東海北陸地区研修会 (2012.9)

畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える」, 食品安全ビジネス論Ⅱ千葉大学園芸学部公開講座「食の安全と安心」 (2012.10)

畝山智香子, 「食品安全の観点における残留農薬のリスク分析」, 平成24年度JAグループ残留農薬分析研究会 (2012.10)

畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考えるー食品



中化学物質のリスク分析について～, 東京都市栄養士事務連絡会 (2012.10)

畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, (財)日本健康・栄養食品協会第31・32期食品保健指導士養成講習会 (2012.6, 2012.11)

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～」, 東京都多摩府中保健所栄養管理講習会 (2012.11)

畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 岡山大学大学院保健学研究科 (2012.12)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスクと評価」, 宮城県泌尿器科医会 (2013.2)

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24年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2013.2)

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24年度専門課程教育計画毒性学(基礎) (2013.1)

黒瀬光一, 「医薬品の安全性予測系の開発」, 明治薬科大学 (2012.4)

前川京子, 「神戸大学医学部グローバルCOEプログラム, 先端医学シリーズ」, 神戸大学医学部大学院 (2012.11)

斎藤嘉朗, 「医薬品の安全性に関する研究について」, 帝京平成大学薬学部 (2012.11)

黒瀬光一, 「ゲノム薬理と重篤副作用」, 東北大学薬学部 (2012.12)

斎藤嘉朗, 「医薬品評価における多様性とバイオマーカーによる個別化医療」, 北里大学大学院薬学研究科 (2012.12)

斎藤嘉朗, 「医薬品の製造販売後の安全性確保に関する行政施策と病院医療情報を用いた研究」, 東北大学薬学部 (2013.1)

斎藤嘉朗, 「医薬品評価における多様性の評価」, 東京大学大学院薬学研究科 (2013.1)

関野祐子, 「大脳辺縁系」, 群馬大学大学院医学系研究科医学部医学科行動科学講義 (2012.10)

関野祐子, 「研究国際化演習Ⅲ」, 東京大学大学院新領域創成科学研究科 (2012.11)

梅村隆志, 「環境発がん物質のリスク評価」, 星薬科大学大学院特別講義 (2012.11)

吉田緑, 「急性暴露評価の必要性－急性参照用量 (ARfD) の考え方・設定方法と課題－」, 第20回農薬レギュラトリーサイエンス研究会 (2012.12)

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 (2012.12)

吉田緑, 「視床下部・下垂体・性腺軸, 雌性生殖器」, 日本毒性病理学会第25回スライドカンファランス－内分泌系および生殖器系－ (2013.1)

杉山圭一, 「栄養保健」, 東京医科歯科大学 (2012.5)

広瀬明彦, 「行政施策における化学物質の健康影響評価法〈毒性学特別講義〉」, 大阪大学薬学部 (2012.7)

広瀬明彦, 「化学物質とレギュラトリーサイエンス」, 城西大学大学院 (2012.10)

広瀬明彦, 「レギュラトリーサイエンスと化学物質と行政」, 城西大学大学院 (2012.10)

小野敦, 「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15回日本トキシコロジー学会基礎教育講習会 (2012.8)

## 2. 講演

川西徹, 「JPの現状と将来について」, 2012年PDGシンポジウム (2012.6)

Kawanishi T, “JP’s Perspectives on Biosimilar”, Pharmacopoeia Scientific Meeting (2012.9)

川西徹, 「創薬・再生医療及び医療機器分野における人材育成－国立医薬品食品衛生研究所の立場から」, 創薬・再生医療・医療機器分野における新たな人材育成に関する

るシンポジウム (2013.2)

川西徹, 「最近の世界の薬局方の動向等について」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団局方説明会 (2013.6)

四方田千佳子, 「生物学的同等性試験ガイドライン概要」, 日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

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」, 日本ジェネリック医薬品学会 (2012.6)

四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品の品質情報と普及」, 第45回日本薬剤師学会大会 (2012.10)

四方田千佳子, 「第十六改正日本薬局方第一追補及び理化学試験の最新情報」, 茨城県薬剤師会公衆衛生検査センター平成24年度医薬品研修会 (2012.11)

四方田千佳子, 「ジェネリック医薬品品質情報検討会の進展状況と課題」, 平成24年度日本薬剤師会試験検査センター技術研修会 (2012.12)

四方田千佳子, 「理化学試験法委員会の最新情報」, JASIS日本薬局方の現況 (2012.9)

Yomota C, “Biorelevant in vitro performance testing – Japan regulatory perspective”, AAPS Workshop on biorelevant in vitro performance testing of orally administered dosage forms (2013.3)

伊豆津健一, 「タンパク質凍結乾燥製剤のPATとQbD」, 製剤機械技術学会第22回大会 (2012.10)

香取典子, 「生体試料定量分析 (バイオアナリシス) の動向 – 2012年」, 第16回 薬物動態談話会セミナー (2012.8)

香取典子, 「PATを用いたRTRt実施における課題」, QbD/PAT Seminar 2013 (2013.2)

坂本知昭, 「テラヘルツ分光技術による医薬品評価の動向」, 文部科学省「地域産学官連携科学技術振興事業・イノベーションシステム整備事業」, 第2回イノベーションアリーナセミナー (2013.1)

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」, 文部科学省「地域産学官連携科学技術振興事業・イノベーションシステム整備事業」, 第2回イノベーションアリーナセミナー (2013.1)

小出達夫, 「イメージングを用いた固形製剤の解析」, 第36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 (2012.11)

加藤くみ子, 「DDS製剤開発に関わる規制動向」, 日本薬剤学会第27年会 (2012.5)

加藤くみ子, 「DDS製剤開発における産官学連携に向けた取り組みについて」, 日本DDS学会学術集会 (2012.7)

加藤くみ子, 「DDS製剤概論 – ナノテクノロジーの医薬品開発への適応の現状 –」, 薬事エキスパート研修会第7回品質/科学技術特別研修 (2012.11)

加藤くみ子, 「ナノ医薬品の規制に関する国際的な動向と評価について」, 薬事エキスパート研修会第7回品質/科学技術特別研修 (2012.11)

川崎ナナ, 「バイオ後続品に求められる品質と同等性/同質性について」, 富山県 バイオ医薬品・抗がん剤等新分野製剤製造推進技術セミナー (2012.7)

新見伸吾, 「バイオ医薬品の免疫原性のリスク予測・評価方法, 有効性及び安全性に及ぼす影響, リスクを低下させるための実践的開発・市販後調査を探る」, 薬事エキスパート研修会第6回品質/科学技術特別研修 (2012.9)

Niimi S, “Risk factors, clinical consequence and mitigation of immunogenicity”, IMMUNOGENICITY For Biopharmaceuticals & Biosimilar Asia PREDICTION AND MITIGATION THE RISK OF UNWANTED IMMUNOGENICITY (2012.10)

川崎ナナ, 「バイオ医薬品開発動向と品質評価の最前線」, 横浜市立大学大学院セミナー (2012.10)

川崎ナナ, 「バイオ医薬品/バイオ後続品開発に関する国内の最新動向」, 製剤研究会 (2012.11)

Niimi S, “Requirement for Approval of Biotechnology-derived Pharmaceuticals in Clinical Trials from the

Perspective of Immunogenicity Consideration Based on the Examination Reports”, Immunogenicity & Immunotoxicity (2013.2)

新見伸吾, 「抗体医薬品 (バイオシミラーを含む) の品質評価について」, レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会第8回品質/科学技術特別研修 (2013.3)

袴塚高志, 「医療用漢方製剤の特徴, 局方及び一般用漢方製剤承認基準について」, 漢方沖縄シンポジウム (2012.5)

袴塚高志, 「ISO/TC249 (伝統的中国医療) における我が国の活動状況」, 経済産業省医療用具技術専門委員会第4回医療安全ワーキンググループ (2012.6)

袴塚高志, 「伝統医学国際標準化の現状と課題」, 日本漢方生薬製剤協会国際委員会講演会 (2012.8)

袴塚高志, 「一般用漢方製剤承認基準の制定及び改正を振り返って」, 日本漢方生薬製剤協会生薬製剤委員会講演会 (2012.8)

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 (2012.9)

花尻 (木倉) 瑠理, 「“脱法ドラッグ” の流通実態と指定薬物制度について」, 平成24年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (2012.9)

合田幸広, 「最近の生薬の話題」, 大阪生薬協会技術部会特別研修会 (2012.10)

合田幸広, 「健康食品の分析から判る品質に関する課題」, 第27回健康食品フォーラム (2012.10)

花尻 (木倉) 瑠理, 「麻薬植物」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会 (2012.11)

Goda Y, “Borderline of pharmaceuticals to foods (non-pharmaceuticals) in Japan”, The 1st International Conference on Pharma and Food (2012.11)

Goda Y, “Pharmacopoeial Topics in Japan from 2011 to 2012”, The 10th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (2012.11)

合田幸広, 「局方及び局外生規に関する最近の話題」, 日本生薬学会関西支部平成24年度秋期講演会 (2012.11)

花尻 (木倉) 瑠理, 「指定薬物について」, 第49回全国薬事指導協議会総会 (2012.11)

袴塚高志, 「ISO/TC249における東洋伝統医学の国際標準化について」, 富山県薬事研究会薬事講演会 (2012.12)

鄭美和, 「当帰芍薬散とエストロゲンの共通点と相違点」, 宇都宮産婦人科医会・第40回栃木県産婦人科漢方研究会合同講演会 (2012.12)

花尻 (木倉) 瑠理, 「違法ドラッグについて—いわゆる“脱法ハーブ”を中心に—」, 違法薬物乱用防止講演会 (2012.12)

合田幸広, 「生薬資源の確保に向けて」, シンポジウム: 「生薬等医薬資源の科学の構築」に向けて ファンクショナルゲノミクスと化学から医薬資源の確保・国産化と医療の展開まで (2012.2)

合田幸広, 「日本の漢方薬における伝統的知識の利用の現状」, 第6回名古屋議定書に係る国内措置のあり方検討会 (2012.2)

花尻 (木倉) 瑠理, 「違法ドラッグについて—いわゆる脱法ハーブを中心に—」, 分析化学会液体クロマトグラフィ研究懇談会 (2013.3)

佐藤陽治, 「ヒトiPS細胞を使った再生医療・細胞治療における品質と安全性の確保について」, 東京慈恵会医科大学「医学研究の基礎を語り合う集い」 (2012.6)

佐藤陽治, 「細胞・組織加工製品の開発に関する海外規制動向」, 東京大学政策ビジョン研究センター「医療分野におけるイノベーションの社会・経済評価研究会 第2期」 (2012.7)

佐藤陽治, 「海外におけるヒトES細胞の臨床応用とその規制」, 次世代医療機器評価指標作成事業再生医療審査WG (2012.11)

佐藤陽治, 「海外における再生医療/細胞・組織加工製品の品質・有効性・安全性に関する規制の考え方—彼らのプリンシプル—」, 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 (2012.12)

- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に関する日本及び海外の規制制度の比較」, 日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会技術実務委員会勉強会 (2012.12)
- 佐藤陽治, 「再生医療の安全性及び品質のNOGマウス等を用いた評価-細胞・組織加工製品の造腫瘍性評価法の開発-」, (一財)バイオインダストリー協会“未来へのバイオ技術”勉強会月例会 (2012.12)
- 佐藤陽治, 「細胞・組織加工製品(再生医療製品)の安全性について」, 先端医療開発特区(スーパー特区)意見交換会 (2012.12)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療の安全性確保と実用化への道」, 安全性評価研究会2012年冬のセミナー (2012.12)
- 鈴木孝昌, 「DNAチップを用いた診断薬に関する評価指標の作成について」, ヒューマンサイエンス振興財団規制動向調査WG勉強会 (2012.6)
- 松岡厚子, 「経済産業省・厚生労働省連携事業「次世代医療機器開発ガイドライン・評価指標作成事業」の7年間を振り返って」, 第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2012.9)
- 澤田留美, 「再生医療製品の評価指標について-次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療分野-」, 第6回医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 (2012.10)
- 松岡厚子, 「医療機器の規制と特性を識る-非臨床試験を中心に-」, 第4回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2012.12)
- 松岡厚子, 「医療従事者も知っておきたい医療機器薬事規制入門」, 名古屋市立大学病院院内医療従事者セミナー (2013.2)
- 松岡厚子, 「TSO/TC 194 (医療機器の生物学的評価) 2012年度全体状況」, 日本医療器材工業会ISO活動報告会 (2013.2)
- 松岡厚子, 「医療機器開発・実用化にあたって知っておきたい許認可制度「革新的な医療機器の開発と動物実験代替法の最前線」」, 公益財団法人北海道科学技術総合振興センター学術講演会 (2013.2)
- 秋山卓美, 「既存添加物の基原識別法」, 表示・起源分析技術研究懇談会第8回講演会 (2012.11)
- 齊藤静夏, 「日本における茶の最新残留分析法について」, 日中農薬残留分析交流会セミナー (2013.2)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質の基準値と検査」, 日本学術会議・科学技術振興機構(JST)「放射線計測の理解と実際の計測」講演会 (2013.2)
- 穂山浩, 「食品添加物のリスク管理について-事故ゼロを目指すサイエンス-」, 国立衛研シンポジウム (2012.7)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性確保について」, 日本食品添加物協会常任理事会 (2012.5)
- 穂山浩, 「Regulation of Food Additives in Japan and the study in National Institute of Health Sciences」, ILSI Korea BeSeTo会議サテライトシンポジウム (2012.9)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性確保について」, 日本食品工業倶楽部品質保証懇談会 (2012.11)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性について」, ゴム技術シンポジウム (2013.2)
- 杉本直樹, 「<sup>1</sup>H NMRの公定書への関わり」, 定量NMRクラブ第1回会合 (2012.12)
- 河村葉子, 「合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究について」, 軟包装衛生協議会技術セミナー (2012.7)
- 河村葉子, 「第76回JECFA会議報告」, 日本添加物協会・日本香料工業会 (2012.8)
- 河村葉子, 「合成樹脂製器具・容器包装の安全性向上に関する研究」, 軟包装衛生協議会技術セミナー関西ブロック (2013.2)
- 五十君静信, 「国際協調性を重視した規格基準作りによる食品の安全確保とリスクコミュニケーション」, 第66回日本栄養・食糧学会市民公開講座 (2012.5)
- 五十君静信, 「生食肉の規格基準検査法について」, 衛生微生物技術協議会第33回研究会 (2012.6)

五十君静信, 「食品由来のリステリア症に関する現状」, 食肉科学技術研究所平成24年度品質管理担当者講習会 (2012.7)

五十君静信, 「生食肉の規格基準」, 第2回国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2012.7)

五十君静信, 「コーデックスの数的指標の考え方を導入した初めての微生物基準-生食肉の規格基準のもたらしたもの-」, 日本食品微生物学会第38回学術セミナー (2012.8)

五十君静信, 「カンピロバクター」, 東京大学食の安全研究センター/神戸大学食の安全・安心科学センター共同開催フォーラム (2012.9)

五十君静信, 「食品細菌の標準法の統一化及び最近のトピックス」, 特別区研修所平成24年度専門研修 (2012.9)

五十君静信, 「カンピロバクター属菌のフルオロキノロン耐性と疫学」, 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第59回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会 (2012.10)

五十君静信, 「コーデックスの数的指標の考え方を導入した初めての規格基準-生食肉の規格基準の紹介と今後の基準の方向性-」, 大分県衛生環境研究センター講演会 (2012.10)

五十君静信, 「微生物試験法の標準化と国際整合性について~標準試験法導入におけるわが国の対応~」, 食品衛生登録検査機関協会微生物研修会 (2012.10)

五十君静信, 「家族を襲う食中毒」, 中野区食の安全・安心懇談会 (2012.11)

五十君静信, 「遺伝子組換え技術による乳酸菌の新しい機能の開発」, 明治大学応用微生物学講義 (2012.11)

五十君静信, 「遺伝子組換え乳酸菌を用いた生体内機能製剤開発研究の現状」, 東京農業大学大学院特別セミナー (2012.12)

五十君静信, 「微生物・ウイルス専門調査会及び遺伝子組換え食品等専門調査会における最近の話題」, 山口県食品衛生監視員協議会食品・乳肉衛生関係業務研修会 (2013.1)

五十君静信, 「生食用レバーの放射線照射殺菌について」, 平成24年度食肉衛生技術研修会 (2013.1)

五十君静信, 「生食と食品衛生~コーデックスの数的指標の考え方を導入した初めての規制物基準である生食肉の規格基準のもたらしたもの~」, 平成24年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会 (2013.2)

五十君静信, 「食品の微生物試験法の国際対応と、現場における試験法選定の考え方」, ATP・迅速検査研究会講演会 (2013.2)

五十君静信, 「2012年3月に発生したボツリヌス食中毒事例の概要」, 平成24年度希少感染症診断技術研修会 (2013.2)

五十君静信, 「微生物のリスクプロファイルについて」, 平成24年度第一回HACCP指導者養成研修会 (2013.3)

五十君静信, 「今後の微生物試験法を行う上での妥当性確認の重要性」, 食品産業戦略研究所研修会 (2013.3)

岡田由美子, 「食品媒介リステリア感染症とその制御」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会第10回講演会 (2012.7)

大城直雅, 「海産生物毒について-シガテラを中心に-」, 平成24年度東京都市場衛生検査所所内研修 (2013.1)

大城直雅, 「マリントキシンによる食中毒対策の現状~世界最大規模の自然毒食中毒シガテラを中心に~」, 佐賀県衛生薬業センター平成24年度衛生検査専門技術研修 (2013.3)

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」, 日本食品衛生学会第103回学術講演会シンポジウム (2012.5)

百瀬愛佳, 「カンピロバクター標準試験法の紹介とその妥当性評価」, 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)

百瀬愛佳, 「カンピロバクター標準試験法の紹介とその妥当性評価」, 第5回微生物検査を考える研究会 (2012.11)

- 野田衛, 「第53回日本臨床ウイルス学会報告」, ウイルス性下痢症研究会第24回学術集会 (2012.11)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒とその対策について」, 日本食品衛生協会食品衛生特別講演会「食品の安全をめぐる最新の課題」 (2013.3)
- 野田衛, 「ノロウイルスをめぐる最近の話題」, 愛知県薬剤師会学術講演会 (2013.2)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒, 感染症の現状と予防対策」, 平成24年度明治薬科大学市民大学講座 (2012.12)
- 野田衛, 「食品媒介ウイルスの制御等に関する調査・研究の動向」, 三重県平成24年度食品衛生監視員研修会 (2012.12)
- 野田衛, 「ノロウイルスの検査法 (特にカキの検査を中心に)」, 一般財団法人食品分析開発センター SUNA-TEC講演会 (2012.12)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒予防対策を中心とした, 調理施設の衛生管理」, 平成24年度千代田区食品衛生講習会 (2012.10)
- 野田衛, 「我が国のA型肝炎の発生状況と感染経路究明のための国・地方自治体の連携」, 第53回日本臨床ウイルス学会 (2012.6)
- 野田衛, 「ノロウイルス感染経路の究明」, 第17回食の安全を考えるつどい (2012.5)
- 小西良子, 「カビ毒・キノコ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発」, 内閣府食品安全委員会平成24年度食品健康影響評価技術研究成果発表会 (2012.7)
- 小西良子, 「Occurrence, risk assessment and control of mycotoxin in Japan」, 中国農芸科学院油料作物研究所アグリフードセイフティーに関する国際ワークショップ (2012.8)
- 小西良子, 「クドア・セブテンpunkタータ及び腸管出血性大腸菌について」, 平成24年度全道食品環境衛生研究発表会 (2012.10)
- 小西良子, 「馬刺しとザルコシステイス属寄生虫」, 平成24年度熊本市食品衛生検査技術研修会 (2013.2)
- 小西良子, 「マイコトキシンの毒性発現機序ならびに健康リスク評価に関する研究」, 遠山椿吉記念第3回食と環境の科学賞受賞記念講演会 (2013.2)
- 菊池裕, 「身近な食中毒 - 原因不明食中毒への取り組み -」, 実践女子短期大学食部栄養学科「栄友会」講演会 (2012.10)
- 工藤由起子, 「食品での腸管出血性大腸菌の検査法の最新の動向について」, 第33回日本食品微生物学会学術総会 (2012.10)
- 大西貴弘, 「クドア検査法」, 衛生微生物技術協議会第33回研究会 (2012.6)
- 大西貴弘, 「クドアセブテンpunkタータによる新しい食中毒」, 第44回東海北陸ブロック食品衛生監視員研修会 (2012.8)
- 大西貴弘, 「クドアセブテンpunkタータを原因とする新しい食中毒」, 第61回九州地区獣医師大会・獣医学術九州地区学会 (2012.10)
- 大西貴弘, 「クドアセブテンpunkタータによる食中毒について」, 平成24年度日本獣医師会獣医学術講演会 (2013.2)
- 大西貴弘, 「クドアセブテンpunkタータを原因とする食中毒について」, 平成24年度大分県食品衛生監視員・と畜食鳥検査員・狂犬病予防員研究発表会 (2013.2)
- 大西貴弘, 「クドアセブテンpunkタータとザルコシステイスによる新しい食中毒」, 徳島県公衆衛生獣医師協議会 (2013.2)
- 大西貴弘, 「クドアを原因とする食中毒について」, 平成25年度日本魚病学会春季大会 (2013.3)
- 大西貴弘, 「クドアを原因微生物とする新しい寄生虫性食中毒」, 第86回日本細菌学会総会 (2013.3)
- 蜂須賀暁子, 「放射性物質測定値の統計的特徴と不確かさについて」, 平成24年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会放射性物質検査にかかわる研修会実施プログラム (2012.4)

- 蜂須賀暁子, 「放射性物質測定値の統計的特徴と不確かさ」, 放射性物質検査に関わる研修会(社)食品衛生協会主催, (社)福島県食品衛生協会共催 (2012.6)
- 蜂須賀暁子, 「食品中の放射性物質の摂取量調査」, 平成24年度厚生労働科学研究(食品の安全確保推進研究)シンポジウム(社)日本食品衛生学会公開講演会 (2012.11)
- 蜂須賀暁子, 「放射性物質測定値の統計的特徴と不確かさおよび放射性セシウム摂取量推定」, 一般社団法人全国清涼飲料工業会放射性物質についての研修会 (2013.2)
- 春日文子, 「規格基準の考え方」, 日本食品衛生学会第103回学術講演会シンポジウム (2012.5)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 農薬工業界第81回通常総会 (2012.5)
- 畝山智香子, 「食育を科学的に考える」, 毎日新聞小中学校家庭科教職員対象セミナー (2012.7, 2012.3)
- 畝山智香子, 「国産食品と輸入食品のリスクについて～食品中化学物質のリスクの考え方～」, 長崎県食品の安全・安心リスクコミュニケーション (2012.7)
- 畝山智香子, 「『食の安全』とは何か考えよう」, 鹿児島県食の安心・安全シンポジウム (2012.8)
- 畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 茅ヶ崎市食の安全に関する講演会 (2012.8)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, 新潟薬科大学公開特別講演会 (2012.9)
- 畝山智香子, 「『食の安全』とは何でしょう? -いろいろな食品をバランス良く食べよう-」, 近畿地域食育実践者等の交流会 (2012.9)
- 畝山智香子, 「安全な食べ物ってなんだろう」コープとうきょうシリーズ学習会食の安全・安心とリスクコミュニケーション (2012.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 東北大学大学院薬学研究科同窓会特別講演会 (2012.11)
- 畝山智香子, 「放射線と食品のリスクを考える」, ウィメンズ・エナジー・ネットワーク勉強会 (2012.11)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価の考え方」, 日本食品添加物協会平成24年度秋期特別研修会 (2012.11; 2回開催)
- 畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 喜多方市平成24年度小学校農業科支援員交流会 (2012.11)
- 畝山智香子, 「食品安全リスク分析で考える残留農薬の安全性」, JA全農やまなし第16回果樹・野菜セミナー (2012.12)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 名古屋市食の安全・安心フォーラム (2013.1)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 日本政策金融公庫職員勉強会 (2013.1)
- 畝山智香子, 「食の安全について考える」, ちばコープ消費者育成セミナー (2013.1)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 生活協同組合コープながの食の安全シンポジウム (2013.2)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 北九州市平成24年度食品安全シンポジウム (2013.2)
- 畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, ぐんま食の安全・安心県民ネットワーク第11回地域語部(かたるべ)の会 (2013.3)
- 登田美桜, 「正しく知ろう食品添加物&健康食品」, 山梨県食の安全・安心を考える集い第3, 4回 (2013.1, 2013.2)
- 森田健, 「化審法における変異原性リスク評価の問題点と対応」, 日化協第11回リスク評価技術ワーキンググループ (2012.11)
- 前川京子, 「疾患モデル動物を用いた脂質メタボローム解析」, 三井情報バイオサイエンスセミナー (2013.1)
- 高橋祐次, 「毒物劇物の毒性 - 暴露量と毒作用の関係から安全管理を考える -」, 水島コンビナート地区における毒劇物安全管理研修会 (2012.10)
- Kanno J, “Modernization and Harmonization of Toxicology”, 2012 Global Summit on Regulatory Science -

Modernizing Toxicology (2012.5)

Kanno J, Takagi A, Taquahashi Y, Hirose A, “Nanotoxicology – its chronic aspects”, Workshop on the risk management of engineered nanomaterials (2012.9)

菅野純, 「創薬とトキシコゲノミクス-Percellome Projectの進捗とその応用性-」, 医薬基盤研究所公開セミナー (2012.10)

菅野純, 「パーセロームトキシコゲノミクスプロジェクト概説」, 第8回先端創薬科学講座セミナー (2013.1)

小島肇, 「欧米, 日本における代替法の現状と化粧品の安全性評価における代替法」, (一財) バイオインダストリー協会未来へのバイオ技術勉強会月例会 (2012.5)

小島肇, 「皮膚刺激性評価法の最新動向」, 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 (2012.7)

小島肇, 「皮膚感作性試験代替法における最新動向」, Workshop on the Adverse Outcome Pathways for Skin Sensitization Assay (2012.9)

Kojima H, “Historical background on the Japanese Validation Study”, International Workshop on the HET-CAM Assay (2012.10)

小島肇, 「テストガイドラインの現状」, 大阪大学三次元生体組織構築公開シンポジウム (2012.11)

小島肇, 「今後の化学物質等の安全性評価の方法はどうか」, 第16回コロイド・界面技術者フォーラム (2012.11)

小島肇, 「化粧品の安全性を考える」, 東京農業大学 (2012.12)

小島肇, 「iPS細胞を用いた安全性評価試験が行政的に受け入れられるために」, 日本学会薬理学委員会シンポジウム (2013.1)

小島肇, 「最近の動物実験代替法の開発状況」, 化合物安全研究所学術講演会 (2013.2)

杉山圭一, 「エンドトキシンとTLRリセプター～ペプチドによる敗血症の治療～」, 第35回機能性食品用ペプチ

ド研究会 (2012.8)

広瀬明彦, 「ナノマテリアルの定義に関する欧州委員会勧告」, 一般社団法人日本化学工業協会新LRI研究報告会プログラム (2012.8)

広瀬明彦, 「食品・環境汚染化学物質のリスク評価手法の国際動向」, 第10回食品安全フォーラム (2012.11)

広瀬明彦, 「食品や家庭用品等に含まれる化学物質のリスク評価事例」, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム (2013.2)

小野敦, 「毒性遺伝子バイオマーカーと医薬品開発への利用」, とっとりバイオフロンティア食品・医薬品・化学物質の毒性勉強会 (2012.6)

小野敦, 「医薬品の毒性遺伝子バイオマーカーについて」, バイオインフォマティクス・ジャパン医薬品研究会 (2012.9)

小野敦, 「構造活性相関を用いた毒性評価手法」, 国際生命科学研究所食品リスク研究部会勉強会 (2013.1)



## 平成24年度特別講演会演題

## 1. 特別講演会

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
森 誠一	公益財団法人がん研究会がん研究所	卵巣がん診断治療のための機能ゲノム学的アプローチ	平成24年4月24日	機能生化学部
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 薬理動態学 特任准教授	シトクロムP450の活性変動に基因する薬物間相互作用の定量的予測と臨床応用	平成24年6月26日	医薬安全科学部
丹羽大貫 Dr. Haavard Thorring Dr. Lavrans Skuterud	丹羽大貫：文部科学省放射線審議会会長 京都大学名誉教授、ICRP委員 Dr. Haavard Thorring：NRPA, Norway Dr. Lavrans Skuterud：NRPA, Norway	ノルウェーのセシウム対策	平成24年7月12日	毒性部
内川 治	武田薬品工業株式会社 化学研究所 所長	自然な眠りを誘う睡眠薬ロゼレムはどうやって生まれたか？ ～舞台裏で繰り広げられた創薬のドラマ～	平成24年7月24日	機能生化学部
水上 元	名古屋市立大学大学院 薬学研究科生薬学分野	植物糖転移酵素を利用した機能性化合物の糖鎖構築と消化管吸収特性	平成24年7月31日	食品添加物部
Professor James R Halpert	Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences University of California, San Diego	Use of X-ray crystal structures for prediction of drug metabolism and interactions	平成24年10月16日	医薬安全科学部
北 潔	東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻・生物医化学教室	ミトコンドリアの多様性：化学療法の標的として	平成24年10月23日	代謝生化学部
御影 雅幸	金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授	マオウ属植物の学際的研究	平成24年11月5日	生薬部
新垣 尚捷	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品病態生化学准教授	ミトコンドリアの融合と分裂 - 脂質代謝の新たな調節機構 -	平成24年11月8日	生物薬品部
内山 充	公益社団法人薬剤師認定制度認証機構	レギュラトリーサイエンスの理念 Principle of Regulatory Science	平成24年11月14日	機能生化学部
Zemin Yao 教授	Chair, Department of Biochemistry, Microbiology and Immunology University of Ottawa, Canada	VLDL assembly and secretion - mechanism and diseases	平成24年12月10日	機能生化学部
安達 邦知	田辺三菱製薬株式会社 研究本部創薬化学第一研究所 グループマネージャー	多発性硬化症の新規経口治療薬イムセラ (FTY720) の創薬研究	平成25年1月21日	有機化学部
尾関 哲也	名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授	機能性ナノ粒子の設計と製剤への応用	平成25年2月25日	薬品部

## 2. 所内セミナー

講師名	所属	講演名	講演日
窪田 邦宏	安全情報部第二室長	大規模食中毒アウトブレイクにおける諸外国の調査および対応について	平成24年7月6日
内藤 幹彦	機能生化学部長	プロテインノックダウン法の開発 ～創薬の新しい基盤技術開発を目指して～	平成24年11月14日
大西 貴弘	衛生微生物部第四室長	原因不明食中毒への取り組み ～クドア食中毒を例に～	平成25年2月18日

## 3. 退職者特別講演会

講師名	所属	講演名	講演日
松岡 厚子	医療機器部長	染色体と過ごした38年間	平成25年3月14日
松田 りえ子	食品部長	分析値の信頼性について	平成25年3月14日
大野 泰雄	所長	ひとのあまりやらないこと - 薬理から毒性、そして安全性試験代替法へ -	平成25年3月14日

## 平成24年度に行った主な研究課題

## Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2012

## 特別研究 (厚生労働省)

1. 遺伝毒性試験・発がん性を統合する包括的試験法の開発に関する基礎的研究(センター長, 病理, 変異)  
Fundamental study on the development of integrated and comprehensive testing methods for genotoxicity and carcinogenicity

## 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. 日局各条ヘ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. 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
5. 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
6. 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
7. 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 3<sup>rd</sup> international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
8. 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
9. 医薬品使用実態調査 (医安)  
Drug utilization study
10. 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
11. 遺伝子多型探索調査事業 (医安)

Examination of international study organizations of pharmacogenetics related to severe adverse drug reactions

12. 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
13. 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
14. 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. 水質基準等検査方法検討調査 (生活)  
Survey of the analytical methods for drinking water quality control
3. 未規制物質等検査法設定検討調査 (生活)  
Development of analytical methods of unregulated chemicals in drinking water
4. 食品からの放射性物質の基準値の検証などに関する研究 (食品)  
Study on the verification of the standard limits for radionuclides in foods
5. 食品中の放射性物質実態調査事業 (食品)  
Survey of radioactive materials in foods
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 methods for the introduction of the positive list system for agricultural chemical residues in foods
9. 農薬等の成分でありかつ食品に天然に含有される物質の調査 (食品)  
Survey of the substances which are both ingredi-

- ents of agricultural chemicals and naturally contained in food
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. 塩素系殺菌料の臭素酸に関する混入の実態調査及び規格基準の設定の必要性に関する検討 (食添)  
The survey on bromic acid in chlorine disinfectants and studies on the need for setting of specifications and standards
  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. 食品中の甘味料等の分析法の検証に関する検討 (食添)  
Studies on the validation of analytical methods of sweeteners in foods
  19. 合成樹脂に使用される化学物質のデータベース作成 (食添)  
Listing substances used for plastics
  20. 器具・容器包装等の告示試験法及び代替試験法の性能評価に関する調査 (食添)  
Performance evaluation of official test method and alternative test method for utensils and packages
  21. 再生紙を用いて製造された製品の調査 (食添)  
Survey of the products manufactured using recycled paper
  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. 清涼飲料水の細菌試験法見直しに係る試験検査 (衛微)  
Development of bacteria analytical method for soft drinks
  26. クドア食中毒検査の信頼性確保に関する試験検査 (衛微)  
Validation of *Kudoa* detection test
  27. 食品等の規格基準の設定等に係る試験検査 (衛微)  
Studies for establishment of standards and specifications on foods
  28. 食品中のかび毒に係る試験検査 (衛微)  
Development of analytical method for determination of mycotoxins in food
  29. 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
  30. 安全性未承認GM食品監視対策 (代謝)  
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
  31. 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
  32. 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*
  33. イチョウ葉エキスの遺伝毒性試験 (代謝)  
Genotoxicity of *Ginkgo biloba* extracts
  34. 食中毒関連情報調査 (情報, 衛微, 食管)  
Studies on food poisoning information
  35. 生食される獣畜・家さんの肉及び内臓に係る危害分析に関する調査 (情報)  
Studies on hazard of meat and offal from livestock animals and poultry, which are likely to be eaten raw.
  36. 輸出国における農薬等の使用状況等調査 (情報)  
Studies on pesticides and veterinary drugs usage in food-exporting countries
  37. 「穀類, 豆類及び野菜」及び「生あん」中のシアン化合物に係る健康影響等に関する調査研究 (情報)

- Studies on health effect of cyanide in “cereals, beans and vegetables” and “raw bean paste”
38. 指定添加物の安全性に関する試験 (毒性)  
Toxicity studies of designated food additives
39. 既存添加物 (マスチック, ブドウ果皮抽出物, ブドウ種子抽出物) の安全性に関する調査検討 (毒性)  
Studies on safety evaluation of an existing food additive, Mastic gum, Grape skin-derived substance, Grape seed extract.
40. 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
41. 既存添加物等の安全性に関する試験 (高度さらし粉, DL-酒石酸水素カリウム, ビタミンA脂肪酸エステル, クエン酸鉄, Piperonyl butoxide, ポリブテンに関する90日間反復投与毒性試験) (病理)  
Safety evaluation of food additives (90-days repeated dose toxicity studies of calcium hypochlorite, potassium DL-bitartrate, vitamin A fatty acid ester, ferric citrate, piperonyl butoxide, polybutene)
42. 国際汎用添加物 (香料) の安全性に関する試験 (1-メチルナフタレンに関する90日間反復投与毒性試験) (病理)  
Safety evaluation of international general-use food additives (90-days repeated dose toxicity study of 1-methylnaphthalene)
43. 指定添加物の安全性に関する試験 (リボフラビン酪酸エステルに関する90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験) (病理)  
Safety evaluation of food additives (90-days repeated dose toxicity study of riboflavin tetrabutryrate)
44. 指定添加物の安全性に関する試験 (ポリイソブチレンと硫酸アルミニウムカリウムに関する90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験) (病理)  
Safety evaluation of food additives (90-days repeated dose toxicity studies of polyisobutylene and aluminum potassium sulfate)
45. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)  
Mutagenicity of food additives
- taining 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. 新築住宅を中心とした室内空気汚染実態調査 (生活)  
Survey of indoor air pollution in newly built Japanese houses.
7. シックハウス (室内空気汚染) 問題に係る規制状況調査 (生活)  
Studies on the regulation for indoor air quality.
8. 家庭用品等試験検査 (毒性)  
Studies on safety evaluation of household products
9. 次世代高速シークエンサ遺伝子発現情報解析 (毒性)  
A evaluation studies for non-coding RNA-seq protocol by Next-generation sequencer
10. ヒト受精卵培養液中のフタル酸類の受精卵及び出生児に対する影響関連情報及びそのリスク評価・管理に必要となる要件の調査 (毒性)  
Study of the requirements for the evaluation and the management of the risk of phthalates in human embryonic culture medium to the fertilized eggs and offsprings.
11. 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
12. 家庭用品等を介した生活環境化学物質のリスク評価に資する有害性及び曝露情報調査 (評価)  
Studies on the toxicity and exposure information of chemicals in the household products

#### 化学物質安全対策費 (厚生労働省)

- 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 con-
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. 食品のウイルス汚染のリスク評価のための遺伝子検査法の開発と応用に関する研究(食管)  
Development and application of a genetic test for risk assessment of viral contamination in foods.
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. ハイリスクグループにおける評価に関する研究-不確か係数の妥当性について(病理)  
Validation study of uncertainty factor in safety evaluation of high-risk group
9. 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. 即時型食物アレルギーによる健康被害, 及びアレルギー物質を含む食品に関する試験検査(代謝)  
Studies on the immediate-type food allergy cases

in Japan and the allergenic foods

2. 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(スタック概算定量法開発, トウモロコシMIR162, 3272系統妥当性確認試験, MON87460系統定量法開発)(代謝)  
Development and validation of detection method for authorized genetically modified foods (Maize MIR162, 3272, and MON87460 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. 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
2. 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 nonpathogenic 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規制の国際調和の推進に係わる研究 (所長, 副所長, 薬品, 生物, 遺細, センター長, 毒性, 薬理, 変異, 評価)  
Study to establish the revised guidance on the investigation of drug interaction
2. 医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス作成のための研究 (所長, 医安)  
Study to establish the revised guidance on the investigation of drug interaction
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 (副所長, 薬品, 生物, 生薬, 有機)  
Studies for revision of Japanese Pharmacopoeia corresponding to sophistication and internationalization of pharmaceutical manufacturing and quality control
4. 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究 (副所長, 薬品, 生物, 遺細)  
Regulatory science promoting improvement in developing environment of innovative drugs
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. 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)  
Studies on quality system and international harmonization of pharmaceutical manufacturing and quality control.
7. 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  
Study of international harmonization of GMP guidelines for pharmaceuticals and excipients
8. 医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験及び試験実施機関の品質システム等に関する研究 (薬品)  
Studies on quality system and quality guidelines for official medicine control laboratories
9. 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に

関する研究 (薬品)

- Studies on systems that assure and enhance quality of pharmaceutical products across their lifecycle
10. 後発医薬品の更なる使用促進に向けた調査研究 (薬品)  
Studies on product quality of generic drugs to support their increasing clinical use.
  11. 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
  12. ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究 (生物, 衛微)  
Study on the safety evaluation of innovative drugs against virus and infectious agents
  13. 新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究 (生物)  
Studies on evaluation for quality and efficacy of vaccines for the emergency infectious diseases.
  14. 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
  15. 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品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
  16. 健康食品と称して販売される無承認無許可医薬品の調査・分析・有害性予測と監視に関する研究 (生薬)  
Studies on monitoring, analysis, hazard assessment and surveillance of illegal drugs sold as "health foods"
  17. 違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究 (生薬, 有機, 薬理)  
Studies on analytical methods of psychoactive substances/plants and estimation of their harmful effects on the central nervous system
  18. 一般用医薬品における, 化学合成品等のリスク区分の見直しと漢方製剤の安全性確保に関する研究 (生薬)  
Studies on reevaluation of risk category of chemical synthetic compounds used for OTC drugs and ensuring safety of Kampo products
  19. 生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性・国際調和等に関する研究 (生薬)  
Studies on quality assurance and equivalence, safety and international harmonization of crude

- drugs and crude drug products
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. 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 (遺細, 生物)  
Studies on the use and quality assurance of nucleic acid amplification tests for blood products
  22. 細胞・組織加工製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 (遺細, 医療)  
Regulatory sciences for developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of cell/tissue-processed products
  23. 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
  24. 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
  25. 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
  26. 環境中の疾病要因の検索とその作用機構の解明に関する研究 (遺細)  
Identification of environmental risk factors for diseases and elucidation of its mechanism of action
  27. 革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究 (医療, 生活)  
Establishment of innovative evaluation methods to accelerate medical device development
  28. 国際標準化機構 (ISO) 及び国際電気標準会議 (IEC) における医療機器の各種国際規格の策定に関する研究 (医療)  
Study on the preparation of international standards regarding medical devices in International Organization of Standardization (ISO) and International Electrotechnical Commission (IEC)
  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. 医療機器規制分野におけるISO/IEC規格の認証基準への直接活用に関する研究 (医療)  
Study on the direct use of ISO/IEC standards to the Certification Standards in the medical device regulations
  31. 関節治療を加速する細胞シートによる再生医療の実現 (医療)  
Realization of cartilage regeneration by cell sheet accelerating joint treatment
  32. 家庭用品から放散される揮発性有機化合物の気道刺激性及び感作性を指標とするリスク評価 (生活)  
Risk assessment of the volatile organic compounds emitted from household products, based on bronchial irritation and sensitization test
  33. 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
  34. 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
  35. 室内環境における準揮発性有機化合物の多経路曝露評価に関する研究 (生活)  
Multi-route exposure assessment of semi-volatile organic compounds in indoor environment
  36. 水道原水の突発的汚染事故発生時の監視体制の構築に関する研究 (生活)  
Studies on the construction of monitoring system in the case of accidental pollution of raw water for water supply
  37. 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
  38. 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
  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, 食添, 評価)

- Comprehensive research on the risk evaluation and management of drinking water quality
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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 (食添)  
Evaluation of toxicity caused by steroid hormone receptor binding chemicals from structure - activity relationship
47. 人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究 (食添)  
Empirical study for the utilization of crude drug including Glycyrrhiza produced by the artificial hydroponic system
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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 (食管)  
Studies on diagnostic standardization at slaughter and control of Campylobacter spp.
52. ヒトノロウイルス培養細胞の探索と食品からのノロウイルス検出に関する研究 (食管)  
Studies on cell culture and detection system of human norovirus
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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 (食管)  
Studies on food protection
57. 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 (食管)  
Studies on reinforced surveillance system for antimicrobial resistance of food-borne bacteria and international information exchange
58. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究 (食管)  
Studies on the toxin-producing bacteria and their detection methods in food
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 foodborne disease associated with fresh food
61. 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 (衛微)  
Development of universal detection methods for pathogenic Escherichia coli in food
62. 東日本大震災にみる災害時居住環境を汚染する真菌のアレルギーリスク評価及び予防衛生に関する研究 (衛微)  
Risk assessment and preventive health of allergens from fungal contamination of dwelling environments in the Great East Japan Earthquake.
63. 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
64. 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
65. 違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性評価法の確立と乱用実態把握に関する研究 (有機)  
Studies on establishment of hazard assessment method based on structural similarity of law-evading drugs and its abuse actual situation
66. 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
67. 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 (代謝, 食管)  
Studies on the safety assessment and public acceptance of newly developed genetically modified foods
68. 国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究 (代謝, 食管, 情報)  
Risk assessment of biologically hazardous materials which might come into Japan
69. 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究 (代謝, 食品, 情報)  
Studies on the actual conditions of radioactive and hazardous chemical substances in food caused by the earthquake disaster
70. 医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究 (代謝, 生活)  
Studies on safety of the components contained in quasi-drugs and cosmetics
71. 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
72. 医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究 (情報)  
Research for steady and effective implementation of the risk management plan system for pharmaceuticals
73. 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究 (医安, 遺細)  
Evaluation of fundamental issues for preclinical and clinical application of biomarker in blood and urine
74. 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
75. 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
76. 薬剤性肺障害に関する包括的研究 (医安)  
Comprehensive study of drug induced-interstitial lung disease
77. 国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究 (医安)  
Establishment of international information exchange system for drug safety
78. 患者支援に基づくSJS/TEN後遺症の発症予防と治療法の確立 (医安)  
Prevention and Treatment of subsequent complications of SJS/TEN for the cure of patients
79. 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
80. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究 (センター長, 情報, 薬理, 変異, 評価)  
Studies on the methodology establishing new safety assessment tests as international guidelines
81. 印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追及 (センター長)  
The Epidemiological and Cause-Investigated Study

- of Cholangiocarcinoma in Workers of A Printing Company
82. 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
83. 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)  
A study on sophistication and expedition of the risk assessment of chemicals – Expansion of the comprehensive and quantitative large-scale toxicogenomics database and the technical development of informatics for its practical use for the novel toxicity-prediction/risk-assessment system
84. 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
85. 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
86. 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
87. 難治性乳がんの克服に向けた画期的治療法の開発基盤推進研究 (毒性)  
Basic studies for curing of refractory breast cancer
88. 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
89. 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
90. ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化 (薬理)  
Developing and standardizing experimental protocols using human iPS derived cells to predict adverse drug reactions in non-clinical safety studies.
91. 多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発 (薬理)  
Development of a high-throughput immunotoxicity assay using multi-color reporter cells.
92. ヒトiPS細胞を用いた有用な医薬品等創出のための基盤技術開発研究 (薬理)  
Development research on generic technology for creation of useful nostrums using human induced pluripotent stem cells
93. 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
94. 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
95. 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
96. 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
97. 食品添加物における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究 (病理)  
Studies on detection of genotoxic carcinogen for food additives
98. 畜水産食品における動物用医薬品等の安全性確保に関する研究 (病理)  
Studies on evaluating the effectiveness, ensuring the safety of veterinary drug
99. 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

100. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究 (変異, 遺細)

A study on developing strategy of genotoxic and carcinogenic risk assessment for food additives

101. 化学物質のヒト健康リスク評価における (定量的) 構造活性相関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, 情報, 病理, 評価)

A study on applying (Q)SAR and category approaches to risk assessment of industrial chemicals

102. ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究 (評価, 生活, 機能, 毒性, 変異)

Studies on the evaluation methodology for chronic and delayed health effects by exposure of nanomaterials

103. 化粧品の自主的配合原料の安全性確認に必要とされるリスク評価情報の収集に関する研究 (評価, 生活, 変異)

Study for clarify the information required to conduct voluntary safety assessment of raw materials of cosmetics

#### 医薬品等審査迅速化事業費補助金 (厚生労働省)

1. ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法 (薬品)

Establishment of evaluation methods for innovative medicines based on nanotechnology

2. 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発にむけた安全性, 有効性評価法の確立・ガイドライン作成 (遺細)

Establishment of safety and efficacy assessment methods and guidelines for gene therapy medicinal products towards clinical development of the products for hereditary intractable diseases

3. 再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発・検証 (遺細, 医療)

Development and validation of methods for assessing cell/tissue-based products for clinical application

4. ヒト幹細胞加工医薬品等の有効性・安全性の評価方法の開発および人材の育成 (遺細)

Methods for assessing safety and efficacy of hu-

man stem cell-based products, and human resource development

5. 日本での再生医療におけるクリティカルパス・イニシアチブ (遺細)

Critical path initiative for regenerative medicine in Japan

6. 核酸医薬の臨床有効性, 安全性の評価方法の開発 (遺細)

Methods for evaluating safety and efficacy of oligonucleotide therapeutics

7. 低侵襲治療デバイス・マテリアル及びナノバイオデバイス応用革新的医療機器に関する評価方法の策定 (医療)

Assessment methodology for innovative minimally invasive therapeutic devices, materials, and nanobio diagnostic devices

8. 医療機器レギュラトリーサイエンス機構の創設によるEngineering Based Medicineに基づく非臨床試験評価法の確立 (医療)

Establishment of preclinical evaluation methods by "Engineering Based Medicine" produced from Regulatory Science Institute for Medical

#### 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. 製剤特性評価及び製造工程管理に基づく機能性製剤等の総合品質管理戦略確立に関する先端的評価科学研究 (薬品)

Advanced research on regulatory science for control strategy of functional drugs based on formulation characterization and process understanding

2. バイオ医薬品の合理的品質管理技術の開発と標準化 (生物)

Development and standardization of rational methods for quality control of biopharmaceuticals.

3. 育薬を指向した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. 化粧品原材料及び添加物の開発のための評価科学に関する研究 (食添, 生活)

Studies on evaluation science for development of cosmetic materials and additives

5. プロテインノックダウン法を基盤とする創薬研究 (機能, 有機)

Drug discovery research based on the protein knockdown technology

6. HDL上昇と機能増進を核とした動脈硬化予防治療

## 開発のための基礎的研究 (機能)

Studies on the development of novel drugs for atherosclerosis by improving HDL level and function

7. ヒトにおける安全性確保のための、非臨床・臨床開発における評価・予測系の開発 (医安)

Development of prediction and evaluation methods for drug adverse reactions toward drug development

8. 創薬支援に有用なヒト肝in vitro/in silico代謝・輸送予測モデルの提案と薬物動態における実証 (薬理)

Proposal and verification of in vitro/in silico testing system for the evaluation of drug transport and metabolism in liver

9. 安全性評価手法の新機軸：統合型毒性試験 (変異, 病理)

Innovation of evaluation methods for safety: Integrated toxicity testing scheme

## 科学研究費補助金 (文部科学省)

## (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. 転写調節機構におけるユビキチン修飾系の役割解明 (毒性)

Studies on the role of ubiquitin modification system in transcriptional regulation

## 科学研究費補助金 (日本学術振興会)

## (基盤S)

1. 食品リスク認知とリスクコミュニケーション, 食農倫理とプロフェッショナルの確立 (情報)

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-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. 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

## (基盤C)

1. 抗癌剤耐性化機構を標的とした高分子キャリアDDSに関する基礎的研究 (薬品)

Basic research of macromolecular DDS carriers aiming for resistance mechanism of anticancer drug

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. 水素/重水素交換反応及び質量分析法による糖タンパク質の高次構造解析技術の開発 (生物)

Development of technique for higher order structure of glycoprotein by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry

4. 薬物結合抗体の動態関連分子結合性が細胞内・体内動態に及ぼす影響の解明 (生物)

Influence of the affinities of antibody-drug conjugates for Fc receptors and antigens on pharmacokinetics.

5. カンナビノイドの睡眠調整作用の解明 (生薬)

Elucidation of the mechanism of sleep modulation

6. 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

7. 侵害刺激受容体TRPA1の感受性個体差に関する分子毒性学的研究 (生活)  
Studies on molecular mechanisms of the inter-individual variation in nociceptive TRPA1 sensitivity
8. 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 (食添)  
Development of monitoring technique using qNMR multivariate analysis for hazardous compounds in water
9. 寄生虫性食中毒に対する分子疫学的解析法の確立 (衛微)  
Development of molecular epidemiology for parasitic food poisoning
10. GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質の生理機能の解明に関する研究 (衛微)  
Studies on cellular mechanisms of GPI-anchorless splice variant of the prion protein
11. 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
12. 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
13. 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
14. 食物アレルギーの物理的処理に伴う抗原性の変化の解析並びに高感度検出法の開発 (代謝)  
Analysis of the allergenicity change of structurally modified food allergens and development of highly sensitive detection method
15. 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 (医安)  
Structure-activity relationship studies of CYP2C9 genetic variants
16. 代謝活性化を考慮した医薬品のin vitroアレルギー性試験法の開発 (医安)  
Development of in vitro drug-allergenic test considered metabolic activation
17. 生体異物相互作用の場としてのいわゆるニッチを介した造血幹細胞動態の制御と加齢影響 (毒性)  
Regulation of cell cycle on hematopoietic stem/progenitor cells (HSPCs) via the HSPC-niches, the site of xenobiotic interrelationship along with natural aging
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心の解析 (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TFF 3の起原の検討 (病理)  
Analysis of the origin of serum TFF 3 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 (遺組)  
Development of a gene transfer method using laser-induced emergent impulse stress wave and genetic analysis of its effect on transduced cells
2. 病原因子遺伝子情報を用いたジビエの食中毒危害微生物の解析と検査法 (衛微)  
Analysis and detection of food pathogenic agents using the genetic information of pathogenic agents.
3. 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
4. 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

5. 逆方向多層的オミックス解析による手足症候群発症機序の解明と予測系の構築 (医安)

Elucidation of pathogenic mechanism of Hand-Foot Syndrome by reverse omics analysis and development of the assay system for its prediction

6. 検証型エピジェネティック毒性研究実現のための特異的DNAメチル基導入技術の開発 (毒性)

Development of the method to introduce specific DNA methylation toward the confirmatory study of epigenetic toxicity

7. ユビキチン・コードの解明 (毒性)

Studies on the ubiquitin code

(若手研究A)

1. RNAi医薬品の実用化に向けたsiRNAの細胞内輸送機構の解析 (遺細)

Analysis of intracellular transport of oligonucleotide therapeutics.

2. 脂溶性生理活性物質によるユビキチン系制御の分子基盤の解明 (毒性)

Molecular basis for regulation of ubiquitin system by fat-soluble ligands

(若手研究B)

1. 脂溶性ビタミン二分子膜小胞体の創製と癌治療への応用 (薬品)

Development of lipid-bilayer vesicles containing fat-soluble vitamins and application to cancer therapy

2. 膜結合型TNF $\alpha$ との複合体形成に着目した抗TNF $\alpha$ 抗体医薬品の生物学的特性解析 (生物)

Effects of immune-complex formation on the biological activities of anti-TNF monoclonal antibody products

3. 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

4. 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

5. 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

6. イカ表皮色素の化学構造の解明と着色料への応用に

関する研究 (食添)

Chemical identification and application for food colorants of the pigments in the skin of squid

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 *Campylobacter jejuni* colonization in chicken intestine

8. 大震災被災地の住環境汚染真菌の危害性評価と予防衛生的研究 (衛微)

Study on the risk assessment and preventive health from fungal contamination of dwelling environments in disaster areas of the great earthquake.

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. 新規糖鎖リガンドを創製した間葉系幹細胞のホーミングコントロール (代謝)

The glycoengineering for mesenchymal stem cell migration

13. エピゲノム情報のプロファイリングによる種子エピジェネティクスの分子基盤の確立 (代謝)

Establishment of molecular basis for seed epigenetics based on profiling of mass-epigenetic information

14. 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

15. 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

16. 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 damage

es in mammalian cells

17. 変異型Kv3.3チャンネルが引き起こす、小脳失調症のメカニズム解析 (薬理)

Analysis of pathophysiological changes in spinocerebellar ataxia caused by mutant Kv3.3

18. DNAアダクトーム解析を応用したin vivo遺伝子傷害性・変異原性試験の確立 (病理)

Development of simultaneous analysis of DNA damage and in vivo mutagenicity using DNA adductome analysis

19. 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

20. 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 (変異)

Characterization and application for sepsis drug of novel inhibitors of TLR

#### (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化型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

#### 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. 動物皮膚感作試験代替モデルに関する研究開発 (生活, 薬理)

Development of alternative model for skin sensitization test

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, in-

cluding target organ toxicity and metabolic function

#### 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

#### (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)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金

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. アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの識別に関する研究 (薬品)

Study on the identification method to discriminate between totally and partly pregelatinized starches

3. バイオ医薬品の凝集体試験方法の設定に関する研究 (生物)

Study about establishment of aggregate test method of biotechnology-derived pharmaceuticals

4. 抗体医薬品の医薬品各条における規格及び試験方法の設定に関する研究 (生物)

Study on the specification tests for a monoclonal antibody monograph in JP

5. 細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究 (遺細)

Study on the review for PCR detection method of mycoplasma testing for cell substrates in Japanese Pharmacopeia

**(公財)持田記念医学薬学振興財団研究助成金**

1. 脂肪酸結合タンパク質を標的としたメタボリックシンドローム治療薬の開発 (機能)

Development of drugs for metabolic disease that target fatty acid binding proteins

**一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)**

1. 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

2. 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

3. 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

4. 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究 (情報)

Studies on knowledge platform to support countermeasure against emergent chemical safety hazards

5. 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

6. 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発現機序に関する研究 (病理)

Studies on mechanisms and evaluation methods for ovarian toxicity using animal models

7. 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

8. 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

9. アブラナ科植物由来成分の食道発がん修飾作用に関する研究 (病理)

Studies on modifying effects of compound form cruciferous vegetables on esophageal carcinogenesis

10. 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした肝発がんリスク評価系の構築 (病理)

Construction of a mechanism-based analysis to evaluate hepatocellular hypertrophy leading to liver tumors by chemicals

11. 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 (評価, センター長, 毒性, 薬理, 生活, 機能)

Studies on the development of risk assessment methodology for chronic health effects of nanomaterials

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24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	105
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	705
	登録試験検査機関精度管理等適正化推進事業	*** 136
	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	16
	地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理事業	*** 38
	日局各条へパリンナトリウム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	116,220
	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	4
	第1回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	49
	第2回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	47
	健康食品及び無承認無許可医薬品買上調査における成分分析	7,005
	国内産あへんのモルヒネ含有率試験	8
	違法ドラッグの分析法等の調査	32
	次世代医療機器評価指標作成事業	4
	J I S規格及び適合性認証基準等原案作成事業	25
	水道水質検査	1,305
	国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査	12,045
	化学物質に係る調査等	13,055
	化粧品成分の分析法に関する研究	36
食品関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	25,793
	食中毒関連情報調査等	345
	食品表示に関する試験検査等	957
	安全性未承認 GM 食品監視対策	40
	ポツリヌス食中毒調査	28
	クドア食中毒の信頼性確保	** 48
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	96
	化学物質に係る調査等	92
	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	1,192
食品関係	食中毒疑い検体試験	28
	食中毒検体の検査	20
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	119
	指定薬物配布	103
	鑑識用麻薬標品配布	42

※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 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 処理件数：化学分析の場合は処理検体数×試験項目数、細菌検査の場合は処理検体数×選択培地数。ただし、試験法（\*\*）については対象となる方法を1として算出し、精度管理事業（\*\*\*）については参加機関数×試験項目数を計上。

平成24年医薬品等の  
公的認定試験検査機関としての活動報告

副所長 奥田晴宏

我が国が医薬品査察協議会及び医薬品査察協力スキーム (PIC/S) に加盟し、GMPの調査協力等を国際的に実施するにあたって、薬食監麻発0216第7号「GMP調査要領の制定について」(平成24年2月16日)が発出された。今後は、GMP調査権者からの委託をうけて医薬品等の試験検査を行う公的検査機関は、本通知に示された要件を満たすことが必要となる。当研究所は、この通知に基づき医薬品収去試験にかかる品質システムを整備し、平成24年11月22日厚生労働省監視麻薬指導課から公的認定試験検査機関の認定を取得した。

認定に際して整備した主な点は以下のとおりである。

1) 組織責任体制の整備

試験検査データの信頼性を確保するため、試験検査部門とは独立した信頼性保証部門を設置した。また、試験検査部門は試験毎に試験検査を行う部(以下、試験部)から適切に選び、設置することとした。現在、試験検査を実施する部として登録されている試験部は、薬品部、生物薬品部、生薬部、遺伝子細胞医薬部および生活衛生

化学部である。

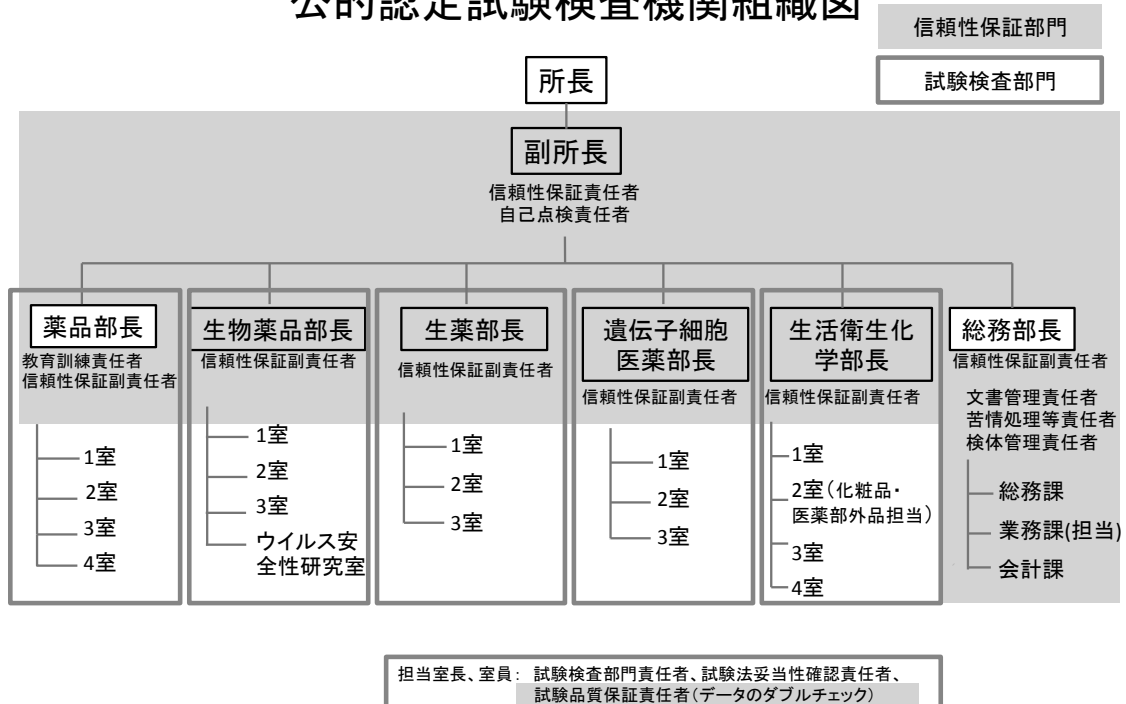
公的試験検査を適正かつ円滑に実施するために、図1に示す所長を長とする試験検査部門および信頼性保証部門等の組織体制を整備し、信頼性保証責任者(副所長が担当)他、各種業務の責任者を定めた。

2) 文書規定の整備

最上位の文書として公的認定試験検査機関の「品質マニュアル」を作成したほか、試験検査機関全体にかかわる手順書として、「試験検査の委受託に関する取り決め」、「検体の受け入れに関する手順」他9本の手順書を整備した。

定められた規定に伴い、平成24年度は品質マニュアル等に関して全体的な教育訓練を2回行うとともに、一斉監視指導収去指定品目の試験検査を実施した。実施した試験部は、薬品部、生薬部および生活衛生化学部であり、医薬品に関しては3種類、56件の試験検査を、化粧品に関しては1種類、49件の試験検査を実施した。すべて規格に合格しており、逸脱等の特段の問題は認められなかった。詳細は各部の業務報告を参照の事。なお、生物薬品部および遺伝子細胞医薬部に対しては試験依頼がなかった。

公的認定試験検査機関組織図



平成25年度衛研報告第131号 人名索引

A

Abe, Yutaka	(阿部裕)	274, 301, 302, 353
Adachi, Reiko	(安達玲子)	50, 188, 213, 215, 268, 275, 318, 321, 362
Adachi, Rika	(足立利華)	297, 298
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	221, 328, 329
Akagi, Junichi	(赤木純一)	337, 338
Akiyama, Hiroshi	(穠山浩)	106, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 213, 214, 250, 251, 268, 273, 274, 295, 299, 300, 301, 302, 318, 319, 320, 321, 347, 352, 353, 356, 357, 360, 366
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	181, 192, 193, 250, 272, 294, 295, 296, 302, 356, 359, 366
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	256, 322
Amanuma, Kimiko	(天沼喜美子)	35, 256, 321, 322
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	256, 321, 322, 362
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	195, 196, 197, 251, 274, 303, 304, 305, 353, 360, 367
Aso, Yukio	(阿曾幸男)	58, 155, 270, 278, 321, 349, 352, 353, 355, 356, 358
Azuma, Yuichiro	(東雄一郎)	217, 326

C

Cho, Young-Man	(曹永晩)	228, 232, 234, 263, 276, 334, 335, 336, 337, 338, 339
Chung, Mi Hwa	(鄭美和)	166, 247, 285, 365
Cui, Hongyan	(崔紅艷)	316

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	210, 211, 284, 312, 313, 314, 315, 316, 355
----------------	--------	---

E

Ekawa, Tomoya	(江川智哉)	195, 305
---------------	--------	----------

F

Fujieda, Tomomi	(藤枝智美)	333, 334
Fukuhara, Kiyoshi	(福原潔)	209, 233, 312, 313, 314, 315, 352, 353, 355
Furihata, Chie	(降旗千恵)	172, 173
Furusawa, Hiroko	(古沢博子)	205, 207, 254, 310, 311
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	273, 301
Furuta, Birei	(古田美玲)	288

G

Goda, Yukihiro	(合田幸広)	80, 88, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 177, 186, 246, 247, 270, 271, 284, 285, 286, 287, 288, 301, 314, 334, 345, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 365
Grúz Petr (ピーターグルーズ)		237, 238, 341, 342

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	50, 185, 255, 273, 296, 297, 299, 318, 353, 362, 368, 369
Haishima, Yuji	(藪島由二)	50, 268, 271, 290, 291, 292, 352, 355, 356, 357, 359
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	166, 247, 285, 287, 288, 345, 352, 355, 357, 365
Hanatani, Tadaaki	(花谷忠昭)	276, 325, 326
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	199, 200, 201, 202, 203, 205, 208, 253, 268, 274, 307, 308, 352, 353, 361, 368

Harazono, Akira	(原園景)	157, 245, 246, 267, 281, 282, 283, 284, 355
Hasegawa, Ryuichi	(長谷川隆一)	216, 217, 219, 238, 242, 324
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	157, 159, 160, 161, 162, 244, 245, 267, 270, 281, 282, 283, 284, 288, 345, 355
Hatano, Akiko	(幡野晶子)	275, 276
Hattori, Takayuki	(服部隆行)	312, 315, 316
Hayakawa, Takao	(早川堯夫)	332
Hibi, Daisuke	(日比大介)	229, 231, 235, 336, 338
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	220, 257, 269, 327, 353, 355, 356
Hirahara, Yoshichika	(平原嘉親)	193
Hirata-Koizumi, Mutsuko	(平田睦子)	238, 239, 240, 265, 266, 276, 342, 343, 344
Hirata, Naoya	(平田尚也)	171, 331, 332
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	145, 223, 224, 238, 239, 240, 242, 265, 266, 276, 290, 293, 296, 316, 329, 342, 343, 344, 345, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 363, 370
Hiruma, Hitomi	(比留間瞳)	292
Hiyama, Yukio	(檜山行雄)	156, 157, 279, 280
Hojo, Maki	(北條麻紀)	333
Honma, Masamitsu	(本間正充)	142, 235, 237, 264, 290, 322, 323, 324, 336, 338, 339, 340, 341, 342, 349, 352, 353, 354, 355, 356
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	235, 236, 264, 336, 338, 340, 341, 342, 352
Horisaki, Tadafumi	(堀崎允文)	58, 278
Hori, Tamaki	(堀環)	332, 333
Hoshikawa, Kazue	(干川和枝)	330
Hosoe, Junko	(細江潤子)	163, 164
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	160, 162, 245, 282, 284, 287, 355, 358

## I

Igarashi, Katsuhide	(五十嵐勝秀)	221, 233, 327, 328, 329
Igimi, Shizunobu	(五十君静信)	193, 195, 197, 251, 252, 274, 275, 303, 304, 305, 352, 353, 354, 356, 357, 366, 367
Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	66, 99, 175, 176, 177, 179, 249, 271, 272, 293, 294, 295, 296, 301, 330, 352, 353, 355, 356, 357
Inoue, Kaoru	(井上薫)	228, 230, 233, 234, 276, 335, 336, 337, 338, 339
Inoue, Takao	(井上貴雄)	170
Inoue, Tohru	(井上達)	220, 222, 229, 235, 269, 327
Irie, Kaoru	(入江かをる)	228, 335, 336, 337, 339
Irie, Tomonohiko	(入江智彦)	329, 330, 333, 334
Irikura, Daisuke	(入倉大祐)	202, 306, 309, 310, 312
Isama, Kazuo	(伊佐間和郎)	66, 176, 178, 180, 248, 272, 292, 293, 294, 295, 296, 352, 353
Ishida, Seiichi	(石田誠一)	25, 258, 269, 314, 332, 333, 352
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	158, 161, 244, 245, 246, 267, 270, 281, 282, 283, 284, 325, 345, 352, 355, 358
Ishii, Yuji	(石井雄二)	229, 230, 231, 232, 233, 235, 237, 276, 335, 336, 337, 338, 339, 342, 343
Ishikawa, Masaki	(石川将己)	324, 325, 326
Ishikawa, Tomoko	(石川智子)	186, 297, 299
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	192, 193, 273, 302
Ito, Yusai	(伊藤裕才)	192, 193, 198, 251, 300, 302
Izutsu, Kenichi	(伊豆津健一)	154, 244, 270, 278, 354, 355, 364

J

Jinno, Hideto (神野透人) 176, 179, 181, 249, 271, 293, 294, 295, 296, 353, 355, 356, 357

K

Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之) 165, 166, 270, 284, 285, 286, 287  
 Kamata, Eiichi (鎌田栄一) 239, 242, 265, 266, 343  
 Kamata, Yoichi (鎌田洋一) 202, 203, 206, 207, 236, 254, 274, 275, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 352, 361  
 Kamoshita, Nagisa (鴨下渚) 237, 340, 341, 342  
 Kanda, Yasunari (諫田泰成) 25, 171, 227, 258, 269, 331, 332  
 Kanemaru, Yuki (兼丸祐紀) 341, 342  
 Kaniwa, Nahoko (鹿庭なほ子) 161, 216, 218, 257, 268, 269, 276, 324, 325, 326, 352, 355  
 Kanno, Jun (菅野純) 127, 220, 221, 222, 223, 224, 233, 327, 328, 329, 352, 353, 354, 355, 356, 369, 370  
 Kasuga, Fumiko (春日文子) 120, 197, 256, 275, 276, 321, 322, 352, 353, 354, 355, 356, 362, 369  
 Katafuchi, Atsushi (片渕淳) 237  
 Kataoka, Yohei (片岡洋平) 183, 273, 297, 299  
 Katayama, Atsuko (片山敦子) 224, 329, 330, 331  
 Kato, Hina (加藤日奈) 239, 240, 276, 343, 344  
 Kato, Kumiko (加藤くみ子) 244, 267, 280, 281, 353, 354, 355, 364  
 Kato, Reiko (加藤玲子) 268, 271, 290, 291, 292, 293, 353, 357  
 Katori, Noriko (香取典子) 155, 244, 270, 279, 280, 352, 354, 355, 358, 364  
 Kawakami, Tsuyoshi (河上強志) 66, 175, 176, 178,

180, 248, 250, 272, 291, 292, 293, 294, 295, 296  
 Kawamura, Maiko (河村麻衣子) 167, 169, 247, 284, 285, 287, 288  
 Kawamura, Tomoko (川村智子) 240, 276, 344  
 Kawamura, Yoko (河村葉子) 190, 191, 192, 193, 251, 268, 301, 302, 303, 347, 353, 356, 360, 366  
 Kawanishi, Toru (川西徹) 2, 75, 153, 154, 155, 156, 157, 209, 243, 277, 278, 280, 281, 315, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 363, 364  
 Kawasaki, Hiromi (河崎裕美) 76, 106, 107, 190, 301  
 Kawasaki, Nana (川崎ナナ) 7, 84, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 244, 245, 246, 267, 270, 281, 282, 283, 284, 288, 345, 352, 354, 355, 356, 358, 364  
 Kijima, Aki (木島綾希) 231, 232, 335, 336, 337, 338, 339  
 Kikuchi, Hiroyuki (菊地博之) 183, 296, 297  
 Kikuchi, Yutaka (菊池裕) 207, 253, 254, 274, 306, 307, 311, 355, 357, 361, 368  
 Kikura-Hanajiri, Ruri (花尻(木倉)瑠理) 167, 168, 169, 247, 270, 271, 284, 285, 287, 288, 314, 334, 352, 355, 358, 365  
 Kim, Su-Ryang (金秀良) 333  
 Kimura, Yoshie (木村美恵) 318  
 Kitajima, Satoshi (北嶋聡) 221, 328, 329, 352, 354  
 Kitamura, Masaru (北村勝) 197  
 Kobayashi, Norihiro (小林憲弘) 174, 175, 177, 181, 182, 250, 272, 293, 294, 295  
 Kobayashi, Tetsu (小林哲) 7, 45, 283, 355  
 Kobayashi, Tomoko (小林友子) 214, 319, 320, 321  
 Kodama, Yukio (児玉幸夫) 228, 232, 235, 337,

		338, 339, 352, 355	Maruyama, Takuro (丸山卓郎)	165, 166, 246, 270, 285, 286, 287, 353, 355
Koide, Tatsuo (小出達夫)		157, 244, 267, 270, 279, 280, 354, 355, 358, 364	Masada-Atsumi, Sayaka (渥美さやか)	285, 288
Koizumi, Tomoko (小泉朋子)		218, 219, 324	Masuda, Kazuya (桝田和彌)	303, 305
Kojima, Hajime (小島肇)		259, 260, 261, 262, 263, 269, 277, 293, 294, 295, 296, 322, 323, 324, 334, 341, 342, 347, 348, 355, 356, 357, 370	Masumura, Kenichi (増村健一)	264, 339, 340, 341, 342, 352, 353
Komiya, Satomi (小宮沙登美)		172, 190, 301	Matsuda, Rieko (松田りえ子)	183, 184, 185, 186, 250, 272, 273, 296, 297, 298, 299, 352, 353, 354, 357, 359, 360, 366
Kondo, Kazunari (近藤一成)		186, 187, 189, 214, 274, 275, 318, 319, 320, 321, 357, 362	Matsumoto, Mariko (松本真理子)	239, 240, 265, 266, 276, 290, 344
Kono, Ken (河野健)		174, 271, 290, 292, 353	Matsuoka, Atsuko (松岡厚子)	96, 173, 178, 248, 268, 271, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 346, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 366
Kubota, Hiroki (久保田浩樹)		190, 191, 273, 300, 301, 360	Matsuoka, Hideki (松岡英樹)	189, 299, 320
Kubo, Takashi (久保崇)		332, 333	Matsuo, Saori (松尾沙織里)	228, 335, 336, 337, 338, 339
Kubota, Kunihiro (窪田邦宏)		256, 275, 322	Matsushima, Yuko (松島裕子)	222
Kubota, Reiji (久保田領志)		174, 175, 177, 181, 239, 272, 293, 294, 295, 343, 352	Matsushita, Kohei (松下幸平)	232, 233, 335, 336, 337, 338, 339
Kuramochi, Tomomi (倉持智美)		289	Matsutani, Sachiko (松谷佐知子)	202, 308
Kuribayashi, Ryosuke (栗林亮佑)		157, 245, 281, 282, 283, 284	Mikawa, Tsuyoshi (箕川剛)	191
Kurihara, Masaaki (栗原正明)		114, 210, 211, 284, 312, 313, 314, 315, 316, 352, 354, 355	Miyahara, Makoto (宮原誠)	153
Kuriwaki, Jun-ichi (栗脇淳一)		329, 330, 331	Miyahara, Michiko (宮原美知子)	306, 307
Kuroda, Ken (黒田顕)		232, 233, 335, 336, 337, 338, 339	Miyajima, Atsuko (宮島敦子)	271, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 332, 333, 346, 352, 354, 357
Kuroda, Takuya (黒田拓也)		171, 248, 289	Miyatsuji, Megumi (宮辻恵)	155
Kuroda, Yukie (黒田幸恵)		314, 332, 333	Miyazaki, Tamaki (宮崎玉樹)	58, 155, 270, 278, 321, 355
Kurose, Kouichi (黒瀬光一)		161, 216, 218, 219, 256, 257, 276, 324, 325, 326, 363	Mizuta, Yasuko (水田保子)	335, 336, 337, 338
Kusakawa, Shinji (草川森士)		171, 248, 268, 289	Momose, Yoshika (百瀬愛佳)	195, 197, 251, 274, 303, 304, 305, 360, 367
<b>M</b>				
Maeda, Hatsuyo (前田初代)		321, 322	Monden, Shuko (門田修子)	304
Maekawa, Keiko (前川京子)		20, 161, 218, 257, 312, 324, 325, 326, 347, 348, 363, 369	Morikawa, Tomomi (森川朋美)	336, 338
Maruno, Yuriko (丸野有利子)		321, 322	Morita, Takeshi (森田健)	215, 216, 275, 276, 322, 323, 324, 339, 341, 342, 347, 352,

353, 354, 356, 357,  
369  
Muramatsu, Mina (村松美那) 340  
Muraoka, Hitomi (村岡ひとみ) 268  
Murayama, Mayumi (村山真由子) 324, 325, 326  
Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 193, 251, 273, 274,  
302, 303, 352, 353,  
360

N

Nabeshi, Hiromi (鍋師裕美) 185, 273, 296, 297,  
298, 299  
Nagao, Sayaka (長尾清香) 308  
Naito, Mikihiko (内藤幹彦) 116, 212, 268, 312,  
315, 316, 317, 355,  
362  
Nakajima, Noriya (中嶋徳弥) 266  
Nakajima, Osamu (中島治) 307, 318  
Nakamura, Kosuke (中村公亮) 187, 189, 213, 214,  
274, 275, 318, 319,  
320, 321  
Nakamura, Rika (中村里香) 50, 213, 215, 256,  
317, 318, 321  
Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 50, 213, 255, 318  
Nakano, Tatsuya (中野達也) 290, 291, 292, 355  
Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介) 271, 290, 291, 292,  
346, 352, 355, 357  
Nakazawa, Kenichi (中澤憲一) 329, 330, 331, 334,  
355  
Nemoto, Satoru (根本了) 184, 185, 272, 296,  
297, 298, 346, 353,  
359, 360  
Niimi, Naoko (新見直子) 341  
Niimi, Shingo (新見伸吾) 96, 160, 162, 244,  
245, 246, 267, 281,  
284, 352, 354, 355,  
358, 364, 365  
Nishikawa, Akiyoshi (西川秋佳) 126, 228, 229, 230,  
231, 232, 233, 234,  
235, 261, 263, 334,  
335, 336, 337, 338,  
339, 342, 352, 353,  
354, 355, 356  
Nishikawa, Jun (西川潤) 216, 218, 219, 324  
Nishimaki-Mogami, Tomoko (最上(西巻)知子) 211, 314, 315, 316,

317, 324, 325, 326,  
362  
Noda, Mamoru (野田衛) 196, 197, 198, 252,  
275, 305, 306, 352,  
361, 368  
Noguchi, Akio (野口秋雄) 187, 214, 274, 275,  
319, 320  
Nohmi, Takehiko (能美健彦) 229, 231, 235, 236,  
237, 238, 264, 336,  
337, 338, 339, 340,  
341, 342

O

Obama, Tomoko (小濱とも子) 294  
Obitsu, Saemi (小櫃冴未) 186, 319, 320, 321  
Ogata, Jun (緒方潤) 247, 270, 285, 288,  
358  
Ogawa, Kumiko (小川久美子) 138, 227, 228, 229,  
231, 232, 234, 235,  
263, 276, 334, 335,  
336, 337, 338, 339,  
348, 349, 352, 353,  
354, 355, 356, 357  
Ogawa, Yukio (小川幸男) 327, 328, 355  
Ohnishi, Takahiro (大西貴弘) 205, 206, 207, 208,  
253, 254, 268, 274,  
310, 311, 312, 362,  
368  
Ohnishi, Tomoko (大西知子) 332  
Ohno, Akiko (大野彰子) 209, 210, 312, 313,  
314, 315, 355  
Ohno, Yasuo (大野泰雄) 75, 240, 241, 243,  
259, 267, 277, 330,  
343, 344, 352, 353,  
354, 355, 356, 357  
Ohoka, Nobumichi (大岡伸通) 315, 316, 317  
Ohta, Yuko (太田有子) 256, 321, 322  
Ohtsu, Kanae (大津香苗) 330, 331  
Ohtsuki, Takashi (大槻崇) 191, 192, 273, 301  
Okada, Yumiko (岡田由美子) 196, 197, 251, 274,  
275, 303, 304, 305,  
308, 360, 367  
Okamoto, Yoko (岡元陽子) 293, 294, 295  
Okubo, Yusuke (大久保佑亮) 222, 327  
Okuda, Haruhiro (奥田晴宏) 58, 80, 109, 111,  
153, 154, 155, 157,

		161, 209, 245, 278, 279, 280, 281, 284, 312, 314, 315, 316, 321, 345, 352, 353, 354, 355, 356, 388			321
Okuhira, Keiichiro	(奥平桂一郎)	212, 254, 315, 316, 317, 362	Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	173, 174, 271, 291, 292, 346, 353, 357
Onami, Saeko	(大波冴子)	334, 335, 336, 337, 338	Sassa, Akira	(佐々彰)	237, 341, 342
Ono, Atsushi	(小野敦)	222, 238, 239, 240, 241, 242, 265, 266, 276, 335, 336, 339, 342, 343, 344, 350, 352, 353, 354, 363, 370	Satoh, Rie	(佐藤里絵)	256
			Sato, Kaoru	(佐藤薫)	25, 224, 225, 226, 257, 277, 329, 330, 331
Osako, Tsutomu	(大迫勉)	191	Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	190, 191, 192, 193, 273, 300, 301, 302, 352, 353, 354, 355, 360
Oshima, Yuki	(大島裕希)	157, 281	Sato, Yoji	(佐藤陽治)	16, 20, 92, 171, 172, 248, 268, 288, 289, 290, 352, 354, 355, 357, 358, 365, 366
Oshiro, Naomasa	(大城直雅)	196, 252, 274, 304, 353, 360, 367	Sato, Yukiko	(佐藤由紀子)	210, 312, 313, 314, 315
Otsuka, Aya	(大塚文)	321	Sawada, Rumi	(澤田留美)	16, 268, 271, 289, 290, 291, 292, 353, 366
Otsuki, Noriko	(大月典子)	191, 251, 300	Segawa, Katsunori	(瀬川勝智)	290, 291, 292, 325, 326
<b>S</b>					
Sai, Kimie	(佐井君江)	217, 276, 325, 326, 356	Sekiguchi, Wakana	(関口若菜)	181, 193, 294, 302
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	270, 271, 284, 287	Sekino, Yuko	(関野祐子)	25, 133, 224, 225, 269, 277, 314, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 352, 353, 355, 363
Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	20, 218	Senoo, Yuya	(妹尾勇弥)	325, 326
Saito, Shizuka	(齊藤静夏)	184, 185, 272, 297, 298, 353, 360, 366	Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	153, 154, 270, 278
Saito, Yoshiro	(齋藤嘉朗)	20, 122, 161, 216, 217, 218, 219, 220, 256, 257, 269, 276, 312, 314, 324, 325, 326, 347, 348, 355, 363	Shibata, Norihito	(柴田識人)	212, 315, 316, 317
			Shigemoto-mogami, Yukari	(重本 (最上) 由香里)	257, 277, 329, 330, 331
Sakai, Eri	(坂井英里)	272, 298	Shimizu, Kumiko	(清水久美子)	177, 181, 293, 294, 295, 296
Sakai, Keiko	(酒井恵子)	290, 292, 293, 294, 295	Shoda, Takuji	(正田卓司)	312, 313, 314, 315, 355
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	50, 188, 215, 275, 318, 321	Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	174, 175, 177, 181, 192, 195, 251, 273, 293, 294, 295, 296, 300, 301, 302, 352, 355, 360, 366
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	272, 298, 347, 353	Sugita-Konishi, Yoshiko	(小西良子)	111, 177, 198, 199, 200, 203, 204, 205,
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	156, 267, 270, 279, 280, 352, 353, 354, 355, 358, 364			
Sakamoto, Yumi	(坂本祐実)	224, 339			
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	187, 189, 319, 320,			



		206, 207, 208, 236, 253, 254, 268, 274, 304, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 338, 339, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 361, 368
Sugiyama, Emiko	(杉山永見子)	216, 218, 324, 326
Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	236, 264, 265, 342, 352, 363, 370
Sunouchi, Momoko	(簾内桃子)	258, 259, 332, 333, 334, 348
Suzuki, Hodaka	(鈴木穂高)	194, 303, 304
Suzuki, Isamu	(鈴木勇)	337, 338
Suzuki, Kazuhiro	(鈴木和博)	171, 289, 290, 294, 316
Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	16, 20, 50, 172, 173, 290, 294, 355, 358, 359, 366
Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	158, 161, 267, 270, 281, 282, 284
Suzuki, Tetsuya	(鈴木哲矢)	340

T

Tada, Atsuko	(多田敦子)	192, 193, 273, 300, 301, 302
Tada, Minoru	(多田稔)	158, 161, 244, 245, 267, 281, 284
Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	174, 175, 177, 181, 192, 251, 293, 294, 295, 296, 301
Tajima, Yoko	(田島陽子)	257, 324, 325, 326
Takagi, Atsuya	(高木篤也)	222, 223, 328, 329, 352, 353, 355
Takahashi, Haruo	(高橋治男)	310
Takahashi, Kana	(高橋加奈)	192
Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	329, 330, 331
Takahashi, Mika	(高橋美加)	239, 240, 265, 266, 276, 343, 344
Takahashi, Miwa	(高橋美和)	228, 233, 264, 276, 335, 336, 337, 338, 339
Takahashi, Yu	(高橋雄)	214, 220, 331
Takamune, Makiko	(高宗万希子)	340, 341, 342
Takasu, Shinji	(高須伸二)	232, 233, 269, 276, 334, 335, 336, 337,

		338, 339
Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	184, 296, 297, 298
Tamura, Kei	(田村圭)	228, 335, 336, 337, 338, 339
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	243, 267, 277, 278, 290
Tanaka-Kagawa, Toshiko	(香川(田中)聡子)	176, 178, 179, 181, 249, 271, 293, 294, 295, 296
Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	221, 328, 329, 352, 369, 370
Tatebe-Sasaki, Chiye	(建部(佐々木)千絵)	190, 191, 273, 301, 302
Teshima, Reiko	(手島玲子)	50, 103, 117, 186, 187, 188, 189, 213, 214, 215, 255, 256, 274, 275, 300, 307, 317, 318, 319, 320, 321, 352, 353, 354, 355, 362
Toda, Miou	(登田美桜)	215, 275, 322, 357, 363, 369
Tohkin, Masahiro	(頭金正博)	216, 217, 218, 326
Toyoda, Naomi	(豊田尚美)	340, 342
Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	230, 233, 263, 269, 276, 334, 335, 336, 337, 338
Tsutsumi, Tomoaki	(堤智昭)	183, 184, 185, 273, 296, 297, 298, 299, 359

U

Uchida, Eriko	(内田恵理子)	247, 248, 267, 268, 288, 352, 355
Uchino, Tadashi	(内野正)	272, 293, 294, 295, 296
Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	167, 168, 169, 170, 247, 270, 271, 284, 285, 286, 287, 288, 355, 358
Uema, Masashi	(上間匡)	275
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	271, 290, 291, 292, 352
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	235, 340, 342

Ukaji, Maho	(宇梶真帆)	324, 325
Umemura, Takashi	(梅村隆志)	229, 231, 232, 233, 235, 274, 276, 335, 336, 337, 338, 339, 342, 347, 352, 353, 354, 355, 356, 363
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	215, 256, 275, 322, 352, 353, 357, 362, 363, 369
Un, Keita	(運敬太)	157, 280, 281
Usami, Makoto	(宇佐見誠)	333, 334, 352

## W

Wakana, Daigo	(若菜大悟)	163, 165, 166, 168, 284, 285, 286, 287, 288
Watanabe, Hidetoshi	(渡邊英俊)	279, 280
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	203, 204, 205, 208, 254, 274, 275, 306, 307, 309, 310, 311, 338, 339, 361, 362
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	183, 184, 186, 250, 273, 297, 299, 347, 356, 359, 360
Wu, Weijia	(伍偉佳)	316

## Y

Yamada, Masami	(山田雅巳)	237, 264, 339, 340, 341, 342, 349, 352, 353, 354, 355, 356
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	193, 274, 302
Yamaguchi, Teruhide	(山口照英)	281, 288, 307, 352, 353, 354, 355
Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	352
Yamamoto, Shigeki	(山本茂貴)	109, 195, 197, 274, 304, 305, 308, 352, 353, 354, 355, 356, 357
Yamazaki, Akiko	(山崎朗子)	308
Yamazaki, Takeshi	(山崎壮)	181, 192, 193, 294, 302, 360
Yasuda, Satoshi	(安田智)	16, 171, 248, 268, 289
Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	329
Yasui, Manabu	(安井学)	237, 264, 340, 341,

Yomota, Chikako	(四方田千佳子)	153, 154, 244, 261, 267, 270, 278, 345, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 364
Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	154, 270, 278
Yoshida, Midori	(吉田緑)	228, 230, 234, 235, 274, 276, 299, 335, 336, 337, 338, 339, 349, 352, 353, 354, 355, 356, 363
Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	208, 253, 254, 274, 310, 311, 362
Yuasa, Munemitsu	(湯浅宗光)	288
Yusa, Keisuke	(遊佐敬介)	7, 244, 245, 267, 283
Yusa, Sei-ichi	(遊佐精一)	253, 307

## Z

Zaima, Kazumasa	(在間一将)	285, 287
Zhong, Xining	(鐘熙寧)	301

国立医薬品食品衛生研究所報告第 131 号キーワード索引 (アルファベット順)

**A**

ABCA1 255  
 absolute quantification 192  
 Absolute quantitation 193  
 Acetyl deoxynivalenol 209  
 Acid hydrolysis 213  
 Acid-hydrolyzed wheat protein 215  
 acrylamide 235  
 Active Surveillance 256  
 Active systemic anaphylaxis 215  
 adipocyte 160  
 adult rat 215  
 adventitious virus 244  
 adverse drug reaction 219  
 Adverse outcome pathway 242  
 adverse reaction 35  
 age-dependent 226  
 aggregation 154  
 aging 194, 221  
 Agriculture 250  
 Alagille syndrome 158  
 Alcohol precipitation 181  
 allergen 256  
 allergen-specific IgE 213  
 allergy 190  
 allergy diagnosis 213  
 allopurinol 218  
 alternative 249, 259  
 AM-1220 169  
 amino acid 210, 211  
 AMPA receptor 224  
 amygdala 225  
 analytical method 183  
 Annatto Extracts 193  
 Annexin A3 160  
 Anorexia 204  
 anticancer drug 243  
 antidepressant 219  
 antigene 211  
 antigenic drift 197  
 anti-inflammation 157  
 Antimicrobial resistance 201  
 anti-mold agent 249  
 antioxidant activities 210

anti-rheumatoid drug 243  
 Apoptosis 202, 221  
 apoptotic cell clearance 172  
 apple 188  
 Application of new uncertainty factor (UF) 239  
 Arachidonic acid 170  
 arsenic 193  
 artificial joint 173, 174  
 asbestos 224  
 asparagine A 166  
*Asparagus racemosus* 166  
*Aspergillus oryzae* 169  
 astrocytes 225, 226, 227  
 atomic absorption spectrometry 183  
 autoimmune disease 172  
 avian leukosis virus 234  
 azido function 211  
 azo dye 66, 180

**B**

B vitamins 58  
 bacterial transformation 166  
 BALB/c mice 200  
 basophil activation test 190  
 BCOP 259  
 benzoic acid 192  
 benzylpiperazine 168  
 Beta-tubulin 204  
 Beverage 208  
 biased agonism 172  
 biofilm 174  
 Biofluid 20  
 Biomarker 20, 257  
 biomarker 241  
 biomaterial 174  
 biopharmaceuticals 257  
 biorelevant medium 154  
 biotechnology-derived product 243  
 bitter melon 227  
 blood brain barrier 226  
 Broiler 202  
 brominated flame retardants 229  
 brush-border membrane 160  
 bubble lipoplex 157

buckwheat 256

## C

cadmium 183  
 Campylobacter 251  
*Campylobacter* 201  
*Campylobacter jejuni* 195  
 Cancer stem cells 258  
 capecitabine 217  
 CAR 218  
 carbon nanotube 183  
 Carcinogen 202  
 carcinogenic 190  
 carcinogenicity 264  
 cardiac fibrosis 172  
 carminic acid 190  
 cashew nut 185  
 catalyst 155  
 Category approach 242  
 cathinone derivatives 167  
 CD10 159  
 CD38 159  
 Cell differentiation 243  
 Cell function 243  
 Cell growth regulation 172  
 Cell proliferation 202  
 Cell proliferation 204  
 cell/tissue-processed products 16  
 cellular therapy product 7  
 cerebral white matter 233  
 chemical imaging 156  
 chemical mapping 244  
 Chemical risk assessment 239  
 chemicals 256  
 chiral center 211  
 chiral derivatization method 168  
 chloroform 191  
 cholinesterase-inhibition assay 175  
 chronic fatigue syndrome 245  
 chronic toxicity 264  
 cIAP1 212  
 circulating liver-specific mRNAs 241  
 Citrinin 198  
*Cladosporium* 205  
 climacteric age 247  
 clomeprop 184

clomeprop acid 184  
 coating 156  
 Cockayne syndrome 236  
 codex 252  
 collapse 155  
 Comparative genomics 195  
 Comprehensive Medicinal Plant Database 165  
 conformation 210, 211  
 connective tissue growth factor 230, 263  
 connexin 43 228  
 contact dermatitis 181, 249  
 Contamination 208  
 control 251  
 Corn grits 208  
 corpora lutea 234  
 corrosion 249  
 covalent modification 178  
 CRABP-II 212  
 crude drug 164  
 crystallization 155  
 csypyrone B2 169  
 cyanogenic glycoside 186  
 CYP1A1/2 inducer 231  
 CYP2B inducer 231  
 cytotoxicity 165

## D

deamidation 50  
 definition 243  
 delamination 173, 174  
 dendritic cell 189  
 density distribution 156  
 Deoxynivalenol 208  
 deoxynivalenol 198, 237  
 dephenylation 180  
 Derivation of boron TDI 239  
 derivatization 191  
 designated substances 247  
 designer drug 167  
 designer drugs 167, 247  
 desmosterol 212  
 Detection method 215  
 detection method 194  
 detergent 153, 193  
 developmental hypothyroidism 233  
 developmental neurotoxicity 179

dexamethasone 162  
 Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 180  
 diabetes 45  
 diabetic neuropathy 176  
 diethylene glycol 191  
 differentiation 160  
 Dimethyl fumarate 249  
 dinoseb 186  
 dinoterb 186  
 diphenyl(pyrrolidin-2-yl) methanol 168  
 disinfection 190  
 DNA adduct 233, 235, 238  
 DNA binding 202  
 DNA-damage 221  
 DNA-DNA hybridization 203  
 DNA microarray 187, 219  
 DNA polymerase  $\eta$  238  
 DNA polymerases 237  
 DNA preparation 219  
 DNA repair 264  
 DNA sequence analysis 247  
 DNPPA 210  
 Donryu rats 235  
 dosage form 243  
 Downstream element 202  
 drebrin 224  
 Drug development 20  
 drug-induced liver injury 241  
 drug interaction 218  
 drug package inserts 220  
 drug safety information 35

## E

EDTA 181  
 egg white allergy 213  
 electronic medical record 217  
 electrophilic signal transduction 178  
 emesis 205  
 Endocrine disruptors 223  
 endometrial adenocarcinoma 235  
 endotoxin 265  
 Enterobacteriaceae 252  
 enterolactone 166  
 Enzymatically hydrolyzed guar gum 181  
 Epidemic 200  
 epidemiology 234

epigallocatechin gallate 189  
*Escherichia coli* O157 199  
 essential oils 164  
 estimation of daily intake 250  
 estradiol at 3-hydroxy position 182  
 estragole 230, 235  
 estrogen receptor 230, 235  
 estrous cycle 234  
 etofenprox 231  
 EU 66  
 event 187  
 Event-specific 214  
 event-specific 188  
 EXiLE 255  
 Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* 202  
 eye irritation 259

## F

Fc $\gamma$ RIIa 162  
 FDA Adverse Event Reporting System 35  
 fibronectin 154  
 Five Key 256  
 flavonols 166  
 fluorescamine 183  
 Food allergy 213, 215  
 food allergy 186, 188  
 food contaminants 250  
 food hygiene 252  
 food safety 256  
 Food-borne disease 206, 207  
 food-borne disease 251  
 Foodborne disease 207  
 Foodborne illness 207, 256  
 foodborne infection 253  
 foodborne pathogens 196  
 FoodNet 256  
 fowl glioma-inducing virus 234  
 freeze-drying 155, 244  
 Fresh produce 256  
 Friend leukemia virus 221  
 Fullerene 250  
 fullerene 183, 237  
 Fullerene C60 239  
 fully engineered protein drug 2  
*Fusarium* 203, 204

FXR 212

## G

GII/4 new variant 197, 198

GC-MS 179, 183

GC/MS 177

Gel-product for cooling 181

gemcitabine 217

gene-environmental interactions 217

Gene expression 173

gene therapy drug 2

generic 154

genetic biomarker 216

genetic polymorphisms 162

genetically modified 188

genetically modified maize 187

Genetically modified organism 214

genetically modified organism (GMO) 187

Genetically modified organisms 214

Genetically modified papaya 215

Genetically modified soybeans 190

genome recombination 197

Genotoxic hepatocarcinogens 173

genotoxic thresholds 264

Genotoxicity 172

genotoxicity 230, 264

*Ginkgo biloba* 166

GLA-DNPhydrazone derivatives 210

GLAST 227

GLN family of murine endogenous retrovirus  
(ERV) 172

glycerin 191

glycoform 158

glycosylation 159

GM plant 188

*gpt* delta mice 232, 233, 235

Graves' disease 227

green tea 184

GRK6 172

guideline on Bioanalytical Method Validation  
(BMV) 156, 244

GWAS 219

## H

hand-foot syndrome 217

harmonization 243

Hazard identification 260

HDL 255

Headspace Gas Chromatography 193

helical structure 210

*Hemerocallis fulva* var 170

heparin 161

hepatic hyperplasia 218

hepatic hypertrophy 230

Hepatitis A virus 252, 253

hepatitis C virus 220

Hepatitis E virus 252

hepatocarcinogen 216

hepatocarcinogenesis 230

hepatocellular carcinoma 228

hepatocyte 258

hepatocytes 212

Hepatotoxicity 242

Herisarii Radix 247

high shear granulation 157

Hippo pathway 263

hippocampal dentate gyrus 178, 179, 229

histamine 183

histopathology 235

HIV-1 174

HLA 257

*HLA-B\*58:01* 218*HLA-B\*5801* 216

household products 179, 180

HPLC 190, 192

HPLC-fluorescence detection 168

HPTLC 164

Huashi 163

human iPS cells 25

Human liver microsomes 180

human skin model 249

human steroid and xenobiotic receptor (SXR) 222

humanized mouse 222

huperminone A 169

*Huperzia goebelii* 170*Huperzia phlegmaria* 169

Hydrolysis 180

hydrolyzed wheat protein 50

Hydrophobic chemicals 250

hypochlorite oxidation 175

## I

ICE 259  
 ICH 244  
 ICH Q5C 245  
 ICH-S6(R1) guideline 257  
 ICP-OES 184  
 Identification 205  
 IgA nephropathy 200  
 image analysis 157  
 immunotoxicity 265  
 implant-related infection 174  
 Implementation 261  
 indicator organisms 252  
 indole alkaloid 167  
 indomethacin 229  
 Indonesia 58  
 Indoor environment 254  
 induced pluripotent stem (iPS) cells 16  
 infectious agents 7  
 inflammation 238  
 inflammatory response 154  
 inflammatory responses 212  
 inhalation toxicity 183  
 insulin 209  
 interferon 45  
 interlaboratory study 198  
 Inter-laboratory study 209  
 International harmonization 252  
 intracellular trafficking 157  
 Intraepithelial lymphocytes (IEL) 194  
 in vitro 226  
 in vitro diagnostics 220  
 in vitro genotoxicity 237  
*in vivo* mutagenicity 233  
 ion-pair HPLC 58  
 iPS 163  
 iPS cell 171, 258  
 Irradiated food detection 153  
 Irradiated geochemical reference feldspar 153  
 irradiation 185  
 ISO-8124-3:2010 176  
 isothiazolinone preservatives 181

## J

Jagged1 158

Japan Bioanalysis Forum (JBF) 156, 244  
 JUNCI HERBA 164  
 juvenile rats 235  
 JWH-213 167

## K

K<sup>+</sup> channel 218  
 Kampo Medicines 161  
 Karyomegaly 204  
 Kasseki 163  
 keratin 163  
 Kjeldahl method 155  
 knock-in 222  
 Kudoa 207, 254  
*Kudoa* 206, 207, 254  
 Kuguacin J 227

## L

laser microdissection 234  
 LC/MS 175, 251  
 LC/MS metabolomics 165  
 LC-MS/MS 184, 186, 209  
 lead 176, 193  
 legal status 247  
 leptin 232  
 Lfng 222  
 L-glutamate transporter 225  
 LIFR 230  
 limiting test for nucleotidic impurities 161  
 limiting test for protein impurities 161  
 Lin 28 171  
 linamarin 186  
 Line 55-1 215  
 lineage-specific polymorphism assay 199  
 liposome 153, 154, 157  
 Liquid chromatography-tandem mass spectrometry 208  
 liquid chromatography-tandem mass spectrometry 186  
 liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (LC-TOF-MS) 185  
*Listeria* 256  
 liver 231  
 liver micronucleus assay 215, 216  
 lucidin-3-*O*-primeveroside 233

luciferase 194  
 luteolin 3',5-dimethylether 164  
 LY038 214  
 lycobelines A – C 170  
*Lycopodium* alkaloid 169, 170

## M

Macaque cells 174  
 macrophage foam cells 212  
 madder color 233  
 malignant mesothelioma 230, 263  
 mammary cancer 232  
 manganese 179  
 manganese chloride 178  
 mass spectrometry 50  
 mast cells 221  
 MCM2 221  
 Meat 201  
 medulloblastoma 228  
 Mesothelioma 224  
 mesothelioma 223  
 Metabolomics 20, 257  
 metal accessory 176  
 metastasis 228  
 methylglyoxal 176  
 methylmercury 183  
 metrics 252  
 microarray 225, 241  
 Microbiological Criterion 252  
 microemulsion 154  
 microglia 225  
 microsomal epoxide hydrolase 220  
 Mild heat stress 243  
 minipig 182  
 MIR604 188  
 MLST 195  
 MMP-9 226  
 Mold contamination 254  
 molecular farming 188  
 monoclonal antibody 220  
 monograph 243  
 Mouse 223  
 mouse 194  
 mouse bioassay 194, 195  
 mRNA level 162  
 MTBITC 264

Multi wall carbon nanotube 240  
 Multi-wall carbon nanotube 223  
 Multi-walled carbon nanotube 224  
 multidrug resistance 161  
 multiplex qualitative PCR 187  
 multiplex real-time PCR 187  
 multi-residue analysis 185  
 multiresidue method 184  
 mutagenicity 232  
*mutT* 237  
 Mycotoxin 198  
 mycotoxin 264, 265  
 Mycotoxin intoxication 254

## N

*N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide  
 169  
*N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide  
 169  
*N*-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluoroben-  
 zyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA)  
 168  
*N*-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-inda-  
 zole-3-carboxamide (AB-PINACA) 168  
 NALM-6 159  
 nanomaterials 237  
 Nano-medicine 2  
 nanoparticles 177  
 naphthalene 178  
 near-infrared spectroscopy 157  
 Neonatal effects 222  
 Nephrotoxicity 198, 240  
*N*-ethyl-*N*-nitrosourea 228  
 Neurodegenerative disease 253  
 neurogenesis 229  
 neuron 224  
 N-glycans 160  
 N-glycosylation 159  
 Nicotine 258  
 nimesulide 229  
 NIR spectroscopy 156  
 nivalenol 198, 200  
 NMR metabolome analysis 247  
 nonclinical test 258  
 Non-JPS 2012 164  
 non-rapid eye movement sleep 170



Norovirus 197, 198, 252  
 norovirus 197  
 Notch 258  
 Notch signal 222  
 Nucleic acid drug 2  
 Nucleotide sequence homology 204  
 nutraceutical 188

## O

Occurrence 202  
 OECD 265, 266  
 oenothien B 189  
 okadaic acid 194, 195  
 omeprazole 231  
*Omphalotus guepiniformis* 187  
 organ toxicity 264  
 organotin compounds 179  
 osmotolerance 195, 196  
 oxidative damage 237  
 oxypinnatanine 170

## P

P2 receptor 226  
 p16/INK4a 212  
 p53 heterozygous mice 223  
 package insert 218  
 paclitaxel 161  
 Papillary injury 242  
 Parasite 206, 207  
 PAT 244  
 PCR 186  
 PCR-RFLP 218  
 peach 188  
 PEEK 173  
 peer review 259  
 PEG 154  
 peptide 210, 211, 265  
 peptide conformation 211  
 peptide nucleic acid 211  
 performance criteria 186  
 performance evaluation 186  
 pesticide 175, 184  
 pesticides 185  
 PET bottle 208  
 pharmaceutical development 244

Pharmacogenomics 257  
 pharmacogenomics 220, 257  
 phenethylamines 168  
 phenylation 183  
 Phosphatidylinositol 170, 171  
 photosafety evaluation 260  
 phototoxicity 260  
 piggyBac elements 236  
 Pluripotent stem cell 248  
 polyamide 190  
 polyethylene glycol 154  
 Polysaccharide 181  
 porcine pancreatic  $\alpha$ -amylase 160  
 post-marketing 35  
 Potency 261  
 pre-clinical study 25  
 Preheating 153  
 preorganization 211  
 Prevention 256  
 Primary aromatic amine 180  
 primary aromatic amine 66  
 principal component analysis 166, 209  
 Prion 253  
 prion 244  
 process analytical technology 158  
 Process Analytical Technology (PAT) 244  
 propylene glycol 191  
 prostate cancer 227  
 Prostatic secretion 222  
 protein knockdown 212  
 Proteolytic cleavage 253  
 Proteomics 20  
 proteomics 256  
 Ptch1 228  
 PUFA 171

## Q

QbD 244  
 qNMR 177, 251  
 qPCR 173  
 quality 243  
 Quantification 190  
 Quantitative NMR 193  
 quantitative proton nuclear magnetic resonance spectroscopy 192  
 questionnaire survey 218

## R

R-10G 163  
 Rabies vaccines 261  
 radical scavenging activity 210  
 RAPEX 66  
 Rat 239, 240, 242  
 rats 224  
 Raw 256  
 reactive oxygen species 260  
 Real-time PCR array 214  
 Real Time Release Testing (RTRT) 244  
 Regenerative medicine 171, 248  
 regenerative medicine 16  
 regulated bioanalysis 156, 244  
 regulatory science 258  
 release 153  
 Renal carcinogenesis 204  
 repeated-dose toxicity study 215, 216  
 Repeated oral (gavage) toxicity 239  
 Reported drug 257  
 Reproductive and developmental toxicity 240  
 Residual Solvents 193  
 Resistant to antibiotics 201  
 retrovirus 245  
 risk analysis 256  
 risk evaluation 250  
 RpoS 196

## S

safety evaluation studies 257  
 safety pharmacology 25  
 safety signal 35  
 salmon 186  
*Salmonella* 256  
*Salmonella enterica* 195, 196  
 Sampling 184  
 Screening 190  
 Scutellaria Root 164  
 Seafood 200  
*sempervirens* 170  
*Seseli diffusum* 165  
 severe adverse reaction 257  
 sex 195  
 sex difference 227  
 shotgun proteomics 50

signal amplification 187  
 Single wall carbon nanotube 240  
 SipB 195  
 siRNA transfer 157  
 Skeletal development 220  
 skin permeation 177  
 sodium hypochlorite 191  
 sodium stearyl lactylate 191  
 Somitogenesis 222  
 sorbic acid 192  
 spasmolytic activity 165  
 species identification 187  
 Spondylocostal dysostosis 220  
 Spondylothoracic dysostosis 220  
*Stachybotrys microspora* triprenyl phenol-7 200  
 standardization 25  
 STEC 201  
*Stemona* plants 166  
 steroidogenic acute regulatory protein 247  
 Stevens-Johnson syndrome 257  
 Stevioside 193  
 STM28 265  
 storage condition 219  
 strain 194  
 structure elucidation 167  
 stx genotype 199  
 Substrate-utilization 205  
 Sudan I 192  
 suicide 45  
 sulfadimethoxine 229  
 Sunset Yellow FCF 192  
 swine liver 196  
 SWI/SNF-like ATPase 236  
 Sydney 2012 197, 198  
 synthetic cannabinoid 167, 169  
 synthetic cannabinoids 167  
 syrup 58

## T

tar dyes 190  
 taste classification 164  
 taste-sensing system 163, 164  
 terahertz pulsed imaging 156  
 test method 243  
 Testing 184  
 tetrameric interaction 159

tetramethylbenzidine 190  
 textile and leather product 66, 180  
 TGF- $\beta$  230  
 therapeutic antibody 158  
 thioredoxin-1 237  
 threshold 264  
 titanium dioxide 177  
 TLR9 154  
 TOF-SIMS 244  
 tokishakuyakusan 247  
 Toxic epidermal necrolysis 257  
 Toxicogenomics 240, 242  
 toxicogenomics 241  
 trachelogenin 166  
 transcription-coupled repair 236  
 Transcription stimulation 202  
 transdermal drug delivery system 156  
*trans*-fatty acid 186  
 transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) 176  
 translesion DNA synthesis 238, 264  
 tributyl and triphenyltin 180  
 Trichothecene 204  
 trichothecene 205  
 trihalomethanes 191  
 TSH receptor antibody 227  
 Tumorigenicity test 248  
 tumor models 232  
 tumor promotion 231  
 Tuna 256  
 Type III polyketide synthase 169

## U

UHMWPE 173, 174  
 Uniformity of Dosage Units (UDU) 244  
 uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1  
 (UGT1A1) 182  
 Uterotrophic assay 223  
 UVB 238  
 UV-sensitive syndrome 236

## V

validation 241, 259, 260  
 valproic acid 225  
 Variation 184  
*Vibrio parahaemolyticus* 200

vimentin 233  
 Virus growth 174  
 virus safety 7, 244  
*Voacanga africana* 167  
 vomitoxin 205

## W

warfarin 217  
 wear 173  
 Wheat gluten 213  
 wheat starch 155  
 Whole-genome 203  
 whole-genome association study 216

## X

XMRV 245

## Z

zinc finger protein 194  
*Zingiber officinale* 165

1-(3-Trifluoromethylphenyl) piperazine 168  
 1H-NMR 209  
 1-methylnaphthalene 232  
 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 222  
 2,4-dinitrophenylhydrazine 210  
 2-alkylcyclobutanone 185  
 2-nitrophenylhydrazine 191  
 3-Cyanopyridine 240  
 5-fluorouracil 221  
 5-(hydroxymethyl)-2-furfural 233  
 6-chromanol derivatives 210  
 8-oxo-dGTP 237  
<sup>13</sup>C-固体高分解能NMR 155  
 26S proteasome inhibitors 162

DNA配列解析 165  
 HPV点検プログラム 266  
 HPVプログラム 265, 266  
*Sida*属植物 165  
 SIDS初期評価会議 265, 266

- SIトレーサビリティ 246  
T細胞エピトープの測定法 246  
 $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids 211  
 $\beta$ -blocker 172  
 $\beta$ -カロテン 251  
 $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) ergic interneurons 178
- アクティブ法 249  
あずきばっとう 197  
アレルギー診断 255  
安全性 262, 263  
安定性 245  
医師主導治験 248  
遺伝子組換えコメ 189  
遺伝子治療 248  
イムノクロマト 203  
ウイルス安全性 248  
ウイルスベクター 248  
液体クロマトグラフィー／質量分析 246  
嘔吐毒素 203  
汚染状況 254  
温浴加熱 197  
海産生物毒 252  
海産毒 252  
改正 249  
ガイダンス 243  
開発動向 245  
外部精度管理調査 189  
化学物質共同評価プログラム 266  
加水分解小麦 255  
活性化 254  
加熱 254  
カビ毒 253  
環境モニタリング 255  
感染性食中毒 196  
漢方医学 247  
危害性制御 202  
規格 251  
規格及び試験方法 245  
器具 251  
規制 253  
寄生虫 253, 254  
規制の国際調和 244  
キンシバイ 197  
金属不純物 244  
クオリティ・バイ・デザイン 245  
クドア 253  
経済協力開発機構 265, 266  
形態観察 165  
経皮投与毒性 263  
化粧品 262, 263  
結晶化度 155  
血清型 254  
健康被害 253  
抗コリン薬 162  
高生産量化学物質 265  
構造活性相関 262  
高速液体クロマトグラフィー 254  
抗体医薬品 245  
抗体産生 245, 246  
公定書 251  
後発医薬品 245  
国際単位系 251  
国際動向 246  
国際標準化機構 247  
個人曝露濃度 249  
固相抽出 181  
催奇形性 250  
細菌芽胞 254  
再生医療 248  
再生材料 251  
細胞・組織加工製品 248  
細胞毒性試験 261  
サルコシステイス 253  
酸価 154  
残留基準 243  
指針 248  
自然毒 215  
自然毒食中毒 252  
室内ホルムアルデヒド濃度 249  
自動計測器 249  
子囊菌 250  
シャタバリ 246  
住肉胞子虫 202  
純度 177  
消化性 255  
生薬の基原と品質 246  
食餌性ボツリヌス症 197  
食中毒 215, 253, 254  
食品衛生 215  
食品添加物 251  
食物アレルギー 255  
女性労働基準規則 249

- 心筋分化 258
- 神経幹細胞 258
- 迅速承認 256
- 信頼性 175
- 水質汚染事故 176
- 水道水 175, 177
- スクリーニング法 255
- 制御 202
- 生産用基材 245
- 製造工程管理 245
- 生体影響 250
- 精度管理 175
- 生物薬品 248
- 赤外吸収スペクトル 154
- 石鹼 255
- 摂取量 255
- 絶対定量 251
- セレウス菌 203
- 総アフラトキシン 254
- 創薬応用 258
- 即時型アレルギー 255
- 代替エンドポイント 256
- 代替法 262, 263
- 多機能カラム 254
- 脱顆粒 255
- 単回投与 263
- 中国伝統医学 247
- 腸管出血性大腸菌 197, 254
- 調理変化 185
- 定量NMR 246
- テトロドトキシン 197
- 伝統野菜 264
- 天然物の品質保証 246
- 等温マイクロ熱量計 155
- 動向 196
- 糖タンパク質医薬品 246
- 動物実験代替法 262
- 動脈硬化 255
- 毒性評価 253
- トリコセセン 177
- ナノテクノロジー 244
- ナノマテリアル 250
- 鉛 250
- 日本薬局方 248, 261
- 日本薬局方試薬 246
- 年間実効預託線量 185
- 農薬 177, 243
- バイオ医薬品 245, 246
- バイオ後続品 245, 246
- 曝露評価 250, 253
- 麦角アルカロイド 250
- 発がん性 253
- パッチテスト 262
- 馬肉食中毒 202
- バリデーション 262
- ハロ酢酸類 175
- 光感作性 263
- 光毒性 263
- ヒトiPS細胞 258
- ヒト初回投与試験 243
- 皮膚感作性 263
- 表面特性 154
- ヒルガオ科 250
- 品質評価 245, 246
- ファイトケミカル 264
- 不確かさ 175
- 腐肉食性巻貝 197
- プラスミドDNA 189
- フラボノイド 251
- プロアントシアニジン 251
- ブロック共重合体ミセル医薬品 244
- プロビタミンA活性 251
- 分析方法 181
- ヘキサメチレンテトラミン 176
- 変動 249
- 放射性セシウム 185, 255
- 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律 255
- 放射性物質 255
- 放射性物質汚染食品 185
- 放射線 255
- ポジティブリスト制 243
- ポリソルベート80 154
- ホルムアルデヒド 176
- ホルムアルデヒド測定法 249
- マーケットバスケット法 185
- マーケットバスケット方式 250
- マイコトキシン 253
- ミクログリア 258
- 免疫原性 245, 246
- 免疫原性予測方法 246
- モンテカルロシミュレーション 250
- 有害性評価 250
- 有害物質摂取量推定 250

有害物を発散する場所における業務 249  
輸液用ゴム栓 261  
容器包装 251  
預託実効線量 255  
リスク 248  
リスクアセスメント 253  
リスク削減 243  
リスク・ベース・アプローチ 248  
リスクマネジメント 245  
リフレクションペーパー 244  
リポソーム 154  
臨床試験 248  
臨床評価 162  
ルシフェラーゼアッセイ 255  
冷凍処理 202  
レギュラトリーサイエンス 162  
レチノール 251

# 国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

## 投 稿 規 定

1. **投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする。
2. **種類**：原稿は、特論、総説、研究論文、ノート、資料、ステートメントとする。そのほか業務報告、誌上発表（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. **用紙及び枚数の制限**：原稿はWord(MacWordを含む)で作成する。書式及び枚数は原則として下記の規定に従う。（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5cm
  - 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4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。

## 執筆規定

1. **文体、用語**：常用漢字を用い、現代仮名づかい、新送り仮名の口語文とし、簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし、英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。

原稿の語句の統一をはかるため、送り仮名、仮名で書くもの、文字の書換え並びに述語などについては、原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(用語例)]

なお、学術用語については文部科学省学術用語集(化学編、植物学編、動物学編、数学編及び物理学編など)に従うことを原則とし、用語集にないものについては学会の慣例に従う。

2. **物質名、化学名**：文中では物質はその名称を漢字、カタカナあるいは英語(アルファベット)で記し、化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き、「HCl」としない。英語で書く場合、文中では原則として小文字で始める。
3. **単位、記号、略号、略記**：単位は原則として国際単位系(SI)を用いる。[参考：国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(単位、記号、略号)]

また、物質名あるいは分析法などを略記するときは、和文、英文とも最初は正式な名称とともに示す。例えば、「イソニコチン酸(INA)」、「示差熱分析法-ガスクロマトグラフィー(DTA-GC)」と書き、「イソニコチン酸(以下INAと略す)」などとししない。

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」、「ゝ」、「ゞ」は、原則として用いない。ただし、慣用語は用いても差し支えない。(例：徐々、各々)
7. **字体指定**：イタリック体等を分かるように記す。

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\*<sup>1</sup>, \*<sup>2</sup>, …)を記して脚注とする。

例：医薬品の確認試験法に関する研究(第2報)

鎮痛剤のクロマトグラフィー

用賀衛<sup>#</sup>・世田一郎<sup>\*1</sup>・東京子<sup>\*2</sup>

Studies on the Identification of Drugs II

Chromatographic Methods for the Analgesics

Mamoru Yoga<sup>#</sup>, Ichiro Seta<sup>\*1</sup> and Kyoko Azuma<sup>\*2</sup>

また、著者の中の1人を、連絡者(Contact person)に指定し、著者名の右肩に<sup>#</sup>印を記して脚注とする。

脚注例：<sup>#</sup> 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<sup>1)</sup>, <sup>2,3)</sup>, <sup>4,6)</sup>のように記し、本文末尾に文献として引用順に出来る限り英語で記載する。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及び科学技術文献速報の略記法による。雑誌名はイタリック体、単行本は書名を省略せず、編者名や出版地も記載する。

例：1) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: *Immunol Rev.* 2006; 212: 8-27.

2) a) Yamada E, Takahashi F: *Health Sci Lett.* 1996; 8: 2345-56; b) Saito G, Kimura H, Inoue I: *Health Science Bull.* 1995; 123: 3456-67; c) Ogawa J: *ibid.* 1996; 124: 12-25.

3) House JK: "Recent Health Science, 2nd ed.", eds. by Morrison L, Benjamin M, Eiken Press Inc., Tokyo, pp.123-234 (1997)

4) Eiken T, Kousei K: *Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005; 234: 456-67.

5) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: *薬学雑誌* 2010; 130: 223-35.

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. IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin

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）。

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

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. **誌上発表などの記載要領**：誌上発表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

## 校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

平成25年4月22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 あきらかに あげる あたためる あたる あたらしい あてる あつかう あつめる あらかじめ あらたに あらためる あらわす  あらゆる ある あるいは あわ あわす	明るい 明らかに 上げる →加温する 当たる 新しい 当てる 扱う 集める あらかじめ 新たに 改める 表（現）す  あらゆる ある あるいは あわ 合 <sup>○</sup> わす	明い 明かに 上る  当る 新 <sup>○</sup> しい 当る 扱 <sup>○</sup> う 集る 予め 新 <sup>○</sup> たに  表（現）わす 表→表面に出し 示す。著わす 現→かくさずに 示す  全る 在る、有る 或は 泡 合す	オ	おそらく おそれ おだやかに おとし おのおの おのずから おびる おもな およそ および おわる	恐らく おそれ 穏やかに 落 <sup>○</sup> し 各々 おのずから 帯びる 主な およそ 及び 終 <sup>○</sup> る	恐れ、畏れ おだやかに 落し おのおの 自ら  おもな 凡そ  終る
イ	いう いくぶん いずれ いちじるしい いっかねん いっそう いったん いって いる いる いれる いわゆる	いう いくぶん いずれ 著 <sup>○</sup> しい 一カ年 一層 一端 いって いる 入る 入れる いわゆる	言う 幾分 何れ 著 <sup>○</sup> しい 1箇年、一ケ年 いっそう いったん 行って 居る  入る 所請	カ	かえす かえって かかわらず かける かさねる かつ かっしょく かならず かねる ～から  がらす かわる  かわる  カ月 10カ所	返す かえって かかわらず 欠ける 重ねる かつ 褐色 必ず 兼ねる ○○から作る。 △△から再結晶 よりは使わない ガラス 代 <sup>○</sup> わる  変 <sup>○</sup> わる  カ月 10カ所	返 <sup>○</sup> す 却て 拘らず 欠る  且つ かつ色 必 <sup>○</sup> ず 兼る
ウ	うしなう うすい(物) うすい(色) うすめる うちに うながす うる  うるおす	失う 薄い うすい →希釈する うちに 促す うる  潤す	薄 <sup>○</sup> い  薄める 内に、中に 促 <sup>○</sup> す 得る (can or may) →える 潤 <sup>○</sup> す	キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希釈 決める 切上げ 極めて	決る 切りあげ きわめて
エ	えがく えらぶ える	描く 選ぶ 得る	画く  (get)→うる	ク	くふう くみあわせ  くらい(助詞) くらべる くりかえす	工夫 組合せ(名詞) 組み合せ(動詞) くらい 比 <sup>○</sup> べる 繰 <sup>○</sup> り返す	くふう  位 比る 繰 <sup>○</sup> 返 <sup>○</sup> す
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	おいて 覆う 大きい おおむね 行う 起 <sup>○</sup> る	於いて 被う 大きい 概ね 行 <sup>○</sup> う 起る	ケ	けんたく	懸濁	けんたく
				コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	超える 焦 <sup>○</sup> げる ここ 試 <sup>○</sup> みる 答 <sup>○</sup> え こたえる こと ごと 異 <sup>○</sup> なる 殊に この	越える 焦る 此処 試 <sup>○</sup> みる 答(表中) 応える 事* 毎 異なる  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	チ	ちょうど ちょっと	ちょうど ちょっと	丁度 一寸
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避ける 下げる さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む(挿入) 差支えない  さら	ツ	ついて ついで つぎに つくる つける づつ つねに つめる	ついて 次いで 次に 作る 付ける ずつ 常に 詰める	就いて, 付いて  つぎに  宛
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって  したのち(に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい しゅうまつてん じゅうぶん しょうじる じょうりゅう じょじょに しらべる	しかし し難い 刺激 従う したがって(接続 詞)  従って(動詞) した後(に) しばしば 渋い しまう 示す 湿る 遮光 しやすい →終点 充分, 十分 生じる 蒸留 徐々に 調べる	然し, 併し, 而し  刺戟 したがう  屢々 しぶい 終う, 了う  湿 <sub>ぬ</sub> 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	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
ス	すくない ずつ すてる すでに すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 捨てる 既に すなわち すべて 速やかに	少い 宛 捨る すでに 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに	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
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌	ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
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	ネ	ねんちゅう	粘稠	
タ	だいたい たいたい たえず たがいに たしかめる だす ただ ただし ただちに たとえば ために	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ ただし 直ちに 例えば ために	だいたい たいたい 絶ず たがいに 確める 出す 唯, 只 但し 直に たとえば 為に	ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
チ	ちいさい ちかづく	小さい 近づく	小い 近付く, 近づく	ハ	はかり はかる  はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る  初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る→当用 漢字  初て
				ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つづつ	
				フ	ふきん ふくぎつ ふたび ふりませる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近  振混ぜる 触る
				ホ	ほか ほど	ほか ほど	他, 外 程

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ホ	ほとんど ほほ	ほとんど ほほ	殆んど 略々, 略ほ
マ	ますます ませあわせ  ませる また または まだ まったく まで まま	ますます 混合せ(名詞) 混ぜ合せ(動詞) 混ぜる また 又は まだ 全く まで まま	益々  混る 又, 亦, 復  未だ  迄 俣
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見做す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結 <sub>〇</sub> ぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍しい
モ	もうしこみ  もえる もし もしくは もちいる もちろん もって もっとも もっばら もどす もとに もとづく もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す(もどす) 下に 基づく もの 漏る	燃る 若し  用る 勿論 以て  もっばら  許に 基く 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔 <sub>ら</sub> かい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい ように ようす ようだ(に) ようやく ようゆう よほど よる より	よい 容易に 様子 ようだ(に) ようやく →融解 よほど よる 比較するとき用 いる. 例: ○○より△△ が大きい	好い, 良い  ようす 様だ(に) 漸く 熔融 余程 依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんば	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)

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ワ	わかる わかる わずかに わたって	わかる 分 <sub>け</sub> 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	物質量	モル	mol
時間	秒	s	光度	カンデラ	cd
電流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる。

### 2. SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる。それらの名称と記号は次のとおりである。

倍数	接頭語	記号	倍数	接頭語	記号
10	デカ(deca)	da	$10^{-1}$	デシ(dec)	d
$10^2$	ヘクト(hecto)	h	$10^{-2}$	センチ(centi)	c
$10^3$	キロ(kilo)	k	$10^{-3}$	ミリ(milli)	m
$10^6$	メガ(mega)	M	$10^{-6}$	マイクロ(micro)	$\mu$
$10^9$	ギガ(giga)	G	$10^{-9}$	ナノ(nano)	n
$10^{12}$	テラ(tera)	T	$10^{-12}$	ピコ(pico)	p
$10^{15}$	ペタ(peta)	P	$10^{-15}$	フェムト(femto)	f
$10^{18}$	エクサ(exa)	E	$10^{-18}$	アト(atto)	a

例えば，長さの単位mの $10^3$ 倍はkm， $10^{-2}$ 倍はcm， $10^{-3}$ 倍はmm， $10^{-6}$ 倍は $\mu\text{m}$ ， $10^{-9}$ 倍はnmとなる。ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する。例えば，mgは $\mu\text{kg}$ と記さない。

### 3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	$\Omega$
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー， 仕事，熱量	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事率，電力	ワット	W	インダクタンス	ヘンリー	H
電荷	クーロン	C	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電位	ボルト	V	平面角	ラジアン	rad
静電容量	ファラド	F	立体角	ステラジアン	sr
照度	ルクス	lx	光束	ルーメン	lm
吸収線量	グレイ	Gy	放射能	ベクレル	Bq
			線量当量	シーベルト	Sv

### 4. SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
時間	分	min	質量	トン	t
	時	h	圧力	バール	bar
	日	d	エネルギー	電子ボルト	eV
体積	リットル	l, L	平面角	度	$^{\circ}$

また，圧力はSI単位ではパスカルであるが，血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため，mmHgを使用できる。

## 5. その他よく用いられる量と単位記号の例

面積	$m^2, cm^2$	体積	$m^3, cm^3, l, ml$	速さ	m/s
加速度	$m/s^2$	波数	$cm^{-1}$	密度	$kg/m^3, g/cm^3, g/ml$
電流密度	$A/m^2$	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝度	$cd/m^2$	粘度	$Pa \cdot s$	動粘度	$m^2/s$
質量百分率	%	質量百万分率	ppm	質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%	湿度百分率	%	回転速度	r/s
エンドトキシン単位	EU				

## 6. よく用いられる記号, 略号

融点	mp	ミハエリス定数	$Km$	標準偏差	S.D.
分解点	mp(dec.)	Rf値	$Rf$	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	$tr$	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	$LD_{50}$	赤外吸収	IR
比重	$d$	50%有効量	$ED_{50}$	核磁気共鳴	NMR
屈折率	$n$	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	$\alpha$	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	$A$	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	$pK$	筋肉投与	i.m.		

## 平成25年度図書委員

奥田晴宏	春日文子	*斎藤嘉朗	伊豆津健一
多田稔	*緒方潤	*鈴木孝昌	*河野健
*香川聡子	齊藤静夏	*建部千絵	*上間匡
渡辺麻衣子	出水庸介	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	平田陸子	

(\*印は編集委員)

### 国立医薬品食品衛生研究所報告 第131号

平成25年11月13日 印刷

平成25年11月20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