

# 国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 26 年

---

Bulletin of  
National Institute of  
Health Sciences

No.132      2014

---



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 26 年

---

Bulletin of  
National Institute of  
Health Sciences

No.132 2014

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132号第一部

## 特論

国衛研の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業における活動報告	1
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レギュラトリーサイエンス研究	3
.....加藤くみ子, 合田幸広	3
2) 再生医療製品実用化促進のための国立医薬品食品衛生研究所におけるトランスレーショナルリサーチ	6
.....佐藤陽治	6
3) 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発促進のためのレギュラトリーサイエンス共同研究	10
.....内田恵理子, 五十嵐友香, 佐藤陽治	10
4) 核酸医薬品の実用化促進に向けた取り組み	13
.....井上貴雄, 吉田徳幸	13
5) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) 及び東京大学大学院工学系研究科との連携による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業	16
.....新見伸吾, 梅津光生, 伊関洋, 岩崎清隆, 笠貫宏, 原田昇, 光石衛, 北森武彦, 鄭雄一, 中岡竜介, 齧島由二	16
6) バイオマーカーに関する大学とのレギュラトリーサイエンス連携事業	19
.....斎藤嘉朗, 中村亮介, 前川京子	19
PIC/S加盟と医薬品品質システム	22
.....香取典子	22
モノクローナル抗体医薬品の現状と将来展望	36
.....山口照英	36
環境物質と免疫毒性	47
.....手島玲子	47

## ノート

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高速液体クロマトグラフィーを用いた確認試験に関する検討	57
.....河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明	57
クエン酸イソプロピル確認試験法の確立	67
.....古庄紀子, 大槻崇, 建部 (佐々木) 千絵, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩	67

## 国立医薬品食品衛生研究所報告第132号第二部

業務報告	73
平成25年度所外研究員等の受け入れ名簿	148
誌上発表(原著論文)	152
誌上発表(総説・解説)	257
単行本	280
行政報告	283
学会発表	293
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	362
各審議会, 委員会等について	370
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	376
特別講演会	388
平成25年度に行った主な研究課題	389
平成25年度行政試験等の処理状況	405
公的認定試験検査機関の活動報告	406
国立医薬品食品衛生研究所報告第132号人名索引	407
国立医薬品食品衛生研究所報告第132号キーワード索引	416

---

**CONTENTS**
**Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.132, Part 1****Special Reports**

Activity report on a programme of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) "Initiative to facilitate development of innovative drugs, medical devices, and cellular and tissue-based products" in National Institute of Health Sciences .....	1
1) The regulatory science researches of nanomedicines ..... Kumiko Sakai-Kato, Yukihiro Goda .....	3
2) Translational/regulatory science researches of NIHS for regenerative medicine and cellular therapy products .....	6
3) Collaborative study on regulatory science for facilitating clinical development of gene therapy products for genetic diseases .....	10
4) Study toward practical use of oligonucleotide therapeutics ... Takao Inoue, Tokuyuki Yoshida .....	13
5) Projects to accelerate the practical use of innovative medical devices to collaborate with TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University and School of Engineering, The University of Tokyo .....	16
6) Collaborative projects with academia for regulatory science studies on biomarkers .....	19
Accession to the PIC/S and pharmaceutical quality system in Japan .....	22
Current situations and the future prospect of monoclonal antibody products .....	36
Immunotoxicity and environmental substances .....	47

**Notes**

Examination of identification test of certain aromatic amines originating from azo colorants in textile and leather products using high performance liquid chromatography .....	57
Development of identification method for isopropyl citrate .....	67

**Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.132, Part 2**

Annual Reports of Divisions .....	73
Researchers List in Fiscal Year 2013 .....	148
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers) .....	152
Summaries of Papers Published in Other Journals (Review and Articles) .....	257
Title of Scientific Books .....	280
Scientific Reports to Governmental Agencies .....	283
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc. ....	293
Meeting Reports Related to Regulatory Science .....	362
Committee Members List in Fiscal Year 2013 .....	370
Other Relative Activities .....	376
Special Seminars .....	388
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2013 .....	389
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2013 .....	405
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory .....	406
Author Index .....	407
Subject Index .....	416

### 国衛研の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業における活動報告

#### 初めに

我が国の医薬品・医療機器分野は、基礎的な研究能力は高く、優れたシードは多く存在するものの、一方、そのシードを実用化し、医薬品・医療機器にまで仕上げる力が弱いのではないかと指摘されている。革新的医薬品や医療機器を開発するレギュラトリーサイエンスに精通した人材が規制側、開発側双方ともに十分とはいえず、先端的医薬品等を開発・審査する際に必要なガイドラインが不足していると言われている。これらのことが基礎研究から申請・承認に至る継ぎ目のないプロセスの構築を阻害し、開発期間の延長・審査ラグを招く一因となっていると考えられている。

平成23年8月に閣議決定された第4期科学技術基本計画において、実用化研究の促進の重要性が強く認識された。迅速に実用化に結び付けるための仕組みを整備する必要があったことが指摘され、その一環としてレギュラトリーサイエンスの充実・強化による審査指針・基準の策定や人材の養成・確保等が求められた。

この基本計画に呼応し、平成24年度医薬品等審査迅速化事業費補助金（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）が創設された。その目的は、レギュラトリーサイエンスの推進による医療イノベーションの社会的調和を図るとともに、アカデミア、審査側双方に

において、革新的技術及びレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成及びそのための体制の確立に資することである。参加する機関（大学、ナショナルセンター等）は、国衛研や(独)医薬品医療機器総合機構（PMDA）と連携し、人材交流を行うこと、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の安全性と有効性の評価方法の確立に資する研究を実施し、国が作成する新薬・新医療機器審査・安全対策のガイドラインの世界初または世界同時発信につなげる事が求められた。

現在3分野（医薬品、医療機器、再生医療分野）で多数の機関が活動している（図1）。国衛研は、薬品部・加藤室長、遺伝子細胞医薬部・佐藤部長、内田室長及び井上室長、医療機器部・新見部長、医薬安全科学部・斎藤部長計6名が11機関と連携し協力し、人材交流事業を推進するとともに、ガイドラインの策定を目的とし、品質、有効性及び安全性に確立の関する研究に従事している。

平成25年6月に閣議決定された日本再興戦略においても、審査当局であるPMDAや国立衛研と大学等との人材交流を促進し、各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立することが掲げられていた。国衛研がレギュラトリーサイエンスの中核を担い、そのための人材養成にあたる事が引き続き期待されているところである。

### 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

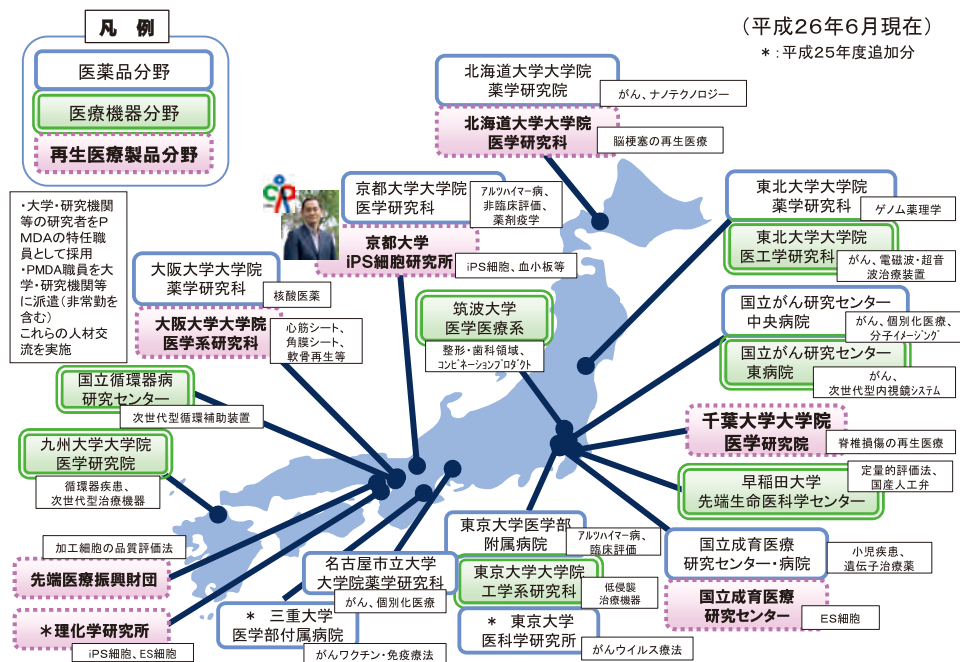


図1 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業参加機関（厚生労働省医薬食品局審査管理課作成）

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業は開始されて約1年半が経過し、事業も軌道に乗りつつある。本特論は、本事業に参画している研究者がそれぞれの研究の目的および現在までの進捗に関して報告し、国衛研のレギュラトリーサイエンス研究分野における活動を紹介することを目的とした。

本特論で紹介される活動は以下のとおりである。

- ・薬品部・加藤くみ子室長：ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究
- ・遺伝子細胞医薬部・佐藤陽治部長：再生医療製品実用化促進のための国立医薬品食品衛生研究所におけるトランスレーショナルリサーチ
- ・遺伝子細胞医薬部・内田恵理子室長：遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発促進のためのレギュラトリーサイエンス共同研究
- ・遺伝子細胞医薬部・井上貴雄室長：核酸医薬品の実用化促進に向けた取り組み
- ・医療機器部・新見伸吾部長：早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) 及び東京大学大学院工学系研究科との連携による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業
- ・医薬安全科学部・斎藤嘉朗部長：バイオマーカーに関する大学とのレギュラトリーサイエンス連携事業



## ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究

加藤くみ子<sup>#</sup>, 合田幸広

### The regulatory science researches of nanomedicines

Kumiko Sakai-Kato<sup>#</sup>, Yukihiro Goda

Recently, the development of nanomedicines is progressing. These are designed to ensure high stability and to optimize the pharmacokinetics in vivo. The polymeric micelles and lipid nanoparticles are typical such examples. Because the unique size-specific interaction with biological systems or biodistribution may have significant impacts on the efficacy and safety of nanomedicines, regulatory science researches of nanomedicines are required. In this review, the authors introduce our initiatives of the regulatory science researches of nanomedicines.

Keywords: nanotechnology, nanomedicines, regulatory science

#### 1. はじめに

ナノテクノロジーを応用した医薬品（ナノ医薬品と称する）をはじめとする日本発の優れた医薬品の開発と実用化促進に向け、レギュラトリーサイエンスの充実・強化の必要性が重要視されている。“第4期科学技術基本計画（平成23-27年）”<sup>1)</sup>においては、医薬品の評価、審査指針・基準策定等の推進が、我が国の科学技術政策の最重要課題の一つにあげられている。

ナノ医薬品は、最新の材料科学、高分子化学、微細加工技術等の新技術が結集され生体内安定性、放出性、標的指向性等を精密に制御しているため、ナノ医薬品の特性に配慮した評価が必要と考えられる。ナノ医薬品の評価基準策定は国際的にも重要視されており<sup>2, 3)</sup>、例えば、米国食品医薬品局（FDA）においては、ナノテクノロジー応用製品に関するレギュラトリーサイエンス強化が重要視され、レギュラトリーサイエンスに関わる活動内容がホームページ等で紹介されている<sup>2)</sup>。我が国においても、ナノ医薬品の開発、承認申請、承認審査において、配慮すべきポイントを明確にし、さらには評価ガイドライン等としてまとめることが課題となっている。

本稿では、「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」における筆者らのナノ医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究への取り組みについて紹介する。

#### 2. 研究目標・連携体制

先端的医薬品の開発・実用化促進のためには評価ガイドライン等の策定とともに、最先端の技術の安全性と有効性を評価できる人材の育成が重要視されている。このような背景のもと、平成24年より「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が開始された<sup>4)</sup>。

医薬品分野では全10課題が採択され、筆者らは北海道大学大学院薬学研究院を中心とする「がん、ナノテクノロジー」をテーマとした課題に参画している。全10課題中、製剤学領域で唯一の課題であることが特徴的である。本事業では、北海道大学大学院薬学研究院、東京大学大学院工学系研究科、国立がん研究センター東病院の3つの機関が医・薬・工の連携体制を組織しカテゴリーの異なる3種類の医薬品（低分子医薬品、核酸医薬品、バイオ医薬品）を搭載した機能性脂質および機能性高分子の自己組織化に基づく脂質ナノ粒子並びに高分子ミセルの製剤化研究、及び非臨床・臨床試験を行っている。同時に、PMDAならびに国立衛研との活発な人材交流を行いつつ、CMC（Chemistry, manufacturing, and control; 化学、製造、及び品質管理）や非臨床評価（薬物動態、薬力学、非臨床安全性等）に関連するナノ医薬品の評価法に関する研究を実施している（図1）。これらの研究に、

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:  
Kumiko Sakai-Kato; Division of Drugs,  
National Institute of Health Sciences, 1-18-1  
Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;  
Tel: +81-3-3700-1141 ext.581; Fax: +81-3-3707-6950;  
E-mail: kumikato@nihs.go.jp

最新の国内外の動向調査結果や臨床治験より得られた知見もフィードバックしながら、ナノ医薬品の包括的なガイドライン策定に資する研究を行うことを目的としている。

本研究課題において、筆者らは以下に示すように、ナノ医薬品の免疫学的反応に関する評価手法研究や本研究課題で得られた知見の取りまとめ、文書化を行っている。

### 3. 研究の進捗状況

初年度は、リポソーム製剤等の投与による免疫学的な生体反応の可能性を予測可能な*in vitro*試験法を確立するために、主要な要因となっている補体活性化の測定法について、これまでに報告されている手法の調査を行い、補体が関与する偽アレルギー反応に関するいくつかの*in vitro*試験法をリスト化した。さらに、ICHガイドライン等、既存のガイドラインにおける医薬品に対する免疫学的生体反応の評価について調査した。

次年度は、リポソーム製剤等の投与による免疫学的な生体反応の可能性を予測可能な*in vitro*試験法を確立するために、主要な要因となっている補体活性化の測定法について最適化し、評価法を確立した。さらに、血液適合性試験、具体的には赤血球との相互作用（溶血性試

験）、及び血漿成分への影響（血液凝固試験）について、リポソーム製剤を対象に最適化し、評価法を確立した。

人材交流活動としては、欧米のナノ医薬品に関するガイドラインの内容やブロック共重合体ミセル医薬品のリフレクションペーパー<sup>5)</sup>を解説するとともに、医薬品の品質管理等について概説した。さらに、平成25年8月1日には国立衛研見学会を開催し、東京大学大学院工学系研究科の大学院生に対し、本事業を含めた国立衛研薬品部の業務を説明した。

国立衛研の協力研究員である中村孝司博士、梶本和昭博士らと、研究打ち合わせ、及びリポソーム製剤の評価において考慮すべき事項の議論を行っている。また、リポソーム製剤の化学、製造、及び品質管理の考え方についての文書素案を作成した。さらに、高分子ミセル製剤のシーズに関して研究打ち合わせを定期的で開催し、評価手法の構築に関する議論を行っている。

### 4. おわりに

本稿では、筆者らが本事業において取り組んでいるナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究について紹介した。今後もアカデミアやPMDAと連携を取りながら、最新のデータや知見を蓄積しナノ医薬品のレギュラトリ

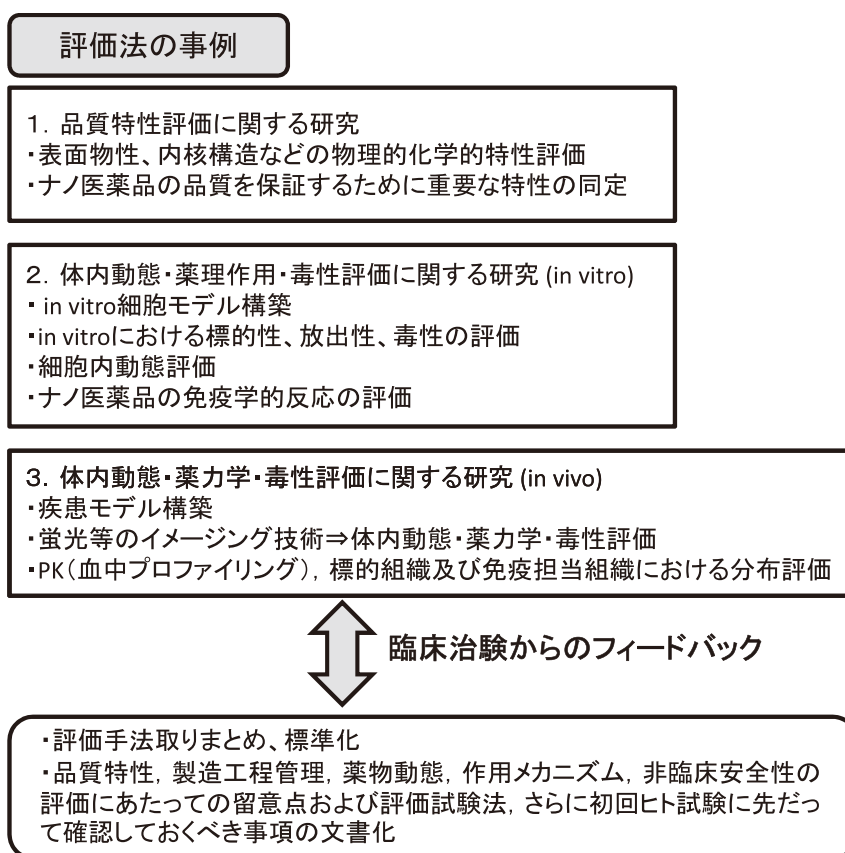


図1 ナノ医薬品\*の評価に関するレギュラトリーサイエンス研究の事例

\*主として生体内安定性や生体内分布等の制御を目的として開発されているナノ医薬品を想定

ーサイエンス研究を遂行していきたいと考えている。

### 謝辞

本稿の内容は、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」の支援を賜りました。ここに深謝いたします。

### 引用文献

- 1) 第4期科学技術基本計画 平成23年8月  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon4.html>
- 2) 2013 FDA Nanotechnology Regulatory Science Research Categories <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm196697.htm>
- 3) Ehmann, F., Sakai-Kato, K., Duncan, R., Perez de la Ossa, D H., Pita, R., Vidal, J-M., Kohli, A., Tothfalusi, L, Sanh, A., Tinton, S., Robert, J-L., Lima, B.S., Amati, M.P. *Nanomedicine* 8, 849-56, (2013).
- 4) 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の実施について [http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kakushin/dl/sj0329\\_a.pdf](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kakushin/dl/sj0329_a.pdf)
- 5) ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー。平成26年1月10日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発0110第1号）

## 再生医療製品実用化促進のための国立医薬品食品衛生研究所における トランスレーショナルリサーチ

佐藤陽治

### Translational/regulatory science researches of NIHS for regenerative medicine and cellular therapy products

Yoji Sato

In 2013, the Japanese Diet passed the Regenerative Medicine Promotion Act and the revisions to the Pharmaceutical Affairs Act, which was also renamed as the Therapeutic Products Act (TPA). One of the aims of the new/revised Acts is to promote the development and translation of and access to regenerative/cellular therapies. In the TPA, a product derived from processing cells is categorized as a subgroup of “regenerative medicine, cellular therapy and gene therapy products” (RCGPs), products distinct from pharmaceuticals and medical devices, allowing RCGPs to obtain a conditional and time-limited marketing authorization much earlier than that under the conventional system. To foster not only RCGPs, but also innovative pharmaceuticals and medical devices, the Ministry of Health, Labour and Welfare recently launched Translational Research Program for Innovative Pharmaceuticals, Medical Devices and RCGPs. This mini-review introduces contributions of the National Institute of Health Sciences (NIHS) to research projects on RCGPs in the Program.

Keywords: Regenerative Medicine, Cellular Therapy, Regulation, Regulatory Science, Safety

#### 1. はじめに

厚生労働省は平成24年度から、医薬品等審査迅速化事業補助金「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」(革新的医薬品等実用化促進事業)を実施している。

革新的医薬品等実用化促進事業の目的は、最先端の技術を研究している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)、国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)の間で人材交流を実施し、革新的技術を習得した人材の育成を図ることとされている。平成26年度4月現在、24機関の研究課題が採択・実施されている。

To whom correspondence should be addressed:

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

政府『第4期科学技術基本計画』(平成23~27年度)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、「iPS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」ということが掲げられて以来、再生医療及びそれに用いられる再生医療製品の実用化推進は、これまで一貫して政府の方針となっている。平成25年4月には『再生医療推進法』(正式名『再生医療を国民が迅速かつ安全に受け入れられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律』)が成立し、国が「治療等に際して、最先端の科学的知見等を生かした再生医療を世界に先駆けて利用する機会が国民に提供されるように施策を進め」、「研究開発から実用化、医療としての供給まで一貫して支援する」ことになった。また、平成25年6月に閣議決定された『日本再興戦略』では、「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進」、「各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立」が標榜されている。さらに、平成25年

11月には国会で『薬事法』が改正・改称され、『薬機法』（正式名称『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』）が成立している。『薬機法』では、従来の「医薬品」「医療機器」という製品区分とは別に、再生医療製品（細胞・組織加工製品）と遺伝子治療製品からなる「再生医療等製品」という製品カテゴリーが新たに設けられたとともに、その承認について、審査手続きを簡素化し、早期の実用化が可能となる。このような一連の政府・国会の積極的な動きに即応するという意味において、革新的医薬品等実用化促進事業の中でも再生医療製品を対象とした課題の実施・展開は非常に重要である。

前述の革新的医薬品等実用化促進事業の24採択課題のうち、7課題が再生医療製品の開発に関するものであり、さらにこのうち表1にある4課題において、国立衛研との人材交流が実施されている。

## 2. 各採択課題の概要

### 2.1 国立成育医療センター研究所

〔総括研究代表者〕 斎藤博久（研究所副所長）

〔目的〕 ヒト胚性幹（ES）細胞の樹立及び安全性にかかる要素技術開発に成功したという実績を踏まえ、ES細胞を加工した製品の安全性及び有効性の評価方法の開発及びその実践を目的としている。

〔期待されるガイドライン等〕 ES細胞を加工した製品や、ES細胞を活用した医薬品等のスクリーニングや有効性・安全性の評価方法に関するガイドライン等

〔研究〕 本課題では、ヒトES細胞独自の安全性基準の確立を目指し、造腫瘍性試験及び細胞の品質検査等の各種試験法の開発、性能評価を実施し、株化細胞であるヒトES細胞独自の安全性・品質管理の方策の確立、前臨床研究における安全性の評価の考え方を提示することを目指している。将来的には本研究を活用した、ES細胞製剤の品質・安全性判断基準を提示することを目指しており、臨床試験へのよりスムーズな移行がなされると期待される。

〔人材交流〕 国立成育医療センター研究所からは職員をPMDA及び国立衛研に派遣し、ES細胞に関するレギュラ

トリーサイエンス研究を実施、これらの研究を踏まえ、最新技術を評価できる人材育成を行っている。また、PMDA及び国立衛研から派遣される職員に対し、国立成育医療センター研究所では臨床・前臨床に関する高度な専門知識の提供を行い、相互の交流によって、レギュラトリーサイエンス研究による医療イノベーションの推進を図っている。具体的には、国立衛研から国立成育医療センター研究所へは筆者が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画しており、国立成育医療センター研究所から国立衛研へは研究員1名が派遣され、新規造腫瘍性評価法の開発に取り組んでいる。

### 2.2 大阪大学大学院医学系研究科

〔総括研究代表者〕 澤芳樹（心臓血管外科学教授）

〔目的〕 橋渡し研究拠点／早期探索的臨床研究拠点として未来医療センターを中心に、再生医療の実現に向けたトランスレーショナルリサーチを積極的に推進してきたこと、及びヒト幹細胞臨床研究では、心筋シートや角膜シートなど6件のプロトコルが承認（国内最多）されているという実績を基礎に、本研究では、レギュラトリーサイエンス研究を展開することにより、審査体制の充実による再生医療製品の普及加速と世界展開に資することを目指している。

〔期待されるガイドライン等〕 再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法に関し、審査ガイドラインに反映されるリフレクションペーパーを作成することを予定している。なお、既に本課題の分担研究班「『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG」（代表：筆者）は、従来のバイオ医薬品を主に想定して策定された「生物由来原料基準」を先端的な再生医療等製品に文字通り適用した場合の問題点とその合理的解決策に関する提言をまとめ、報告書として平成26年1月に発表している<sup>1)</sup>。平成26年7月末にパブリックコメント募集が開始された「生物由来原料基準改正案」<sup>2)</sup>には、本WG報告書の提言が多分に盛り込まれている。

〔研究〕 本研究では、心臓、角膜、軟骨、皮膚、消化器を対象に、各臓器別の再生医療等製品に関するレギュラトリーサイエンス研究（品質・有効性・安全性評価法開

表1 国立衛研が協力する革新的医薬品等実用化促進事業再生医療製品分野課題

研究機関	研究対象	派遣職員数	
		国立衛研から	国立衛研へ
国立成育医療センター研究所	ES細胞加工製品	1	1
大阪大学大学院医学系研究科	心筋シート、角膜シート、軟骨等	3	2
先端医療振興財団／医薬基盤研究所	加工細胞の品質評価	1	2
理化学研究所	iPS/ES細胞加工製品	1	0

発、製造管理手法開発)を展開するとともに、人工多能性幹(iPS)細胞を原材料とした製品の評価に関するレギュラトリーサイエンスとしてiPS細胞由来心筋細胞、iPS細胞由来角膜上皮細胞の品質・安全性評価法の開発を行う。これらの結果はリフレクションペーパーとしてまとめ、より俯瞰的なガイドラインに反映させることが期待されている。

[人材交流] 大阪大学大学院医学系研究科とPMDA及び国立衛研との人材交流により、最先端情報の共有を行う。具体的には、国立衛研から大阪大学大学院医学系研究科へは筆者並びに医療機器部長、遺伝子細胞医薬部第四室室長の3名が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画している。大阪大学大学院医学系研究科から国立衛研へは、講師1名及び特任研究員1名が派遣され、iPS細胞由来製品の品質・安全性評価法方法の開発に取り組んでいる。

### 2.3 先端医療振興財団(平成24・25年度)／医薬基盤研究所(平成26年度～)

[総括研究代表者] 松山晃文(難治性疾患治療開発・支援室研究リーダー)

[目的]再生医療製品のレギュラトリーサイエンスに基づく迅速な薬事審査に向け、人事交流を介してPMDA及び国立衛研並びに京都大学再生医科学研究所と継続的な協調・共同体を構築、CMC(Chemistry, Manufacturing and Control)評価として培地評価・非侵襲非破壊の細胞品質評価ガイドラインを作成し、非臨床試験パッケージを提案する。これらを統合してMCP-CTD(Minimum Consensus Package-Common Technical Document)として提案、再生医療実用化にむけた隘路解消(Critical Path Initiative for Regenerative Medicine)へ寄与する。

[期待されるガイドライン等]iPS/ES/体性幹細胞の実用化のための培養ガイドライン(無血清培地・iPS/ES/体性細胞の品質評価)及び再生医療/細胞治療製造販売承認申請CTD作成ガイドライン

[研究]各種培養条件でのiPS/ES/体性幹細胞の形質データを取得することにより、動物由来成分を利用しない培地組成のありかたを検証する。形質データを取得法としての非侵襲非破壊の細胞品質評価法の開発・性能評価も同時に実施する。また、同データをもとに、スコア方式による培地リスク予測法を確立し、これらに基づき、再生医療等製品の原料・中間体としてのiPS/ES/体性幹細胞の評価指標ガイドラインを作成する。さらに、非臨床試験パッケージのあり方・盲点を、体性幹細胞由来製品をモデルケースとして提示する。

[人材交流] 開発者側とPMDAないし国立衛研との人材交流により、最新情報の共有と人材育成を行っている。

具体的には、国立衛研からは筆者が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画している。国立衛研へは総括研究代表者側から研究員2名が派遣され、体性幹細胞由来製品及びiPS細胞株の新規品質評価手法の開発に取り組んでいる。

### 2.4 理化学研究所

[総括研究代表者] 高橋政代(網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー)

[目的]多能性幹細胞由来細胞最終製品(エンドプロダクト)の同等性判断の根拠の提示方法の開発、及びそれをふまえた自家、他家移植における非臨床試験パッケージのありかたの検討を行う。

[期待されるガイドライン等]iPS細胞由来網膜細胞の品質・有効性・安全性に関するガイドライン、再生医療における細胞品質・同等性・安全性・有効性に関するより俯瞰的なガイドライン

[研究]本研究では、多能性幹細胞加工製品(iPS細胞由来網膜色素上皮細胞)に関し、最終製品の品質・同等性の評価法を開発する。さらに、最終製品の品質及び同等性を担保するためのiPS細胞株(原料又は中間製品)の品質及びその同等性の評価方法の確立を目指す。これらの研究を通じ、臨床に適合した最終製品の品質を確保するという目的を達成するために必要なiPS細胞株の品質のありかた、及び異なるiPS細胞株を原料として同等な品質の最終製品を製造することの可能性・妥当性の検討を行う。

[人材交流]国立衛研からは筆者が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画している。本研究課題では、国立衛研への理化学研究所職員の派遣はない。ただし、筆者並びに遺伝子細胞医薬部第四室室長、同研究員の計3名が、平成22年度から別途、科学技術振興機構(JST)の「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」における先端医療振興財団の採択課題「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」の分担研究として、iPS細胞由来網膜色素上皮細胞の品質・安全性評価法の開発研究を実施している。また、JSTの課題の中では、先端医療振興財団の2名の研究員が国立衛研の協力研究員となり、共同研究を展開している。本課題及び上記JSTの課題の成果は、理化学研究所と先端医療振興財団による世界初のiPS細胞の臨床応用の開始に大きく貢献している。

### 引用文献

- 1) 佐藤陽治:『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG報告書(2014年1月)<http://www.nih.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispssc/pdf/saisei->

material%20WG%20report%202013.pdf (平成26年 8月 3日最終アクセス)

- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課／医療機器・再生医療等製品審査管理室：生物由来原料基準の一部を改正する件（案）について（2014年 7月30日公示）  
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495140149&Mode=0> (平成26年 8月 3日最終アクセス)

## 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発促進のためのレギュラトリーサイエンス共同研究

内田恵理子<sup>#</sup>, 五十嵐友香, 佐藤陽治

### Collaborative study on regulatory science for facilitating clinical development of gene therapy products for genetic diseases

Eriko Uchida<sup>#</sup>, Yuka Igarashi, Yoji Sato

Gene therapy products are expected as innovative medicinal products for intractable diseases such as life-threatening genetic diseases and cancer. Recently, clinical developments by pharmaceutical companies are accelerated in Europe and the United States, and the first gene therapy product in advanced countries was approved for marketing authorization by the European Commission in 2012. On the other hand, more than 40 clinical studies for gene therapy have been completed or ongoing in Japan, most of them are conducted as clinical researches by academic institutes, and few clinical trials have been conducted for approval of gene therapy products. In order to promote the development of gene therapy products, revision of the current guideline and/or preparation of concept paper to address the evaluation of the quality and safety of gene therapy products are necessary and desired to clearly show what data should be submitted before First-in-Human clinical trials of novel gene therapy products. We started collaborative study with academia and regulatory agency to promote regulatory science toward clinical development of gene therapy products for genetic diseases based on lentivirus and adeno-associated virus vectors; National Center for Child Health and Development (NCCHD), Nippon Medical School and PMDA have been joined in the task force. At first, we are preparing pre-draft of the revision of the current gene therapy guidelines in this project.

Keywords: gene therapy, guideline, regulatory science

#### 1. 背景

遺伝子治療薬は、遺伝性疾患やがんなどの難治性疾患に対して、従来の医薬品とは異なる作用機序で働く革新的医薬品として期待されている。レトロウイルスベクターによる白血病の発症などの重篤な副作用が問題となり一時開発が停滞したが、最近では、新たなベクターの開発や技術の改良、経験の蓄積により、臨床で著効が得られる例が増加している。特に、欧米で開発が進められている原発性免疫不全症や先天性代謝異常症などの遺伝性難病に対する遺伝子治療薬は極めて高い治療成績が得ら

れてきており、一部の疾患では根治療法として認識されるに至っている。2012年には先進国で初めての遺伝子治療薬、Alipogene Tiparvovec (商品名Glybera;リポプロテインリパーゼ欠損症治療薬)が欧州で上市されたことから、欧米では大手製薬会社も参入して遺伝子治療薬の企業レベルでの臨床開発が活発化し、遺伝性難病に対する遺伝子治療薬を中心に、数年以内に実用化が期待される製品が複数開発中である。

一方、日本でもこれまでに40件以上の遺伝子治療臨床試験が実施されている。しかし、承認取得を目的とした企業による治験としての実施はわずかであり、ほとんどが大学等の研究者による臨床研究に留まっている。遺伝子治療薬の実用化には治験の実施が不可欠であるが、日本では欧米と異なり、治験と臨床研究で異なる指針に基づき異なる審査が行われており、臨床研究から治験への移行に際して、臨床研究の成果を直接、承認申請に向けたデータとすることが困難である。また、治験の実施に

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

Eriko Uchida; Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;  
Tel: +81-3-3700-9217; Fax: +81-3-3700-9217;  
E-mail: uchida@nihs.go.jp



際して参照すべき品質・安全性の指針が遺伝子治療の最新技術に対応していないことも、新たなベクターを用いた日本独自の新規遺伝子治療薬の開発や、海外の有望な遺伝子治療薬の導入・国際共同治験の実施を困難にしている一因と考えられる。

遺伝子治療薬の審査体制は、昨年、大きな制度改革があり、治験実施前の確認申請制度が廃止され薬事戦略相談に移行した。また、薬事法の改正により遺伝子治療薬は「再生医療等製品」に分類され、条件・期限付承認制度の創設により早期実用化が可能とされるようになった。しかし、遺伝子治療薬には重篤な副作用が生じた経験もあり、安全性を十分に確保しつつ迅速な実用化を図るには、遺伝子治療薬の有効性・安全性の評価や開発に関するガイドラインの整備等、レギュラトリーサイエンスに基づく研究開発支援が重要である。また、遺伝子治療薬に用いるベクターに特化した技術的要件や考え方を整理することが重要と考えられている。

そこで、これらの問題点を解決し、遺伝子治療薬の開発・実用化を促進することを目的として、「革新的医薬品・医療機器・再生医療等実用化促進事業」において、国立成育医療研究センター（成育）と日本医科大学（日本医大）は国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）と連携して「遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発に向けた安全性、有効性評価の確立・ガイドライン作成・人材交流」を目指した共同研究を実施することとなった。

## 2. 研究目標及び連携体制

本研究事業の概要と連携体制を図1に示した。研究目標としては、遺伝性難病に対する遺伝子治療薬として実用化が期待されている造血幹細胞遺伝子治療のためのレンチウイルスベクターと、酵素補充療法に用いるアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを取り上げ、臨床開発を行うことを目指している。そのうえで、この研究事業の推進において得られた経験を生かして、遺伝子治療薬のガイドラインの整備を行う。現行の遺伝子治療指針の改正に加え、レンチウイルスベクターやAAVベクターの臨床開発に伴う品質・安全性評価法の開発や基盤研究に基づく評価基準の策定、ガイドライン化を目指す。このような方策により、日本での使用実績に乏しいレンチウイルスベクターやAAVベクターを用いた新規遺伝子治療薬の臨床開発を促進する基盤整備を行う。さらに、共同研究機関相互の人材交流や情報交換を行うことにより、遺伝子治療薬の開発や審査のための体制整備や人材の育成に努めることを研究目標としている。

共同研究に参加している各機関の具体的な研究項目と役割分担は以下の通りである（敬称略）。

(1) 国立成育医療研究センター（成育）：小野寺雅史（総括研究代表者）、土田尚、五十嵐友香、山本茉莉、伴野太郎

研究項目：慢性肉芽腫症（CGD）に対するレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療臨床研究の実施、次期の遺伝子治療臨床研究（治験）で使用するレンチウイルスベクターの開発及び治験の準備、染色体組込み型ベクターの品質・安全性評価法の開発、ガイドラインの作成。

(2) 日本医科大学（日本医大）：島田隆（副総括代表者24～25年度）、岡田直巳（副総括代表者26年度～）

研究項目：日本で頻度が高い致死性骨系統疾患である低フォスファターゼ症と、遺伝性神経脱髄疾患である異染性白質ジストロフィーを対象疾患とするAAVベクターの開発及びAAVベクターの安全性と品質評価基準を策定するためのAAVベクターの大量生産・精製法の標準化、ガイドライン作成。

(3) 国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）：内田恵理子、佐藤陽治

研究項目：ガイドラインの作成、ウイルスベクターの品質・安全性評価法の開発。

(4) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）：石塚量見

研究項目：臨床開発に関する助言、ガイドラインの作成。

連携体制・人材交流としては、成育から国立衛研に五十嵐研究員が派遣され、ウイルスベクターの品質・安全性評価法の開発に関する研究を行っている。国立衛研からは内田と佐藤が成育で月1回程度開催される全体会議に出席して共同研究及びガイドライン作成に関する意見交換を行っている。また、成育の判野研究補助員はAAVに関する技術習得のために日本医大に派遣され、AAVベクターの精製法の開発を行っている。一方、成育・日本医大とPMDAとの人材交流としては、PMDAの石塚専門審査官が成育を月に一度訪問し、成育からは土田医師が月に2回程度PMDAに出向き、意見交換を行っている。さらに、成育や日本医大からPMDAに講師を派遣してPMDAの審査官を対象に遺伝子治療に関連するセミナーをこれまでに8回開催しており、これには内田も出席して情報交換を行っている。

## 3. 研究実施状況

公表できる成果として、本共同研究で国立衛研が中心になって進めているガイドライン作成について紹介する。

遺伝子治療薬の臨床開発では、平成7年に通知された「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」が基本指針としてこれまで使用されてきた。本指針は、遺伝子治療薬の治験実施前の確認申請制度の廃止

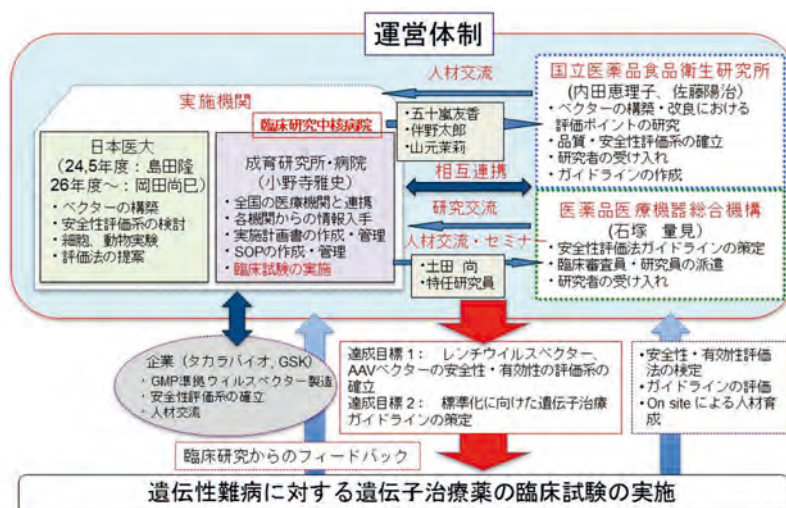


図1 事業の概要と連携体制

を目的として昨年7月に改正されたが、遺伝子治療薬の品質や安全性確保に関する項の記載は策定当時のままである。この間の遺伝子治療技術の進歩や臨床経験、海外の規制動向が反映されていないことや、非臨床試験の具体的な内容に乏しいことなど、指針としては不備があると指摘されている。この間、欧米では、遺伝子治療薬に関連する指針が改定され、また個別のベクターや関連する周辺技術に関するガイダンスが発出されていることも踏まえ、遺伝子治療薬の治験の活発化には指針の早急な整備が必要と考えられた。そこで、本研究事業ではまずこの基本指針の改正案を作成することとした。これまでに、欧米の指針等との比較を基に、従来の指針の問題点・改正ポイントを抽出し、改正指針では遺伝子治療薬の治験を開始するまでに明らかにすべき品質及び非臨床試験項目、特にFirst-in-Humanで求められる品質や安全性データを明確に示すことを目指した。現在、遺伝子治療に関するもう一つの指針である「遺伝子治療臨床に関する指針」についても厚生科学審議会の専門委員会で改正のための作業が行われている。遺伝子治療の定義や品質・安全性の記載内容は、臨床研究指針と整合性を持たせることにより、臨床研究から治験へと切れ目なく開発が進むことが期待される。そこで、臨床研究指針の品質・安全性評価項目に関する検討も同時に行い、両者の整合性を図ることとした。現在までに基本指針別紙の改正二次案を作成し、今後、さらに修正を行い最終的な改正案の今年度中の完成を目指している。

一方、基本指針の改正案には本研究事業で検討している個別のベクターの臨床開発に当たっての考慮事項や、挿入変異によるがん化リスクなどの個別の課題に関するガイダンスすべてを取り込むことは難しい。そこで、「AAVベクターの開発」、「染色体組込型ベクターの挿入

変異の評価基準」、「ウイルスベクターの品質解析と安全性評価」といった課題については、成育や日本医大で現在実施している評価研究の成果や海外の規制の最新動向を取り込み、今後、リフレクションペーパー等を作成していく予定である。

#### 4. おわりに

本事業で作成中の遺伝子治療薬の基本指針の改正案や、今後作成を予定しているリフレクションペーパーは、遺伝性難病の遺伝子治療薬に限らず、広く遺伝子治療薬の臨床開発に役立つことが期待される。このような事業の成果により、日本でも遺伝子治療薬の開発が活発化し、実用化の促進につながることを願っている。

#### 謝辞

本稿で紹介した共同研究は、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」の支援を受け遂行したものであり、ここに感謝申し上げます。

## 核酸医薬品の実用化促進に向けた取り組み

井上貴雄<sup>#</sup>, 吉田徳幸

### Study toward practical use of oligonucleotide therapeutics

Takao Inoue<sup>#</sup>, Tokuyuki Yoshida

Over the past decade, oligonucleotide-based therapeutics such as antisense oligonucleotides and small interfering RNAs (siRNAs) have been developed extensively. For example, mipomersen (Kynamro<sup>TM</sup>; ISIS Pharmaceuticals), which is a second-generation antisense oligonucleotide administered by subcutaneous injection, has recently been approved by the FDA for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. On the other hands, methods for the evaluation of quality, efficacy and safety of oligonucleotide therapeutics have not been fully discussed. Furthermore, the regulatory guidance specific for oligonucleotide therapeutics has not been established yet. Under these circumstances, we started to collaborate with Osaka University and PMDA to discuss regulatory science focused on oligonucleotide therapeutics. Through the collaboration, we would like to propose the possible design of quality evaluation and preclinical safety evaluation of oligonucleotide therapeutics.

Keywords: Oligonucleotide Therapeutics, antisense, regulatory science

#### 1. はじめに

アンチセンス, siRNA, アプタマーに代表される核酸医薬品は, これまで“Undruggable”とされてきた分子を標的にすることが可能であることから, 抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目を集めている. 本邦でも第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)において革新的治療方法の確立を目指した研究開発推進が謳われる中, 核酸医薬品が明記されるなど, その期待は高まっている. また, ごく最近, 厚生労働省から発表された「先駆けパッケージ戦略」においても, 実用化促進すべき革新的医薬品として核酸医薬品が挙げられている. 核酸医薬品は抗体医薬品と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で, 低分子医薬品と同じく化学合成により製造することができる. また, その物質的性質, 機能的性質から, ひとつのプラットフォームが完成すれば短期間のうちに新規の核酸医薬品が誕生すると考えられており, 開発期間の面からも注目される.

核酸医薬に関する最近のトピックスとしては, 2013年に全身投与が可能な核酸医薬品としてKynamro<sup>®</sup>(一般名: Mipomersen)が世界で初めて上市されたことが挙げられる. Kynamro<sup>®</sup>はApoB-100のmRNAをターゲットとする家族性高コレステロール血症治療薬であり, キャリア無しで皮下投与された後, 肝臓で有効性を発揮する. これまで核酸医薬品は体内における易分解性の問題から局所投与しかできなかったが, 修飾核酸技術の進歩等によりこの問題が打破され, 適用範囲が大きく広がっている.

以上のように, 核酸医薬は有効性の観点からは上市可能な状況となっているが, 一方で, 先端医薬品であるが故に品質・安全性の評価手法が確立されていないという問題がある. また, 核酸医薬品に特化したガイダンスも整備されていない. 核酸医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究の推進とガイダンスの策定が喫緊の課題である.

#### 2. 研究目標

日本の核酸化学技術は世界でもトップレベルにあり, 特に大阪大学薬学研究所の小比賀聡教授らが世界に先駆けて開発した「架橋型人工核酸」は核酸医薬の分野において特筆すべき成果である. 小比賀教授のグループでは,

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

Takao Inoue; Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel/Fax: +81-3-3700-9217; E-mail: takao@nihs.go.jp

この架橋型人工核酸を用いたアンチセンス医薬品の開発を精力的に進めており、上述のKynamro®よりも低用量で、かつ有効性が高いアンチセンス候補品の創製に成功している。現在、高コレステロール血症の原因遺伝子の一つであるPCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 等を標的としたアンチセンスについて候補物質を得ており、今後、非臨床安全性試験ならびに臨床開発に進む予定である。以上の背景のもと、大阪大学薬学研究科が「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」に採択され、核酸医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究を推進しているところである。本事業の研究目標は、①高コレステロール血症を標的とした核酸医薬候補品(抗PCSK9アンチセンス)の臨床開発、②核酸医薬品のガイダンスの基盤となるコンセプトペーパーの作成、③核酸医薬品の品質や安全性を適正に予測/評価/判断するためのレギュラトリーサイエンス研究の推進、④核酸医薬品ならびにレギュラトリーサイエンスに精通した優秀な人材の育成、である。

### 3. 連携体制

本事業を推進している研究機関、メンバー、研究内容を以下に記載する(敬称略/順不同)。なお、ガイダンス策定の土台となるコンセプトペーパーの作成については、以下に示す全メンバーが議論に参加しており、大阪大学薬学研究科が中心となり、草案を執筆している。

#### ①大阪大学薬学研究科 (以下、阪大薬)

メンバー：堤康央, 小比賀聡, 小林直之, 橘敬祐, 藤坂朱紀, 辻野博之, 吉田徳幸, 伊藤浩介, 山本剛史, 藤尾慈, 櫻井文教, 吉岡靖雄, 中山博之, 宇野公之, 土井健史 (上記15名のうち5名は、本研究事業を中心的に進め

るメンバーとして本予算枠で事業に参画)

研究内容：研究の統括, 抗PCSK9アンチセンスの開発, コンセプトペーパーの作成, 核酸医薬品の品質確保に関する基盤研究

#### ②国立循環器病研究センター研究所 (以下、国循)

メンバー：斯波真理子, 山本晴子

研究内容：抗PCSK9アンチセンスの安全性と有効性に関する研究

#### ③国立医薬品食品衛生研究所 (以下、NIHS)

メンバー：井上貴雄

研究内容：核酸医薬品の安全性評価に関する調査および基盤研究

#### ④医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA)

メンバー：山田雅信, 笛木修, 高木和則

研究内容：ガイダンス作成に向けた基盤構築に関する調査研究, コンセプトペーパーの内容に関する議論

#### ⑤ジーンデザイン, 塩野義製薬

メンバー：非公開

研究内容：核酸医薬品の原料製造や原薬製造法に関連する情報提供および非臨床安全性評価に関する検討 (ジーンデザインは国内で唯一GMPに準拠した核酸医薬製造施設を持つ企業)

人材交流の体制に関しては概略を図1にまとめた。阪大薬の吉田徳幸特任助教が協力研究員としてNIHSに向向し、核酸医薬品のオフターゲット効果に関する研究を実施している。一方、井上貴雄は阪大薬の招聘准教授(附属創薬センター 創薬臨床研究推進ユニット 核酸医薬評価科学プロジェクト)に着任しており、月1回阪大薬を訪問し、本事業に関する会議および個別研究のディスカッションに参画している。阪大薬とPMDAの人材交流に

### 人材交流の体制



図1 人材交流の体制

関しては、薬事行政に習熟した人材を育成するため、阪大薬の伊藤浩介招聘教員が特任職員としてPMDAに向向している。PMDAでは薬事行政の実務に携わると共に、核酸医薬品の専門家としてPMDA内の核酸医薬品に関する議論に参画している。一方、阪大薬はPMDAの山田雅信審議役、笛木修スペシャリスト、高木和則主任専門員を在籍招聘として招き、本事業で作成している核酸医薬品に関するコンセプトペーパーの内容／方向性について、定期的に意見の交換を行っている。国循からは斯波真理子特任部長と山本晴子部長を阪大薬の招聘教授に迎え、核酸医薬品の塩基配列の最適化、薬効評価、毒性評価を実施している。

阪大薬の人材交流に関連する取り組みとして特筆すべきは、阪大薬がNIHS およびPMDAと大学院の連携協定を結んでいる点であり、それぞれ「レギュラトリーサイエンス講座」および「薬事戦略講座」が組織化されている。レギュラトリーサイエンス講座には、医薬品（機能性製剤学分野、バイオ医薬学分野、核酸医薬学分野、薬食衛生微生物学分野、医薬等安全性学分野）のみならず、再生医療等製品（遺伝子細胞医薬学分野）、食品（食品安全学分野）、医療機器（医療機器安全学分野）の各分野が設置されており、阪大薬がNIHSとの人材交流を通じ、幅広い分野でレギュラトリーサイエンスを強化する姿勢が伺える。

## 研究内容

公開可能な研究内容として、平成25年度報告書に記載した研究成果を一部改訂して記載する。

### ①抗PCSK9アンチセンスの評価に関する試験研究の成果

本研究事業で開発を行う抗PCSK9アンチセンスでは、小比賀教授が独自に創製した修飾型核酸「AmNA」が用いられる。AmNAの効率的な合成経路を確立するため、有機合成に関する種々の検討を行い、出発物質から12段階でAmNAを合成する技術開発に成功している。

アンチセンス医薬品は、ヒトのmRNAと相補的に結合するようにデザインされるため、mRNA配列の異なる実験動物では有効性や安全性の評価ができない。従って、個体においてアンチセンスの有効性を確認するためには、ヒト遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成する必要がある。本事業では、ヒトPCSK9を発現するトランスジェニックマウスの作成を進めており、現在、F0ヘテロマウスを樹立している。

核酸医薬品を構成するオリゴ核酸は核酸同士がリン酸ジエステルで結合しているが、ヌクレアーゼ耐性等を付与するためにリン酸部の酸素原子が硫黄原子に置換されている（S化）。これにより、リン原子に不斉点が発生す

るため、オリゴ核酸は立体異性体が混合したラセミ体となる。核酸医薬品の品質管理に関する研究として、立体異性体の生成比を変動させる要因を探索している。

### ②ガイドンス策定の基盤となるコンセプトペーパーの作成

ガイドンス策定の基盤となるコンセプトペーパーとして、「核酸医薬品の品質管理に関するコンセプト」と「核酸医薬品の非臨床安全性試験に関するコンセプト」を作成した。今後、PMDA、NIHS、製薬企業、製造企業等に意見聴取した上で、改訂を行う。非臨床安全性評価に関しては、抗PCSK9アンチセンスをモデルに試験の実施方針を立案した。今年度より、非臨床安全性試験を開始する。

## 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) 及び東京大学大学院工学系研究科との連携による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業

新見伸吾<sup>#a</sup>, 梅津光生<sup>\*1a</sup>, 伊関洋<sup>\*1</sup>, 岩崎清隆<sup>\*1</sup>, 笠貫宏<sup>\*1</sup>,  
原田昇<sup>\*2a</sup>, 光石衛<sup>\*2</sup>, 北森武彦<sup>\*2</sup>, 鄭雄一<sup>\*2</sup>,  
中岡竜介, 薮島由二

### Projects to accelerate the practical use of innovative medical devices to collaborate with TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University and School of Engineering, The University of Tokyo

Shingo Niimi<sup>#a</sup>, Mitsuo Umezu<sup>\*1a</sup>, Hiroshi Iseki<sup>\*1</sup>, Kiyotaka Iwasaki<sup>\*1</sup>, Hiroshi Kasanuki<sup>\*1</sup>,  
Noboru Harada<sup>\*2a</sup>, Mamoru Mitsuishi<sup>\*2</sup>, Takehiko Kitamori<sup>\*2</sup>, Yuichi Tei<sup>\*2</sup>,  
Ryusuke Nakaoka, Yuji Haishima

Division of Medical Devices has been conducting the projects to accelerate the practical use of innovative medical devices to collaborate with TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University and School of Engineering, The University of Tokyo. The TWIns has been studying to aim at establishment of preclinical evaluation methods by "Engineering Based Medicine", and established Regulatory Science Institute for Medical Devices. School of Engineering, The University of Tokyo has been studying to aim at establishment of assessment methodology for innovative minimally invasive therapeutic devices, materials, and nanobio diagnostic devices. This report reviews the exchanges of personnel, the implement systems and the research progress of these projects.

Keywords: Practical use of innovative medical devices, Establishment of preclinical evaluation methods, Establishment of assessment methodology

#### 1. 研究目標

本事業は、革新的な技術に基づく医療機器について、当該技術に係る有効性及び安全性の評価方法を確立するために必要な試験・研究を実施し、国が作成する審査ガイドラインの発信に繋げることを主な目的としている。大学が所有する最先端の技術や知見等を適切な形としてガイドライン化するためには、産官学から成る綿密な連

携体制を構築する必要がある、本事業の実施形態において大学と国立衛研は不可分の関係にある。

#### (1) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns)

革新的医療機器を開発実用化していくためには、既存評価法では安全性と有効性の評価が不十分なことが多く、実臨床を想定した医工学に基づく性能評価法のイノベーションが必要となる。図1に早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) との連携事業内容を示す。本研究事業では、生体のモデリング・シミュレーション技術を発展させ、特に動物及びヒトによる評価が困難であり、新たな安全性・有効性評価手法の開発が期待されている。①耐久性試験、②血液適合性試験、③ナビゲーション・ロボットに関するガイドラインを作成するための基盤となる定量的評価法を確立する。また、世界初の臨床治療が始まった自己心膜を利用した、④ステントレス僧帽弁 (国産人工弁へと発展) の安全な普及のための手術

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Shingo Niimi; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9268; Fax: +81-3-3700-9268; E-mail: niimi@nihs.go.jp

<sup>a</sup> These three authors contributed equally to this work.

<sup>\*1</sup> TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University

<sup>\*2</sup> School of Engineering, The University of Tokyo



図1 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) との連携事業内容

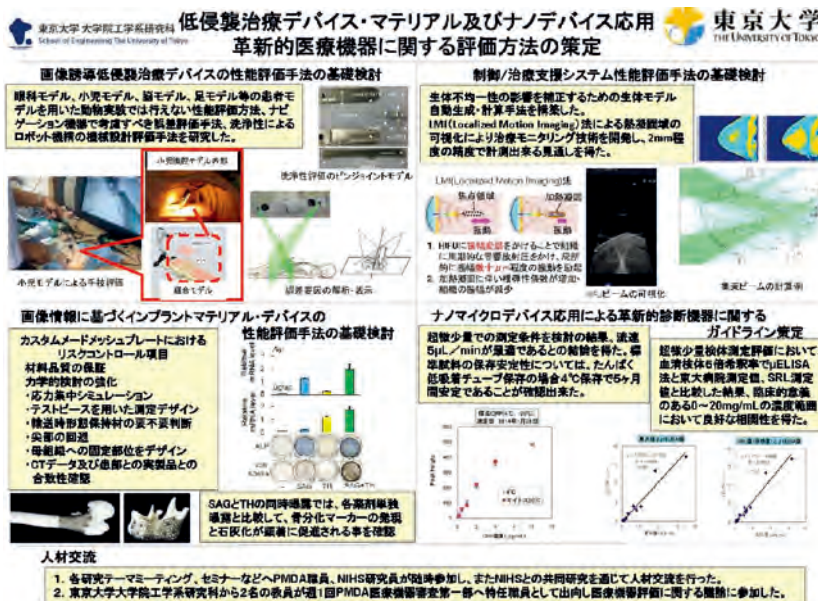


図2 東京大学大学院工学系研究科との連携事業内容

支援医療機器及びトレーニングシステムの開発を目指す。

(2) 東京大学大学院工学系研究科

図2に東京大学大学院工学系研究科との連携事業内容を示す。低侵襲治療デバイス・マテリアル及びナノマテリアルデバイス応用革新的診断機器に関するガイドラインの作成を目指して、①テーラーメイドインプラントデバイス、②集束超音波治療器、③手術支援ロボット・画像誘導システム、④ナノマイクロ検査システム等の革新的な開発シーズに関する研究開発を通じて、その安全性・有効性の評価指標を工学、医学の両面から、多角的

及び総合的に検討する。

2. 連携体制

(1) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns)

国立衛研医療機器部の新見、靛島、宮島、迫田、植松と早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) の秋山が事務局となり、研究成果の標準化へ向けた産官学から成る検討組織を構築し、厚生労働省及びPMDAにおいて有効活用できる試験規格の作成に係る検討を綿密に推進している。本検討会にはPMDAからも多くの方が参加している。新見、靛島、宮島、迫田、植松が早稲田大学の

招聘研究員、早稲田大学の岩崎教授、秋山研究助手が国立衛研の客員研究員及び協力研究員となり人材交流を推進している。

## (2) 東京大学大学院工学系研究科

新見、中岡、薮島、植松が本事業のミーティングに参加している。中岡、植松が東京大学客員研究員、東京大学工学系研究科藤澤特任研究員が国立衛研の研究生として共同研究を行うことで、人材交流を促進している。

## 3. 研究内容

### (1) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns)

①血管ステント耐久性試験法 冠動脈ステントの耐久性を評価するため屈曲負荷型加速耐久装置を開発し、ステント破断に至るまでの破断サイクル数の関係について検討した結果、血管モデルの屈曲角度の角度振幅の大きさが破断耐久性に顕著な影響を及ぼすことを明らかにした。大腿膝窩動脈ステントに関しては、同様にデザインの異なるNi-Ti合金製の5種類のステントについてねじれと伸縮の複合負荷、曲げ負荷に対する破断耐久性を検討した結果、製品毎に破断の発生の有無及び発生部が異なることを明らかにした。以上の結果をもとに冠動脈ステントの耐久性試験法ガイドラインを産官学連携のもとに取りまとめ、JIS化を進めることが決定され、厚生省医療機器審査管理課室長通知等として発布する検討をしている。なお、大腿膝窩動脈ステント耐久性試験法ガイドラインもまとまりつつあり、次年度中にJIS化作業を開始する予定である。

②血液適合性評価試験法 左心補助人工心臓用脱血管の*in vitro*血栓性試験法を構築し、補助人工心臓EVAHEARTの市販後データで明らかになった課題である左心室脱血管周囲での血栓形成とその飛散リスクを評価した結果、EVAHEARTの改良型チタンメッシュ脱血管は、平滑表面を有する従来の脱血管と比較して急性期の血栓飛散リスクを低減できることを明らかにした。本成果は、厚生労働省及びPMDAによる一部変更申請の承認の際の参考データとして活用された。本試験法では、生体を模した体外循環回路を利用して当該機器の植え込みに伴って生じる血栓性及び形成された血栓の飛散量を測定する。飛散血栓の有無は動物試験における腎臓の病理所見から判定することができるが、その他の臓器・組織を含め、全身へ飛散した血栓量を病理組織学的解析により数値化することは不可能である。この点において、本試験法は新たな血栓性試験法として非常に有益である。本試験法のガイドラインが産官学連携のもとまとまりつつあり、次年度中にJIS化作業を開始する予定である。

③ナビゲーション・ロボット評価試験法  $\gamma$ -ナイフについてFlat Panel Detector とデータ処理ソフトウェアから構成されるソフトウェアシステムを試作し、照射部位の3次元的な線量分布を直接的に把握する方法として「Polymer Gel Phantom」という独自コンセプトの検証実験を実施した結果、 $\gamma$ 線照射領域をさらに簡便に3次元的に捉える機能が確認された。

④ステントレス僧帽弁開発 ステントレス僧帽弁(NORMO弁)の特許が米国で成立した。また、自己心膜を手術場でステントレス僧帽弁(NORMO弁)の前尖と後尖の形状に切る打ち抜き器のプロトタイプを作成した(特許出願準備中)。さらに、心膜を利用したステントレス僧帽弁の構造を解析した。

### (2) 東京大学大学院工学系研究科

①テラーメイドインプラントデバイス 画像情報に基づきテラーメイドを行うインプラントデバイスについて性能評価手法の基礎的検討を行い、リン酸カルシウム製及びチタン製のインプラントデバイスについて、リスク分析の結果や承認時の指摘事項から、リスクコントロールすべき事柄の抽出、画像情報を基にしたデザイン・製造のポイントの明確化を行い、それぞれ検討を行った。また、低分子生理活性物質をしかるべき手法で人工骨に搭載したインプラントデバイスを考案し、生理活性物質単独、および複合デバイス全体としての有効性を*in vivo*および*in vitro*において明らかにした。

②集束超音波治療器 制御/治療支援システム性能評価手法について基礎的検討を行い、生体不均一性の影響を補正するための生体自動生成・計算手法を構築した。なお、集束超音波治療器による非侵襲治療については、今年度から東北大学と共同で検討会を立ち上げ、基盤技術と非臨床系に関するガイドラインの作成を開始した。

③手術支援ロボット・画像誘導システム 性能評価手法について基礎的検討を行い、小児外科医による手技評価では小児胸腔モデルは成人モデルに比べて熟練者と非熟練者の差が大きくでることが判明し、評価系としての妥当性が示された。

④ナノマイクロ検査システム 標準試料の安定性及び測定条件の最適化について基礎的検討を行い、最適な流速及び保存安定条件を明らかにした。さらに、本システムを用いて測定したCRP値は東大病院測定値、SRL社測定値と臨床的に意義のある濃度範囲において良好な相関性が得られることを明らかにした。



## バイオマーカーに関する大学とのレギュラトリーサイエンス連携事業

齋藤嘉朗<sup>#</sup>, 中村亮介, 前川京子

### Collaborative projects with academia for regulatory science studies on biomarkers

Yoshiro Saito<sup>#</sup>, Ryosuke Nakamura, Keiko Maekawa

Biomarkers are useful tools to be utilized as indicators/predictors of disease severity and drug responsiveness/safety, and thus are expected to promote efficient drug development and to accelerate proper use of approved drugs. Many academic achievements have been reported, but only a small number of biomarkers are used in clinical trials and drug treatments. Regulatory sciences on biomarkers for their secure development and proper qualification are necessary to facilitate their practical application. We started to collaborate with Tohoku University and Nagoya City University for sample quality, biomarker identification, evaluation of their usage, and making guidances. In this short review, scheme and progress of these projects are introduced.

Keywords: biomarker, regulatory science, guidance

#### 1. はじめに

医薬品の開発効率の低下が指摘されている。実際、米国の統計では、単位研究開発費あたりの承認医薬品数は、1960年代頃から低下の一途をたどり、2010年では50年前に比して約1/20に落ち込んだとの報告がある<sup>1)</sup>。臨床開発中止原因の約56%は有効性欠如、約28%は安全性懸念とされており<sup>2)</sup>、これらを非臨床または臨床試験初期の段階で捕捉可能となれば、より効率的な医薬品開発が可能となる。また、医薬品の臨床試験段階では、投与される患者数が限定されているため、発生率が低い副作用は検出されない場合が多く、市販後に明らかになるケースは多い。日本では2004年において、入院患者3,459人のうち、272人(7.9%)に重篤な副作用が発現し、46人が命の危険にさらされ、14人が死亡したとの報告がある<sup>3)</sup>。

近年、医薬品開発の効率化及び医薬品の適正使用に、「バイオマーカー」が有用であるとして注目されている。バイオマーカーは、米国の定義ワーキンググループにより、「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、または治療的処置に対する薬理学的反応の指標」と定義されている<sup>4)</sup>。ゲノム及びタンパク質を中心に、アカデミアより多くのバイオマーカー候補が報告されているが、実用化に至ったものは少ない。この理由として、バイオマーカーの探索・検証や適格性評価の方法及び基準を示すガイダンスが存在しないことが挙げられる。このような状況を打破するため、革新的医薬品等及びその実用化に結びつく技術の開発・実用化促進のための評価ガイダンス作成及び当該分野における国とアカデミアとの人事交流を促進するため、「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が平成24年度より開始された。

#### 2. 研究目標・連携体制

筆者らは、バイオマーカーに関する、1) 東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)、2) 名古屋市立大学大学院薬学研究科(がん、個別化医療)の2つの課題に参画している。

2-1) 東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)との連携事業(図1)

東北大学大学院医学系研究科で開発中のplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 阻害剤TM-5509の非臨床及び臨床試験におけるゲノム薬理学の活用、関連する先端技術評価研究、及びこれらの知見を利用したガイダンス作成を目標に、医薬品医療機器総合機構を含めた3者で

<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

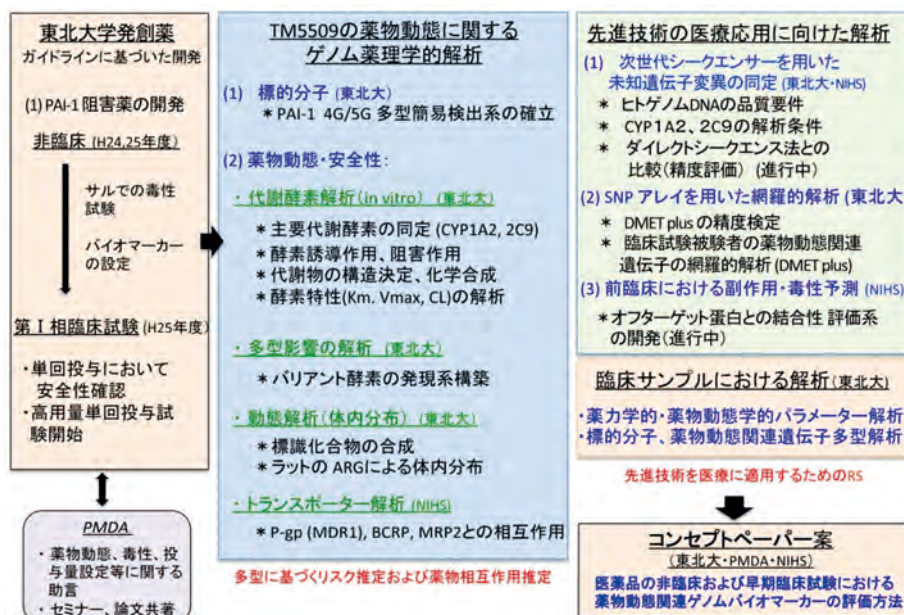


図1 東北大学との連携事業の概要

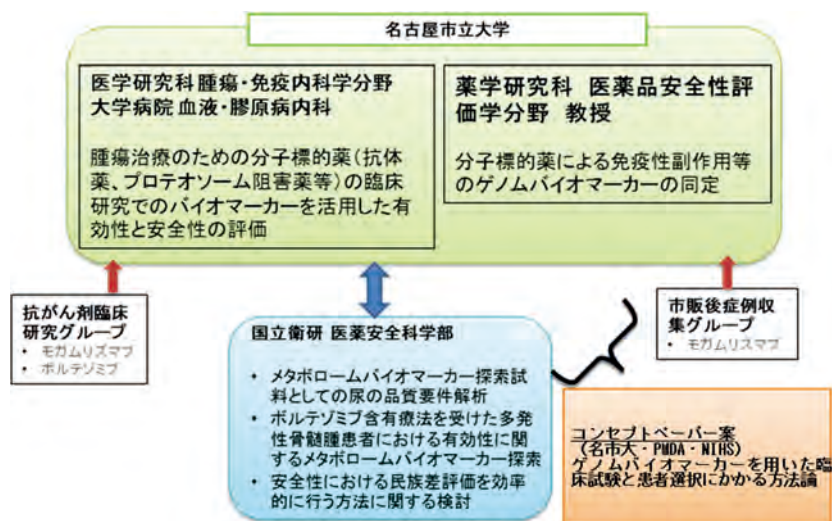


図2 名古屋市立大学との連携事業の概要

共同研究を行っている。国立衛研では、分担研究として、TM-5509の体内分布に関与する薬物トランスポーターの同定、ゲノムDNAの品質要件の検討、並びにオフターゲット効果評価法の確立を行っている。これまでにTM-5509と相互作用する複数のトランスポーター分子種を同定すると共に、ゲノムの品質要件に関し、増幅やシーケンス反応における配列の正確性に関する検討を行った。人事交流としては、東北大学より児玉進特任助教を国立衛研に迎えると共に、連携大学院協定を結び、斎藤と中村がそれぞれ医薬品評価学連携講座の客員教授及び客員准教授となり、講義等を行っている。特に、平成25年度には、ゲノム薬理学に関する日米欧のガイダンスの現状や未作成の項目に関して検討し、斎藤が「ファーマコゲノミクスに関する日米欧のガイダンスについて」と

題するセミナーを行った。本検討及びその後の議論の結果、本プロジェクトでは、「医薬品の非臨床及び第I相臨床試験におけるゲノムバイオマーカーの評価方法」のリフレクションペーパーを作成することを目標に、まずはコンセプトペーパーの検討を開始した。

2-2) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 (がん、個別化医療) との連携事業 (図2)

名古屋市立大学医学部を中心に開発されたヒト抗CCR4抗体モガムリズマブ及びプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ等の分子標的薬を対象に、その有効性と安全性の予測バイオマーカーの探索・検証、関連する先端技術評価研究、及びガイダンスの作成を目標に、医薬品医療機器総合機構を含めた3者 (この他、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科及び京都大学大学院医学系研究科

が参加)で共同研究を行っている。国立衛研では、分担研究として、多発性骨髄腫治療に用いられるボルテゾミブを含む複数の療法に関して、投与前の血液を対象にメタボロミクス解析を行い、有効性・安全性の予測バイオマーカーを探索し、複数のバイオマーカー候補を見いだしている。また、尿中代謝物測定における採取試料の品質要件に関する確立研究を行った。人事交流としては、名古屋市立大学より田島陽子特任助教(平成26年8月より、桶本和男特任教授)を国立衛研に迎えると共に、前川と斎藤がそれぞれ客員准教授及び研究員となっている。またガイダンスとしては、「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論」のリフレクションペーパーを作成することを目標に、まずはコンセプトペーパーの検討を開始した。

### 3. おわりに

プロジェクトもあと3年を切り、成果をまとめて論文化する時期となった。またガイダンスも案を取りまとめていくことが求められている。今後も各大学や医薬品医療機器総合機構と密に連携を取り、本レギュラトリーサイエンス研究を加速化していく予定である。

### 謝辞

本稿で記した内容は、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」の支援を受け遂行したものであり、ここに感謝申し上げます。

### 引用文献

- 1) Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B: *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11:191-200.
- 2) Arrowsmith J, Miller P: *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013;12:569.
- 3) Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW: *J. Gen. Intern. Med.* 2010;26:148-53.
- 4) Biomarkers Definitions Working Group: *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69:89-95.

## PIC/S加盟と医薬品品質システム

香取典子

### Accession to the PIC/S and pharmaceutical quality system in Japan

Noriko Katori

In March, 2012, Japan made the application for membership of the Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PIC/S) which is an international body of a GMP inspection. The globalization of pharmaceutical manufacturing and sales has been a driving force behind the decision to become a PIC/S member. For the application for membership, Japan's GMP inspectorate needs to fulfill PIC/S requirements, for example, the inspection organization has to have a quality system as a global standard. One of the other requirements is that the GMP inspectorate can access Official Medicines Control Laboratories (OMCL) having high analytical skills and also have a quality system based on ISO 17025. I would like to describe the process to make up a quality system in the National Institute of Health Sciences and also the circumstances around the PIC/S application in Japan.

Keywords: PIC/S (Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme), OMCL (Official Medicines Control Laboratories), International Harmonization of GMP

#### 1. はじめに

医薬品申請、製造、流通をめぐるグローバル化はすでに7、8年まえから顕著な流れとなっており、我が国においても国際的なスタンダードの受入は避けて通れない状況である。医薬品申請においては1990年代から続く日米欧三極の調和の場であるICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)において次第に参加する国、地域が増えており、オブザーバー、関連団体を含めて20以上の国、団体が、アジア、アフリカ地域を含め参加している。特に医薬品に係わる製造所はアジア地域で増大しており、ヘパリンなどへの不正混入物やニセ薬の存在が医薬品の品質に影響を与える事例が後を絶たず、3極以外の地域での品質保証に対する取り組みが急務となっており、グローバルな展開に対応したGMP (Good Manufacturing Practice) の重要性が

増している。

これらの情勢を考慮し、日本は2012年3月にGMP査察の国際協調の枠組みである医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (PIC/S, Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme) に加盟申請を行った。今年2014年7月から日本がPIC/Sメンバーとして活動することになったが、国立医薬品食品衛生研究所においてもGMP査察の一翼を担う公的試験検査機関 (OMCL, Official Medicines Control Laboratories) として否応なしにグローバルスタンダードを受入ることとなった。このようなグローバルスタンダードの根幹を成すのが品質システムであり、GMPのみならず医薬品品質を保証するためのあらゆる局面で重要な役割を担っている。

ここでは、PIC/Sの役割および重要性について紹介を行うと共に、国立医薬品食品衛生研究所のOMCLとしての役割、認証に至る経緯などについて述べたい。また、同時に医薬品品質システムの概要と日本における品質システムの受入について考察したい。

To whom correspondence should be addressed:

Noriko Katori; Division of Drug, National Institute of Health Sciences, 1-18-1Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-8694; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: katori@nihs.go.jp

## 2. PIC/Sについて

### 2.1 PIC/Sの歴史

PIC/Sは1995年に欧州を中心とした18カ国により結成されたが、その前身は1970年にEFTA（欧州自由貿易連合）の10カ国で結成されたPIC（Pharmaceutical Inspection Convention）である。PIC時代はEUの枠組みの中での組織であったため、欧州以外の国が正式参加出来なかったが、現在のPIC/SはGMP調査当局による法的効力を持たない非公式な協力組織であり、欧州以外の国の参加が可能となった。当初はEUを中心としたメンバー構成であったが、その後、北米やアジアなどからの参加機関が増え、2011年には米国FDAも加盟し、さらに2014年7月に日本と韓国が加盟して総計43カ国、46当局（表1）となった。さらにブラジル、香港、イラン、フィリピン、トルコなどが加盟申請中であり、アルメニア、ベラルーシ、チリ、カザフスタン、及びメキシコがプレアクセッションの申請中である。ウガンダがプレアクセッションでの審査を終了し、指摘事項への対応が終了したら加盟申請となる予定である。

### 2.2 PICの目的と活動

PIC/Sの主な目的は表2に示したようにGMP査察における情報共有と査察技術の向上、それにガイドラインなどのハーモナイゼーションである。特に表2のdが示すのは、PIC/Sの目的がGMP査察の調和みならず、関連する試験機関の技能やシステムの調和も視野に入っているということである。この目的に添ったPIC/Sの主な活動<sup>1)</sup>は、相互トレーニングのための共同査察プログラム、エキスパートサークル会議、教育セミナーなどであり、同時にGMPガイドラインの作成が進められている。また、加盟申請の評価、メンバー機関の定期的再評価も行われる。日本では、2014年12月に品質リスクマネジメント（Quality Risk Management, QRM）に関するトレーニングを主催する予定になっている。

### 2.3 PIC/Sガイドライン

PIC/S加盟の最大の要件はPIC/Sガイドライン或いはそれと同等のものを査察で適用することである。そのため、日本では加盟申請を前に2012年2月1日付けで「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」とQ&A<sup>2,3)</sup>が事務連絡で出された。表3には、この時発出されたガイドラインの項目と、2014年3月にPIC/Sより出された改訂版の項目名を比較している。PIC/Sでは現在においてもガイドラインの改定作業が引き続き行われており、2013年から導入が検討されていたGDP（Good Distribution Practice）ガイドは2014年6月に発出された。PIC/Sガイドラインは第一部と第二部に

分かれているが、2012年に事務連絡で出されたガイドラインは第一部に対応する。第二部は原薬GMPのためのパートで、ICH Q7、「原薬GMPのガイドライン」とほぼ等しい内容となっている。日本も加盟後はガイドライン作成に関与していくことが期待される。

## 3. 日本におけるPIC/S加盟申請に対する対応

### 3.1 PIC/S加盟の必要性

日本がなぜPIC/Sに加盟する必要があるかについては以下の様な理由が挙げられる。

- ①使用者の保護（国民の安心・安全確保）
- ②リソースの有効活用
- ③日本の製薬業界の地位確保・サポート

①は世界標準のGMPをクリアした医薬品を日本国内に流通させる必要があると言うことで、国内のGMPに対応した製品が同時に世界標準のGMPに合っていないければ、患者の安全を十分胸を張って保証できなくなる恐れがあるためである。

②は薬事法改正やグローバル化で海外製品が増加している現在、世界各国でのGMP査察において、他国の査察結果の情報入手や相互承認の仕組みの下、適切で効率のよいGMP調査を実施する必要がある、また企業側にとってのGMP査察にかかる人的、財政的リソースも考慮する必要があるということである。この点、PIC/Sに加盟した場合は、当局間で査察結果の情報交換が可能になり、それを考慮して多くの国からの実地調査を受けている製造所の負担を軽減することが可能になる。

③は日本の製薬企業が海外への輸出を行う場合、「PIC/S GMP準拠」が流通要件となるケースが見受けられ、輸出先国でこれを求めている場合があるということである。日本がGMPのグローバル規格に準拠しないままでは、世界から見た日本の製薬業界は地位が下がる可能性もあり、さらにそのグローバル規格の根幹を成すPIC/Sガイドラインの作成に関与できないままでは、日本の不利な条件を解消できない可能性もあるため、早急な加盟に向けての対応が求められた。

### 3.2 ギャップ分析

日本のGMP査察の国際統合化へ向けての課題を明らかにするため、H21年度から厚労科学研究班が「GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究」のテーマで立ち上げられ<sup>4)</sup>（図1）、またH22年度からは医薬食品局長主催の調査当局の幹部から構成されるGMP調査体制強化検討会が作られ、同時にPIC/Sガイドライン比較分析ワーキンググループが日本製薬団体連合会（日薬連）の協力の下に立ち上げられた。この他にも図1に示されるような複数の研究班、ワーキンググループ等が立ち上げ

表1 2014年7月現在のPIC/S加盟国および当局

## ヨーロッパ

No.	国名	当局
1	オーストリア	Austrian Medicines and Medical Devices Agency
2	ベルギー	Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products (AFMPS)
3	キプロス	Cypriot Pharmaceutical Services (CyPHS)
4	チェコ共和国	Czech State Institute for Drug Control (SÚKL)
5		Czech Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicines (ISCVBM)
6	デンマーク	Danish Health and Medicines Authority (DHMA)
7	エストニア	Estonian State Agency of Medicines (SAM)
8	フィンランド	Finnish Medicines Agency (FIMEA)
9	フランス	French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM)
10		French Agency for Food, Environmental & Occupational Health Safety (ANSES)
11	ドイツ	German Federal Ministry of Health*/ Central Authority of the Länder for Health Protection regarding Medicinal Products and Medical Devices (ZLG) *
12	ギリシャ	Greek National Organisation for Medicines (EOF)
13	ハンガリー	Hungarian National Institute for Quality- and Organizational Development in Healthcare and Medicines (NIP - GYEMSZI)
14	アイスランド	Icelandic Medicines Agency (IMA)
15	アイルランド	Irish Medicines Board (IMB)
16	イタリア	Italian Medicines Agency (AIFA)
17	ラトビア	Latvian State Agency of Medicine (ZVA)
18	リヒテンシュタイン	Liechtenstein's Office of Healthcare
19	リトアニア	Lithuanian State Medicines Control Agency (SMCA)
20	マルタ	Maltese Medicines Authority (MAM)
21	オランダ	Dutch Health Care Inspectorate (IGZ)
22	ノルウェー	Norwegian Medicines Agency (NOMA)
23	ポーランド	Polish Main Pharmaceutical Inspectorate (MPI)
24	ポルトガル	Portuguese National Authority of Medicines and Health Products, IP (INFARMED IP)
25	ルーマニア	Romanian National Agency for Medicines and Medical Devices
26	スロバキア共和国	Slovak State Institute for Drug Control (SIDC)

No.	国名	当局
27	スロベニア	Slovenian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (JAZMP)
28	スペイン	Spanish Agency of Drugs and Health Products (AEMPS)
29	スウェーデン	Swedish Medical Products Agency (MPA)
30	スイス	Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic)
31	ウクライナ	Ukrainian State Administration on Medicinal Products (SAUMP)
32	イギリス	United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
33		United Kingdom's Veterinary Medicine Directorate (VMD)

## 北米・南米

No.	国名	当局
34	カナダ	Health Canada
35	米国	U.S. Food and Drug Administration (US FDA)
36	アルゼンチン	Argentinian National Institute of Drugs

## アジア・太平洋

No.	国名	当局
37	オーストラリア	Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)
38	台湾	Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)
39	インドネシア	Indonesian National Agency for Drug and Food Control (NADFC)
40	マレーシア	Malaysian National Pharmaceutical Control Bureau (NPCB)
41	ニュージーランド	New Zealand's Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe)
42	シンガポール	Singapore's Health Sciences Authority (HSA)
43	日本	Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) */ Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) *
44	韓国	Korea (Republic of) Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)

## アフリカ・アラブ

No.	国名	当局
45	イスラエル	Israeli Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals (ISCP)
46	南アフリカ	South African Medicines Control Council (MCC)

\* 複数の機関をひとつの当局と見なす

表2 PIC/Sの目的

公衆衛生の実現の為、以下の事項を実現すること。

- GMP査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進強化する。
- 情報や経験を共有する枠組みを提供する(Voluntary basis)。
- 査察官や関連の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する。
- 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図る為、共同の取り組みを継続する。
- GMP基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する。
- グローバルハーモナイゼーションを実現する為に、共通の基準と手順を採用する為の国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する。

(PIC/S 1/95 3.より)

られ、この課題に取り組んだ<sup>5)</sup>。検討の結果、PIC/S加盟に向けて以下の課題が抽出された。

- GMP調査当局の品質システムの整備、連携
- 個々のGMP調査員の質の確保
- 国内GMP関連規制とPIC/S GMPガイドの同等性確保

①は、日本においては品目によってGMP調査を行うのはPMDAか地方庁かの区別があるが(図2)、PIC/Sに一つの当局として加盟するためには、これらの国内調査権者(PMDAと都道府県)が同一の品質システムで動いていることを示す必要があるということである。

②はGMP調査を行う査察官の査察のパフォーマンスが国際レベルである必要があるということである。実際にはPMDAと地方庁では査察対象が異なるため査察官のレベルは同一ではなく、また、地方においても製造所の数によって経験値が異なるため、レベルも当然都道府県間で異なってくる。さらに地方公務員の場合約3年に一度人事異動があり、経験を長年にわたって積むことが困難な事情があり、これらを克服して査察レベルが維持できるシステム/制度を作る必要がある。

③はPIC/S GMPでは医療用ガス及び生薬の刻み工程がGMP適用となっているが、日本では適用外である点が異なっていたため、この部分を補うため事務連絡<sup>6,7)</sup>が2012年2月に出された。また、全般的にはGMPの基本的な考え方にはギャップはないが、各論的(特定の設備に対する要件等)な部分で、国内のGMP関連の通知等では、具体的な記載がない部分があるケース、また、事務連絡、自主基準等、その位置付けが曖昧なものに要件が記載されているなど(図3)、どこに何が書いてあるか把握しにくく、規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭なことから、調査に多大な労力が必要であった。これらを整理し、将来的には図4のような体系を目指すことが望ましいと考えられる。

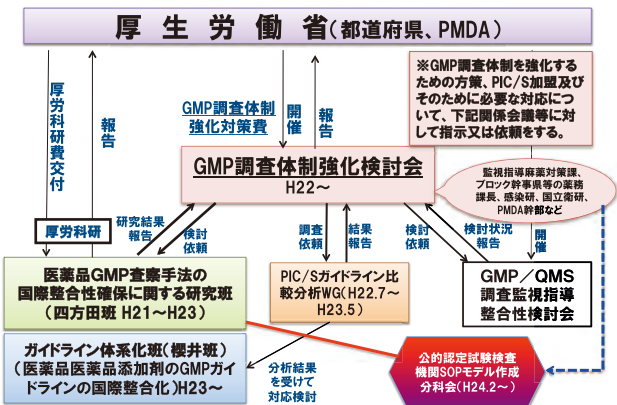


図1 GMP調査体制に関する検討体制

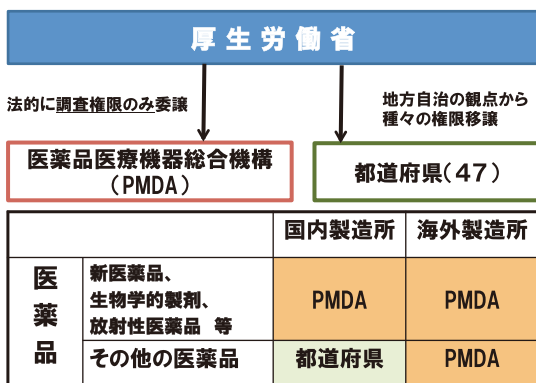


図2 日本のGMP調査体制

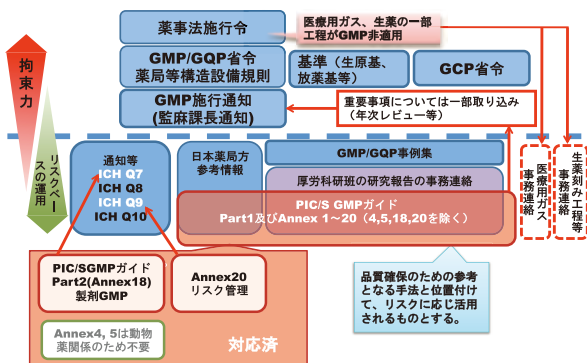


図3 現在のGMP法体系

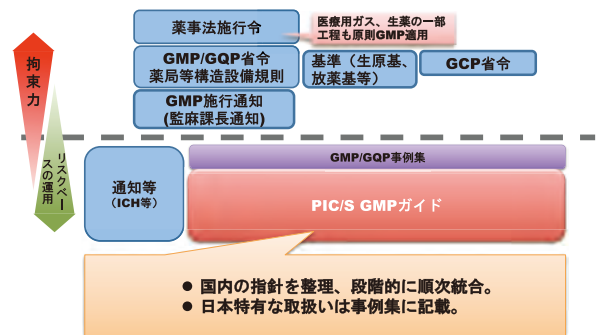


図4 GMP法体系の将来的目標

表3 PIC/Sガイドライン項目名の比較

日本語 (2012.2.1 事務連絡)	英語 (2014.3.1 発出)*	日本語 (2012.2.1 事務連絡)	英語 (2014.3.1 発出)*
第1章 品質マネジメント 品質保証 医薬品 GMP 品質管理 製品品質の照査 品質リスクマネジメント	CHAPTER1 – QUALITY MANAGEMENT ➤ Principle ➤ Quality Assurance ➤ Good Manufacturing Practice for Medicinal products (GMP) ➤ Quality Control ➤ Product Quality Review ➤ Quality Risk Management	第6章 品質管理 原則 全般事項 文書化 サンプリング 試験 安定性監視プログラム	CHAPTER6 – QUALITY CONTROL ➤ Principle ➤ General ➤ Good Quality Control Laboratory Practice ➤ Documentation ➤ Sampling ➤ Testing ➤ On-going Stability Programme
第2章 人員 原則 全般事項 主要責任者 訓練 人員の衛生管理	CHAPTER2 - PERSONNEL ➤ Principle ➤ General ➤ Key Personnel ➤ Training ➤ Personal Hygiene	第7章 委託製造及び分析 原則 全般事項 契約委託者 契約受託者 契約書	CHAPTER7 – CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS ➤ Principle ➤ General ➤ The Contract Giver ➤ The Contract Acceptor ➤ The Contract
第3章 建物及び設備 原則 建物 全般事項 製造区域 保管区域 品質管理区域 付随区域 設備	CHAPTER3 – PREMISES AND EQUIPMENT ➤ Principle ➤ Premises • General • Production Area • Storage Areas • Quality Control Areas • Ancillary Areas • Equipment	第8章 苦情及び製品回収 苦情 原則 回収	CHAPTER8 – COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL ➤ Principle ➤ Complaints ➤ Recalls
第4章 文書化 原則 全般事項 必要文書 規格書 製造処方及び工程指図書 包装指図書 バッチ工程処理記録 バッチ包装記録 手順書及び記録	CHAPTER4 - DOCUMENTATION ➤ Principle ➤ Required GMP Documentation (by type) ➤ Generation and Control of Documentation ➤ Good Documentation Practices ➤ Retention of Documents ➤ Specifications ➤ Manufacturing Formula and Processing Instructions ➤ Procedures and Records	第9章 自己点検 原則	CHAPTER9 - SELFINSPECTION ➤ Principle
第5章 製造 原則 全般事項 製造における交叉汚染の防止 バリデーション 出発原料 工程作業: 中間製品及びバルク製品 包材 包装作業 最終製品 不合格、回収及び返品された原料	CHAPTER5 - PRODUCTION ➤ Principle ➤ General ➤ Prevention of cross-contamination in production ➤ Validation ➤ Starting materials ➤ Processing operations - Intermediate and bulk products ➤ Packaging materials ➤ Packaging operations ➤ Finished products ➤ Rejected, recovered and returned materials		

\* 日本語の事務連絡とはバージョンが異なっている。



### 3.3 ガイドライン等の整合化

まず、PIC/Sガイドラインを国内ガイドラインの1つとして取り込むことが決められ、前述の通り通知<sup>2)</sup>として発出され、さらに、法的により強制力の強いGMP施行通知と事例集の改訂が必要とされた。これらの改訂によりPIC/S GMPと齟齬がある以下の6項目について項目の追加、訂正がGMP施行通知<sup>8)</sup>と事例集<sup>9)</sup>に対して行われた。

- ① リスクマネジメントの概念の取り込み
- ② 製品品質の定期照査（年次レビュー等）の導入
- ③ サプライヤー管理（原材料メーカーの管理）
- ④ 安定性モニタリング（オンゴーイングでの経時安定性）
- ⑤ 参考品（製品だけでなく原材料も保管）
- ⑥ バリデーション基準の全面改訂（バリデーションマスタープラン、IQ/OQ/PQ、プロセスバリデーション、回顧的バリデーション等）

以下、個々の項目について述べる。

#### 3.3.1 リスクマネジメントの概念の取り込み

PIC/Sガイドラインの第一部は9章から成っているが、最も重要な第1章は「品質マネジメント」であり、その中には今まで日本のGMP調査では要件とされていなかった品質リスクマネジメントについての記載がなされている。もちろん、国際調和の過程でICH Q9においてすでに品質リスクマネジメントについては導入されており、医薬品の品質管理において重要な概念であることはすでによく知られているが、こと我が国のGMPに関しては、このGMP施行通知改訂において初めて導入されたと言える。従って、今後はGMP調査の項目の一つとして製造所において品質リスクマネジメントの概念がどのように取り込まれているかが追加されることとなる。

#### 3.3.2 製品品質の定期照査の導入

製造工程管理の一貫として、海外では年次レビュー（Annual Review）が一般的である。日本においては前回2005年の改正時に取り入れることも検討されたが、業界団体の反対により見送ったという経緯がある。定期的に年次レビューを行うことは、確かに負担となる側面もあるが、製造工程の変更の程度によっては、製造所の自由度を上げることができるかもしれないというメリットも考えられる。すなわち、年次レビューでの報告を義務づけることによって、軽微変更届、一部変更申請といった手続を踏む必要が無くなる可能性があり、今後の承認申請において変更管理の要件を見直す契機になる可能性がある。さらに品質保証という側面では、レビューの過程で逸脱に至りそうな傾向を事前に察知するなど、今まで

の、発生した後のレトロスペクティブな対応でなく、プロスペクティブな対応を行う積極的品質保証の考えが、定期照査のシステムとして導入されたと言える。もう一つの重要な側面は、定期的再バリデーションとの関連についてである。後述するバリデーション規準の改訂で、無菌に関連する工程だけでなく、全ての工程に関して定期再バリデーションが求められるようになったが、定期照査により定期再バリデーションの必要性について判断することで、負担軽減の機会が提供されることになる。これらは、前項のリスクマネジメントの一環として力を発揮することが期待できる。

#### 3.3.3 サプライヤー管理

PIC/Sガイドラインの取込により今まで以上に厳しいサプライヤー（原材料メーカー）管理が求められる。原薬のみならず添加剤、一次包装材まで医薬品の品質に影響を与える原材料は全て対象となる。また、リスクが高い場合は供給側への定期的なオンサイト査察など、確実な管理を要求される。また、受け入れた原材料についても、以前はロット毎の確認でよかったが、PIC/Sの規定では複数の包装で受け入れる高リスク品の場合は、包装毎の確認試験が要求される。

#### 3.3.4 安定性モニタリング

安定性モニタリングとは、最終製品の安定性を定期的にモニタリングし、もし予想される安定性が使用期限内に規格値を外れる傾向を示し、規格外の製品が流通する可能性がある場合は、速やかに回収などのアクションを取ることである。また、開発時に比べ安定性が変化している可能性を検出するため、例えば使用する原材料の供給業者が連絡なしに何らかの変更を行った場合や、製造に使用する設備等の老朽化等の影響を検出するためのプログラムでもある。

PIC/Sガイドラインでの安定性モニタリングの保存条件は、以下の文章でICH Q1に示された長期安定性試験の保存条件と同様とされている「standardized ICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used」。しかし、日本におけるICHガイドラインの適用範囲は新薬申請に限られており、ジェネリック医薬品や一般用医薬品（Over the Counter, OTC）には長期安定性試験は適用されてこなかった。例えば、ジェネリック医薬品の申請時の安定性試験は、加速試験のみが要求されており、また、認可後の安定性もいわゆるなりゆき条件である。このような製造所で製品をICHガイドラインの条件で保存するためには、新たに保存条件設定の可能な保管設備が必要になる場合が多いことが予想される。

### 3.3.5 参考品

参考品は、市場へ出荷後の不具合等、将来、品質を評価する可能性に備えるための分析試験用のサンプルとして保管するものである。参考品の保存に関しても最終製品のみならず一次包装材料をも含む原材料についても必要な場合は保存することが求められ、保管される品数が従来より増大することが予想される。従って、今後は製造所において保管場所の確保が急務となる。なお、参考品とは別に保存品も保管されるが、用途は市場にある製品との同一性を確認するためであり、この場合は最終製品のみが保管される。

### 3.3.6 バリデーション基準の全面改訂

GMP施行通知と事例集のバリデーション基準の改訂は100項目にも及ぶ大規模なものであった。改訂の目的はプロセスバリデーションの国際調和された期待への対応であり<sup>10,11)</sup>、具体的には「品質リスク」に対するリスクマネジメント、継続した改善につながる「ライフサイクル」の概念の導入が中心となっている。特に、H17年の改正薬事法の施行に伴い、製造所が委託される事例も増えてきており、技術移転の実施の要求と共に、製法変更、スケールアップ等のバリデーション基準の改訂により、適切な品質の移行が可能になり、適切なGMP上の管理が可能となると考えられる。また、定期照査など他の改訂項目と連携させ、骨子は施行通知<sup>8)</sup>、詳細な手順は事例集<sup>9)</sup>へと振り分けられた。ともすれば、初めの3ロットの結果を出せばクリアできるという、今までの初期にのみ注意が払われるような状態から、継続して「管理された状態」を保つことの重要性が強調された。

### 3.4 ガイドライン整合化に伴う問題点

このように、上記6項目について新たにGMP要件となり、法的な根拠を確実にするためにGMP施行通知<sup>8)</sup>に骨子を盛り込むと共に、事例集(Q&A)<sup>9)</sup>において詳細に解説することになった。これらの改訂案は2つの厚生労働科学研究班<sup>12,13)</sup>においてPMDA品質管理部、国立医薬品食品衛生研究所、日薬連のメンバーにより作成された。

この改訂で最も影響を受けるのは新薬メーカーよりもむしろジェネリック医薬品メーカーやOTCメーカーである。日本においてはICHガイドラインは新薬のみに適用されるため、ジェネリック医薬品やOTC薬の申請時には、ICHガイドラインにおいて要求されているコモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)などの申請様式などは必要とされていない。しかし、GMPの適用範囲は医薬品全てと医薬部外品にまで及ぶため、グローバルなICHガイドラインの要求項目を内容として含んでいるPIC/S

ガイドラインの適用は、新薬メーカー以外のメーカーにとって厳しいものになる。

特に困難が予想されるのが安定性モニタリングの要件である。ジェネリック医薬品やOTCメーカーの一部では、すべての製造所がICH条件での保管設備を所有しているわけではなく、かなりの数の製造所ではなりゆき条件での保存を余儀なくされることとなる。厚労科研の研究班<sup>13)</sup>では、この様な状況に対応するためなりゆき条件での安定性結果を用いて、25℃のICH条件への外挿が可能になるように、予測計算式が提案された(図5)。例えば、関東周辺での年間平均気温は約15℃であり、ICH条件の保存温度25℃よりも10℃ほど低いことが知られている。従って、今後なりゆき条件からの換算時に保存期間中の含量等が規格値を満たさないケースが生じる可能性があり、今後はこういったケースへの対応、たとえば一部変更届等が必要になるとと思われる。しかし、3.1で述べたように、日本の医薬品品質を国際標準に合致させ、使用者の保護(国民の安心・安全確保)に繋がると言う点で、大きな前進と言えるであろう。

## 4. 国立医薬品食品衛生研究所におけるOMCLとしての活動と意義

PIC/S加盟申請と共に、国立医薬品食品衛生研究所と国立感染症研究所は国のGMP調査機関(PMDA)のOMCLとして位置づけられ、GMP調査権者と同様の品質システムの運用が義務づけられた。PIC/Sの試験施設に対する要求事項は以下の通りである。

- ・規制当局は必要な分析を実施する能力のある試験機関を利用することができるか?
- ・委託試験機関は国際的に認知された基準(ISO 17025, EDQMのOMCLネットワークで使用している規準等)に従ってクオリファイされているか?
- ・試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した文書があるか?
- ・試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか?
- ・全ての製品不合格は文書化され、究明されているか?

以前から国立医薬品食品衛生研究所では市販医薬品の品質確保の一環として一斉取去試験を行ってきたが、GMP調査に伴う取去サンプルの受入を行ったことは無かった。これまでの一斉取去試験においては、試験を担当した部または室がそれぞれ個別に試験結果に責任を持つような仕組みであり、所としての統一的な品質システムは存在していなかった。そこで、PIC/S加盟申請と時を同じくして、上記要求事項に添った当研究所の品質シ

1. 温度のデータと20kcal/molの活性化エネルギーの値を用い、1、2、2.5、3年間保存した時の平均キネティック温度(TKM)を3式に従い計算します。
2. 含量のデータと保存期間から分解速度を計算します。
3. 分解速度とTKMの値を5式に代入し、25°Cにおける分解速度を計算します。
4. 25°Cにおける分解速度と保存期間から4式を用いて、25°Cにおける含量を計算します。
5. 得られた25°Cの残存率と規格値を比較します。

$$k_{25} = k_{KT} \frac{\exp[-Ea / \{R(273 + 25)\}]}{\exp(-Ea / RT_{KT})} \quad (5)$$

成り行き温度で得られた含量の値から 25°C保存における含量の推定							
使用した温度データ	期間(年)	平均気温(°C)	TKM <sup>1)</sup> (°C)	含量(mg/錠) <sup>2)</sup>	k <sub>obs</sub> (TKM)(mg/day)	k <sub>est</sub> (25°C)(mg/day)	含量(mg/錠)(25°C)
2008/1/1-2008/12/31	1	16.5	19.5	9.88	0.000320	0.000601	9.78
2008/1/1-2009/12/31	2	16.6	19.5	9.77	0.000318	0.000601	9.56
2008/1/1-2010/6/30	2.5	15.9	18.9	9.73	0.000295	0.000598	9.45
2008/1/1-2010/12/31	3	16.7	19.9	9.63	0.000334	0.000600	9.34

1) Ea:20kcal/molを仮定して計算  
 2) 初期に含量：10mg/錠、25°Cにおける分解速度：0.0006mg/day、Ea：20kcal/molの製剤を東京都の気温データに保存したときの含量

図5 安定性モニタリングにおけるなりゆき保存からICH条件への外挿

表4 OMCLの品質システムに関する項目比較

国立医薬品食品衛生研究所の品質マニュアル	「GMP調査要領の制定について」別添2	ISO17025 / JIS Q 17025:2005
<ul style="list-style-type: none"> <li>目的</li> <li>適用範囲</li> <li>定義</li> <li>参照規格</li> <li>国立医薬品食品衛生研究所長の責任</li> <li>組織・責任</li> <li>管理体制</li> <li>職員</li> <li>施設および構造設備</li> <li>手順書等</li> <li>取り決め</li> <li>試験検査</li> <li>試験検査の成績の発行</li> <li>苦情等の処理</li> <li>自己点検</li> <li>文書および記録の管理</li> <li>公的試験検査の計画的な実施</li> <li>マネジメントレビュー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>適用範囲</li> <li>定義</li> <li>組織</li> <li>職員</li> <li>構造設備</li> <li>手順書等</li> <li>取り決め</li> <li>試験検査</li> <li>試験検査の成績書の発行</li> <li>試験方法の妥当性確認</li> <li>変更の管理</li> <li>逸脱の管理</li> <li>試験検査結果等の妥当性に関する情報及び不良等の処理</li> <li>自己点検</li> <li>教育訓練</li> <li>文書・記録の管理</li> <li>監督</li> </ul>	序文 1. 適用範囲 2. 引用規格 3. 用語及び定義 4. 管理上の要求事項 4.1 組織 4.2 品質システム 4.3 文書管理 4.4 依頼、見積仕様書及び契約の内容の確認 4.5 試験・校正の下請負契約 4.6 サービス及び供給品の購買 4.7 依頼者へのサービス 4.8 苦情 4.9 不適合の試験・校正業務の管理 4.10 改善 4.11 是正処置 4.12 予防処置 4.13 記録の管理 4.14 内部監査 4.15 マネジメントレビュー 5. 技術的要求事項 5.1 一般 5.2 要員 5.3 施設及び環境条件 5.4 試験・校正の方法及び方法の妥当性確認 5.5 設備 5.6 測定のトレーサビリティ 5.7 サンプリング 5.8 試験・校正品目の取り扱い 5.9 試験・校正結果の品質の保証 5.10 結果の報告

システムに向けての体制作りが始まった。

4.1 国立医薬品食品衛生研究所の品質システム

OMCLとしての体制作りの基礎となったのは平成24年2月16日に出された「GMP調査要領の制定について」<sup>14)</sup>の別添2の記載内容である。項目を表4に示す。当研究所は厚労省直轄の施設研究機関であり、レギュラトリーサイエンスを基本とした医薬品分野、食品分野、生活関連分野、生物系・安全性分野、安全情報関連分野における試験研究業務が中心である。研究部は20の部より組織され、各研究部の業務は行政対応だけでなく基礎研究部門による探索的研究も行われている(図6)。当研究所においてまず必要だったのは、GMP調査に際して発生する可能性のあるサンプルの受入を担当する部の特定である。最終的にOMCLとして関与する部は、既に収去試験を行っている薬品部、生薬部および生活衛生化学部の他、現在は受け入れていないが将来受入の可能性のある生物薬品部及び遺伝子細胞医薬部とされた。

品質システムに欠かせないのは信頼性保証部門であるが、当研究所は各部、各室の専門に独自性があり、他の部門の人間が容易に当該部の試験内容を理解することは難しいと考えられた。そこで、所全体を統括する信頼性

保証部門責任者に紐付ける形で、各部に信頼性保証副責任者を置くことになり、原則として各部の部長がこの責任者に当たることとした(図7)。また、試験検査部門責任者は原則として試験を担当する部または室の長がなることとした。個々の試験検査の結果をチェックする品質管理責任者は当該試験検査部門の試験担当者以外の者があたることになった。このように、当研究所の特殊性を考慮し、図8のような構成となった。

次の準備段階として品質システムの骨子と成る品質マニュアルとそれに紐付けられる手順書の整備が必要であ

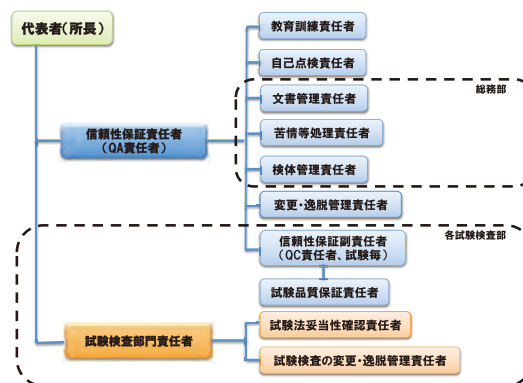


図7 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL組織・責任体制

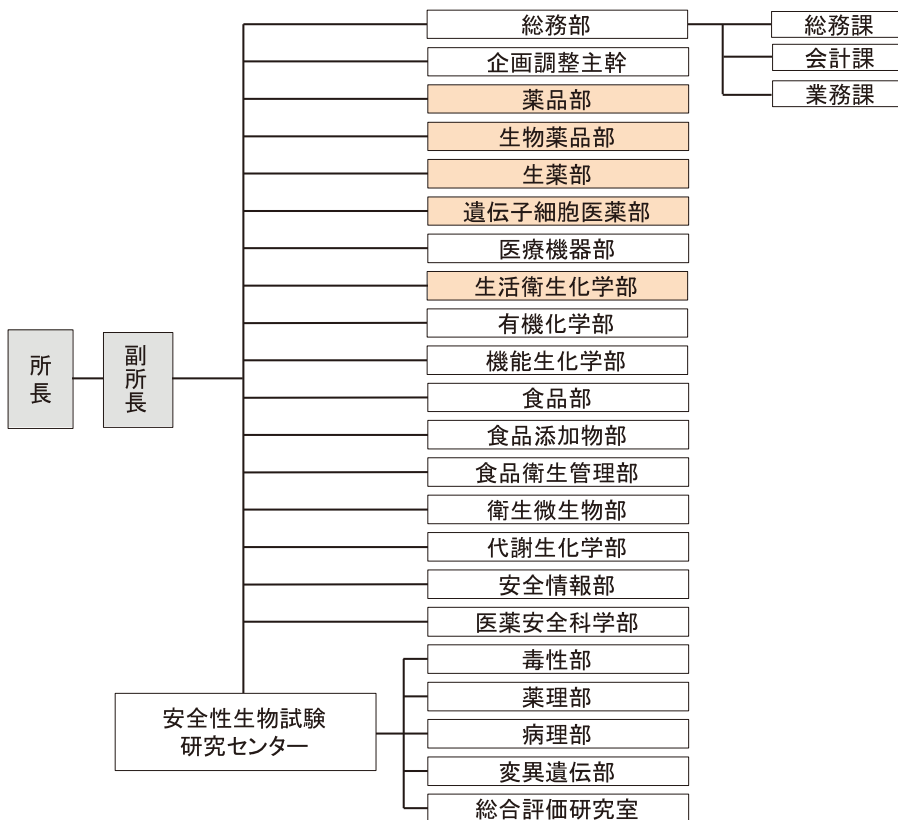


図6 国立医薬品食品衛生研究所の組織図

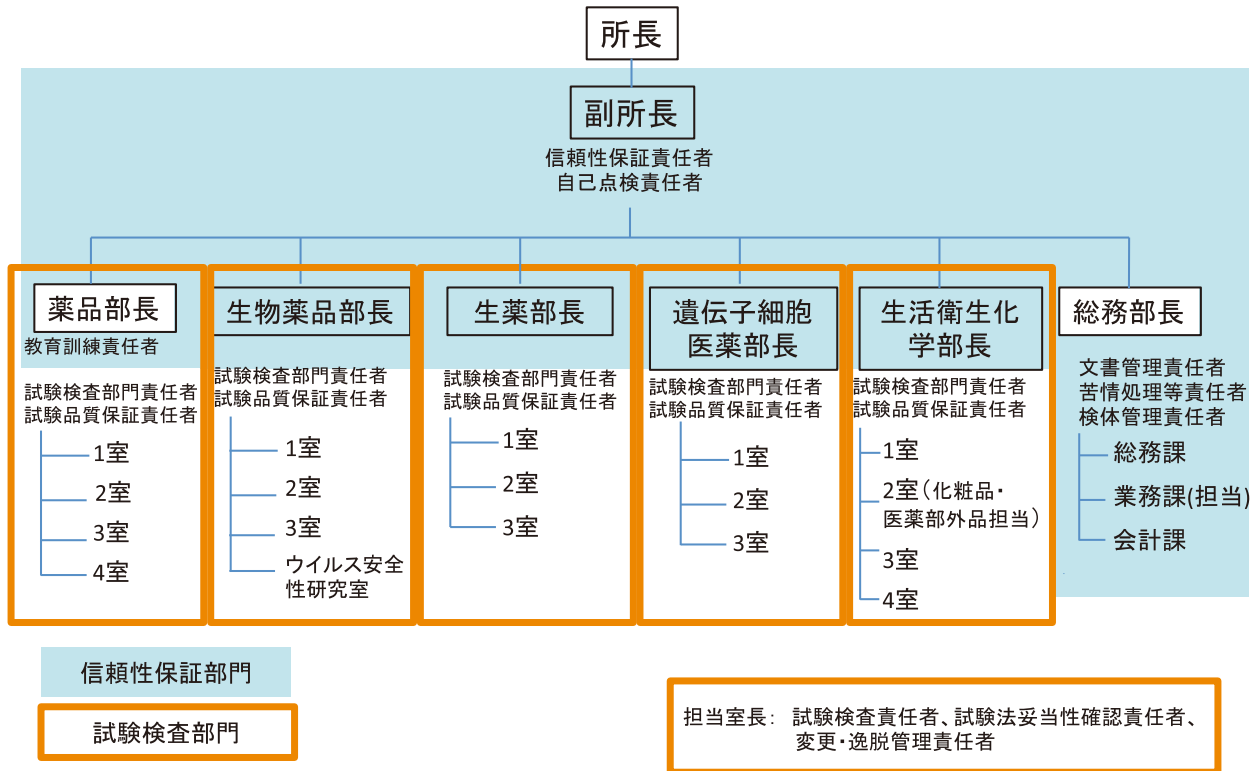


図8 国立医薬品食品衛生研究所OMCL組織図

った。これらの文書のひな型は厚労科研の研究班<sup>15)</sup>により作成され、当研究所のみならず、各都道府県のOMCLとして位置づけられた地衛研にとっての品質システムのひな型として重要な役割を担った。

4.2 OMCLのための品質マニュアルと手順書の作成  
厚生労働科学研究班<sup>15)</sup>の活動として、日本共通の品質マニュアル及び共通の手順書の作成を通じ、国際基準を満たしたOMCLの品質システム構築を行うこととした。マニュアル素案作成はPMDA品質管理部が原案を提供し、研究班の地方衛研のメンバーを中心に作成が進められた。

マニュアル作成を通じて各都道府県の抱える諸問題が明らかになった。地方衛研と一口に言ってもその規模、役割は都道府県によって大きく異なり、薬事部門が独立して存在するところから、一つの部門で食品や環境（飲用水等）など複数分野の試験検査を行っているところなどがあり、一つの品質システムのひな型で全てのケースをカバーするためにはかなりの努力が必要であることが明らかであった。さらには、地方においては、一般に薬品より食品や環境関係の検査業務量が多く、地衛研における薬事部門の業務減少などから、検査業務を取り止めてしまった自治体もあるとの報告があった。これは、医薬品の場合は製造所で品質の悪い医薬品が作られ、流通する可能性が過去に比べ低くなっており、違法薬品を除

いては試験検査を行うニーズの薄れたことが原因であると考えられる。さらにはPIC/Sに対応する品質システムを備える以前に、都道府県によっては県内に医薬品を検査できる公的な機関がない場合もあった。このような状況から「信頼性保証部門」の設置が最大の困難となる場合が多い。このことを踏まえ、信頼性保証部門の置き方については必ずしも独立した部門を要件とはせず、試験検査担当者と分離されており、結果のダブルチェックが確実に行え、第三者として信頼性を評価できるとこととしたこの様な状況を踏まえ、国立医薬品食品衛生研究所および各地方衛研が運用可能な品質マニュアルと手順書類のひな形（図9）が作成された。

4.3 国立医薬品食品衛生研究所の品質マニュアル

当研究所の品質マニュアルの項目は図9に示された通りである。個々の項目については以下の通りである。

4.3.1 目的、適用範囲、定義

まず、目的は「継続的に試験の信頼性を向上させること」と明確に規定されている。さらに適用範囲では平成24年2月16日に出された課長通知「GMP調査要領の制定について」<sup>14)</sup>がこの品質マニュアルの作成の根拠となっていることが示され、OMCLの定義と、当研究所がOMCLとして受け入れる検体について述べられている。検体は大きく分けて立ち入り検査（薬事法第71条に基づく検査命令）、一斉収去（薬事法第69条第3項、第69条の

2 第1項に基づく一部取去) および検定 (薬事法第43条による検定) のいずれかによるものと明確に法的根拠が示されている。

#### 4.3.2 参照規格

PIC/Sの要求する試験検査機関の品質システムは国際規格に準拠していることが求められ、品質マニュアル中にISO17025-2000, ISO9001-2008を参照しているという文言を入れる必要がある。これらのISO規格の要求を表5に示したが、これらの規格はすでにICH Q10に規定されている品質システムと同様のものである。PIC/S加盟のためのオンサイト査察時は特にこの国際規格が参照されていることが重視された。

#### 4.3.3 国立医薬品食品衛生研究所長の責任 (コミットメントと品質方針)

この品質システムに特徴的なのは上級管理者が試験検査品質にコミットメントすることであり、自己点検やマネジメントレビューによって常にシステムを見直し、現状に則したものに変わっていくことが期待され、またそれに必要な人的、財政的リソースを確保するよう求められている。この、「commitment」に対して簡潔に一言で言い表せる日本語はなく、意味としては「責任を持って関与し遂行する」となる。試験の品質を保証するためには人事権と財務処理権を持つ所長が関与しない限り実行はおぼつかないという、正に現実的な背景を持っている。我が国の場合、ともすればタテマエが先行し実質が伴わないケースがあるが、グローバルな「コミットメント」はこの様なあり方に釘を刺しているとも言える。

#### 4.3.4 組織・責任

上記のような代表者の責任の下、品質システムを機能させるための各責任者が任命される。具体的には先に示した図7, 8のような組織となった。現在まで厚労省に対する窓口として文書および検体の受け渡しの実務を担ってきた総務部長 (業務課) を文書管理、検体管理および苦情処理の責任者とする事とし、これまでの手順が生きるような形を考慮した。

#### 4.3.5 管理体制, 職員

4.3.4で示した通り各責任者にはそれぞれの責務が与えられる。また、実際に試験検査または信頼性保証を担当する者については、その者に担当者としての資格があるかが問われる。品質システムでは名目だけの責任者という存在は許されず、常に適格者かどうかを文書等によって明確に示すことが求められる。これは責任者のみならず試験検査の担当者、試験内容をチェックする品質

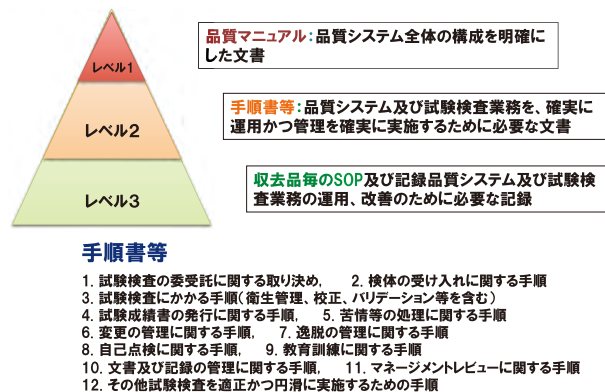


図9 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL品質システムの文書体系

表5 ISO/IEC 17025 (JIS Q 17025) 「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」

- ・ 試験所・校正機関はその請け負った試験/校正活動の種類、範囲及び数量を含むその活動範囲に適した品質システムを確立、実施及び維持しなくてはならない。  
→ 品質マニュアルと手順書等
- ・ 試験所・校正機関又は検査機関の上級管理者に「継続して適切かつ有効であることを確保するため及び必要な変更又は改善を取り入れるために、その機関の品質システム及び試験、校正又は検査活動の見直しを実施すること。」  
→ マネジメントレビュー
- ・ もし試験所・校正機関が第三者機関であると承認されることを望む場合には、公正であること並びにその機関及び機関の委員が技術的判断に影響し得る不当な商業的、財務的又はその他の圧力を受けないことを実証できることが望ましい。  
→ 利益相反

管理担当者についても同様である。また、一旦適格者として認められたとしても、それは恒久的に保証されるのではなく、常に教育訓練によって最新のシステムに対応できることが求められている。従って適格者の認定についても定期的に見直しが行われる。上記のような責任体制では人事異動により責任者の交代を余儀なくされるが、上級の責任者に対しても、常に品質システムについての十分な知識を持ってもらうよう、教育・訓練を行う必要がある。

#### 4.3.6 施設および構造設備

施設および構造設備に関しては試験検査が滞りなく行えるような状態を維持するだけでなく、試験者への配慮も同様に求められる。当研究所は構造、設備ともやや古い感否めないが、数年後に移転を控えており、移転後の構造設備についてはOMCLとしての要件が満たされるような配慮が行われる予定である。

#### 4.3.7 手順書等

品質システムの骨子をなす品質マニュアルを頂点として必要な手順書が準備された。手順書のうち全所に共通なものをレベル2、各部または各室レベルで用意すべきものをレベル3として区別した。レベル2の手順書は先

になされた通知<sup>14)</sup>の別添2に記された手順に対応している。マニュアルの構成を図9に示した。

#### 4.3.8 取り決め

この項では「委託者の長」と取り決めを結ぶこととなっているが、国立医薬品食品衛生研究所の場合、GMP調査の調査権者である厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長（監麻課長）となる。取り決めの項目の中には、検体や試験結果の授受の方法や重大な逸脱への対応案の他、当研究所で試験が困難な場合の試験委託についても取り決めに盛り込まれることが記されている。また、取り決めは毎年新たに結ぶことになっている。

#### 4.3.9 試験検査および成績の発行

品質マニュアルに記されている試験検査と成績の発行の項には、どの試験検査にも共通する一般的な事項のみが記載されており、個々の試験検査に必要な具体的な内容はレベル3以下の手順書に記載される。ここでは検体の受け渡し、合否判定、試験の外部委託などについての一般的な事項が記されている。

#### 4.3.10 苦情等の処理

国立医薬品食品衛生研究所の場合、多くの機関からの検体を受け入れているわけではなく、委託機関は厚労省監麻課にほぼ限られているため、一般的な苦情処理の規定の必要性は低い。実際、「GMP調査要領の制定について」別添2においても苦情処理という項目はなく、代わりに「13. 試験検査結果等の妥当性に関する情報及び不良等の処理」と言う同種の項目がある。いずれは取り決めなどの項目に移行できるかもしれないが、PIC/Sガイドラインにおいては、苦情（Complaint）に関する項目は重要視されており、グローバル基準では試験を委託する機関として苦情対応がシステムに盛り込まれていることが重要視される。PIC/Sでは試験の委託者からの苦情や、収去先の製造業者等からの苦情のみでなく、薬局、医療関係者、消費者からの品質に関する情報への対応もOMCLに求められている。国立医薬品食品衛生研究所においても当該情報に関するリスク評価を行って、必要な対応をとる（関係部署等に連絡するなど）か、あるいはGMP査察担当部門等と共同で評価する手順を検討しておく必要があると考えられる。

#### 4.3.11 文書および記録の管理

品質システムにおいては試験結果に紐付けられるすべての記録がトレーサブルであり、また改ざんの恐れがないような記録であることが求められる。変更等が行われた場合はその履歴についても確実に残さなければならない

い。また、記録が間違いのないものであることを担保するため、責任者の認証と日付が記録と共に無ければならない。

なお、保管期限については品質マニュアルではなくレベル2の「文書及び記録の管理に関する手順」に規定されており、通常の文書の保存期間は5年、生物由来製品および特定生物由来製品の試験検査に係る資料の保存期間は10年とされている。

#### 4.3.12 自己点検、試験検査の計画的な実施とマネジメントレビュー

会社などのマネジメントの基本であるPDCAサイクル（計画Plan→実行Do→評価Check→改善Act）がここに取り込まれている。この考え方はISO 9001, ISO 14001, ISO 27001, JIS Q 15001などの管理システムにも取り入れられているが、品質システムにおいては、特に自己点検とマネジメントレビューが円滑な運営の要になっている。日本では一度定められたルールを変更することにためらいがあり、現状とそぐわない部分があっても無理をしてルールを守ろうとし、結果としてリスクを増大させてしまうケースがあるが、品質システムでは、システムの見直し（レビュー）を常に行いシステムを改善していくことにより、システムが単なるタテマエにならないように配慮することが求められる。

#### 4.4 国立医薬品食品衛生研究所における品質システムの認定

当研究所はOMCLとして、2012年には監麻課の、2013年にはPIC/Sのオンサイト査察を経験している。査察に際しては、いずれの場合も当研究所の概略と品質システムの要約のプレゼンテーションを行った後、実地のラボツアーと文書体系と試験成績に関する書面調査が行われた。査察により指摘があった主な事項は、手順書・様式の不備、機器等の使用記録の不備、変更管理やOOS (Out of Specification) への対応、責任者による確認や認証が不明確などに関するものであった<sup>16)</sup>。査察の結果を受けて、自己点検の頻度を上げ、書面調査による認定の廃止、手順書の改訂などが行われた。また、分析バリデーションに関しては議論がなされたが、こちらで新たに開発されたもの、大きく改変されたものに関してのみICH Q2のレベルのバリデーションが必要との見解が示された。PIC/Sオンサイト査察時の査察官の感想として「国衛研の印象として建物は古いものですが、機器は新しく、能力もしっかりしているという印象である。」とのコメントがあったことを付け加えておく。

#### 4.5 解決すべき問題点

海外のOMCLは試験検査を専業としているところが多く国立医薬品食品衛生研究所とは体制が大きく異なる。当研究所は医薬品、食品、生活衛生、安全性に関連する分野における研究業務が中心であり、大学や研究機関との共同研究のほか、企業も含めた産学官共同研究、外国政府機関、国際機関との連携ならびにJICAなどを通じた海外への専門家の派遣や研修生の受け入れなどの国際協力、そして厚労省・PMDAなどにおける各審議会への委員としての参画、地方衛生研究所への技術指導・交流など多岐にわたる活動が行われている。OMCLとして試験検査に関与する部は、薬品部、生物薬品部、生薬部、遺伝子細胞医薬部、生活衛生化学部の5部のみであり、様々な試験検査に係る業務量は全業務量の約5%である。従って今後OMCLとしての体制を維持していくためには、毎年行われる認定査察、マネジメントレビュー、教育訓練と言った業務に対して十分なリソースを確保していく必要があると思われる。ただ、データの信頼性保証という観点からは、OMCL業務のみならず研究データ一般についても今後求められていく傾向にあり、この品質システムの考え方を援用できる可能性もある。また、移転後は施設に関しても現在十分とは言えないセキュリティや十分なスペースの確保が望まれる。また、同じくOMCLとして活動していく地方衛研についても、現在、外部精度管理等や全国化学技術協議会等を通じて品質の確保に努めているが、今後も引き続き協力体制を継続し、グローバルな品質システムを国、地方とも維持して行かなくてはならない。

#### 5. GMPと日本薬局方

日本薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法にしたがって医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、我が国では医薬品として認められることとなっている。GMPとの関連では、医薬品製造における出荷試験がこれに対応していると考えられる。しかし、ICH Qカルテットに代表される近年の医薬品品質保証の傾向は、製造から出荷までの全ての過程を品質システムによって担保すべきという考え方であり、薬局方の試験規格をベースとする「Quality by Test」から、製造全体を制御する「Quality by Design」へ大きなパラダイムの変換が起きている。日本薬局方もこのような状況に対応すべく、2013年2月から川西座長を中心に製法問題小委員会が発足し、現行の日本薬局方が対応できない「工程管理による品質保証」の枠組みを取り入れようとしている。具体的には、すでにEPの各条にある「Production」と同じような、製造時の要件を各条に盛り込む形での記載が検討されている。また、異なる製造法による原薬や製剤

を同一の品目として記載できるような、よりグローバルな医薬品製造に対応した規格に出来るような検討がなされている。このように、薬局方の試験規格もGMPでの工程管理と連携するように徐々に変化していくと思われる。

#### 6. まとめ

我が国におけるPIC/S加盟に伴う、GMP査察の品質システムの再構築は、今まで新薬申請のみが適用範囲だったグローバルな品質保証概念を、GMP査察が適用されるすべての医薬品、医薬部外品の製造企業へも適用することになる。今後GMP調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を継続的に担うために、査察当局、OMCLについても、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

#### 謝辞

品質マニュアルひな形の作成にご尽力いただいた厚生労働科学研究班の守安貴子様、岸本清子様、只木晋一様、熊坂謙一様、沢辺善之様他、各研究班のメンバーの皆様、またGMPについてご指導いただいたPMDAの櫻井信豪部長他、品質管理部の皆様、厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に在職された大蔵直樹様、安部彬様、また国立医薬品食品衛生研究所において品質システム構築に多大な御協力をいただいた全ての皆様に深く感謝いたします。

#### 引用文献

- 1) Website: The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S), <http://www.picscheme.org>
- 2) 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、事務連絡、平成24年2月1日
- 3) 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集(Q&A)について、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、事務連絡、平成24年2月1日
- 4) 平成21~23年度 厚生労働科学研究報告書「GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究」(H21-医薬一般-009)、研究分担者:木納康博、櫻井信豪、檜山行雄(研究代表者:四方田千佳子)
- 5) 檜山行雄, "PIC/S加盟について - 申請の課題と展望 -", *Pharm Tech Japan*, 28(11), 2229-2238 (2012)
- 6) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準(自主基準)について, 事務連絡, 平成24年2月13日



- 7) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準(日本製薬団体連合会自主基準)について, 事務連絡, 平成24年2月16日
- 8) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」(GMP施行通知改訂), 薬食監麻発0830第1号, 平成25年8月30日
- 9) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 「GMP事例集(2013年版)について」, 事務連絡, 平成25年12月19日
- 10) 檜山行雄, “プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その1) - ICH ガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待 -”, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.45 No.4, 282-287(2014)
- 11) 檜山行雄, “プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その2) - 欧米のガイドライン発行状況, 我が国のバリデーション基準の改定方針と概説 -”, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.45 No.5, 380-386(2014)
- 12) 平成23~25年度 厚生労働科学研究報告書, 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(H23-地球規模-指定-007), 研究代表者: 櫻井信豪
- 13) 平成23~25年度 厚生労働科学研究報告書, 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(H23-医薬-一般-010), 研究代表者: 香取典子
- 14) 「GMP調査要領の制定について」, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 薬食監麻発0216第7号, 平成24年2月16日
- 15) 平成24~26年度 厚生労働科学研究報告書, 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(H24-医薬-一般-003), 研究分担者: 香取典子(研究代表者: 四方田千佳子)
- 16) 坂本知昭, “OMCL認定及びPIC/S加盟に向けた国立医薬品食品衛生研究所の取り組み”, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 印刷中

## モノクローナル抗体医薬品の現状と将来展望

山口照英

### Current situations and the future prospect of monoclonal antibody products

Teruhide Yamaguchi

Monoclonal antibody products and monoclonal antibody-based biopharmaceuticals have shown considerable effectiveness in the treatment for variety of diseases; cancer, auto-immune/auto-inflammation diseases and so on. Significant advance in monoclonal antibody products for cancer treatments was made with antibody-drug conjugates (ADC), and antibodies for blockade of immune checkpoints. Already 3 ADCs and 2 anti-immune-checkpoint antibodies products have been approved, and these monoclonal antibody-related product pipelines reach over 30. On the other hand, EU approved first monoclonal-antibody biosimilar, Remsima<sup>TM</sup> (infliximab), suggesting that other monoclonal-antibody biosimilars will follow to the market. In this paper, several new issues about monoclonal antibody products will be discussed.

Keywords: monoclonal antibody, antibody-drug conjugate, biosimilar

#### 1. バイオ医薬品開発の現状と抗体医薬品開発

モノクローナル抗体医薬品（抗体医薬品と略）としては、1986年に米国食品医薬品局（FDA）が承認したマウスハイブリドーマ由来の抗CD3抗体が世界初の製品（我が国では1991年に承認）であったが、異種抗体であるために反復投与ができず抗体医薬品が広く利用されるようになるためには、さらなる改良が必要とされていた。1990年代に入ってモノクローナル抗体作製の技術改良により反復投与可能な製品が出てくるまでに、さらに10年ほどの期間を要した。すなわちヒト-マウスキメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、ヒトモノクローナル抗体と次々と抗体医薬品の改良が進み、現在は世界で50近くのモノクローナル抗体医薬品が承認されている。キメラ抗体からヒト抗体への改良は、中和抗体のできやすさを克服していく努力でもあった。キメラ抗体であるインフリキシマブは中和抗体が生じやすく、メトトレキサートなどの免疫抑制作用のある薬剤との併用が推奨されている。一方で、TNF- $\alpha$ 受容体ドメインとヒトFc

融合タンパク質からなるエタネルセプトではマウス由来配列がないために中和抗体ができにくいためメトトレキサートの併用が必要ないとされている。

さらに、抗体作製のための様々な周辺技術（ポテリジェント抗体、FcRn結合活性の改良、Bispecific Antibody）<sup>1-5)</sup>が開発され、抗体医薬品の開発がさらに加速されていくと期待されている。特に、ブロッグバスターと呼ばれる1製品で年間の売り上げが10億ドル（約1000億円）を超える医薬品のトップ20に占めるバイオ医薬品は抗体医薬品やFc融合たんぱく質が中心となっている。モノクローナル抗体技術の関連技術の改良は続いており、今後の開発においても、少なくとも2010年代後半までは抗体医薬品が承認されていくバイオ医薬品の中心となるであろうと予測されている<sup>6)</sup>。

抗体を種々の疾患の治療に用いるという発想はヒト血清ガンマグロブリン製剤の開発の頃から進められていた。ガンマグロブリン製剤の対象疾患は無/低ガンマグロブリン血症や重症感染症、ウイルス感染など多くが感染症に対する防御を期待したものである。その一方で、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、ギラン・バレー症候群〔GBS〕、天疱瘡、チャージ・ストラウス症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、重症筋無力症、川崎病といった多くの自己免疫疾患に対する適用症を持っており、これは免疫グロブリンにより過剰免疫を抑制する作用がある

To whom correspondence should be addressed:

Teruhide Yamaguchi; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141; E-mail: yamagichi@nihs.go.jp

ことを期待したものである<sup>7)</sup>。このようなガンマグロブリン製剤の適用症とここ20年ほどの間に開発されてきたモノクローナル抗体医薬品を比較すると、がんや種々の生体因子を中和することによる病因の除去といった多様な広がりを見せるようになってきていることがわかる。臨床試験が行われているモノクローナル抗体の対象疾患としては、がんが圧倒的に多い(図1)。ただ後述するように必ずしも臨床試験の数ほどがんを対象疾患とする抗体医薬品が世に出ているわけではない。

本稿では、開発が進む抗体医薬品についての現状を振り返った上で、抗体医薬品の新たな動きと今後の抗体医薬品開発がどのような方向に向かうのかについて考えてみたい。またそのために技術的要素としてどのような点が求められているのかを考察してみたい。特に、抗体薬物複合体(ADC)<sup>8)</sup>、抗免疫チェックポイント抗体<sup>9)</sup>などの次世代抗体医薬品についての開発状況とこれらの製品開発の評価の課題について考えを整理してみる。その一方で抗体医薬品のバイオ後続品(バイオシミラー)がEUで承認されたのに引き続いてわが国でも承認が近いとされている(薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会で了承)。このような抗体バイオ後続品が承認されることにより、他の抗体医薬品でも同様にバイオ後続品開発のレギュラトリーパスが出来上がる可能性がある。このような抗体バイオ後続品も、抗体医薬品開発の一つのジャンルと考えることができる。抗体医薬品の品質特性に関連する話題は既に多くの成書で取り上げられていることから、本稿では臨床開発や臨床試験に入っていくための要件などについて議論を進めてみたい。

## 2. 抗体医薬品の開発の現状

これまで開発されてきた抗体医薬品は適用疾患から、がん(固形がん、白血病)が最も多く、次いで自己免疫疾患/自己炎症疾患であり、その他の疾患としてRSウイルスFタンパク質、IgE、C5a、VEGFなどの疾患メデイ

エーターの中和により、感染症、喘息、発作性夜間血色素尿症、加齢黄斑変性症などの多様な疾患の治療に用いられてきている。大きく分類する場合にはがんとがん以外の疾患に分類することも可能である。臨床開発が行われているがん/腫瘍試験プロトコール数ほどがんを対象疾患とする抗体医薬品が承認されているわけではない。というのも米国NIHの臨床試験を登録しているウェブサイトから抗体医薬品を用いた臨床研究の3/4ほどががんを対象疾患としたもの(図1)であり、がん以外で最も多く承認されている抗体医薬品の分野である免疫制御分野(自己免疫疾患を対象とする免疫抑制)は10%未満であり、重複も考慮すると免疫制御分野の臨床試験数はあまり多くないことがよくわかる(図1)。ところが承認されたがんを対象疾患とする抗体医薬品は4割ほどであり、次いで自己免疫疾患や乾癬など免疫系に作用することを目指した抗体医薬品が多く承認されていることがわかる(図2)。また抗体医薬品の承認年と効能をがんとそれ以外に分類するとがん以外を対象疾患とする方が古くから承認されてきている(表1)。

がんを対処疾患とする抗体医薬品の60%ほどが非固形がんである血液がんであり、固形がんを対象疾患とする抗体医薬品で、かつがん細胞抗原に対する抗体はEGF受容体とHER2をターゲットするものだけである。一方、非固形がんでは6種類の抗原に対する抗体医薬品が承認されている。これまで数多くのがん/腫瘍抗原が見出されてきており<sup>10-12)</sup>、また抗原としてはタンパク質のみならず糖鎖抗原や糖脂質抗原なども利用されており、これらの抗原をターゲットとした抗体医薬品の開発が行われてきているが、必ずしもがんに対して期待どおりの効果が得られているわけではない。これはこれまで見出されてきたがん/腫瘍抗原をターゲットとする抗体だけではがんに対してそれほど高い細胞傷害作用が得られなかったことを意味しており、特に固形がんでは多くのがん抗原が抗体医薬品のターゲットにはなりえていないことを

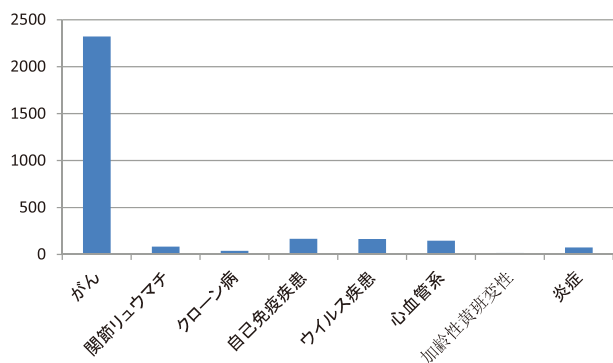


図1 NIH Clinical Trialに登録された抗体医薬品臨床試験

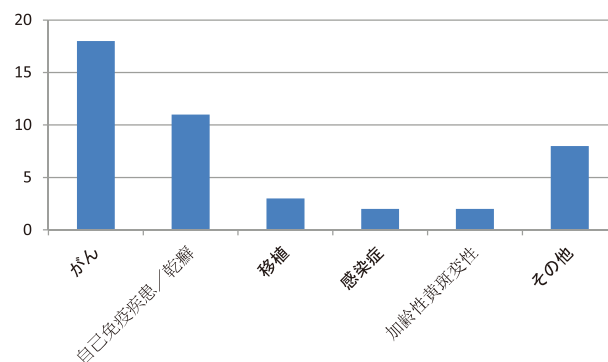


図2 これまで承認された抗体医薬品の対象疾患数

意味している。その大きな要因として固形がんでは抗体がその内部にまで到達できずに効果が限定的なため、十分ながん抑制作用が得られないことがその大きな要因と考えられている。

これらの腫瘍抗原はがん免疫療法のターゲットとするワクチンとしても開発が進められているが、少数例の有効性が報告されるものの、必ずしも期待通りの効果が得られていない。がんワクチンとしての開発にはがん細胞による免疫抑制が、がんワクチンの免疫賦活化効果を減弱してしまっている可能性が考えられる。この点については後述する抗免疫チェックポイント抗体が固形がんに対しても画期的な臨床的効果を示していることから支持されるであろう。

また、がん抗原に抗体が結合してもがんに対して必ずしも細胞傷害性を発揮するわけでないことが別の要因として挙げられる。抗体が関与する抗腫瘍効果には、抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC)、補体依存性細胞傷害作用 (CDC)、増殖因子結合の阻害やその結果としての細胞増殖阻害作用、受容体のシェディング (排出)、アポトーシスなどが挙げられる。ただアポトーシスは限られた抗原を介して起きる作用である。このような抗体による抗腫瘍活性が全てのがん抗原で起きるわけではない。このような抗がん抗体医薬品の開発をブレイクスルーする技術として抗体に薬物を結合したADCの開発が進んでいる。このADCとがんにおける免疫の役割を再認識させることになった抗免疫チェックポイント抗体について後述する。

### 3. 抗体医薬品ガイダンス

FDAやヨーロッパ医薬品庁 (EMA) はモノクローナル抗体医薬品を対象とするガイドラインを発出しており、その改定版<sup>13)</sup>も発出している。欧米でモノクローナル抗体医薬品ガイドラインを発出する大きな目的の一つは、抗体医薬品がグロブリン骨格という共通した骨格を持つ分子であり、開発において必要とされる技術や評価指標などが共通しており、ガイドラインによりこのような共通事項を明確にすることにより開発の促進と審査の迅速化が図られるということに基づいている。また、抗体医薬品開発のスタート時点において目的とするターゲット分子の機能や疾患における役割が比較的明確な場合が多く、コンセプト通りの薬効がヒトで確認できるかが開発の重要なポイントとなっている。そのために、複数の抗体医薬品を同時に作製し早期に臨床試験を実施することにより目的としたコンセプト通りの結果が得られるかを確認する場合も多い。このために抗体医薬品の臨床開発初期までの考え方をガイドラインに盛り込むことにより審査の迅速化や開発の促進をめざしていると考えら

れる。

抗体医薬品ガイドラインでは品質等に関する記述の他、重要なコンセプトとしてプラットフォーム技術が挙げられる。抗体医薬品の構造や物理的・化学的特性には共通点が多いことや、長年の製造経験から、異なるモノクローナル抗体であっても、共通の精製工程を適用でき、また解析手法や試験法についても共通した技術が適用可能と考えられている。このモノクローナル抗体医薬品に共通して適用できる製造工程や解析技術があるというコンセプトは、プラットフォーム技術と称されている。このプラットフォーム技術が注目されるのは抗体医薬品の臨床試験に必要な特性解析や安全性評価と考えられる。

2012年にわが国でも「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」が事務連絡として発出されている。多くの部分が品質評価について記載されているが、いくつか臨床開発初期までに明らかにすべき事項や抗体医薬品のプラットフォーム技術についても言及がされている<sup>14)</sup>。特に、治験に入るまでに明らかにしておくことが望ましいウイルス安全性の考え方やその評価においてプラットフォーム技術をどのように利用することができるのか記載されている。

### 4. 新しい抗体医薬品技術としての抗体薬物複合体 (Antibody-Drug-Conjugate : ADC)

ここ数年、抗体医薬品開発の新たな動きが出てきており、2013年時点で開発が期待される抗体医薬品の新たな分野としてADC、抗免疫チェックポイント抗体、2重特異的抗体の開発動向が取り上げられている<sup>15)</sup>。これらの抗体医薬品は従来の抗体医薬品とは異なる構造特性や新規生物活性を有しており、抗体医薬品の臨床適用を大きく広げていくものと期待されている製品である。いくつかの臨床試験では従来の抗体医薬品で効果のない対象疾患や従来の抗がん剤にない画期的な有効性を示唆する結果も得られており、抗体医薬品開発のターニングポイントになる可能性がある。

この中でADCが注目されるのは、これまで抗体医薬品で無効例となっている症例への適用が期待されることである。例えば多くのがん抗原が見出されているがこれらのがん抗原をターゲットとして作製された抗体医薬品が必ずしも期待されるような薬効を示さないことが多い。このようながん抗原であっても強い細胞傷害性を持つ薬剤を抗体に結合させることにより、強力な細胞傷害作用が発揮されてくる可能性があるためである。特に、抗体医薬品としての従来の生物活性と抗体によってデリバリーされる薬剤の効果との相乗作用により抗がん剤としての効果が期待できるということである。

ADCはいわゆるミサイル療法として古くから提唱さ

れていた抗体医薬品を用いる治療法の延長ととらえることもできる。抗体に細胞傷害性の薬剤を結合させる試みは1980年代から行われていたが、期待されるような効果は得られていなかった。ADCとしての本格的な実用化には長い年月が必要であり、特に薬剤を結合させるためのリンカー技術の開発やがん抗原としてのターゲット分子の理解が進んだことがADCの実用化のキーとなっていると考えられる。また抗体医薬品に結合させる細胞傷害性薬剤の血中での安定性が向上したことも要因と考えられる。

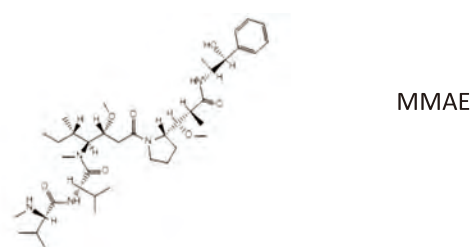
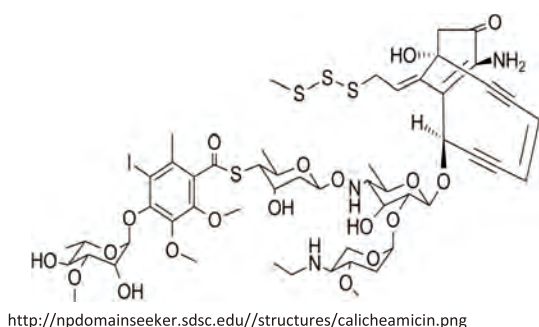
ADCとしてはこれまで3製品が承認されている。ADCとして最初に承認された製品はゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ）である。マイロターグは急性骨髄性白血病（AML）に多く発現するCD33を認識するヒトモノクローナル抗体に抗がん剤であるカリケアマイシン（図3）を2分子結合させた製品である。CD33を発現するAMLにマイロターグが結合し細胞内へと導入されたのち加水分解によりカリケアマイシンが遊離され、遊離されたカリケアマイシンが核内へと導入されることによりDNAの2重鎖を切断し細胞傷害性を発揮することが期待される製品である。

2000年にFDAにより代替エンドポイントによって条件付き承認を受けたマイロターグは、承認条件として市販後の追加臨床試験で真のエンドポイントでの臨床的有効性を示すことが求められていた。このために市販後の試験で、標準的な化学療法に併用されたマイロターグが生存期間の延長を示すかどうかデザインされたが、化学療法単独群に対しマイロターグ併用群で死亡者が多かつ

たため、早期に試験が中止された。このため米国では製薬企業が自主的に承認を取り下げている。

一方、マイロターグの承認から10年以上を経て2つのADC製品が2011年（我が国では2014年）と2013年に相次いで承認された。その一つである抗HER2抗体（ハーセプチン）に抗がん剤であるエムタンシン（図3）を結合させたトラスツマブ エムタンシン（カドサイラ）は、HER2陽性の手術不能または再発乳癌を対象としたADCである。HER2陽性細胞に結合し、トラスツマブ（ハーセプチン）によるHER2シグナルの阻害及び抗体依存性細胞傷害作用と、エムタンシンによるチューブリン重合阻害による細胞傷害作用の相乗効果を期待した製品である。カドサイラはハーセプチン既治療群（ハーセプチンと化学療法剤との併用）で病勢進行が認められた進行性乳がん患者を対象とした試験で無増悪生存期間（PFS）を対照群の6.4ヵ月に対して投与群では9.6ヵ月と、3.2ヵ月延長させる効果があることが示された。さらに、全生存期間（OS）も標準治療群の中央値が25.1ヵ月に対し投与群では30.9ヵ月と、5.8ヵ月の延長が認められることが示された。この臨床試験から、カドサイラはトラスツマブをベースとした抗体医薬品であるが、細胞傷害性薬剤を結合させることによりトラスツマブ無効例にも明確な臨床効果を示すことが出てきたことに臨床的な意味がある。

また、抗CD30抗体にチューブリン重合阻害薬であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）（図3）を結合させたブレントキシマブ ベドチン（アドセトリス）は、非常にまれなリンパ腫であるホジキンリンパ種（HL）と全身



[http://nikkajweb.jst.go.jp/nikkajweb/pages/top.jsp?CONTENT=syosai&SN=J1.915.648F](http://nikkajweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.jsp?CONTENT=syosai&SN=J1.915.648F)

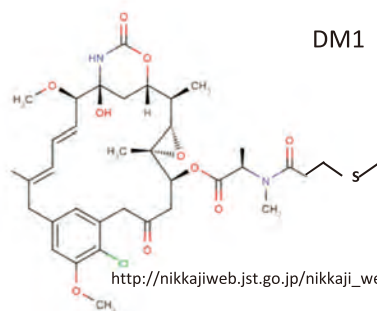


図3 ADCに用いられる代表的な細胞傷害性薬剤

表1 抗体医薬品の承認年

先進国で 最初の承認年	対象疾患	
	がん以外	がん
1994	1	
1995		
1996		
1997	1	1
1998	4	1
1999		
2000		1
2001		1
2002	1	1
2003	3	1
2004	1	2
2005	2	
2006	1	1
2007	1	
2008	3	1
2009	3	2
2010	1	
2011	3	2
2012	1	2
2013		2
2014	1	1

性未分化リンパ腫 (ALCL) を対象疾患とした製品であり、シングルアームの臨床試験での奏効率で従来の標準治療に比べて有用性が認められたとしてFDAから代替エンドポイントによる迅速承認が得られている。この試験ではHL患者を対象とし、73%の患者で部分奏功及び完全奏功が認められた。ALCLの患者でも86%の患者で部分奏功及び完全奏功がえられている。シングルアームでの試験データで迅速承認したのは、代替エンドポイントの奏効率が顕著であるとFDAが認めたと考えてよいであろう。

最近承認された2つのADCについてその臨床効果について見てきたが、このような新たな機能を持った抗体医薬品の登場により、既存治療の無効例に対する適応が開発される可能性が示されると共に、希少疾患ではシングルアームでの臨床試験によってもその有効性が評価す

ることが可能になるかもしれない。

これらの製品に引き続いてADCが臨床の現場に登場してくるかはここ数年の間に明確になってくるであろう。表2に臨床開発中のADC製品を示している<sup>8)</sup>。すでにADC製剤に関して多くの臨床試験が進行中であり、これらのADCの臨床試験の結果によってはがんを対象とする抗体医薬品の開発が大きく変わっていく可能性がある。また、抗体医薬品はその分子の大きさや複雑なドメイン構造を持つために多様な生物活性を示すことが知られている。ADCの開発ではこのような抗体医薬品の複雑な生物活性にさらに上乘せる形で細胞傷害活性の発揮が期待される。そのために従来の抗体医薬品の生物活性に加えて抱合した薬剤の影響等を同時に評価することも必要となっていくと考えられる (表3)。

### 5. 抗免疫チェックポイント抗体医薬品

2011年に、再発悪性メラノーマを対象疾患とする抗CTLA4抗体であるイピリムマブをFDAが承認した。CTLA4はT細胞表面に発現する分子であり、活性化T細胞あるいは制御性T細胞 (Treg細胞) に強く発現することが知られている (図4)。特にCTLA4はT細胞の負の補助刺激受容体として免疫抑制において重要な働きをするとされている。イピリムマブは制御性T細胞のCTLA4に結合してT細胞の活性化抑制性シグナルをブロックすることによりT細胞の活性化を促す作用があるとされる。治療抵抗性メラノーマ患者で、コントロール群のOSの中間値が6.5ヶ月であるのに対して、イピリムマブの投与を受けた群では、OSの中間値は10ヶ月に延長され、明確な有効性が示された<sup>16)</sup>。

一方リンパ球の免疫抑制に関わる他の分子としてリンパ球表面に発現するPD-1 (Program-death-1) 分子とそのリガンドであるPD-L1が知られている (図4)。PD-1は肝臓などに発現するPD-L1リガンドと結合することにより負のシグナルが伝わり、リンパ球の活性化を阻害するとされる。多くのがん細胞がPD-L1分子を発現しており、がん細胞はPD-L1を介してリンパ球のPD-1を活性化し、リンパ球の活性化を阻害すると考えられている。このため、がんによる免疫抑制作用としてPD-L1/PD-1シグナルが重要な役割を果たしていると考えられている。

この抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体による免疫抑制からの解除を目指した臨床研究が進められている。未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした試験で、PD-L1陽性患者を対象とした層別解析で、抗PD-1抗体により80%の患者で腫瘍縮小が認められたことが米国腫瘍学会で報告された。抗PD-L1抗体を用いた臨床試験も実施されており、抗PD-1抗体を用いた場合と同様の臨床効果があると報告されている。

表 2 臨床開発中のADC

ADC	適応症	ターゲット分子	薬剤	薬剤作用
Inotuzumab ozogamicin (CMC-544)	侵攻型非ホジキンリンパ腫、急性リンパ球性白血病	CD22	Calicheamicin	DNA 鎖の切断
RG-7596	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫	CD79b	MMAE	微小管重合阻害剤
Pinatuzumab vedotin (RG-7593)	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫	CD22	MMAE	微小管重合阻害剤
Glembatumumab vedotin	乳がん	膜貫通糖タンパク質	MMAE	微小管重合阻害剤
SAR-3419	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、急性リンパ球性白血病	CD19	DM4	微小管重合阻害剤
Lorvotuzumab mertansine (IMGN-901)	小細胞肺がん	CD56	DM1	微小管重合阻害剤
BT-062	多発性骨髄腫	CD138	DM4	微小管重合阻害剤
PSMA-ADC	前立腺がん	前立腺特異的膜抗原	MMAE	微小管重合阻害剤
ABT-414	グリオブラストーマ; 非小細胞肺がん、固形がん	EGF 受容体	Not disclosed	
Milatuzumab doxorubicin	慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫	CD74	ドキシソルビシン	DNA/RNA ポリメラーゼ阻害
IMMU-132	固形がん	Tumor-Associated Calcium Signal Transducer 2	イリノテカン代謝物	トポイソメラーゼ I の阻害
Labetuzumab-SN-38	がん; 大腸がん	癌胎児性抗原 CEA	イリノテカン代謝物	トポイソメラーゼ I の阻害
IMGN-853	卵巣がん、固形がん	葉酸受容体 1	DM4	微小管重合阻害剤
IMGN-529	B 細胞リンフォーマ、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンフォーマ	CD37	DM1	微小管重合阻害剤
RG-7458	卵巣がん	Mucin 16	MMAE	微小管重合阻害剤
RG-7636	メラノーマ	エンドセリン B 受容体	MMAE	微小管重合阻害剤
RG-7450	前立腺がん	前立腺 6 回膜貫通表皮抗原	MMAE	微小管重合阻害剤
RG-7600	卵巣がん、膵臓がん	Not disclosed	Not disclosed	
RG-7598	多発性骨髄腫	Not disclosed	Not disclosed	
RG-7599	非小細胞肺がん、卵巣がん	Not disclosed	Not disclosed	
SGN-CD19A	急性リンパ性白血病、侵攻型非ホジキンリンパ腫	CD19	MMAE	微小管重合阻害剤
Vorsetuzumab mafodotin	非ホジキンリンフォーマ、腎細胞がん	CD70	MMAF	微小管重合阻害剤
ASG-5ME	がん; 膵臓がん、胃がん	SLC44A4 (上皮がん抗原)	MMAE	微小管重合阻害剤
ASG-22ME	固形がん	Nectin 4 (細胞接着分子)	MMAE	微小管重合阻害剤
AGS-16M8F	がん; 腎細胞がん	AGS-16	MMAF	微小管重合阻害剤
MLN-0264	消化器がん; 固形がん	グアニリルシクラゼ C	MMAE	微小管重合阻害剤
SAR-566658	固形がん	ムチン 1	DM4	微小管重合阻害剤
AMG-172	がん; 腎細胞がん	CD70	Not disclosed	
AMG-595	グリオーマ	変異 RGF 受容体 VIII	DM1	微小管重合阻害剤
BAY-94-9343	がん; 中皮腫	メソテリン	DM4	微小管重合阻害剤

Asher Mullard: Nature Reviews Drug Discovery 12, 329-332 (2013) Table 1: Clinical-stage ADC pipeline を元に改変

免疫抑制に関わる分子としてPD-1抗体とイピリムマブの併用療法による臨床効果が調べられ、両剤併用によりRECIST評価により37例中38%で腫瘍縮小効果が認められ、また容量群間別の層別解析によっても高用量ほど効果が高いという結果が得られたと報告されている<sup>17)</sup>。

これらの報告は、PD-1/PD-L1シグナルやCTLA4ががんにより免疫抑制状態がそれぞれ独立したシグナルとして機能していることを示唆しており、こういった免疫チェックポイントシグナルを阻害することにより、抗腫瘍

効果が期待できることを意味している。さらにTreg細胞表面に発現する分子であるCCR4をターゲットとした抗体医薬品など様々な抗免疫チェックポイント抗体の開発が進められており、モノクローナル抗体によるがん治療が大きく変わる可能性がある。

抗免疫チェックポイント抗体の臨床試験での大きな特徴はKaplan-Meier法による生存率の解析からも明らかである。従来の抗体医薬品では初期から抗体医薬品投与群と非投与群で生存率に差異が認められるが、抗免疫チェックポイント抗体では臨床試験開始直後の生存率にはあまり差異が認められないにも関わらず、後期では明らか有意差が認められるようになる(図5)。すなわち抗免疫チェックポイント抗体での有効性の評価には長期にわたる評価が必要であり、従来の抗腫瘍効果の判定とは異なる視点が必要とされている。また、抗体投与直後には腫瘍の増大が認められることも多く従来の固形がんの腫瘍サイズを指標とするRECIST v1.1を適用すると投与直後ではがんの増悪を示す結果が得られることにもなる。しかし、抗免疫チェックポイント抗体医薬品の臨床試験では、臨床試験開始直後のがんの増大が認められる患者でも再びがんの縮小が認められるケースもあり、生存率の評価(全生存率(OS), 無増悪生存率(PFS))と共に、RECIST評価を適用するにしてもこれまでの腫瘍傷害性抗がん剤での評価と異なる考え方が必要になりつつある。

抗免疫チェックポイント抗体はがんによる免疫抑制作用の異なる分子をターゲットとしていることから、複数の免疫チェックポイント抗体を用いた治療が実施されている。特にイピリムマブ(CTLA4)と抗PD-1抗体を併用

表3 ADCの特徴と生物活性

- 殆どのADCはIgG1とIgG4サブタイプ
- モノクローナル抗体のエフェクター機能やIgG4の単鎖抗体(H1L1)形成を抑制するような変化が行われることも多い  
 ▶期待通りの特性を持っていることを示す必要
- モノクローナル抗体のエフェクター活性や他の生物活性の解析。ターゲティング能、腫瘍への分布、腫瘍内への取り込み能の評価
- モノクローナル抗体がエフェクター活性や他の生物活性を持つ場合には、ADCとしての機能を含めどのような抗腫瘍効果に寄与の重要性

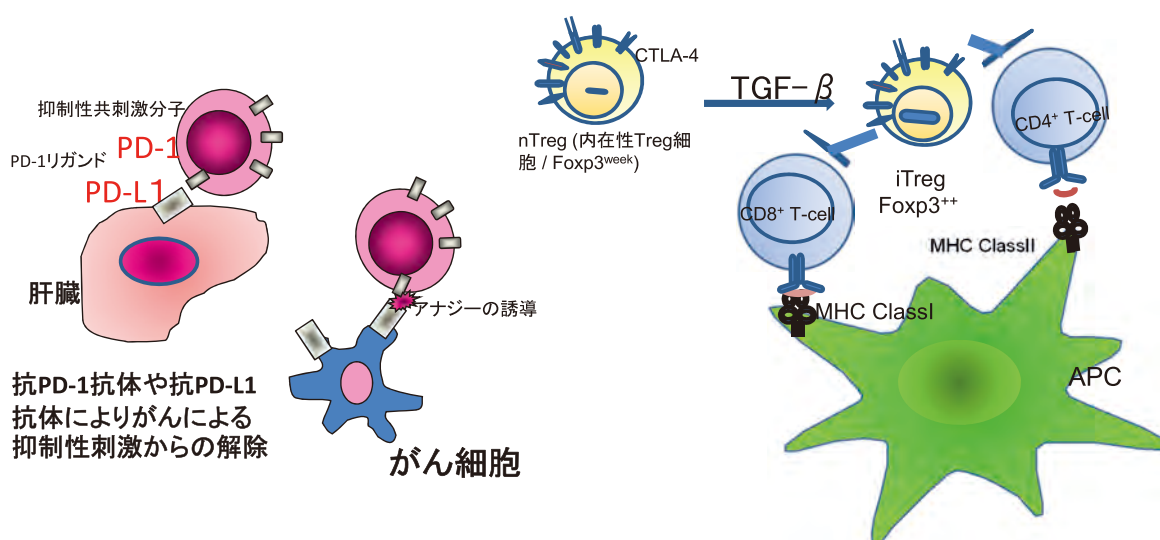


図4 免疫チェックポイント分子によるがんの免疫抑制

免疫制御に係る多様な分子をターゲットとする抗体医薬品によりがんの免疫抑制状態からの解除ができれば新たな抗体医薬品の有用性が期待可能



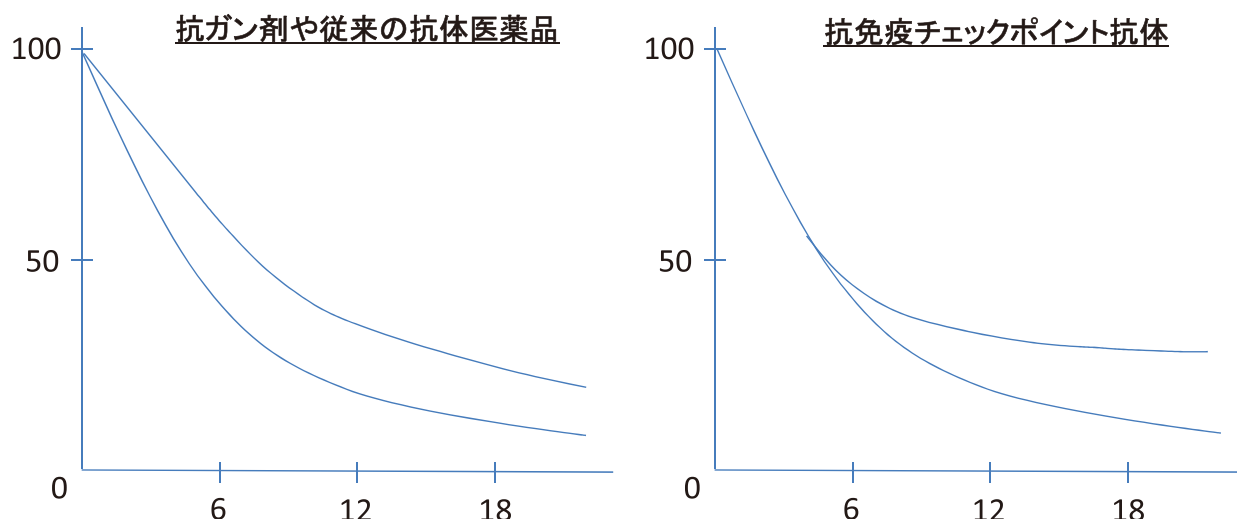


図5 従来のガン抗体医薬品と抗免疫チェックポイント抗体の生存率曲線の違い

抗免疫チェックポイント抗体では投与開始直後の生存率は対照群と大きな差異はないが、長期投与での生存率に差異が認められる

した試験では、それぞれ単独での奏効率（ORR）が20-25%であるのに対してこれらの抗体を併用することにより50%ものORRが得られたと報告されている<sup>18)</sup>。

一方、抗免疫チェックポイント抗体の開発における課題もある。これらの抗体はいわばがん免疫療法ともいえるが、細胞傷害性のある抗がん剤の多くは免疫応答に抑制的に作用することが知られており、抗免疫チェックポイント抗体の効果をより高めるための併用療法の開発が課題となってくる。また、通常の抗がん剤療法を行っているケースで、このような抗免疫チェックポイント抗体の治療効果がどのように影響するかという問題にもつながる。すなわち免疫抑制的な治療のあと、どの程度の休薬期間が必要かも今後の課題である。またイピリムマブや抗PD-1抗体医薬品の臨床試験では、がんワクチンとの併用療法が行われている。例えばイピリムマブでは進行性メラノーマに多く発現するgp100抗原投与が行われたが、イピリムマブ単独とイピリムマブ/gp100抗原投与群とでは有効性に差異がみられなかった。これには2通りの解釈が可能であり、イピリムマブ投与により免疫応答が亢進したとしてもgp100のみでは不十分であり多様な免疫応答が必要と考えるか、あるいはがん抗原の選択がよくないという考えである。イピリムマブや抗PD-1抗体の成果を受け、これらの免疫チェックポイント抗体とがんワクチンを併用する様々な治験が実施、あるいは計画されている。おそらくこれらの成果がでることによって、がん治療におけるがんワクチンや抗腫瘍免疫の役割が明確になってくると考えられる。

免疫チェックポイント分子は自己抗原に対する免疫応答を抑制する免疫調節機構に関わる分子であり、抗免疫チェックポイント抗体の投与により免疫調節機構が抑制

されてしまうために重篤な自己免疫疾患の発症が危惧されていた。進行性メラノーマを対象としたイピリムマブの臨床試験では、自己免疫疾患による腸炎、皮膚疾患や肝障害などが認められ、1%の頻度で腸穿孔も起きており、イピリムマブの臨床使用では自己免疫疾患の発症に対する注意深い観察と発症した場合の素早い対応が求められている<sup>19)</sup>。一方、抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体の臨床試験ではイピリムマブほどの重篤な自己免疫反応は見られておらず、比較的軽い自己免疫反応で済んでいる。これらの解釈として免疫チェックポイント分子は免疫制御において多様な部位に関与しており、免疫制御への貢献は分子ごとに大きく異なっているためであろう。ただし、イピリムマブと抗PD-1抗体を併用した臨床試験では甲状腺機能低下症、横紋筋融解症などのさらに強い副作用が認められている。今後、抗免疫チェックポイント抗体の開発で複数のターゲット分子に対する抗体を併用していく場合には、さらに強い自己免疫疾患が発症する可能性がある。

免疫チェックポイントをターゲットとする抗体医薬品の実用化に際して、従来の抗体医薬品と異なる視点が考えられる。従来の抗腫瘍抗体では、主としてがん細胞特異的に発現する分子をターゲットとしており抗腫瘍作用としてはADCCやCDC、さらには増殖シグナルの阻害やアポトーシス誘導などが期待されており、臨床効果に関連する生物活性の特性解析や出荷試験が行われている。一方、抗免疫チェックポイント抗体がターゲットする免疫チェックポイント分子は過剰な免疫応答を抑制する免疫制御系の分子群であり、免疫チェックポイント分子を阻害することにより抗腫瘍効果が発揮されるには多様な免疫系細胞や分子が関与している。またその抗腫瘍効果

を直接評価できる生物活性測定法があるわけではない。特に動物を用いた評価系では免疫応答の種差もあり、ヒトでの応答性を評価できる保証はない。

## 6. 抗体医薬品のバイオ後続品

最後に抗体バイオ後続品についても触れておきたい。2013年に先進国で初となる抗体バイオ後続品としてインフリキシマブ (Remsima) がEUで承認された<sup>20)</sup>。インフリキシマブは、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎を適応症とする抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品である。わが国においてもEU承認品と同じ製品が2013年に承認申請され、2014年7月に承認された。インフリキシマブのバイオ後続品の承認は単に抗体バイオ後続品の1製品が承認されるということのみにとどまらず、抗体バイオ後続品の評価にあたっての評価ポイントが明確にされてきていることを意味する。

抗体医薬品は分子量が大きく、またFabを介して特定の抗原に結合するばかりでなく特定のFc部位の特定配列を介して様々なFc受容体と結合し、ADCC活性等の生物活性を発揮する。また、Fcに存在するFcRn結合配列を介して血中での体内動態が制御されていると考えられている。すなわち抗体医薬品は分子の複雑性と多様な生物活性を持ち、構造解析が従来のバイオ後続品よりもより高度な解析が必要になるといわれてきた。

一方でグロブリン骨格をもつ抗体医薬品はその基本構造が類似しており、製造コントロールや精製方法、特性解析技術などで共通した手法を用いることが可能とされている。このために抗体バイオ後続品の特性の同等性評価では多面的なインビトロ生物活性の評価の重要性が指摘されてきた。

EUで承認されたインフリキシマブバイオ後続品の評価レポート<sup>19)</sup>を見てみるとEUでの抗体バイオ後続品の評価の視点が明らかになるように思える。すなわちRemsimaの評価レポートで特徴的な点は、非常に多面的なインビトロ生物活性の比較試験が実施されている。すなわち、Fc $\gamma$ 受容体との結合性に関して表面プラズモン解析に加え、Fc $\gamma$ RIIIaのヘテロ接合体への結合を解析している。また、インフリキシマブのターゲット分子であるヒトTNF- $\alpha$ のみならずヒトTNF- $\beta$ への結合性やヒト以外の動物のTNF- $\alpha$ に対する結合性の解析を行っている。さらには、健康人ドナーのみならずクローン病患者から末梢血単核球を分離し炎症性サイトカイン放出の抑制についての同等性を検証している。

Remsimaの臨床試験ではインフリキシマブと比較した薬物動態試験 (PK試験)、薬力学的試験 (PD試験)、有効性に関して間接リウマチのアメリカリウマチ学会の提唱するACRスコア (ACR20, ACR50, ACR70) と

ヨーロッパリウマチ学会のDASスコア (DAS28) の両方を用いて評価がされている。有効性の主要評価項目はACR20で評価しており、ACR50やDAS28は副次評価項目となっている。ただ、有効性評価のためのスコアは客観的指標ばかりでなく主観的な指標も含まれており、平行群間比較試験においてはばらつきが大きいと想定されるが、主要評価項目、副次評価項目とも類似性が示されたとしている。主要評価項目の評価ポイントが30週のみであるのに対して、副次評価項目では14週と30週の2つのポイントで評価を行っており、30週で有効性が頭打ちになってくる可能性を考えれば主要評価項目について14週での評価を行うことも考えられる。

一方で抗体医薬品の多くを占めるがん治療用の抗体医薬品ではどのような課題が想定されるであろうか。がん患者を対象とする場合に、がんの進行やがん抗原の発現の違いなどにより患者背景が大きく異なる可能性が高く、均一な患者集団を対象とした試験の実施が容易ではないことが大きな課題となる。特に固形がんの治療効果判定のためのガイドラインとして用いられているRECIST (v1.1)<sup>21)</sup>では、医用画像を用いて腫瘍縮小量を評価するが、基本的に腫瘍の一次元計測である。このために腫瘍の患者ごとの背景の違いや腫瘍の形状がその評価に大きく影響するために、ばらつきの大きい評価法になってしまう可能性がある。さらに有効性のより明確な評価法として、OSやPFSをエンドポイントとして評価することも考えられるが、長期にわたる試験が必要となるばかりでなく統計的な評価のために多くの患者が必要となるという側面がある。

抗体バイオ後続品の開発における課題は多いが、抗体のバイオ後続品が承認された意味は大きい。特に品質特性での高い類似性を示すことにより非臨床試験や臨床試験を簡略化できるという考え方が強く出てくる可能性がある。5月に韓国で行われたバイオ医薬品/バイオ後続品に関するAPECの会議で欧米の規制当局からバイオ後続品の類似性について4つのレベルに分類できるという考え方を示し、1)not similar, 2)similar, 3)highly similar, 4)super highly similarとして、特に4のケースでは先行バイオ医薬品との類似性を示すための臨床試験データの必要性がより少なくて済むとしている。このような考え方にコンセンサスが得られていくのかまだ結論はでないが、薬理的な類似性をインビトロ生物活性に求めていく方向性は既にEU内ではコンセンサスが形成されてきているように考えられる。

## 7. まとめ

抗体医薬品について従来とはかなり異なった視点で現状とこれからの動向について考えをまとめてみた。抗体

医薬品開発が今後ともバイオ医薬品開発の中心的な役割を担っていくことは間違いないであろうが、従来の開発戦略では限界が出てきていた面もあり、ADCや抗免疫チェックポイント抗体などの開発はそれをブレイクスルーする治療法として期待されている。特に免疫チェックポイント抗体の現時点で得られている奏効率などは従来の固形がん治療から考えると大きな期待が持てるといえる。ただし、これらの免疫チェックポイント抗体はその作用メカニズムから自己免疫疾患等のリスクが高い。しかし副作用の発現をできるだけ低減しつつ複数の抗体医薬品を組み合わせる療法の開発も進められている。

一方で、このような先進的な抗体医薬品の開発と並行してバイオ後続品の開発が進むと考えられる。ADCの開発では従来の抗体医薬品の無効例に対しても有効性が期待され、バイオ後続品の開発が進むとしても従来の抗体医薬品をより改良していく動きは続いていくと考えられる。そのことがより良い製品を国民に届けるということにつながることを期待したい。

#### 引用文献

- 1) Shinkawa, T.; Nakamura, K.; Yamane, N.; Shoji-Hosaka, E.; Kanda, Y.; Sakurada, M.; Uchida, K.; Anazawa, H.; Satoh, M.; Yamasaki, M. The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Biol. Chem.*, 278, 3466-3473. (2003)
- 2) Niwa, R.; Sakurada, M.; Kobayashi, Y.; Uehara, A.; Matsushima, K.; Ueda, R.; Nakamura, K.; Shitara, K. Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. *Clin. Cancer Res.*, 11, 2327-2336 (2005)
- 3) Naoko Yamane-Ohnuki and Mitsuo Satoh; Production of therapeutic antibodies with controlled fucosylation. *mAbs.*, 2009, 1(3): 230-236
- 4) Igawa et al. *Nature Biotechnology*, 28, 1203-1207 (2010)
- 5) Kitazawa et al; A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nature Medicine* 18, 1570-1574 (2012)
- 6) Schuurman, J. Graus, Y.F., Labrijn, A.F., Ruuls, S.R., Parren, P.W.: Opening the door to innovation. *mAbs.*, 6, 812-819 (2014)
- 7) Furusho, K., Nakano, H., Shinomiya, K., Tamura, T.: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *The Lancet* 324, 1055-1058 (1984)
- 8) Mullard, A.: Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30. *Drug Discovery (Nature review)*, 12, 329-333 (2013)
- 9) Lipson, E.J., Drake, C.G.: Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.*, 17, 6958-6962 (2011)
- 10) Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A., Mark E. Dudley, M.E.: Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 8, 299-308 (2008)
- 11) Seremet, T., Brasseur, F., Coulie, P.G.: Tumor-specific antigens and immunologic adjuvants in cancer immunotherapy. *Cancer J.*, 17(5):325-330 (2011)
- 12) Coulie, P.G., Van den Eynde, B.J., van der Bruggen, P., Boon, T.: Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 14, 135-146 (2014)
- 13) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003073.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003073.pdf)
- 14) [http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/quality/koutai-hyouka\\_guidance.pdf](http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/quality/koutai-hyouka_guidance.pdf)
- 15) Morrow, K.J. Jr., Rathin C. Das, R.C.: Therapeutic Antibodies in Review. Innovative products and a range of indications drive the therapeutic antibody market. *BioPharm International* 26, 34-40 (2013)
- 16) Lipson EJ, Drake CG.; Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 17, 6958-6962. 2011
- 17) Yi-chi M. Kong and Jeffrey C. Flynn: Opportunistic autoimmune disorders potentiated by immune-checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 and anti-PD-1. *Front. Immunol.*, 10.3389/fimmu.2014.00206 (2014)
- 18) Ignacio Melero, Antonio M. Grimaldi, Jose L. Perez-Gracia, Paolo A. Ascierto: Clinical Development of Immunostimulatory Monoclonal Antibodies and Opportunities for Combination. *Clin Cancer Res.* 19, 997-1008. 2013
- 19) Weber, J.S., Kähler, K.C., Hauschild, A.: Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab. *Am. Soc. Clin. Oncol.*, 30, 2691-2697 (2012)
- 20) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/)

document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_report/human/002576/WC500151486.pdf

- 21) Eisenhauer, E.A. et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer 45, 228-247 (2009)

## 環境物質と免疫毒性

手島玲子<sup>#</sup>

### Immunotoxicity and environmental substances

Reiko Teshima

A well functioning immune system is essential in maintaining integrity of the organism, and malfunction may have severe health consequences. Environmental substances may pose direct toxicity to components of the immune system, often leading to immunosuppression and resulting reduced resistance to infections and tumors. Alternatively, such substances may be recognized by the immune system in a specific fashion, which may result in allergy and autoimmunity. A proper risk assessment of environmental substances in terms of immunotoxicity is necessary. In this manuscript, I reviewed recent three topics about immunotoxicity: (1) IPCS/WHO Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals, (2) Intestinal immunotoxicity, and (3) Epicutaneous sensitization of food proteins.

Keywords: immunotoxicity, environmental substances, immunosuppression, allergy, autoimmunity

#### はじめに

免疫の異常は、異常亢進による自己免疫やアレルギーと抑制による免疫不全に大別される。免疫異常は先天的要因や感染因子によって生じるが、薬物や化学物質によっても生じる。この薬物や化学物質による免疫異常が、免疫毒性 (Immunotoxicity) と称され、その研究領域が免疫毒性学 (Immunotoxicology) と呼ばれる。1970年代には化学物質や医薬品などによる免疫抑制の毒性学研究が盛んになり、免疫系は化学物質毒性の標的となりうる事が示されてきた<sup>1-2)</sup>。特に免疫毒性への主な関心は、獲得免疫能の抑制とその影響に向けられた。医薬品についても、抗がん剤による免疫抑制や輸液栄養の微量金属組成と易感染性の関係などが指摘されていたが、1980年代に入り、研究対象が医薬品全般の副作用にも及び、免疫系が化学物質毒性の一次標的となることやその作用機構の解析に研究が向けられ、一方、免疫毒性試験の体系化に向けた試験法の開発や評価などに集約されていった。以上、免疫毒性研究は、初期には環境化学物質、医薬品、食品、農薬等の化学物質による免疫抑制を主たる

対象としていたが、その後はアレルギーや自己免疫も対象に含めてきている。本総説では、免疫毒性研究に関する最近の動向の中で、(i)2012年にまとめられたIPCS/WHO化学物質の免疫毒性リスク評価ガイダンス (IPCS Harmonization Project Document No.10, Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemicals) の概要を説明し、次いで、(ii)アレルギーにも関連する腸管免疫毒性試験、並びに(iii)経皮感作試験法についても記述してみたい。

#### (1) 免疫毒性に関する既存のドキュメント並びに IPCS/WHO化学物質の免疫毒性リスク評価ガイダンスについて

化学物質に関しては、1980年代に入り、免疫系が化学物質毒性の一次標的となることやその作用機構の解析に研究が向けられ、免疫毒性試験の体系化に向けた試験法の開発や評価などが行われた。その一環として、化学物質の免疫抑制を検出する試験法の国際的バリデーション試験が、国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) 主催で、1988年から日本をはじめ16ヶ国の参加で行われた (International Collaborative Immunotoxicity programme, ICIP)。私共の研究所も参加したが、詳しくは、既報の論文に書かれている<sup>3-4)</sup>。免疫機能試験としては、体液性免疫試験法で、ヒツジ赤血球を抗原として、特異抗体の産生をプラ

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

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

ーク形成細胞 (PFC) の数として測定する方法と、自然抵抗機能に対する化学物質の影響を調べるための脾臓細胞中のナチュラルキラー細胞 (NK細胞) の活性を、 $^{51}\text{Cr}$  で標識したYAC-1を標的細胞として測定する方法の2つのバリデーション試験がなされた。

1990年代に入り、免疫の細胞・分子的機構についての知識が深まるとともに、免疫毒性の機序と試験のためのバイオマーカーの研究が進化した。また、WHO/IPCSのTask groupによって免疫系を毒性の一次標的とするDirect Immunotoxicityの概念と研究法を体系的にまとめる作業が始まり、Environmental Health Criteria 180 (EHC180,1996), Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicalsとして1996年に刊行された。表1に、免疫毒性に関する国際的ドキュメントを、まとめたものを示すが、このEHCのDirect Immunotoxicityは、WHO/IPCS関連のドキュメントとしては、最初に作られたものとして、最上段に記している。

次いで、このEHCシリーズでは、引き続きEnvironmental Health Criteria 212 (EHC 212, 1999), Principles and Methods for Assessing Allergic Hypersensitization Associated with Exposure to Chemicalsが1999年に、また、Environmental Health Criteria 236 (EHC236, 2006), Principles and Methods for Assessing Autoimmunity Associated with Exposure to Chemicals が2006年に刊行されている。

さらに、IPCS/WHOの活動として、環境中に存在する化学物質の既存の免疫毒性のデータに基づくリスク評価を行うことを主たる目的としたガイダンス作成のために、2008年2月より、ヨーロッパ、米国EPA等の免疫毒性専門家を中心にワーキンググループが結成された。オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) でHenk van Loveren教授を座長として会議が開かれ、筆者も会議に加わった。2012年に、このガイダンスは、Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals として公表された<sup>5)</sup>。このIPCS/WHO化学物質の免疫毒性のリスク評価ガイダンスは、表1にも示しているが、WHOのホームページからダウンロードすることができる。このガイダンスは、免疫毒性のリスク評価に関して世界各国で使用することのできる国際的にハーモナイズされた指針であり、一般的な化学物質のリスク評価者向けに書かれており、これら評価者が免疫毒性専門家からのアドバイスの必要性を判断する際に有用と思われる。内容としては、免疫毒性リスク評価の枠組みを示した上で、免疫抑制、免疫亢進、感作性とアレルギー反応、自己免疫と自己免疫疾患の四つの異なるタイプの免疫毒性についてレビューとリスク評価方法を具体的に記載し、ヒトにお

ける疫学的なデータも重視している。Weight of evidenceアプローチに基づいてリスク評価を行うことが特徴である。

具体的には、ガイダンスは、7章からなり、それぞれの章では、1章：序論、2章：背景、3章：免疫毒性リスク評価のフレームワーク、4章：免疫抑制、5章：免疫促進、6章：感作性とアレルギー反応、7章：自己免疫誘発性、で構成されている。また、事例研究のためのモデル化合物として、鉛が4章の免疫抑制の事例として、ヘキサクロロベンゼン (HCB) が5章の免疫促進の事例として、ハロゲン化プラチナが6章の感作性の事例として、芳香剤シトラルが同じく6章の(皮膚)感作性の事例として、水銀とトリクロロエチレン (TCE) が7章の自己免疫の事例としてそれぞれ選ばれ、weight of evidenceアプローチに基づいたフローチャートに従ってリスク評価を行った結果が示されている。

1章の序論で、免疫毒性リスク評価 (Risk assessment) は、Codexで用いられている他の化学物質のリスク評価と同様、ハザードの同定 (Hazard identification)、ハザード特性付け (Hazard characterization)、曝露評価 (Exposure assessment)、リスク判定 (Risk characterization) の4つのステップで行われることが記されている。

第3章の免疫毒性リスク評価のフレームワークの中で、ハザードの同定及びハザード特性付けでは、臨床並びに疫学データの収集、動物データ (用量反応の相関と閾値、曝露時間、種及び系統、投与開始時の週齢、性別、曝露経路、局所または全身影響、効果の不可逆性、急性か慢性か等) の収集を行い、曝露評価では、症状の重篤性及び持続性、曝露の時期と期間、曝露部位と局所免疫、体内動態のデータを収集すると記されている。リスク判定では、定量的で用量依存的なデータに基づいて、定量的リスク評価を行えることが理想的であるが、定性的にしかリスク判定を行えない場合が多いということも記されている。

第4章の免疫抑制の項目では、ハザードの同定は、次の7つの項目の上から順番にweight of evidence方式で行われることが記されている。すなわち、①ヒトでの疫学データ (感染への抵抗性の低下等)、②宿主の抵抗性 (実験動物)、③特定の免疫機能の低下 (抗体産生、NK細胞機能、細胞障害性T細胞の機能等) (実験動物)、④免疫系全般のデータ (リンパ球の表面抗原解析、サイトカイン等) (実験動物)、⑤血液学検査データ (白血球数等) (実験動物)、⑥組織染色データ (実験動物)、⑦臓器重量データ (実験動物) の順番である。この章では、鉛の事例研究が行われているが、以下、各項目についてのYES or NOの判断結果を記す。

① ヒトでの疫学データの存在【YES】: Queiroらから、

鉛の毒性の標的の一つが好中球<sup>6)</sup>で、鉛の職業的曝露を受けた人で、カンジダ・アルビカンスの感染に対する抵抗性が減弱している場合があること、33人の労働者の血中の鉛濃度(BLL)の平均が43.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったことが報告されている。また、この疫学データから得られた数字を不確実係数300で割り算をすると、受け入れられる曝露レベル(AEL, acceptable exposure level)としてBLL 0.144 $\mu\text{g}/\text{dl}$ が計算された。

② 宿主の抵抗性低下(実験動物)【YES】: Fernandez-CabezudoらのC3H/HeN マウスに鉛を飲料で投与した研究から<sup>7)</sup>、サルモネラへの感染性の上昇が観察された。この実験のLOAELが1036 $\text{mg}/\text{l}$ , BLL 20.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、不確実係数3000として計算すると、AELとしてBLL 0.0068 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の値が算出された。

③ 特定の免疫機能低下(実験動物)【YES】: McCabeらのBALB/cマウスに鉛を飲料水で投与した研究から<sup>8)</sup>、遅延型過敏症反応(DTH)の抑制が512 $\text{mg}/\text{l}$ 投与群で観察されていること、この数字はBLLに換算して87 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となり、これがLOAELと考えられることが報告されている。この値を不確実係数3000で割り算をすると、AEL 0.029 $\mu\text{g}/\text{dl}$ が計算された。

④ 免疫系全般への影響を示すデータ(動物実験)【YES】: BurchielらのB6C3F1マウスを用いた研究<sup>9)</sup>で、鉛の曝露により、成熟した免疫系細胞の表面マーカーの、未成熟細胞表面マーカーへの移行が、観察されている。

⑤ 血液学検査への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: 報告は多くないが、MillerらのF344ラットを用いた研究<sup>10)</sup>で、鉛投与された親ラットから生まれた子供で、白血球数の減少が観察されている。

⑥ 組織染色への影響を示すデータ(実験動物)【NO】: Faithらのラットへの鉛の生前投与<sup>11)</sup>で、免疫組織の組織学的染色データに差はみられていない。

⑦ 臓器重量への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: Faithらのラットへの鉛の生前投与<sup>11)</sup>で、胸腺の重量減少が観察されている。以上、人での疫学データ及び動物データより、鉛は、生体の持つ感染防御の機構を抑制する等の免疫抑制作用を持つことが示された。

第5章の免疫促進の項目では、ハザード同定は6つの項目で、weight of evidenceの方式で行われることが記されている。すなわち、①ヒトでの疫学データ、②アレルギー、自己免疫または感染症(実験動物)、③特定の免疫機能(抗体産生、遅延型過敏症反応等)(実験動物)、④免疫系全般(リンパ球の表面抗原解析、サイトカイン等)(実験動物)、⑤組織学的及び血液学検査(白血球数等)(実験動物)、⑥臓器重量データ(実験動物)の順番である。この章では、HCBの事例報告がある。以下、各項目について、判断結果を示す。

① ヒトでの疫学データの存在【YES】: 限定されたデータであるが、HCBに曝露されたトルコの住民で特に4-14歳の子供で、リンパ節の肥大、関節炎の亢進が観察された<sup>12)</sup>等報告がある。

② アレルギー、自己免疫または感染症への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: Lewisラットを用いた研究で、HCB(22.5 $\text{mg}/\text{kg}$  bw per day)経口投与で、アレルギー性脳脊髄炎(EAE)の上昇が観察された。

③ 特定の免疫機能への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: HCBを生前投与されたウイスター仔ラットにおいて、破傷風毒に対する抗体価並びに遅延型過敏症反応の上昇が観察された<sup>13)</sup>。

④ 免疫系全般への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: WisterラットへのHCB経口投与で、抗体産生の上昇<sup>14)</sup>等が観察されている。

⑤ 組織学的及び血液学検査への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: HCBの経口投与で、胸腺、脾臓の組織学的変化が、ラット<sup>15)</sup>、サル<sup>16)</sup>、犬<sup>17)</sup>で観察されている。

⑥ 臓器重量への影響を示すデータ(実験動物)【YES】: ラット<sup>14)</sup>において、HCBの経口投与で、脾臓及びリンパ節の重量の上昇が観察されている。以上、疫学及び動物実験の結果より、HCBは、免疫促進活性を持つことが示された。また、成熟ラットよりも幼若ラットで、より低濃度で作用することが示された。

第6章の感作性とアレルギー反応の項目では、ハザード同定は感作の後に誘発されるアレルギー反応の型に応じて3つのカテゴリーにわけ、それぞれの判断樹を用いて行うことが記されている。すなわち、(A)皮膚感作、(B)吸入感作、(C)全身性(経口)感作の3つである。3つの中で、解析手法の最も進んでいるのは(A)の皮膚感作で、続いて(B)の吸入感作、(C)経口感作の順である。化学物質によっては、3つのすべての経路での感作が考えられる場合には、3つの判断樹に従ったハザード同定が必要で、1つの経路に限定される場合は1つの系統樹に従ったハザード同定が行われる。ハザードの特性付けにおいて、用量相関性、閾値決定のための試験として適しているのは、感作性試験であるマウスを用いる局所リンパ節試験法(local lymph node assay (LLNA))であることが示されている。刺激指数(Stimulation Index, SI)3を越える濃度(EC3 value)が、ヒトのNOEL(無影響量)やBMD(ベンチマーク用量)に相当する値であり、このEC3 valueは閾値として1:1でヒトに概想できうる値であることが述べられている。なお、この章では、芳香剤シトラル(Citral)の事例報告がある。以下、各項目について、判断結果を示す。芳香剤シトラルは、皮膚感作性のあることが知られている化合物であるので(A)の判断樹を用いた。

① 皮膚感作性が知られているか (LLNA, GPMT (Guinea Pig maximization test), HRIPT (Human repeat insult patch test) (ヒトパッチ試験), QSAR, *in vitro*試験を行っているか)? 【YES】: シトラールは、モルモット、マウス、ヒトにおいて広く皮膚感作性が知られており、1%濃度でモルモットの感作を誘導することができる<sup>18)</sup>。

② LLNA EC3またはヒトNOELとして表される皮膚感作能に関する情報は、定量的なPOD (NOAEL) を導き出すことができるか? 【YES】: ヒトのHRIPT試験から得られたNOEL 1400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ は、LLNA EC3で得られた1609 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ とよく相関し、皮膚感作を誘導する最低濃度 (POD) (the point of departure) を設定することが可能である。LLNA EC3値5.6%<sup>18)</sup> から類推して、シトラールは、weakからmoderateの皮膚感作物質に相当すると思われる。

③ 惹起 (elicitation) 能に関して定量的にPODを導き出すことができるか? 【NO】: シトラールの惹起能のPODを求めるための定量的データは与えられていない。以下に結論を記す。シトラールは、皮膚感作性物質としてよく知られている芳香剤として事例研究に選ばれたが、使用に際しては、例えば、化粧品への表示、使用説明、または、使用濃度の制限等が必要と思われると記されている。

第7章の自己免疫誘発性の項目では、ハザード同定は、5つの項目で、weight of evidenceの方式で行われる。すなわち、①ヒトでの疫学データ、②症状の発症または進行の調節 (実験動物)、③特定の免疫機能 (自己抗体産生、リンパ節増殖等) (実験動物)、④免疫系全般 (リンパ球の表面抗原解析、サイトカイン等) (実験動物)、⑤組織学的及び血液学検査 (免疫複合体沈着等) (実験動物) の順番である。この章では、トリクロロエチレン (TCE) の事例報告がある。以下、各項目について、判断結果を示す。

① ヒトでの疫学データの存在 【YES】: TCEは、ヒトに硬化症のような自己免疫病症状を引き起こすことが報告されている<sup>19)</sup>。

② 症状の発症または進行を促す効果を示すデータの存在 (実験動物) 【YES】: 自己免疫を引き起こしやすいマウス (MRL+/+マウス) を用いた研究の多くで、TCEが病状の進行を早めることが報告されている<sup>20-22)</sup>。

③ 特定の免疫機能への影響を示すデータ (実験動物) 【YES】: MRL+/+マウスを用いた研究で、TCEが自己免疫病を示す特異的なマーカーの上昇を促すことが多くの研究で報告されている<sup>21-22)</sup>。

④ 免疫系全般への影響を示すデータ (実験動物) 【YES】: TCEは、MRL+/+マウスCD4+ T細胞の活性化

を促すことが報告されている<sup>21)</sup>。

⑤ 組織学的及び血液学検査への影響を示すデータ (実験動物) (YES): TCEが自己免疫病の進行に係わることが、組織学的にはリンパ球の浸潤が起きることで示されている<sup>21)</sup>。TCEの結論としては、ヒトの疫学データは、例数が限られているが、動物実験から、TCEが自己免疫病の発症を誘発または促進する活性を有することが示されたと記されている。

以上、2012年に出されたIPCS/WHO化学物質の免疫評価ガイドランスについて解説を行ってきたが、ここに示した評価の方法をもとに他の化学物質の免疫毒性の評価が行われ、また、免疫影響発現のメカニズム (Mode of action) に基づいた議論が可能になってゆくものと思われる。

IPCS/WHOのガイドラインに続いて、免疫毒性に関する既存の国際ドキュメントを2種紹介したいと思う。

まず、医薬品についてのガイドラインであるが、2005年にICH (日米EU医薬品規制調和国際会議) の免疫毒性試験ガイドライン (ICH S8) が作成されている。表1の中央部に、ガイドラインのリンク先も示しているが、S8ガイドラインは低分子医薬品の非意図的な免疫抑制と免疫亢進を主な対象とし、臨床試験に入るまでに必要に応じて行うべき非臨床免疫毒性試験の実験方法に関するものである。こちらでもweight of evidenceアプローチでフローチャートを用いて免疫毒性の判断を行うことに特徴がある。

次いで、化学物質の皮膚感作性に特化したOECDで出されているガイドラインについて述べてみたい。動物を用いる皮膚感作性試験は、ヒトにおける接触性の遅延型の皮膚過敏症を予測するための方法であるが、表1の下部に、1992年に出されたOECD毒性試験ガイドライン406、2002年に出されたTG429、2010年に出されたTG442A、TG442Bを記している。OECD毒性試験ガイドライン406に記載されている方法は、GPMT法と、Buehler法である。従来より遅延型薬物アレルギーの誘起活性の予測は、モルモットを用いて行われる場合が多く、ヒトで接触皮膚炎を誘起することが知られている化合物を、GPMTで検討するとかなりの高率で陽性物質を検出することが知られていた<sup>23-24)</sup>。GPMTは現在でも、IV型のアレルゲン性を予知する上で、信頼に足る方法の一つと考えられている。GPMTはアジュバント (Freund's complete adjuvant (FCA)) とともに化学物質を皮下投与することにより感作誘導を行い、3週間程度の期間を空けて感作を成立させる。その後閉塞パッチテストにより誘発し、その皮膚反応を観察する方法である。同じくOECD406に記載されている方法として、Buehler法<sup>26)</sup>がある。Buehler法は、アジュバントを用いず、感作物質



Table 1 Immunotoxicity に関する既存の国際ドキュメント

<p>•WHO/ IPCS (International Programme on Chemical Safety)                  :EHC (Environmental Health Criterium Documents)                  (1) principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals (#180):1996                  (2) principles and methods for assessing allergic hypersensitization associated with exposure to chemicals (#212): 1999                  (3) principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals (#236):2006                  :Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals (2012)                  (http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj10.pdf)</p>
<p>• ICH (The International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)                  :Immunotoxicology studies for human pharmaceuticals S8, p1-11 (2005) (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S8/Step4/S8_Guideline.pdf) (医薬品免疫毒性)</p>
<p>•OECD (化学物質の感作性試験に関するガイドライン)                  (1) Skin Sensitisation (TG406) guinea pig maximization test (1992)                  (2) Skin Sensitisation: Local lymph node assay (TG429) (2002)                  (3) Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA (TG 442A) (2010)                  (4) Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA (TG 442B) (2010)</p>

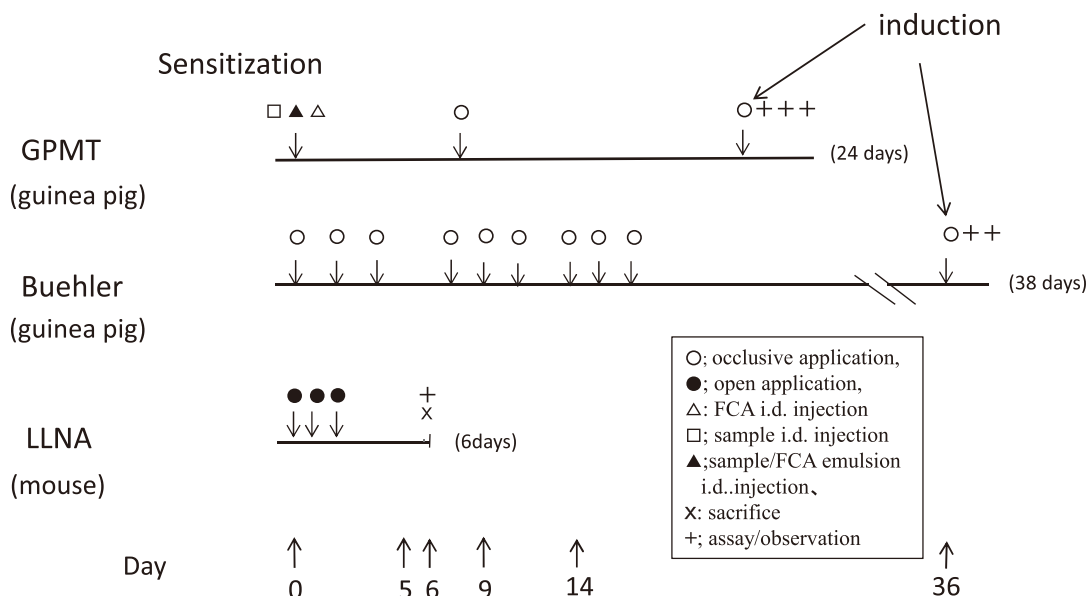


図1 OECDテストガイドラインのある感作性試験法

を皮膚塗布により適用するため、ヒトにおける接触過敏症の感作過程により近いが、皮膚感作性物質の検出力はGPMTに比べると感度が弱いとされている。2002年にだされたTG429は、マウスを用いる局所リンパ節試験法(LLNA)<sup>26)</sup>であり、モルモットを用いた試験より、感作過程を評価しているため試験期間が短いという長所があり、モルモットを用いる方法と二者択一の方法として用いることができる<sup>27)</sup>。具体的には、被験物質をマウス耳介に3日間連続で塗布し、6日目に<sup>3</sup>H-thymidineを尾静注し、5時間後にリンパ節を切除し、リンパ節組織中に

含有される放射活性を測定することにより、リンパ節細胞の増殖性を評価するものである。GPMT法、Buehler法、LLNA法の実験法をまとめたものを図1に示す。なお、2010年に、ラジオアイソトープを用いないLLNAの改変法として、LLNA:DA法(OECD TG442A)及びLLNA:BrdU-ELISA法(OECD TG442B)が採択されている。LLNA法は、感作の指標として、被験物質群と溶媒対照群の比較を刺激指数(Stimulation Index, SI)を用いて表わすことを特徴とし、陽性反応と判断するための条件を、刺激指数が3以上であること、用量反応性があ

Table 2 LLNA EC3 と感作性のカテゴリーについて

EC3* value (%)	感作性のカテゴリー(Potency classification)
算出不可能	negative
≥10 - <100	weak
≥1 - <10	moderate
≥0.1 - <1	strong
<0.1	extreme

\*EC3: minimum sensitization concentration at which SI=3

SI=stimulation Index (dpm of the treated group/dpm of the concurrent vehicle control) (cf. Gerberick G.F. et al; Contact Dermatitis 50, 274, 2004)

ること、統計的な有意差があることとしている。さらに、この刺激指数3を超える被験物質の濃度 (EC3 value) は、表2に示すように、Gerberickらにより被験物質の感作性の強さを表わす指標としても用いることが提唱されている<sup>27)</sup>。すなわち、化学物質の感作性の強さを4段階にわけ、EC3値の低い方からextreme, strong, moderate, weakに分類し、算出不可能なものをnegativeと分類している。なお、化学物質のヒトにおける即時型アレルギーを予測する非臨床試験法は、まだ確立されておらず、今後の研究が期待される分野となっている。

### (II) 腸管免疫毒性

ここからの2つの項目は、まだ国際ガイドラインとして示されたものではないけれども、現在、盛んに研究されている分野であるので、現状等を記してみたいと考える。

まず、腸管免疫毒性であるが、腸管免疫毒性は、外来性物質 (微生物も含め) が腸管及び関連組織の免疫機能を変化させ、有害な影響をもたらすことで定義できる。腸管の主な免疫機能には、IgA抗体の分泌、病原体の侵入の阻止、食物アレルギーの抑制 (経口免疫寛容の維持)、過剰な炎症の抑制、適切な腸内細菌叢 (共生細菌) の維持等があり、これらの機能の抑制や過剰亢進を腸管免疫毒性と呼ぶことができると思われる。腸管免疫に影響を及ぼしうる経口暴露物質の例としては、マイコトキシンであり、vomitoxinとも呼ばれるデオキシニバレノールがあげられるが<sup>28)</sup>、化学物質では毒性影響を示すものはむしろ少ない。食物等の経口摂取による免疫応答においては、腸管系に存在する粘膜免疫系 (GALT (gut-associated lymphoid tissue)) に、外来物質が捕えられ、ここで、感作の成立が決定する。一方、食物等の経口摂取による免疫応答においては、通常、腸内常在菌叢や食物抗原などの「無害」と考えられる抗原に対する全身性、局所性の過度の炎症反応を抑える経口免疫寛容が存在する。経口感作は、免疫寛容とのバランスにおいて成立するもので、免疫寛容が抑えられるとバランスがくずれ、

感作が進んでゆくものと考えられる。食物アレルギーは、食品中のアレルゲン (通常タンパク質<sup>29)</sup>) が抗原となって引き起こされるものであるが、免疫寛容が解除されるメカニズムは、まだヒトではよくわかっていないが、マウスを用いた研究に絞って、アナフィラキシーの誘導された事例、腸炎の誘導された事例を述べ、最後にGALTに関する研究の最近の動向について概説したい。

(i) アナフィラキシーの誘導された事例について: (a) アジュバントを使用する方法: コレラトキシン (CT) は可溶性抗原とともに経口的に投与されると、腸管免疫系にIL-4を中心としたTh2型の応答を誘導し、血清中特異的IgE抗体価を上昇させ、腸管だけでなく全身的にアナフィラキシーを誘導することが報告されている。これらの基礎的情報をもとに、C3H/HeJマウスに、可溶性アレルゲンをCTとともに数回経口的に投与し、その後、誘導日に数回のインターバルで投与を続けアナフィラキシーを起こすモデルが作成された<sup>30)</sup>。方法は、原因アレルゲン (ピーナッツ<sup>30)</sup>、カゼイン<sup>31)</sup>、エビ<sup>32-33)</sup>) の種類により改良されている。CTの併用で、アナフィラキシーが起きる機構として、樹状細胞 (CD) に関して、腸間膜リンパ節 (MLN) のCD11c<sup>+</sup>DC細胞でOX40 (CD134)Lの発現上昇が解析されており、T細胞のTh2型への分化シフトに関係していることが示唆されている<sup>34)</sup>。(b) アジュバントを使用しない方法: SEB (staphylococcal enterotoxin B) とともに、卵アレルゲン (オボアルブミン, OVA) をC57BL/6Jマウスに1週間ごと8週間経口投与する。その結果、Th2型に免疫応答が傾き、アナフィラキシーが誘導されるとともに、腸管にマスト細胞の浸潤、さらに特に血中と腸管に好酸球浸潤が認められる。この好酸球浸潤がCTとは異なる点であり、アナフィラキシーの誘導は、TGF-βと制御性T細胞機能の抑制がかかっていることが示唆されている<sup>35)</sup>。なお、表3に、アジュバントを用いない感作の事例として、経皮感作の事例を示しているが、これらについては、後述したい。

(ii) 腸炎の誘導とともに感作の引き起こされた事例: (a) Cox-2阻害剤; 卵白リゾチーム (HEL) 特異的T細胞受容

体遺伝子導入 (3A9 HEL-TCR-TG) マウスにCox-2阻害剤 (インドメタシン) を全身的に投与し, さらにHELを飲水投与すると小腸炎を発症すること, Cox-2に依存したアラキドン酸代謝産物が, 腸管恒常性の維持に不可欠であることが示されている<sup>36)</sup>. また, Cox-2阻害剤 (サリチル酸) をBALB/cマウスに全身的に投与し, さらにOVAをリノール酸/レシチンと共に経口投与すると, 大量のOVAの経口惹起により, 小腸炎を伴う全身症状の発症することも報告されている<sup>37)</sup>. (b)トランスジェニックマウスを用いる方法: OVA特異的T細胞受容体遺伝子導入 (TCR-TG (OVA23-3)) マウスに卵白の混餌投与を長期間行くと, 血中の特異的IgE抗体価の上昇とともに軟便を伴う小腸炎を発症する. さらに投与を行うと寛容が誘導され, 炎症が軽快するが, 一部軽快しないマウスもあり, その場合にはTh2細胞の関与が示唆されている<sup>38)</sup>. 同様に, 別のOVA特異的T細胞受容体遺伝子導入 (OVA-TCR-TG (DO11.10)) マウスにOVA特異的IgE抗体を遺伝子導入したダブルトランスジェニックマウスにOVAを頻回投与すると下痢を発症すること, 投与継続により下痢は認められなくなること, その寛容獲得には, TGF- $\beta$ の関与することが報告されている<sup>39)</sup>. なお, 今までの事例をまとめたものを表3に示す.

(iii) GALTに関する研究の進展について: 腸間膜リンパ節 (MLN) のB7-H1およびB7-DC陽性樹状細胞が, 免疫寛容に関係する抗原特異的制御性T細胞 (Treg) の誘導に影響を与えること<sup>40)</sup>, B細胞からのIgA抗体産生を促す濾胞性B細胞ヘルパーT細胞 (T Follicular Helper Cell, Tfh) が, 腸内リンパ組織であるパイエル板 (Peyer's patches) において, 制御性T細胞 (Treg) から分化すること等が報告されている<sup>41)</sup>. 腸管免疫に関する研究は, 今後とも進展が期待される領域であると思われる. なお,

次章では, 食物アレルギー等タンパク質による感作が, 経皮的に行われる事例について, 紹介したい. タンパク質による感作は, 第一章でのべた, 化学物質で引き起こされる経皮感作に比べると症例としては多くはないが, 化学物質による経皮感作が主に遅延型過敏症を引き起こすのとは対照的に, 全身性の即時型アレルギーを引き起こすことに特徴がある.

### (III) 経皮感作について

(a) マウスを用いた事例: 食物アレルギーによる経皮感作では, 免疫寛容とのバランスにおいて成立する経口感作とは違い, アジュバントを必要としないで感作の引き起こされる例が数例報告されている. 以下, 表3にも示しているが, 具体的な例として2種のタンパク質を用いた事例を紹介する.

一例目は, ヘーゼルナッツより抽出したタンパク質の例であるが, BALB/cマウスの背中にタンパク質を3日塗布し, その4日後に再度塗布を開始し6週間経って経皮感作を行い, その後アレルギーを経口的に投与し, アナフィラキシーが惹起された例である<sup>42)</sup>. この例では, 経皮感作により, 抗原特異的IgE抗体産生が見られること, 感作動物の脾細胞のin vitroでの抗原再感作によりTh2型のサイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) の産生, 転写因子GATA3の発現の上昇がみられることより, Th2型のリンパ球の活性化の起きていることが示されている. 二例目は, ピーナッツより抽出したタンパク質の例であるが, ヘーゼルナッツタンパク質の場合と同様の経皮感作研究を行った結果<sup>43,44)</sup>, IL-4産生及び抗原特異的IgE抗体の上昇が観察されている. これら研究においては, マウスの背部の毛を剃った後に, テープストリッピングで角質のバリア傷害を起こさせた後, タンパク質の塗布を

Table 3 既報告の食物アレルギーモデルマウス

病態	系統	抗原	感作方法	アジュバント
アナフィラキシー	C3H/HeJ	ピーナッツ <sup>30)</sup> 、カゼイン <sup>31)</sup> 、エヒ <sup>32,33)</sup>	経口	あり(コレラ毒素)
	C57BL/6J	オボアルブミン	経口	なし(但しSEB*を使用) <sup>35)</sup>
	BALB/c	ヘーゼルナッツ <sup>42)</sup> ピーナッツ <sup>43,44)</sup>	経皮	なし
消化管炎症を伴う感作事例	HEL-TCR-TG (3A9)	リゾチーム(HEL)	経口	なし(但しインドメタシンを併用) <sup>36)</sup>
	BALB/c	OVA	経口	なし(但しサルチル酸を併用) <sup>37)</sup>
	OVA-TCR-TG (OVA23-3)	OVA	経口	なし <sup>38)</sup>
	OVA-TCR-TG (DO11.10)	OVA	経口	なし <sup>39)</sup>

\*SEB (staphylococcal enterotoxin B)

行っているが、久保博士<sup>45)</sup>の報告にあるように、角質バリア傷害により、真皮層表面のタイトジャンクション部で樹状突起を伸ばした抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞にとらえられるか、ケラチノサイトに情報が提供されることにより、Th2型のリンパ球の活性化が優位に行われているものと思われる。ヒトにおいても角層のバリア障害があり免疫応答が亢進している疾患では、比較的大きい分子量をもつタンパク質でも皮膚から取り込まれ、感作が成立する可能性が考えられると思われる。

なお、中島博士らにより<sup>46)</sup>、ランゲルハンス細胞のTSLP受容体欠損マウスにおいてオボアルブミンを経皮的に曝露させた場合に、オボアルブミン特異的IgE抗体産生の抑制がみられることより、表皮のランゲルハンス細胞がタンパク質による抗原提示に不可欠であること、及びサイトカインTSLP (Thymus stromal lymphopoietin) が深くかかわっていることが示されている。なお、すでに2002年の報告で、TSLPが、アトピー性皮膚炎 (AD) の皮膚病変部のケラチノサイトでの発現がみられ、Th2反応を誘導するマスタースイッチの役割を果たしていることが報告されている<sup>47)</sup>。また、最近、マウスの皮膚に、T細胞のTh2方向への分化に関与するCタイプレクチンであるCD301 (MGL2) 陽性樹状細胞 (dermal DC) が存在することも報告されてきており、ランゲルハンス細胞以外の皮膚に特異的に存在する樹状細胞のタンパク性抗原の感作への関与についての今後の解析も興味深いと思われる<sup>48)</sup>。なお、背部をテープストリッピングしたBALB/cマウスを用いた小麦グルテンの加水分解物の経皮感作の事例を私共も報告しているが、詳細については、別の総説をご覧いただきたい<sup>49)</sup>。

(b) ヒトにおける食物タンパク質の経皮感作の事例について：2008年、イギリスのLack G.博士は食物アレルギーに関する新しい概念「Dual allergen exposure hypothesis」[二重抗原曝露仮説]を提唱した<sup>50)</sup>。経口摂取は免疫寛容を促進し、経皮的接触はアレルゲンの感作を惹起促進するという概念であった。この論文では、海外の疫学調査でピーナッツオイルを含むスキンケア製品を使用するグループでピーナッツアレルギーの発症が多いことも報告されている。また、2012年に、Chan博士のグループにより、ピーナッツアレルギー患者の末梢血リンパ球を用いた興味深い報告がされている<sup>51)</sup>。すなわち、末梢血のメモリーTリンパ球を分離し、ピーナッツ抽出物を加えて培養した時に、ピーナッツアレルギー患者由来のリンパ球では、skin homing marker (皮膚移行性マーカー) であるCLA (cutaneous lymphocyte antigen) 陽性の記憶T細胞が主に幼若化を受けることが示され、このCLA陽性T細胞からはTh2サイトカインであるIL-13の産生が主であったこと、一方、ピーナッツに耐性を持つグループ

由来の記憶T細胞では、ピーナッツとの共存培養で、 $\alpha 4\beta 7$ 陽性T細胞とCLA陽性T細胞の両方の幼若化が観察され、 $\alpha 4\beta 7$ 陽性T細胞からは、Th1サイトカインであるINF- $\gamma$ の産生が主であったことが報告されている。このことは、ピーナッツアレルギー患者では、経皮感作で誘導されたCLA陽性細胞によってTh2優位となり食物アレルギーを誘発する方向に免疫反応が働いている可能性が考えられている。

## おわりに

最近の免疫学の進展に伴い、新たな免疫担当細胞の特性解析が進んでいる。マクロファージ、樹状細胞等の抗原提示細胞やTh1, Th2, Th17, Tfh, Treg, NKT細胞等のT細胞サブセットによる細胞性免疫、液性免疫、炎症、自己免疫の調節機構が明らかにされつつある。また、病原体等の防御にかかわる自然免疫を担う分子として、Tol様受容体、RIG-I様受容体、NOD様受容体も次々見いだされ、自然免疫と獲得免疫の関連も活発に研究されている。また、免疫担当細胞上にある薬理学的受容体の他、AhR, PPARs, PXR, RORs等の核内受容体による免疫応答の調節についても研究が進んでいる。化学物質の免疫応答への影響が、そのメカニズム (Mode of action) に基づいて議論されることが可能な情報が蓄積されてきていると思われる。

昨今のトキシコロジーの分野では、オミクス、エピジェネティクス、miRNA解析等による新たな毒性バイオマーカーの検索・同定手法の開発が進んでいる。また、幹細胞より分化した細胞やヒト型化免疫不全マウス<sup>52)</sup>を利用した毒性評価系の構築も試みられている。さらに、対象物質としては、環境物質として位置付けられるものとして、腸管系を標的とする新開発食品、ナノ物質で代表される新開発素材を用いる食品、食品添加物など、新しいタイプの物質の開発も進んでいる。これら新しい物質の評価も今後、更に検討してゆく必要があると思われる。

## 引用文献

- 1) VOS JG: *CRC Crit Rev Toxicol.* 1997; 5: 67-101
- 2) 大沢基保: *トキシコロジー・フォーラム*, 1986;9:546-558
- 3) 寺尾允男: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 1988;106:1-9
- 4) 松本清司, 関田清司, 落合敏秋, 高木篤也, 高田幸一, 降矢 強, 黒川雄二, 斎藤嘉朗, 手島玲子, 鈴木和博, 沢田純一, 寺尾允男, 戸部満寿夫: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 1990;108:34-39
- 5) WHO(2012) IPCS Harmonization project document no.10: Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals, WHO, Geneva, p.1-333

- 6) Queiroz MLS, Perlingeiro RCR, Bincoletto C, Almeida M, Cardoso MP, Dantas DCM: *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1994;16: 115-128.
- 7) Fernandez-Cabezudo MJ, Ali SAE, Ullah A, Hasan MY, Kasanovic M, Fahim MA, Adem A, Al-Ramadi BK: *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;218:215-226.
- 8) McCabe MJ Jr, Singh KP, Reiner JJ Jr: *Toxicology*, 1999;139:255-264.
- 9) Burchiel SW, Hadley WM, Cameron CL, Fincher RH, Lim TW, Elias L, Stewart CC: *Internat. J Immunopharmacol.*, 1987;9:597-610.
- 10) Miller TE, Golemboski KA, Ha RS, Bunn TL, Sanders FS, Dietert RR: *Toxicol. Sci.*, 1988;42:129-135.
- 11) Faith RE, Luster MI, Kimmel CA: *Clin Exper Immunol*, 1979;35:413-420.
- 12) Peters HA, Gocmen A, Cripps DJ, Bryan GT, Dogramaci I: *Arch Neurology*, 1982;39:744-749.
- 13) Van Loveren H, Van Eden W, Kranjc-Franken MAM, De Kort W, Vos JG: *Toxicologist*, 1990;10:221 (abstract).
- 14) Vos JG, Van Logten MJ, Kreeftenberg JG, Steerenberg PA, Kruizinga W: *Drug Chem Toxicol*, 1979;2:61-76.
- 15) Vos JG, Van Logten MJ, Kreeftenberg JG, Kruizinga W: *Annals New York Academy Sci*, 1979;320:535-550.
- 16) Iatropoulos MJ, Hobson W, Knauf V, Adams HP: *Toxicol Applied Pharmacol*, 1976;37:433-444.
- 17) Gralla EJ, Fleischman RW, Luthra YK: *Toxicol Applied Pharmacol*, 1977;40:227-239
- 18) Lalko J, Api A: *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008;52:62-73.
- 19) Cooper GS, Makris SL, Nietert PJ, Jinot J: *Environ Health Perspect*, 2009;117:696-702.
- 20) Khan MF, Kaphalia BS, Prabhakar BS, Kanz MF, Ansari GA: *Toxicol Applied Pharmacol*, 1995;134:155-160.
- 21) Griffin JM, Gilbert KM, Lamps LW, Pumford NR: *Toxicol Sci*, 2000;57:345-352.
- 22) Blossom SJ, Doss JC, Gilbert KM: *Toxicol Sci*, 2007;95:401-411.
- 23) Magnusson B, Klingman AM: *J. Invest. Dermatol.* 1969;52:268-276.
- 24) Magnusson B: *Contact Dermatitis* 1980;6:46-50.
- 25) Buehler EV: *Arch. Dermatol.* 1965;91:171-177.
- 26) Kimber I., Basketter DA: *Food Chem. Tox.* 1992;30:165-169.
- 27) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Patlewicz GY, Basketter DA.: *Contact Dermatitis* 2004;50:274-288
- 28) Pestka J.J.: *Arch. Toxicol.* 2010;84:663-679
- 29) 手島玲子: *Bull.Natl.Inst.Health Sci.*, 2001;119:27-39
- 30) Li XM, Serebrisky D, Lee SY, Huang CK, Bardina L, Schofield BH, Stanley JS, Burks AW, Bannon GA, Sampson HA.: *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:150-158.
- 31) Li XM, Schofield BH, Huang CK, Kleiner GI, Sampson HA: *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:206-214.
- 32) Leung PS, Lee YS, Tang CY, Kung WY, Chuang YH, Chiang BL, Fung MC, Chu KH: *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008;147:305-314.
- 33) Capobianco F, Butteroni C, Barletta B, Corinti S, Afferni C, Tinghino R, Boirivant M, Di Felice G.: *Int. Immunol.* 2008;20:1077-86.
- 34) Blazquez AB, Berin MC: *J. Immunol.* 2008; 180:4441-50.
- 35) Ganeshan K, Neilsen CV, Hadsaitong A, Schleimer RP, Luo X, Bryce PJ.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123:231-238.
- 36) Newberry RD, Stenson WF, Lorenz RG: *Nat. Med.* 1999;5:900-906.
- 37) Shindo T, Kanazawa Y, Saito Y, Kojima K, Ohsawa M, Teshima R: *J Toxicol Sci.*, 2012;37:307-15.
- 38) Nakajima-Adachi H, Ebihara A, Kikuchi A , Ishida T, Sasaki K, Hirano K, Watanabe H, Asai K, Takahashi Y, Kanamori Y, Shimojo N, Matsuda H, Kohno Y, Hachimura S, Kaminogawa S.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117:1125-32.
- 39) Omata N, Ohshima Y, Yasutomi M, Yamada A, Karasuyama H, Mayumi M: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115: 822-827.
- 40) Fukaya T, Takagi H, Sato Y, Sato K, Eizumi K, Taya H, Shin T, Chen L, Dong C, Azuma M, Yagita H, Malissen B, Sato K.: *Blood* 2010;116:2266-76.
- 41) Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, Suzuki K, Kanagawa O, Honjo T, Hori S, Fagarasan S: *Science* 2009;323:1488-92.
- 42) Birmingham NP, Parvataneni S, Ahmed Hassan HM, Harkema J, Samineni S, Navuluri L, Kelly CJ, Gangur V: *Int. Arch. Allergy Immunol.*

- 2007;144:203-210.
- 43) Strid J, Hourihane J, Kimber I, Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S: *Clin. Exp. Allergy* 2005;35:757-766.
- 44) Strid J, Callard R., Strobel S: *Immunology* 2006;119:27-35.
- 45) Kubo A., Nagao K., Amagai M.: *J Clin Invest*, 2012;122:440-447.
- 46) Nakajima S., Igyártó B.Z., Honda T., Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K.: *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1048-1055
- 47) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H., Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerma A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA, Liu YJ.: *Nat Immunol*. 2002;3:673-80.
- 48) Murakami R, Denda-Nagai K, Hashimoto S, Nagai S, Hattori M, Irimura T.: *PLOS One*, 2013;8:1-13.
- 49) Teshima R.: *Yakugaku Zasshi* 2014;134:33-38.
- 50) Lack G.: *J Allergy Clin Immunol*. 2008;21:1331-1336.
- 51) Chan S.M., Turcanu V., Stephens A.C., Fox AT, Grieve AP, Lack G.: *Allergy*. 2012;67:336-342.
- 52) Ito R., Takahashi T., Katano I, Ito M.: *Cell. Mol. Immunol*. 2012;9:2008-2014.

## 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高速液体クロマトグラフィーを用いた確認試験に関する検討

河上強志<sup>#</sup>, 伊佐間和郎, 五十嵐良明

### Examination of identification test of certain aromatic amines originating from azo colorants in textile and leather products using high performance liquid chromatography

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

Azo colorants that generate primary aromatic amines (PAAs) have been recently deliberated as a controlled harmful substance by the “Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances” in Japan. Therefore, we examined an identification test for 22 kinds of PAAs originating from the azo colorants in commercial textile products and leather products using high performance liquid chromatography (HPLC). When a PAAs standard solution containing 2,4-xylydine and 2,6-xylydine was analyzed using the condition according to EN14362-1:2012 at 240 nm as a basic condition, we observed enough separation for all the PAAs to identify. However, in the some sample solutions, the peaks of several PAAs were overlapped with the interference peaks, and their identifications were difficult. In these cases, some PAAs were able to identify by alteration to suitable wavelength. Furthermore, the retention time of almost PAAs and interference peaks were changed by using acetonitrile as the organic solvent in eluent or phenyl type column. These modifications were helpful for identification of PAA which was overlapped to interference substances by the basic condition. Thus, we suggest the HPLC condition for an identification test is in accordance to that described in EN14362-1:2013. And we propose that the HPLC condition can be modified as necessary.

Keywords: primary aromatic amine, azo colorant, textile and leather product, HPLC, identification test

#### 1. 背景および目的

一部のアゾ染料は皮膚表面や腸内の細菌, および肝臓などで還元的に分解され, 発がん性を有するもしくは疑われる芳香族第一級アミン類 (Primary Aromatic Amines: PAAs) を生成することが指摘されている<sup>1-3)</sup>. European Union (EU) では, このようなPAAsのうち, アゾ染料に由来する22種類をcertain aromatic aminesと呼び区別している (Table 1). 2002年9月, EUはこの22種類のPAAsを生成する可能性のあるアゾ染料 (azo colorants) について, 皮膚に直接触れる可能性のある繊維製品およ

び革製品への使用を禁止した<sup>4)</sup>. なお, これらのアゾ染料は現在では化学物質管理に関する規則である Registration, Evaluation, Authorization and Restriction (REACH) により規制されている<sup>5)</sup>. アジア諸国においても, EUが示す22種類に2,4-xylydineおよび2,6-xylydineを追加した24種類を特定PAAsとし (Table 1), 同様の規制もしくは自主基準が運用されている<sup>6)</sup>. 我が国においても, 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がそれぞれ自主基準を策定し運用している<sup>7,8)</sup>. また, 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は, 「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) に基づき, 特定PAAsを生成するアゾ染料の規制が審議されている.

EUでは, certain aromatic aminesである22種類のPAAsの分析方法として, 繊維製品ではEN14362, 革製品ではEN17234が用いられている. これらの方法では,

<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

対象製品中のアゾ染料を亜ジチオン酸ナトリウムで還元してアゾ基を開裂させ、生成したPAAsを測定する。しかし、*o*-aminoazotoluene (23) (括弧内はTable 1に示した番号、以下同じ) および5-nitro-*o*-toluidine (24) については、この還元操作によって測定できない<sup>9)</sup>。このうち、5-nitro-*o*-toluidine (24) はニトロ基がアミノ基に還元され分析対象の一つである2,4-diaminotoluene (2) となり、*o*-aminoazotoluene (23) はアゾ基が開裂し、分析対象の*o*-toluidine (6) と対象外の2,5-diaminotolueneに分解する。また、4-aminoazobenzene (21) も還元操作によりアゾ基が開裂し、分析対象外のanilineと1,4-phenylenediamineを生成する。そのため、当初はanilineまたは1,4-phenylenediamineの検出に加え、製造者への聞き取り調査などから違反かどうか判断していた<sup>9)</sup>。しかし、還元条件などが改定された別法<sup>10,11)</sup> が作成され、現在は4-aminoazobenzene (21) として測定することができるようになった。そのため、我が国では24種類の特定期間PAAsから*o*-aminoazotoluene (23) と5-nitro-*o*-toluidine (24) を除いた22種類を分析対象としている (Table 1)。

我々はこれまでに、特定期間PAAsのガスクロマトクロマトグラフィー/質量分析法 (GC/MS) による分析に関して、様々な検討を行ってきており<sup>12,13)</sup>、その結果は、現在検討されている特定期間PAAsを生成するアゾ染料の規制における特定期間PAAs分析法として反映されている。また、GC/MS測定により基準値 (30 µg/g) を超える特定期間PAAsが検出された場合には、確認試験としてGC/MSのマスマスペクトルを確認するとともに高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による定性を行うことが提案されている<sup>14)</sup>。そのHPLC条件はEN14362-1:2012<sup>15)</sup> に準じたものであるが、我が国の規制では2,4-xylydineおよび2,6-xylydineも対象に含まれる予定であり、これらに関しては十分な検討が行われていない。また、EN14362-1:2012のHPLC法では、4種類の測定波長が示されているが、それぞれのPAAsに対していずれの波長を用いるかは具体的に示されていない。そこで、本研究では家庭用品規制法で分析対象として検討されている22種類の特定期間PAAsについて、HPLCを用いた確認試験での分離を検証するとともに、各PAAに対する最適な測定波長を示した。また、種々の製品に本法を適用したところ、一部の製品では妨害ピークが検出された。提案されているHPLCによる確認試験では、原則として提示された条件での分析を基本としているが、妨害ピークにより定性が困難な場合には別条件の使用を認めている。そこで、その別条件についても検討した。

## 2. 方法

### 2.1 試薬および試液

本研究で用いたPAAsの名称、CAS番号、化学構造および販売元等をTable 1に示した。なお、benzidine (3)、2-naphtylamine (15) および4-aminobiphenyl (19) はメタノール、2,4,5-trimethylaniline (18) はアセトニトリルであらかじめ1000 µg/mLに濃度調整されたものをそれぞれ購入した。クエン酸一水和物、亜ジチオン酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよびクロロベンゼンはSigma-Aldrich社製の特級試薬を用いた。標準溶液の調製および水酸化ナトリウム・メタノール溶液の調製にはSigma-Aldrich社製の残留農薬分析用を用いた。HPLCの溶離液に用いたメタノールおよびアセトニトリルはSigma-Aldrich社製のHPLC用、リン酸二水素カリウムは関東化学(株)の特級試薬をそれぞれ用いた。メチル-*tert*-ブチルエーテル (MTBE) および*n*-ヘキサンは関東化学(株)の残留農薬分析用を用いた。珪藻土カラムはAgilent Technologies社製のケムエルート (20 mL) を用いた。水は超純水製造装置Milli-Q Advantage A10 (日本ミリポア) により作製した超純水を用いた。

クエン酸緩衝液は、クエン酸一水和物12.526 gおよび水酸化ナトリウム6.320 gを水に溶かし、1 Lに定容したものをを用いた (クエン酸として0.06 mol/L, pH=6.0)。亜ジチオン酸ナトリウム水溶液は、亜ジチオン酸ナトリウム20 gを100 mLの水に溶解したものを用時調製した。水酸化ナトリウム水溶液は水酸化ナトリウム10 gを90 mLの水に溶解させたものを、水酸化ナトリウム・メタノール溶液は、水酸化ナトリウム20 gをメタノール100 mLに溶解したものをを用いた。

あらかじめ濃度調整されたものを購入した4種類のPAAsについては、そこから1 mL採りメタノールでそれぞれ5 mLに定容した (200 µg/mL)。さらにそこからそれぞれ1 mL採り混合し、メタノールで10 mLに定容した (20 µg/mL)。その他のPAAsについては、PAA10 mgをそれぞれメタノールに溶解し10 mLに定容した (1000 µg/mL)。そこからそれぞれ0.2 mL採り混合し、メタノールで10 mLに定容した (20 µg/mL)。このように調整された2種類の20 µg/mL混合溶液からそれぞれ1.5 mLとりメタノールで10 mLに定容したものをPAAs標準溶液 (3 µg/mL) とした。

### 2.2 試料

試料は、これまでの我々の調査<sup>16)</sup> において、高濃度の特定期間PAAsが確認された赤色の綿製マルチカバー (TE4, benzidine: 413 µg/g) および青紫色の革細工用端切れ (LC4, *o*-toluidine: 430 µg/g)、並びに特定期間PAAsが検出されなかった、綿製赤色バンダナ (TA4)<sup>16)</sup>、ポリエステル



Table 1. List of compound-specific parameters of PAAs included in these HPLC conditions investigated in this study

No.	Compound	CAS No.	Chemical structure	REACH Annex XVII <sup>a)</sup>	IARC Group <sup>b)</sup>	Supplier <sup>c)</sup>	HPLC <sup>d)</sup>	Wavelength (nm) <sup>e)</sup>	Retention time (min)		
									Basic condition <sup>g)</sup>	Alternative condition ① <sup>f)</sup>	Alternative condition ② <sup>f)</sup>
1	2,4-Diaminoanisole	615-05-4		○	2B	D	○	240	3.88	3.23	7.11*
2	2,4-Diaminotoluene	95-80-7		○	2B	C	○	240	4.71	3.78	7.08*
3	Benzidine	92-87-5		○	1	A	○	280	10.76	8.82*	16.96*
4	4,4'-Oxydianiline	101-80-4		○	2B	B	○	240	11.39	8.06*	16.86*
5	<i>o</i> -Anisidine	90-04-0		○	2B	D	○	240	12.80	9.69	14.94*
6	<i>o</i> -Toluidine	95-53-4		○	1	D	○	240	14.04	10.76	13.52*
7	4,4'-Methylenedianiline	101-77-9		○	2B	D	○	240	16.53	10.99	19.13*
8	4-Chloroaniline	106-47-8		○	2B	C	○	240	17.60	13.47*	16.00*
9	3,3'-Dimethoxybenzidine	119-90-4		○	2B	D	○	280	18.23	13.28*	24.86*
10	3,3'-Dimethylbenzidine	119-93-7		○	2B	C	○	280	18.55	13.77*	23.26*
11	<i>p</i> -Cresidine	120-71-8		○	2B	D	○	240	18.99	13.34*	18.85*
12	4,4'-Thiodianiline	139-65-1		○	2B	D	○	240	19.48	14.30*	22.60*
13	2,4-Xylydine	95-68-1		-	3	F	○	240	19.73	13.78*	17.65*
14	2,6-Xylydine	87-62-7		-	2B	F	○	240	20.10	14.82	17.56*
15	2-Naphthylamine	91-59-8		○	1	A	○	240	21.41	16.02	21.25*
16	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	95-69-2		○	2A	B	○	240	23.04	17.04*	20.26*
17	4,4'-Methylene-di- <i>o</i> -toluidine	838-88-0		○	2B	B	○	240	24.09	16.18*	25.08*
18	2,4,5-Trimethylaniline	137-17-7		○	3	C	○	240	24.43	16.72*	20.86*
19	4-Aminobiphenyl	92-67-1		○	1	A	○	280	26.58	19.90	25.77
20	3,3'-Dichlorobenzidine	91-94-1		○	2B	C	○	280	27.33	21.78	27.74
21	4-Aminoazobenzene (Solvent Yellow 1)	60-09-3		○	2B	E	○	380	27.80	22.58	27.75
22	4,4'-Methylene-bis-(2-chloro-aniline)	101-14-4		○	1	B	○	240	27.92	23.25	27.96
23	<i>o</i> -Aminoazotoluene (Solvent Yellow 3)	97-56-3		○	2B	-	-	-	-	-	-
24	5-Nitro- <i>o</i> -toluidine	99-55-8		○	3	-	-	-	-	-	-

<sup>a)</sup> ○: Listed PAAs in the REACH Annex XVII<sup>3)</sup>

<sup>b)</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>c)</sup> A: SUPELCO, B: Sigma-Aldrich, C: AccuStandard Inc., D: Wako Pure Chemical Industries, Ltd., E: Fulka, F: Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.

<sup>d)</sup> ○: Target compound of identification test by HPLC in this study.

<sup>e)</sup> The most suitable wavelength selected from 240, 280, 305, and 380 nm.

<sup>f)</sup> Basic condition: HPLC column (Zorbax Eclipse C18), organic solvent of eluent (methanol), Alternative condition ①: HPLC column (Zorbax Eclipse C18), organic solvent of eluent (acetonitrile), Alternative condition ②: HPLC column (InertSustain<sup>®</sup> Phenyl), organic solvent of eluent (methanol)

<sup>g)</sup> Asterisk means the differences of elution order compared with basic condition.

製黒色トランク (FC3)<sup>13)</sup> および青色革細工用端切れ (LC8)<sup>16)</sup> を用いた。

### 2.3 試料溶液の調製

特定PAAs分析法<sup>14)</sup>に従って試料溶液を調製した。調製操作の概要を以下に示す。

#### 2.3.1 繊維製品

「分散染料が使用されていない繊維製品」に該当する試料 (TA4およびTE4) は細切したのち、その1.0 gを試験に供試した。試料をねじ口試験管に入れ、メタノールおよび70℃のクエン酸緩衝液を加え保温した後、亜ジチオン酸ナトリウム水溶液を加えて還元した。室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。この液を、珪藻土カラムに負荷し、MTBEで溶出した後、濃縮しMTBEで10 mLに定容した。

「分散染料が使用されている繊維製品」に該当する試料 (FC3) は細長い短冊状に調製したのち、その1.0 gを試験に供試した。試料を還流装置内に宙づりに設置し、クロロベンゼンを用いて抽出した。抽出液は少量の残渣まで濃縮後、メタノールを用いてねじ口試験管へと移し、70℃のクエン酸緩衝液を加えた。以下、「分散染料が使用されていない繊維製品」と同様に操作した。

#### 2.3.2 革製品

試料 (LC4およびLC8) を1 mm<sup>2</sup>以下に細切し、1.0 gをねじ口試験管に入れ、*n*-ヘキサンにて脱脂した。その後、70℃のクエン酸緩衝液を加え、亜ジチオン酸ナトリウム水溶液を加えて還元した。この液および残渣を室温まで冷却後、珪藻土カラムに負荷し、MTBEで溶出した後、濃縮しMTBEで10 mLに定容した。

### 2.4 HPLC用試料溶液の調製

試料溶液1 mLを採り、窒素気流下で乾固させた後、1 mLのメタノールに溶解した。これをPTFEメンブレンフィルター (孔径: 0.20 μm, ADVANTEC社製) でろ過しHPLC用試料溶液とした。なお、試料TA4, FC3およびLC8については、乾固後の残渣を1 mLのPAAs標準溶液に溶解した添加試料溶液も調製した。

### 2.5 HPLC条件

HPLCシステムは、LC-30ADポンプ (2台), SIL-30ACオートサンプラ, SPD-M30Aフォトダイオードアレイ (PDA) 検出器およびCTO-30Aカラムオープンから構成される島津製作所社製NexeraX2システムを用いた。

#### 基本条件

カラムはZorbax Eclipse XDB-C18 (内径: 4.6 mm, 長

さ: 150 mm, 粒子径: 3.5 μm, Agilent Technologies社製), カラムオープン温度は32℃, 注入量は5 μLとした。溶離液Aはリン酸二水素カリウム0.68 gを1 Lの水に溶解させた後にメタノール150 mLを加えたもの、溶離液Bはメタノールを用いた。そのグラジエント条件は10%B液→55%B液 (22.5分リニアグラジエント)→95%B液 (5分リニアグラジエント後, 1分保持)→10%B液 (0.5分リニアグラジエント後, 6分保持)とした。流速のグラジエント条件は、0.6 mL/分 (27.5分保持後)→2 mL/分 (1分リニアグラジエント)→0.6 mL/分 (2.5分リニアグラジエント, 4分保持)とした。測定波長は200~600 nmとし、主に240, 280, 305および380 nmをモニター波長とした。

#### 代替条件

代替条件①は、溶離液のメタノールをアセトニトリルに替え、代替条件②はカラムとしてInertSustain<sup>®</sup> phenyl (内径: 4.6 mm, 長さ: 150 mm, 粒子径: 5 μm, ジーエルサイエンス(株)製)を用いた。それ以外は基本条件と同じとした。

## 3. 結果および考察

### 3.1 PAAsの分離状況

PAAs標準溶液の240 nmにおけるクロマトグラムをFig.1に、各PAAsの保持時間をTable 1に示した。我が国で分析対象として追加される2,4-xylydine (13) および2,6-xylydine (14) は、それぞれ19.73分および20.10分に検出された。2,4-xylydine (13) は4,4'-thiodianiline (12) と近接していたが、定性は可能であった。その他、2,4-diaminoanisole (1) は分解しやすいことからピーク形状が悪かったが、これ以外のPAAsは良好な形状のピークとして確認することができた。このことから、いずれのPAAについても240 nmで測定すれば確認法としての定性が可能であった。ただし、今回の測定では超高速分析対応型のHPLCシステムを用いており、汎用型のシステムと比べると配管容量等が小さい。また、カラムは同じ保持担体であってもメーカーが異なるとピークの分離挙動に差異が認められる場合がある。そのため、ピークが近接している3,3'-dimethoxybenzidine, 3,3'-dimethylbenzidine, *p*-cresidine, 4,4'-thiodianiline, 2,4-xylydine, 2,6-xylydine (9~14) は、用いる機器やカラムによって十分に分離しない可能性がある。

次に、各試料溶液について分析したところ、EUの基準値 (30 μg/g) を10倍以上超えるPAAsが検出された試料TE4ではbenzidine (3), 試料LC4では*o*-toluidine (6) がそれぞれ定性可能であった (Fig. 1)。また、特定PAAsが検出されなかった試料 (TA4, FC3およびLC8) の試料溶液と、その添加試料溶液を分析し、それらのクロマ

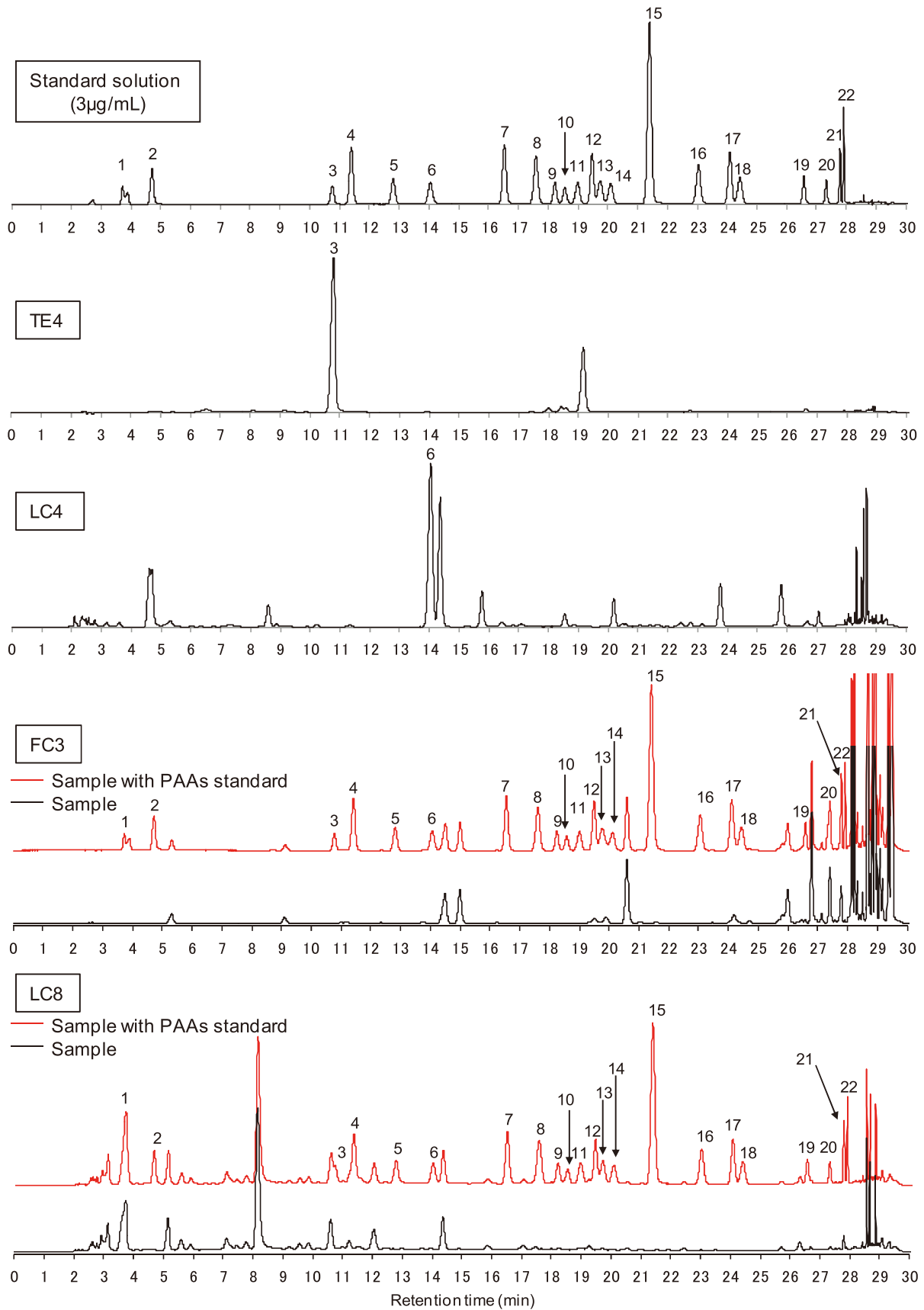


Fig. 1. Chromatograms of standard solution (3 µg/mL) , TE4, LC4, FC3, and LC8 observed under basic conditions at 240 nm  
The peak numbers correspond to Table 1.

トグラムを比較したところ、綿製の試料TA4ではすべてのPAAsに対して妨害ピークは認められなかった。一方、ポリエステル製の試料FC3については、保持時間25分以降に多数のピークが認められた (Fig. 1)。これらは製品に使用された添加剤などに由来するものと考えられ、3,3'-dichlorobenzidine (20) および4-aminoazobenzene (21) については妨害ピークと重なり定性できなかった。そのため、ポリエステル製の試料では25分以降に溶出するPAAs (19~22) は妨害を受ける可能性が考えられた。一方、革製の試料LC8については、2,4-diaminoanisole (1) およびbenzidine (3) が妨害ピークと重なり定性できなかった (Fig. 1)。

### 3.2 測定波長の選択

測定波長として240 nmを用いた際に、試料によっては

一部のPAAsに対する妨害ピークが認められた。EN14362-1:2012では、240 nm以外に3種類の測定波長が示されていることからそれぞれのPAAsの紫外可視吸収スペクトルを確認した (Fig. 2)。ベンゼン環が一つの2,4-diaminoanisole等 (1, 2, 5, 6, 8, 11, 13, 14, 16, 18) やジフェニルメタン構造を有する4,4'-oxydianiline等 (4, 7, 12, 17, 22) は220~250 nmおよび270~300 nm付近に、ビフェニル骨格を有するbenzidine等 (3, 9, 10, 19, 20) は250~320 nm付近に吸収が認められた (Fig. 2)。一方、2-naphtylamine (15) および4-aminoazobenzene (21) は、前述の構造を有するPAAsとは異なる吸収スペクトルを示した (Fig. 2)。この結果から、各PAAsについてEN14362-1:2012に示されている4種類の測定波長のうち、最適と考えられる測定波長を選択し、その波長をTable 1に示

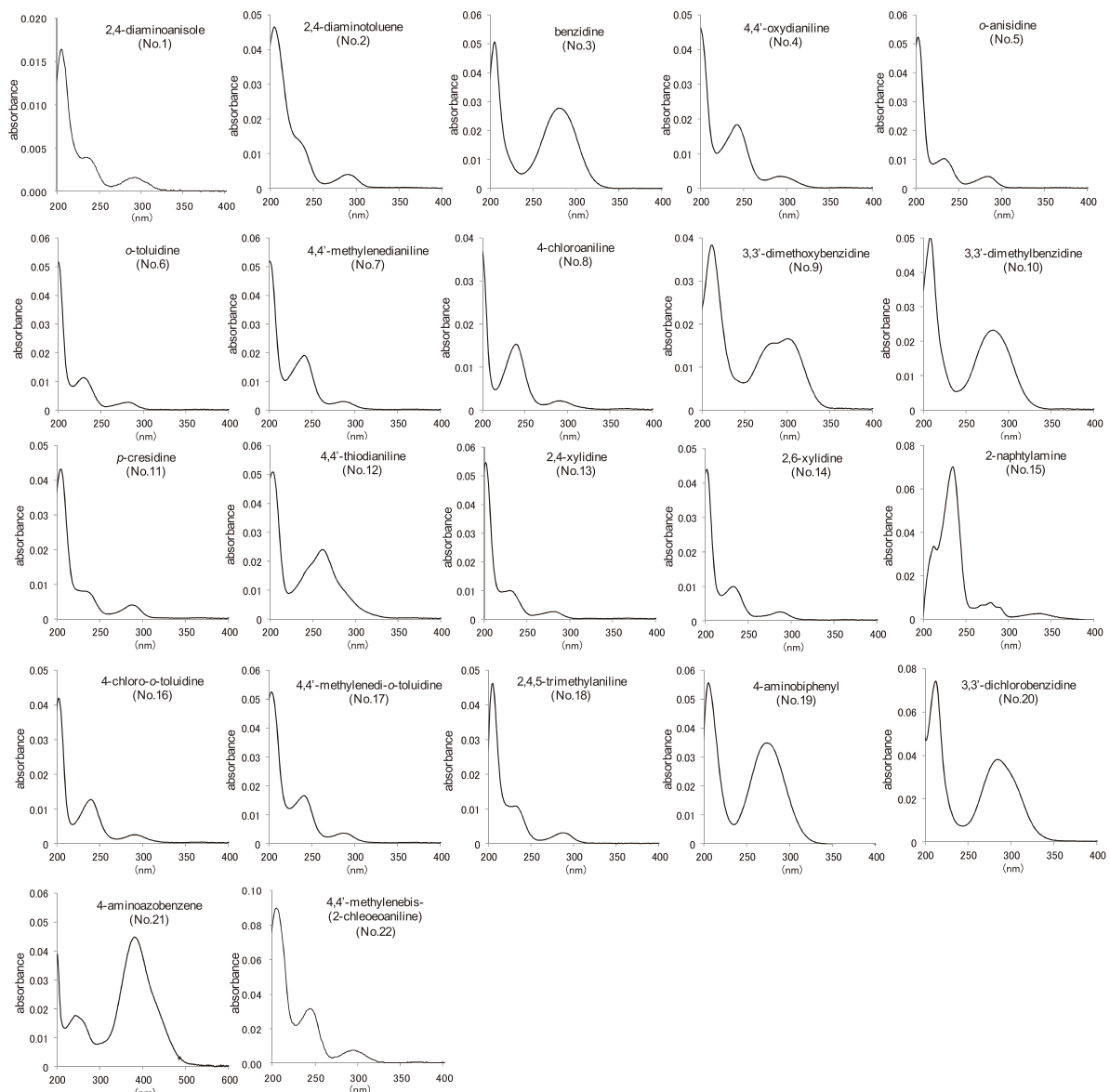


Fig. 2. UV-Vis spectra of each PAA peaks obtained under basic condition

した。

試料FC3の3,3'-dichlorobenzidine (20) および4-aminoazobenzene (21) は前述のように240 nmでは妨害ピークにより定性できなかったが, 3,3'-dichlorobenzidine (20) は280 nm, 4-aminoazobenzene (21) は380 nmで測定すると妨害ピークは認められず, 問題無く定性することができた (Fig. 3)。また, 試料LC8のbenzidine (3) については, 240 nmでは感度が低く妨害ピークとの区別が困難であったが, 280 nmでは感度が良くなり妨害ピークとの区別が可能であった。さらに305 nmにおいては感度が減少するが妨害ピークは認められず定性が可能であった (Fig. 3)。これらのことから, 確認試験では吸収スペクトルの測定とそれを用いた定性確認は求められていないが, 検出器にPDAを用いた場合には, ピークの吸収スペクトルを比較することも有効な手段と考えられた。一方, 2,4-diaminoanisole (1) はいずれの波長においても妨害ピークと重なっており, 定性を行うにはカラムや溶離液の変更が必要と考えられた。

### 3.3 代替条件の検討

#### 3.3.1 代替条件①

基本条件の溶離液に用いたメタノールをアセトニトリルに変更した代替条件①によるPAAAs標準溶液, 試料FC3および試料LC8の試料溶液と添加試料溶液のクロマトグラムをFig. 4, 各PAAAsの保持時間をTable 1に示した。代替条件①では, PAAAsの保持時間は基本条件よりも全体的に早くなり, 一部のPAAAsは溶出順に違いが認められた。また, *o*-toluidine (6) と4,4'-methylenedianiline (7), 3,3'-dimethylbenzidine (9), *p*-cresidine (11) および4-chloroaniline (8), 3,3'-dimethylbenzidine (10) と2,4-xylydine (13), 2-naphtylamine (15) と4,4'-methylenedio-toluidine (17) のピークがそれぞれ重なった。

試料FC3で検出された妨害ピークと保持時間の遅いPAAAs (19~21) とを分離することができた (Fig. 4)。このことから, 代替条件①はポリエステル製の試料において妨害ピークが検出された場合の確認法として有効と考えられた。ただし, 最も保持時間の遅い4,4'-methylenedio-bis (2-chloroaniline) (22) については妨害ピークと分離

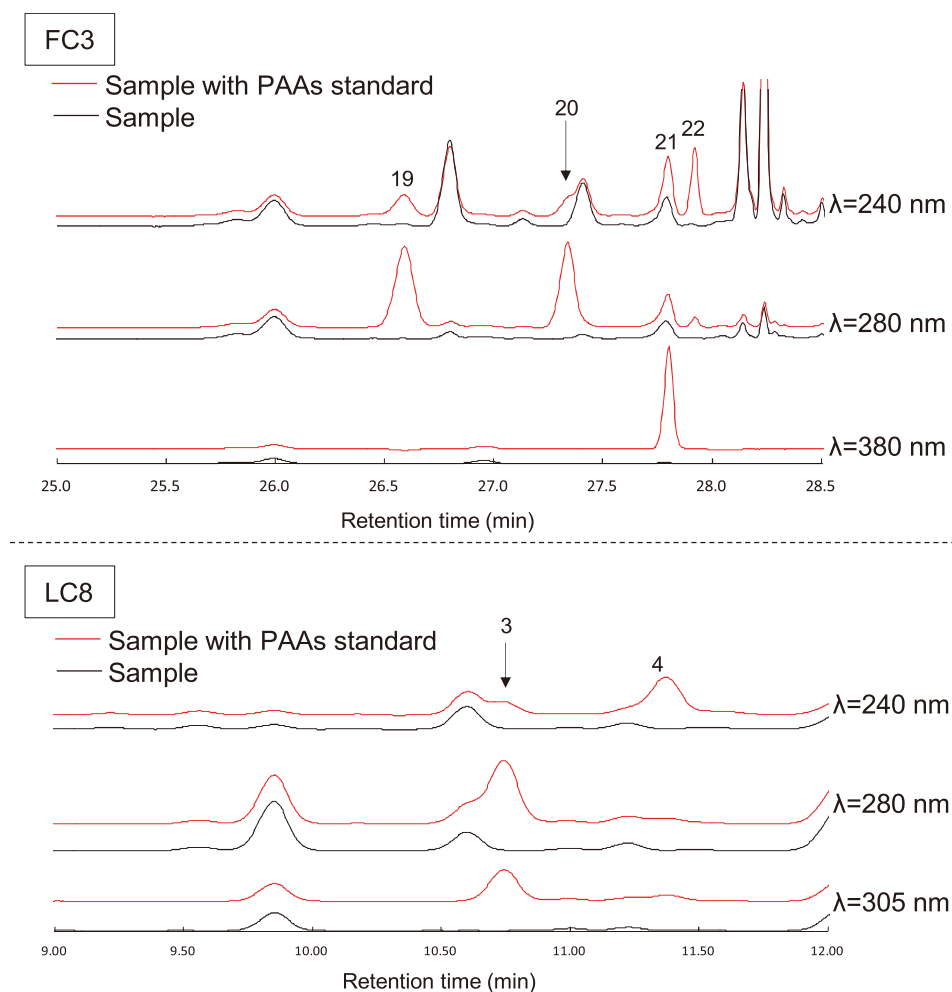


Fig. 3. Chromatograms of FC3 and LC8 observed under basic condition at 240, 280, 305, and 380 nm  
The peak numbers correspond to Table 1.

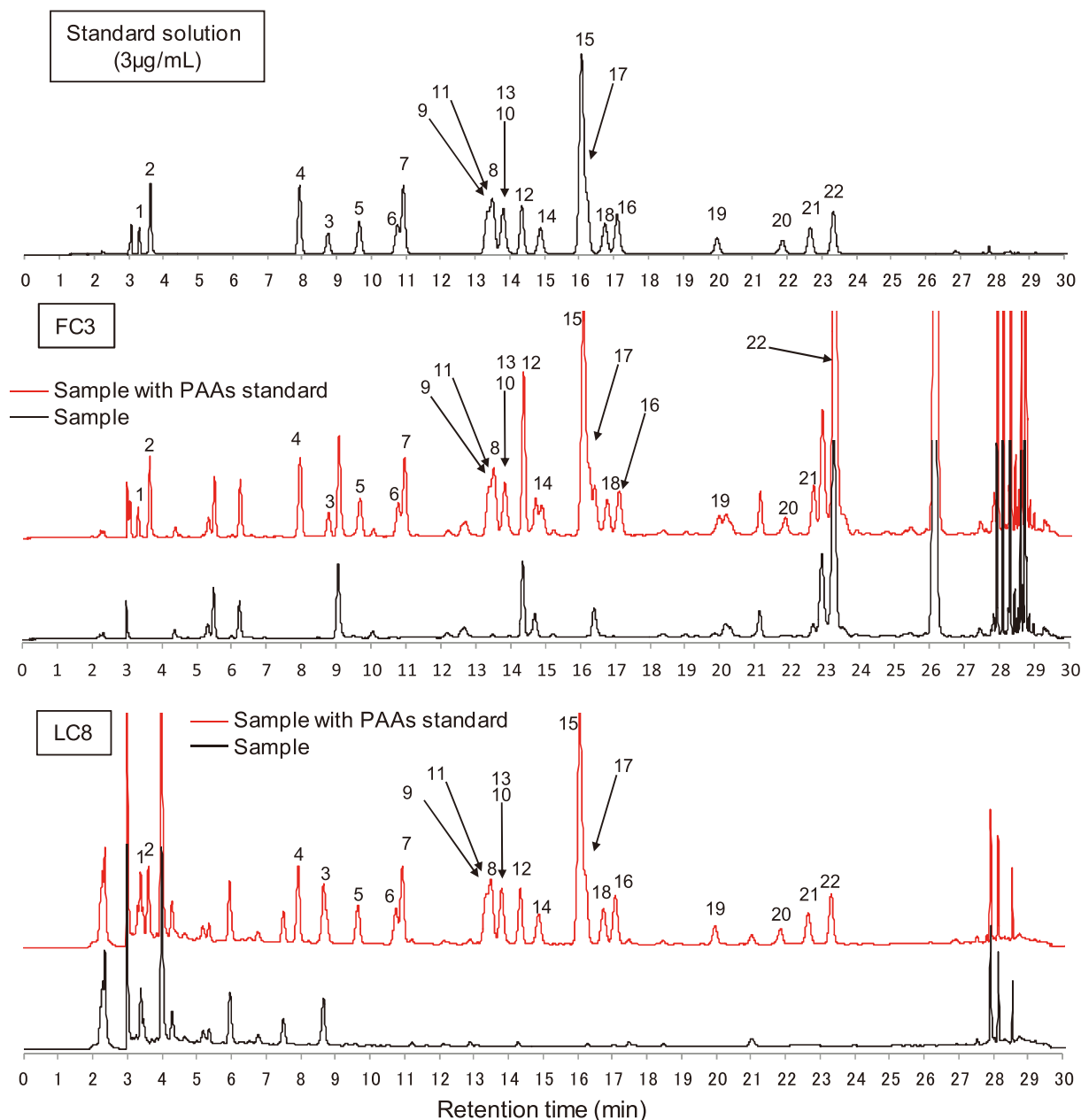


Fig. 4. Chromatograms of standard solution (3 µg/mL) , FC3, and LC8 observed under alternative condition  
① at 240 nm

The peak numbers correspond to Table 1.

しなかったため、測定波長やカラム等の変更も検討する必要があった。一方、革製の試料LC8では基本条件と同様に2,4-diaminoanisole (1) が妨害ピークと重なりこの条件では定性できなかった。

### 3.3.2 代替条件②

球状シリカゲル表面にフェニル基を結合させたものを保持担体としたカラム (フェニルカラム) である InertSustain® phenylを用いた代替条件②によるPAAs標準溶液、試料FC3およびLC8の試料溶液と添加試料溶

液のクロマトグラムをFig.5, 各PAAsの保持時間をTable 1に示した。代替条件②では代替条件①と同様に、基本条件と比べPAAsの溶出順が大きく異なり、PAAs間でのピークの重なりが増加した。

前述のいずれの条件でも定性が妨害された試料LC8の2,4-diaminoanisole (1) については、2,4-diaminotoluene (2)との分離が不十分であるものの妨害ピークは認められなかった (Fig.5)。これらは類似の吸収スペクトルを呈するため測定波長を変えても区別できないが、基本条件では分離可能であり、その測定結果と組み合わせて判

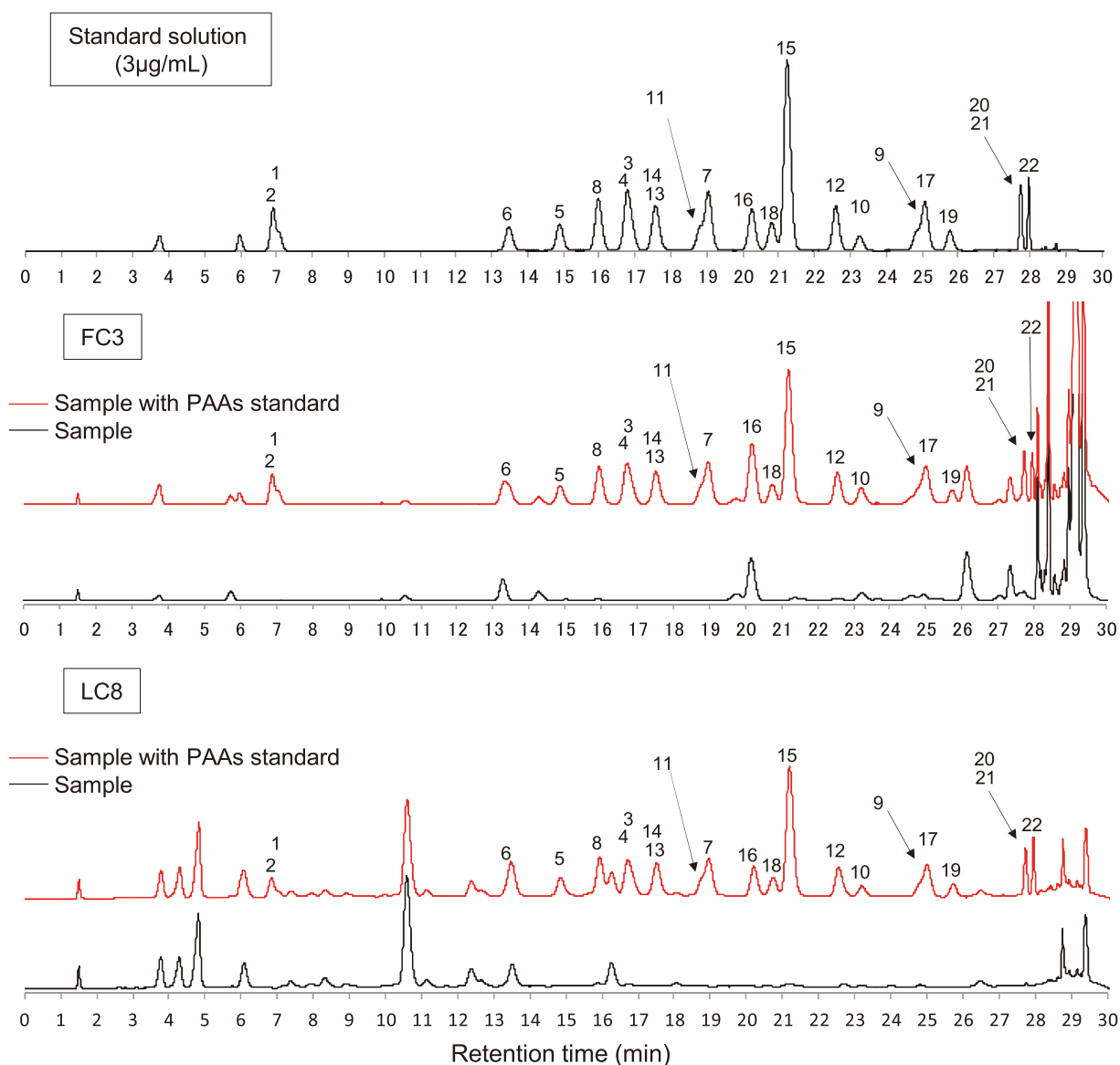


Fig. 5. Chromatograms of standard solution (3 µg/mL), FC3, and LC8 observed under alternative condition ② at 240 nm

The peak numbers correspond to Table 1.

断することで定性が可能であった。また、約半分のPAAsは基本条件と比べて保持時間が大きく異なったことから、その他のPAAの妨害ピークに対しても効果的である可能性が高いと考えられた。

#### 4. まとめ

家庭用品規制法で分析対象とされるアゾ染料に由来する22種類の特PAAのHPLCによる確認試験法について、各PAAの分離を検証し、最適な測定波長を示した。EN14362-1:2012に準じた基本条件では、測定波長240 nmで2,4-xylydine (13) および2,6-xylydine (14) を含む大部分のPAAsが分離でき、定性が可能であった。ただし、試料によっては一部のPAAsが試料由来の妨害ピークと重

なり定性が困難であった。このような場合に、それぞれのPAAsに適した波長で測定することで、妨害ピークの影響なく定性できたり、溶離液の有機溶媒をアセトニトリルに、カラムをフェニルカラムに変更したりすることで、PAAsおよび妨害ピークの保持時間が変化し、定性が可能となったりした。以上から、家庭用品規制法での特定PAAsのHPLCによる確認試験では、EN14362-1:2012に準じた条件を基本条件とし、必要に応じ溶離液の有機溶媒組成や使用カラムを変更するなど、その条件を変更することが望ましい。

#### 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; L 243/15.
  - 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) 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/keiseiseni/pdf/53201-1.pdf](http://www.smrj.go.jp/keiei/dbps_data/_material/_common/chushou/b_keiei/keiseiseni/pdf/53201-1.pdf)
  - 7) 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>
  - 8) 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)
  - 9) 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”
  - 10) 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)”
  - 11) 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”
  - 12) 河上強志, 伊佐間和郎, 土屋利江, 松岡厚子: 平成20年度家庭用品検査報告書
  - 13) Kawakami T, Isama K, Nakashima H, Tsuchiya T, Matsuoka A: *J Environ Sci Health, Part A*, 2010;45: 1281-95.
  - 14) 平成25年度第1回薬事・衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会家庭用品安全対策調査会, <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/img-121103929.pdf>
  - 15) EN14362-1:2012 “Textiles - Methods for determination of certain aromatic amines derived from azo colorants- Part 1: Detection of the use of certain azo colorants accessible with and without extracting the fibres”
  - 16) Kawakami T, Isama K, Nishimura T: *J Environ Chem*, 2012;22:197-204.



## クエン酸イソプロピル確認試験法の確立

古庄紀子, 大槻崇, 建部(佐々木)千絵, 久保田浩樹, 佐藤恭子<sup>#</sup>, 穂山浩

### Development of identification method for isopropyl citrate

Noriko Furusho, Takashi Ohtsuki, Chiye Tatebe-Sasaki, Hiroki Kubota, Kyoko Sato<sup>#</sup>, Hiroshi Akiyama

In Japan's Specification and Standards for Food Additive, 8th edition, two identification tests involving isopropyl citrate for detecting isopropyl alcohol and citrate are stipulated. However, these identification tests use mercury compound, which is toxic, or require a time-consuming pretreatment process. To solve these problems, an identification test method using GC-FID for detecting isopropyl alcohol was developed. In this test, a good linearity was observed in the range of 0.1–40 mg/mL of isopropyl alcohol. While investigating the pretreatment process, we found that isopropyl alcohol could be detected using GC-FID in the distillation step only, without involving any reflux step. The study also showed that the citrate moiety of isopropyl citrate was identified using the solution remaining after conducting the distillation of isopropyl alcohol. The developed identification tests for isopropyl citrate are simple and use no toxic materials.

Keywords: Isopropyl citrate, Identification, GC-FID, food additives

#### 1. 緒言

食品添加物のクエン酸イソプロピルは、クエン酸イソプロピル（モノイソプロピル、ジイソプロピル、トリイソプロピル）とグリセリン脂肪酸エステルの混合物であり、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、酸化防止剤として規格され、一日摂取許容量（ADI）を14 mg/kg体重以下と設定されている<sup>1)</sup>。わが国では昭和58年8月に食品添加物に指定され、油脂、バター中にクエン酸モノイソプロピルとして0.10 g/kg以下での使用が認められている<sup>2)</sup>。

日本における食品添加物としての指定にあたり、成分規格はJECFAの規格を参考に設定され、食品添加物公定書に収載された。現在の第8版食品添加物公定書（公定書）に定められているクエン酸イソプロピルの確認試験法では、イソプロピルアルコールの確認に際して、水銀化合物（酸化水銀（Ⅱ）（黄色））を含有する硫酸第二水

銀試液を用いた試験法が設定されている<sup>2)</sup>。しかし、このような有害試薬の使用は、実験者の健康や環境に対して大きな問題である。また、近年、水銀及び水銀化合物の人為的な排出及び放出から人の健康及び環境を保護することを目的とした『水銀に関する水俣条約<sup>3)</sup>』に、日本が調印したことも鑑みると、水銀含有試薬を使用した試験法の早急な改正が必要である。

そこで本研究では、食品添加物の規格試験における有害試薬の排除に関する取り組みの一環として、水銀化合物を使用しないクエン酸イソプロピルの確認試験法について検討した。また、試験法の前処理操作の簡略化についても併せて検討した。

#### 2. 実験方法

##### 2.1 試料

クエン酸イソプロピルは、東京化成工業(株)製を使用した。

##### 2.2 試薬及び試液

イソプロピルアルコールは関東化学(株)製試薬特級品を、水酸化ナトリウム、過マンガン酸カリウム、硫酸及び臭素は和光純薬工業(株)製試薬特級品をそれぞれ使用した。臭素試液は、栓にワセリンを塗布した共栓瓶に臭

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

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

素2～3 mLを入れ、冷水100 mLを加え、密栓して振り混ぜて調製し、冷暗所に保存し、水層を用いた。水は、超純水装置（メルクミリポア（株）製Milli-Q<sup>®</sup> Gradient A10型）により精製した比抵抗値が18.2 MΩ・cm以上の水を用いた。

### 2.3 器具及び装置

ガスクロマトグラフィー用カラムは、ジーエルサイエンス（株）製InertCap<sup>®</sup> AQUATIC-2（内径0.25 mm、長さ60 m、膜厚1.40 μm）を用いた。

水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラフ（GC-FID）は、アジレント・テクノロジー（株）製7890Aを使用した。

### 2.4 イソプロピルアルコール確認試験用標準液の調製

メスフラスコにあらかじめ水約10 mLを加えた後、10.0 gのイソプロピルアルコールを量り、水を加えて50 mLに定容したものをイソプロピルアルコール確認試験用標準液（濃度：200 mg/mL）とした。

### 2.5 イソプロピルアルコール検量線用標準液の調製

イソプロピルアルコール確認試験用標準液を、段階的に希釈して0.1～40.0 mg/mLの範囲で調製した5濃度の溶液をイソプロピルアルコール検量線用標準液とした。

### 2.6 イソプロピルアルコールの確認

#### 2.6.1 留液の調製

調製法(1) クエン酸イソプロピル2 gに水酸化ナトリウム溶液（1→25）50 mLを加えて1時間還流した後、蒸留した。留液は5 mLずつ採取し5画分（Fr.1～5）を得た。

調製法(2) クエン酸イソプロピル2 gに水酸化ナトリウム溶液（1→25）50 mLを加えた後、蒸留した。留液は5 mLずつ採取し5画分（Fr.6～10）を得た。

#### 2.6.2 GC-FIDによる分析

イソプロピルアルコール確認試験用標準液、イソプロピルアルコール検量線用標準液及び留液それぞれ1 μLを以下の条件でGC-FIDに注入し、各検体のイソプロピルアルコールを測定した。なお、留液のFr.1及び6については、検量線の範囲に入るよう、10倍に希釈して分析した。

#### 2.6.3 GC-FIDの操作条件

Tatebeらの分析条件<sup>4)</sup>を準用した。すなわち、カラム温度は40℃で6分間保持した後、毎分5℃で110℃まで昇

温し、10分間保持した。注入口温度は200℃、検出器温度は250℃、キャリアーガスはヘリウム、カラム流量は1.0 mL/min、注入方式はスプリット（スプリット比 1：100）で測定した。

### 2.7 クエン酸塩の定性反応

留液調製法（2）で蒸留を行った際の残液を、希硫酸で中和した後2～3 mLとり、更に希硫酸2～3 mLを加え、過マンガン酸カリウム溶液（1→300）4～6 mLを加え、液の色が消えるまで加熱した後、臭素試液を滴加し、白色の沈殿が生じることを確認した。

## 3. 結果及び考察

### 3.1 イソプロピルアルコールのGC-FID分析

クエン酸イソプロピルは、クエン酸とイソプロピルアルコールのエステルであり、その構成成分であるイソプロピルアルコールを確認することを目的として、GC-FIDを用いて分析を行った。なお、本分析ではイソプロピルアルコールを含む様々なアルコール類の分離が可能なInertCap<sup>®</sup> AQUATIC-2を使用した<sup>5)</sup>。まず、今回の測定条件におけるイソプロピルアルコールの保持時間を確認するため、イソプロピルアルコール確認試験用標準液1 μLを分析に供した。その結果、Fig. 1に示すように、10.4分付近にイソプロピルアルコールに由来するピークが観察された。

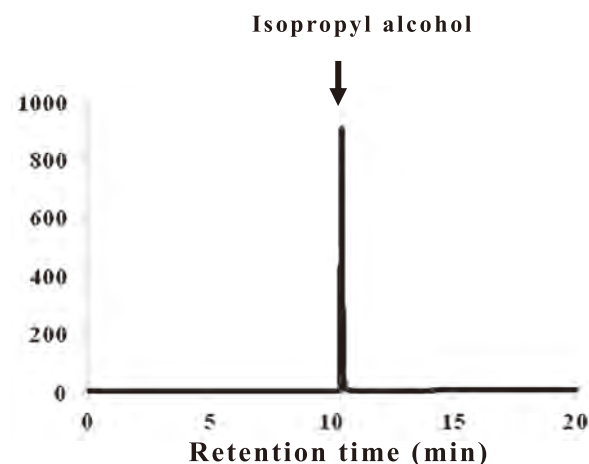


Fig.1 GC chromatogram of isopropyl alcohol

GC conditions  
column:AQUATIC-2 (0.25mm i.d. × 60m ; 1.40 μm), initial temperature: 40℃, initial time:6min., rate: 5℃/min., final temperature: 110℃, final time:10min., injection temperature: 200℃, detector temperature: 250℃, carrier gas: Helium, flow rate: 1.0mL/min., split ratio: 100:1

### 3.2 検量線

イソプロピルアルコール検量線用標準液を用い、本法

に従って検量線を作成したところ、0.1~40 mg/mLの範囲で良好な直線性 ( $R^2=0.9996$ ) を示した。

### 3.3 イソプロピルアルコールの確認試験に関する検討

現行のクエン酸イソプロピルの確認試験法は、クエン酸イソプロピルを還流、蒸留後に得られる留液を用いてイソプロピルアルコールを、また別途試料を還流して得られる溶液を用いてクエン酸塩をそれぞれ確認することが規定されている。特に、イソプロピルアルコールの確認では、クエン酸イソプロピル2 gに水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 50 mLを加え、1時間還流した後、蒸留で得られた留液について、酸性下で酸化クロムにより酸化してケトンとし、人の健康及び環境に有害な酸化 (II) 水銀 (黄色) を使用する硫酸第二水銀試液とともに加熱し、白~黄色の沈殿の生成を確認する方法が設定されている。そこで、有害試薬を使用しない方法として、蒸留で得られた留液及びイソプロピルアルコール確認試験用標準液をGC-FIDにより分析し、その保持時間からイソプロピルアルコールを同定することとした。また、前処理操作における還流の必要性について併せて検討した。

まず、蒸留前の1時間の還流の必要性を確認するため、調製法(1) (還流後に蒸留) により得られた留液 (Fr.1~5), 調製法(2) (還流を行わずに蒸留) より得られた留液 (Fr.6~10) 及びイソプロピルアルコール確認試験用標準液について、GC-FIDにより分析を行った。各留液より得られたクロマトグラムをFig. 2 及びFig. 3 に示した。還流の有無にかかわらず、Fig. 1 に示した標準液のイソプロピルアルコールのピークと保持時間の一致するピークが得られた。また、最初の5 mLにイソプロピルアルコールの大部分が留出し、20 mL以降はイソプロピルアルコールが検出されなかった。調製法(1)の留液と調製法(2)の留液について、検量線から各フラクションにおけるイソプロピルアルコール濃度を、さらにイソプロピルアルコールの収量を求めた後、クエン酸イソプロピルに対するイソプロピルアルコールの割合 (%) を算出したところ (各3試行)、調製法(1)の場合、平均30.6%, 相対標準偏差16.9%であったのに対し、調製法(2)の場合は、平均36.8%, 相対標準偏差5.9%と、調製法(2)の方が高く、再現性も良好であった (Table 1)。これは、調製法(1)には還流操作が含まれており、還流から蒸留へ移行する際のイソプロピルアルコールの揮散によるものと推定された。調製法(2)では、蒸留操作のみであることから、このような揮散は生じないと考えられた。

一般にクエン酸イソプロピルは、クエン酸モノ、ジ及びトリイソプロピルの混合物であり、その組成は、クエン酸とイソプロピルアルコールをエステル化反応におけ

る条件によって変動する<sup>2)</sup>。クエン酸モノイソプロピル、ジプロピル、トリイソプロピルは各々、1分子、2分子、3分子のイソプロピルアルコールを生じる。今回試料として使用したクエン酸イソプロピルの組成 (私信) から、計算して得られるイソプロピルアルコール量の理論値は約43.8%であった。今回の検討において、調製法(2)は理論値の約84%のイソプロピルアルコール量を検出できたことから、確認試験法として実用上問題がないと考えられた。

Table 1 Comparison of the content of isopropyl alcohol separated from isopropyl citrate by the different pretreatment methods

	Content (%) <sup>a)</sup>	RSD (%)
Reflux and distillation	30.6	16.9
Distillation	36.8	5.9

<sup>a)</sup> Values represent the mean of three independent experiments.

### 3.4 クエン酸塩の確認試験に関する検討

公定書において、クエン酸イソプロピルのクエン酸塩の確認試験は、イソプロピルアルコールの確認試験とは別に、クエン酸イソプロピル3 gに水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 50 mLを加え、1時間還流し、室温に冷却後、硫酸 (1→20) で中和した液を2~3 mLとり、希硫酸2~3 mLを加え、過マンガン酸カリウム溶液 (1→300) 4~6 mLを加え、液の色が消えるまで加熱した後、臭素試液を滴加し、白色の沈殿が生じることを確認を行うこととされている。一方、前項で検討した蒸留後の残液には、試料由来のクエン酸塩の多くが残存していると予想され、この残液をそのまま利用することにより、クエン酸塩の確認が可能と考えられた。そこで、イソプロピルアルコールの確認試験で用いた蒸留後の残液についてクエン酸塩の確認試験を行ったところ、白色の沈殿が生じることが確認された (Fig. 4)。このことから、クエン酸塩の確認試験には、イソプロピルアルコールの確認試験で使用した蒸留後の残液を使用できることが明らかとなった。

## 4. おわりに

我々は食品添加物の規格試験における水銀化合物などの有害試薬の排除に関する取り組みの一環として、クエン酸イソプロピルの確認試験法の確立について検討した。イソプロピルアルコールの確認試験では、GC-FIDを

用いた方法を確立し、水銀化合物を使用せず本試験に適用できることが確認された。また、本試験の前処理操作では、蒸留前の還流操作を省略しても、イソプロピルアルコールの確認は可能であり、再現性も良好であった。

さらに、本試験で用いた蒸留残液を、クエン酸塩の確認試験に供用できることが明らかとなった。以上の結果より、確立したクエン酸イソプロピルの確認試験法では、従来法に比べ少ない試料量で迅速な分析が可能となった。

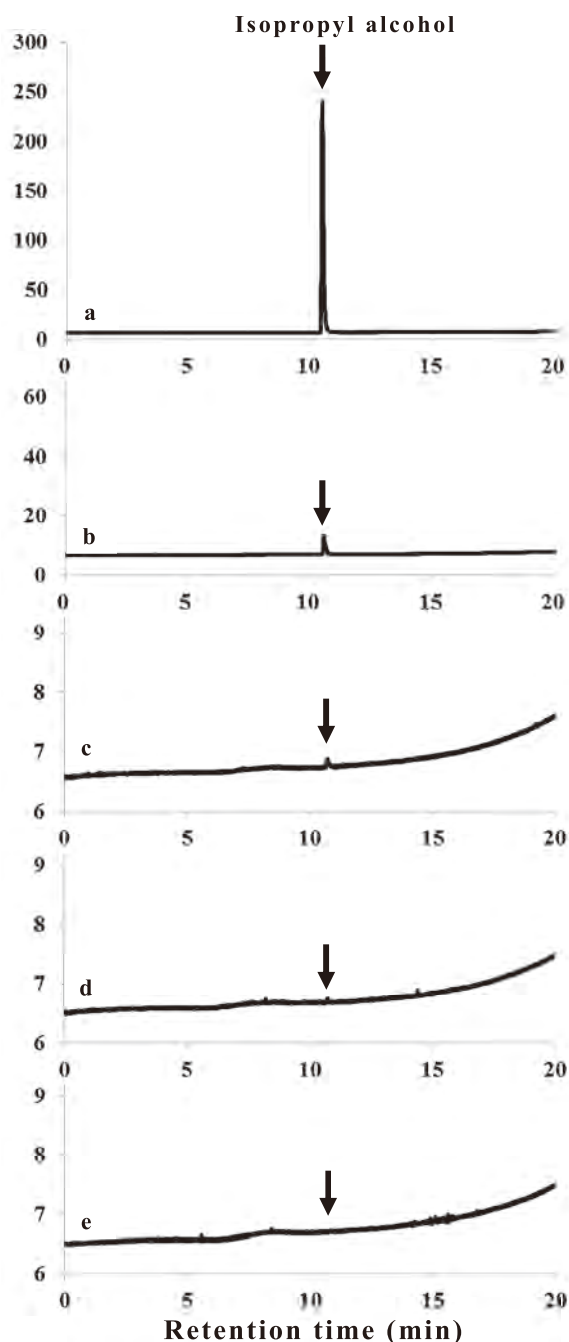


Fig.2 GC chromatograms of each test solution from reflux and distillation

a: Fr.1, b: Fr.2, c: Fr.3, d: Fr.4, e: Fr.5

In Fr.1, the ten-fold dilution was used as test solution GC conditions were similar to those described in Fig.1

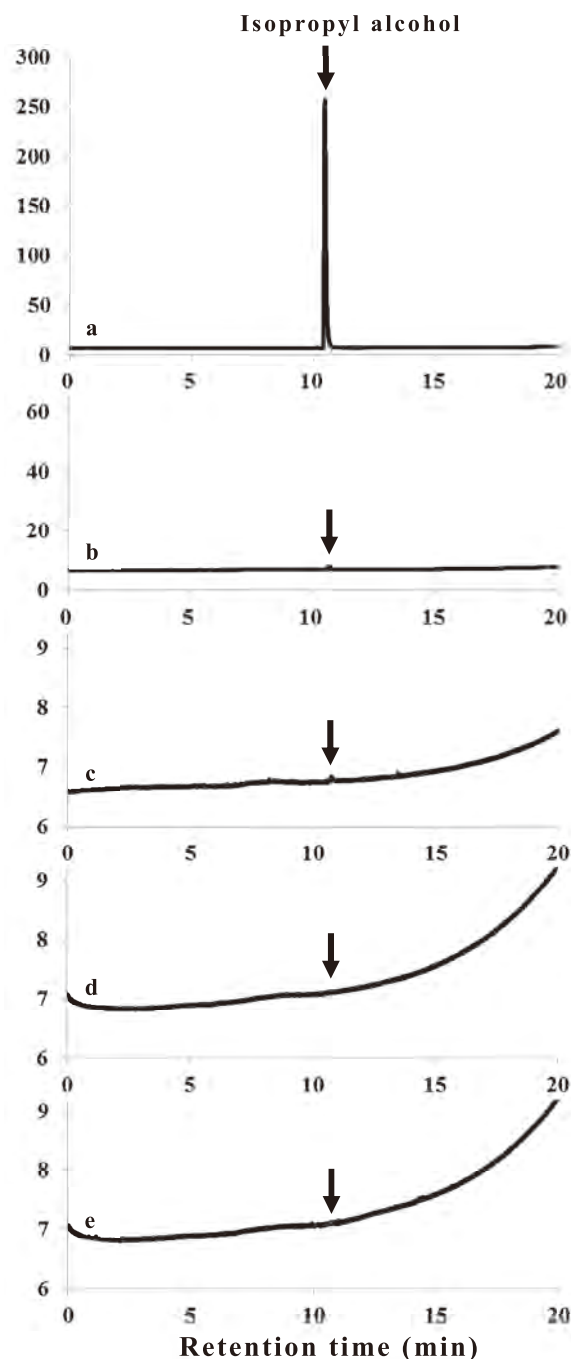


Fig.3 GC chromatograms of each test solution from distillation

a: Fr.6, b: Fr.7, c: Fr.8, d: Fr.9, e: Fr.10

In Fr.6, the ten-fold dilution was used as test solution GC conditions were similar to those described in Fig.1

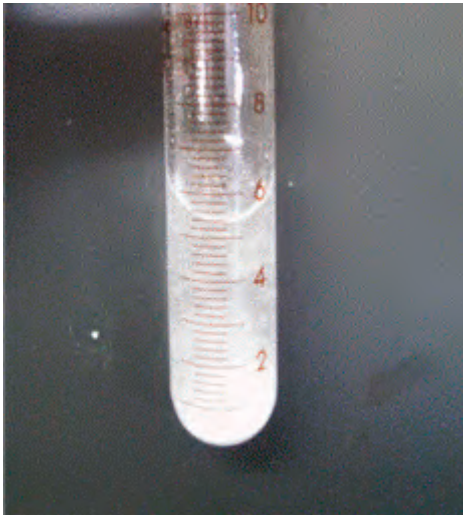


Fig.4 Reaction of citrate

#### 引用文献

- 1) JECFA "Compendium of Food Additive Specifications, Volume 2", Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, pp.815-816(1992)
- 2) 谷村顕雄, 棚元憲一監修, "第8版食品添加物公定書解説書", 東京, 廣川書店, pp.D-455-456(2007)
- 3) 外務省HP, 外交政策, 条約, "水銀に関する水俣条約" [http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/page3\\_000477.html](http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/page3_000477.html)
- 4) Tatebe C, Kawasaki H, Kubota H, Sato K, Tanamoto K, Kawamura Y: *Jpn. J. Food Chem. Safety* 2009;16:78-83.
- 5) Sato K, Uematsu Y, Isagawa S, Tateba H, Tomizawa M, Oosaki K, Hasebe A, Shibuya S, Nii H, Higashinaka R, Watabe I, Yamazaki T, Tanamoto K, Maitani T: *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2004;45:302-306.



## 平成25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

本年度は国立衛研として誠に残念な事態であるが、研究費の不正使用の問題が発覚した。即ち前年度の会計検査院の調査で、特定の業者との取引において所謂「預け金」と疑われる事例が発見されたことから、調査要請があり、国立衛研は外部調査委員会を設置し、本件の事実調査にあたった。その結果、総額7,848,202円、24件の所謂「預け金」に該当する取引を行ったことが判明し（ただし私的流用は認められなかった）、平成25年8月6日に公表した。預け金が発生した要因として、一部の研究員の研究費に関する法令順守や倫理に関する規範意識の欠如及び事務部門における納品検収時のチェックの不備が外部調査委員から指摘され、今後は不適切な行為を(1)やらないようにする、(2)やろうとしてもできないようにする、(3)もしやっても発見できる体制にするという内部統制の確立を求められた。国立衛研は、これらの指摘を踏まえ、研究費関係者全員を対象としたコンプライアンス研修の実施、法令遵守の誓約書の提出、計画的執行の徹底、物品検収班の設置、管理部門による発注体制の整備、発注・検収・支払業務の改善が適正に実施されているかどうかを含んだ内部監査の実施等の措置を行った。当研究所の研究は国民の税金で賄われており、二度とこのような行為を起こさない様、所員が一丸となって、高い倫理観を保ちつつ、研究業務に励み、国民の信頼を取り戻す必要がある。

試験研究業務については、平成25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。また、当所の試験研究業務を象徴するレギュラトリーサイエンス（RS）は政府の科学技術政策に取り上げられ、例えば「科学技術イノベーション総合戦略（平成25年6月閣議決定）」では、最先端の技術を活用した医薬品、医療機器等の有効性と安全性を評価するための研究を推進し、革新的医療技術の開発・審査ガイドラインを整備することが明示された。さらに、「日本再興戦略」（平成25年6月閣議決定）では、PMDAや国立衛研と大学等との人材交流を促進し、各種ガイドライン

の策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立することが謳われており、当研究所がRS研究の一翼を担うべきであることが強調されている。

以上の情勢、さらには薬事法改正により「再生医療等製品」が新たに定義され、従来の医薬品とは異なる研究開発、承認審査、及び安全対策のアプローチがこれら製品に対して取り入れられたことを踏まえ、国立衛研は再生医療等製品のRS研究の充実・強化のための組織再編に取り組んだ。組織再編には、遺伝子細胞医薬部、機能生化学部、生物薬品部、医療機器部、代謝生化学部が関与し、再生・細胞医療製品部および遺伝子医薬部が、遺伝子細胞医薬部および機能生化学部を振り替えることにより、それぞれ設置された（実施は、医薬品医療機器等法の施行に合わせ、平成26年秋）。再生・細胞医療製品部は、遺伝子細胞医薬部の第2室（細胞治療薬）及び4室（iPS/ES細胞加工製品）、医療機器部3室（細胞・組織利用医療機器）並びに生物薬品部ウイルス安全性研究室のリソースを基に、再生医療等製品に特化してRS研究を実施することとなる。一方、遺伝子医薬部は、遺伝子細胞医薬部第1室（遺伝子治療薬）、3室（分子診断薬）及び5室（核酸医薬）並びに機能生化学部第2室（分子標的薬）のリソースを基に、遺伝子治療薬、核酸医薬、分子標的薬／コンパニオン診断薬のRS研究を実施することとなる。また、代謝生化学部は生化学部へと改組され、機能生化学部の第1室を組みこむこととなった。

移転計画については、一昨年度移転先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、基本設計および実施設計を終了した。平成23年の東日本大震災の経験等を踏まえた施設設計の結果、施設建設費の増加が明らかとなったが、関係者の多大なご協力を頂き、緊縮財政の中、一般会計予算の増額を認めていただいた。21世紀における国立衛研の活動を支えるにふさわしい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、川崎市による殿町国際戦略拠点スカイフロントにおける研究開発の推進のための取組に呼応し、同地区に移転を予定している試験研究施設等と試験研究活動面での連携の第一段階として、川崎市健康安全研究所および実験動物中央研究所との共同研究を開始した。

狭隘かつ老朽化した試験研究施設に関しては、移転により大きく改善されることが期待される場所であるが、試験研究の基盤となる人材の確保に関しては、相変わらず危機的な状況が続いている。平成25年度も4名定員削減を求められ、幸い新規研究事業の実施による増員により定員としては補うことができたものの、継続的に実施しなければならない国立衛研の業務の遂行は誠に厳

しい状況となっている。

このように定員状況については極めて厳しい状況にあるものの、当所は過去、現在と同様、未来においても医薬品・医療機器・再生医療等製品、および食品や生活環境中の各種化学物質のRSを実践する機関でありたいと考える。そのために、厚生労働行政の情勢変化・要請に対応し組織を見直しつつ、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RS実践のための試験研究機能を充実・発展すべきと考えている。

平成25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のため、平成25年2月に設計業者を入札で(株)日建設計を選定し、契約を締結したことから、平成25年4月から関東地方整備局、(株)日建設計及び国立衛研3者による協議を全15回実施し、更には、レイアウト、ブロックプラン等について各部との調整も行い、基本設計及び実施設計が平成26年3月に完了した。また、平成26年度予算要求において、建設等に要する経費として222億円(うち特別会計167億円、一般会計55億円(26-28年度国庫債務歳出額))を確保した。今後、平成28年度末竣工に向けて、関係機関や殿町三丁目地区連絡協議会と連携を図りながら、建設工事に適切に対応していく必要がある。
- (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、昨年度締結した連携協定に基づき、川崎市健康安全研究所および実験動物中央研究所と、3機関が協力して実施する共同研究課題2課題(下記)を設定し、覚書を交わした(平成25年9月)：①iPS細胞を使った再生医療製品に残存する未分化細胞の検出・除去系の開発に関する研究；②動物モデル実験系を用いた食物由来変性タンパク質等のアレルギー性の解析。
- (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25年度は新たに東北大学大学院薬学系研究科を加え、合計10大学院と連携協定を締結することとなった。
- (4) 医薬品、医療機器、再生医療分野での人材交流：昨年度発足した厚生労働省医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に参画し、医療イノベーションを推進する上でのRSに関わる人材育成を目的として、11機関のアカデミアやナショナルセンターと共同研究を行うとともに、研究員の派遣および受け入れを実施した。

- (5) 所員研修：研究費の執行に関するコンプライアンスの徹底を図るため、国立衛研の全研究員(非常勤職員等を含む)を対象とし、コンプライアンス研修を実施した(3回実施し、対象者全員が受講した)。また、例年と同様、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。
- (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3回国立衛研シンポジウムを「化学物質の安全を科学する」ーリスク評価の新たな流れーをテーマとして平成25年7月27日に国立衛研講堂で開催し、104名の外部からの参加者を得た；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、昨年を上回る295名の見学者の訪問を受けた。見学者参加型の企画を盛り込み、好評を博した；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及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25年度の全国衛生化学協議会は富山市で開催され(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。外国出張としては、川西所長はインド・ニューデリーで開催されたWHO主催世界薬局方会議(4/17-21)、米国・ロックビルで開催された薬局方検討会議(6/25-29)に出席した。奥田副所長は、スイス・ジュネーブで開催された医薬品に関する第57回および58回国際一般名称(INN)策定委員会に参加した。

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。

また、学術の点でも多くの国立衛研職員の貢献が認められ、佐藤遺伝子細胞医薬部長は日本再生医療学会The Johnson & Johnson Innovation Awardを、植松医療機器



部主任研究官はIEEE EMBS日本支部IEEE EMBS Japan Young Investigators Competition for EMBC2013第一等賞、久保田食品添加物部主任研究官は日本食品化学学会奨励賞を、工藤衛生微生物室長は日本食品衛生学会学術貢献賞および日本毒性学会田邊賞を、大西衛生微生物部室長は日本食品微生物学会研究奨励賞を受賞した。また、病理部豊田主任研究官（他6名）は毒性病理学会JTP優秀論文賞、毒性部五十嵐室長（他7名）は日本毒性学会田邊賞を、安井変異遺伝部主任研究官は日本環境変異原学会研究奨励賞を受賞した。

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RS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、関係機関の人材交流等を活用しつつ、研究体制の増強をはかっている。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。当研究所は、厚生労働省直轄の研究所として、国民から大きな期待を寄せられており、その信託に応えるべく、高い自覚を持って研究業務に励んでいきたい。

## 総 務 部

部 長 日下田 敏 彦  
前部長 五十嵐 浩

### 1. 組織・定員

平成24年度末定員は、210名であったが、25年度においては、①iPS細胞の実用化研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、②核酸医薬品の品質、有効性、安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、③食品の放射性物質汚染に係る試験研究業務の強化に伴う増として1名（研究員・研2級）が認められた。

また、平成25年度見直し時期到来分の①高機能性製剤の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）、②後発医薬品の活用促進に関する研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、③天然系食品添加物の化学的安全性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器具又は容

器包装に使用される合成樹脂の規格基準整備に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、⑤先端的低分子医薬品の評価技術開発に関わる研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）、⑥食物アレルギー表示に伴う食品中の特定原材料検出法の開発に係る研究業務の強化に伴う定員1名（室長・研3級）については、見直し解除が認められた。

一方、8名の削減が行われた結果、25年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、行政職(二)1名、研究職175名、計205名となった。

### 2. 人事異動

- 平成25年7月1日付けで五十君静信食品衛生管理部第一室長が食品衛生管理部長に、袴塚高志生薬部第二室長が生薬部長に、最上知子機能生化学部第一室長が代謝生化学部長にそれぞれ昇任した。
- 平成25年7月2日付けで五十嵐浩総務部長が退職し、同日付けで日下田敏彦独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- 平成25年7月16日付けで寺嶋淳国立感染症研究所細菌第一部第一室長が衛生微生物部長に就任した。

### 3. 予 算

平成25年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成25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、裁量的経費は対前年度約9千9百万円の減額となり、非裁量的経費は「国家公務員の給与の改定及び臨時特例に関する法律（平成二十四年二月二十九日法律第二号）」による人件費の減等により約1億5千1百万円の減となった。一方、施設整備費関係は、「8号館空調設備改修工事」96,197千円が平成24年度で終了し、平成25年度は「川崎移転に関する設計・監理業務料等」22,426千円が認められた結果、約7千4百万円の減額となった。

個別の研究費については、「高機能性製剤の開発、承認審査の促進のための研究」33,956千円、「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」23,990千円及び「新世代ポストゲノム創薬による革新的医薬品の品質安全性評価技術の構築」22,401千円が平成24年度限りで事業終了となり、新たに平成25年度からは、「広域散发食中毒事例等の原因究明および予防のためのガイドライン確立に関する研究」7,838千円及び「違法ドラッグ（いわゆる脱法ハーブ）の規制強化に係わる研究」21,965千円が認められた。

### 4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費補助金及び文

部科学省の科学研究費補助金等の経理に関する事務については、機関経理により行っている。

平成25年度は、厚生労働科学研究費補助金1,256,237千円及び文部科学省所管の補助金56,589千円等、総計1,897,610千円(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25年度海外派遣研究者は、延べ225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76名、その他会議・学会への出席が延べ132名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ17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11名、WHOが延べ7名、FAO/WHO合同会議が延べ10名、ICHが3名、その他が延べ45名であった。

## 6. 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25年度は20名に対し、計470,900千円配分した。

## 7. 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25年度は7月26日(13:30~17:30)に開催した。

主題として「化学物質の安全を化学するーリスク評価の新たな流れー」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117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25年度は7月27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「水道水の安全性のはなし」と「やさしい化学のはなし」の講演を行い、見学者数は295名であった。

## 平成25年度予算額

事 項	平成24年度 (A)	平成25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	3,195,423	2,871,394	△ 324,029
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,129,089	1,956,238	△ 172,851
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,129,089	1,956,238	△ 172,851
既定定員に伴う経費	1,914,157	1,786,707	△ 127,450
定員削減に伴う経費	0	△ 46,925	△ 46,925
増員要求に伴う経費	0	25,218	25,218
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	67,959	55,053	△ 12,906
安全性生物試験研究センター運営費	81,962	74,874	△ 7,088
施設管理事務経費	43,153	40,424	△ 2,729
移転調査検討費	299	572	273
研究情報基盤整備費	21,559	20,315	△ 1,244
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	96,197	22,426	△ 73,771
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	96,197	22,426	△ 73,771
国立医薬品食品衛生研究所施設整備経費	96,197	22,426	△ 73,771
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	959,204	882,015	△ 77,189
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	959,204	882,015	△ 77,189
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	56,214	58,158	1,944
基盤的研究費	182,817	181,946	△ 871
安全性生物試験研究センター運営費	44,469	40,028	△ 4,441
施設管理事務経費	23,747	22,932	△ 815
受託研究費	101,327	98,122	△ 3,205
総合化学物質安全性研究費	76,084	72,321	△ 3,763
共同利用型高額研究機器整備費	151,857	151,675	△ 182
研究情報基盤整備費	30,959	29,998	△ 961
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	9,013	8,112	△ 901
競争的研究事務経費	54,365	54,282	△ 83
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	29,852	28,217	△ 1,635
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	27,486	25,737	△ 1,749
健康安全確保のための研究費	171,014	110,487	△ 60,527
(項) 血清等製造及検定費	10,933	10,715	△ 218
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,933	10,715	△ 218
一般事務経費	1,909	1,871	△ 38
事業費	9,024	8,844	△ 180
2. 移替予算			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	67,882	44,677	△ 23,205
(項) 環境研究総合推進費	15,126	0	△ 15,126
(項) 科学技術戦略推進費	52,756	0	△ 52,756
(項) 科学技術・学術政策推進費	0	44,677	44,677

\* 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

#### 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、医薬品の生物薬剂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、医薬品の品質保証および分析法に関する研究、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25年度特筆すべきこととしては、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)の公的試験検査機関 (OMCL) オンサイト査察を9月11日に受け入れたことが挙げられる。本査察については、PIC/S加盟申請のため、当部を中心に所を挙げて対応した。

人事面では合田が、平成25年7月1日より薬品部専任となった。また、運敬太研究員が、平成26年3月31日付けで退職した。また、派遣職員の採用は以下の通りである。平成25年4月1日付けで桑名明美氏、10月21日付けで工藤真子氏が採用された。平成25年8月26日付けで下條千佳氏が採用された。平成25年6月10日付けで桜井真理氏が派遣職員として採用された。平成26年3月1日付けで黒田翔平氏が派遣職員として採用された。平成25年4月1日付けで梅田明希氏が採用され、同年7月31日付けで任期を終了した。平成25年2月5日付けで採用された水谷佐久美氏が同年6月7日付けで任期を終了した。平成25年4月1日付けで吉澤靖貴氏が派遣採用され、平成25年9月30日付けで任期を終了した。平成26年3月31日をもって渡邊英俊氏が派遣職員の任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。合田は、平成25年10月20日から25日に生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議 (FHH) 常任委員会に出席のためシンガポールに出張した。また、平成25年6月3日から6日及び平成26年2月25日から27日に、FHH第二分科会へ出席のため、韓国に出張した。さらに、平成25年8月31日から9月8日まで、第61回国際植物薬天然物学会で招待講演を行うため、ドイツ、ミュンスター及びスイス、バーゼルに出張した。また、香取典子室長、宮崎玉樹主任研究官、柴田寛子主任研究官、吉田寛幸主任研究官は、2013AAPS (米国薬剤学会年会) 参加のため米国サンアントニオに出張した (平成25年11月)。加藤くみ子室長はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での講演のため、スイス・バーゼルに出張した (平成25年6

月)。香取典子室長は第7回バイオアナリシス・ワークショップにおいて講演を行うため米国ロングビーチに出張した (平成25年4月)。坂本知昭主任研究官は赤外・ミリ波・テラヘルツ波に関する国際会議 (IRMMW-THz2013) で研究発表のためドイツ・マインツに出張した (平成25年9月)。小出達夫主任研究官は国際薬剤師・薬学連合国際会議 (FIP 2013) 参加のためアイルランド、ダブリンに出張した (平成25年9月)。香取典子室長はAAPSワークショップ、クリスタルシティブに参加のため米国ボルチモアに出張した (平成25年12月)。小出達夫主任研究官は国際プロセス解析フォーラム (IFPAC 2014) 参加のため米国、アーリントンに出張した (平成26年1月)。香取典子室長は第8回バイオアナリシス・ワークショップにおいて講演を行うため米国ロサンゼルスに出張した (平成26年3月)。

#### 業務成績

##### 1. 一斉取締試験 (1室, 2室)

リセドロン酸ナトリウム 2.5mg錠 20品目、イプリフラボンを含有する内用剤 12製剤。

##### 2. 後発医薬品品質情報に基づく検討 (1室)

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、ファモチジンOD錠、アロプリノール錠及びスマトリプタン錠の溶出試験リトドリン塩酸塩注射液の純度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機関と共に行った糖尿病薬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 (3室)

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、64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15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 (3室)

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25年5月20日～6月21日)。また合田及び阿曾室長、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. 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(医薬品食品局審査管理課、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(医薬品食品局審査管理課)、「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、及び、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン作成作業(医薬品食品局審査管理課)、GMP専門分野別研修、及びGMP施行通知および事例集の改訂作業(医薬品食品局監視指導・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15回シンポジウム「ICH金属不純物のガイドライン(ステップ2)の概要と評価方法」(平成25年11月)、および第16回シンポジウム「ICH M7: 医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の品質管理を考える」(平成26年2月)を開催した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究(3室)

稀少疾病(マラリア感染症)用の国内未承認医薬品であるPlasmotrim坐剤(有効成分アーテスネート)について、HPLC/蒸発光散乱検出器(ELSD)を用いたアーテスネートの定量法の開発を行った。(厚生労働科学研究費補助金/創薬基盤推進研究事業)。

近赤外イメージングシステムによる製剤均一性評価の可能性を明らかにするため、混合性の良い製剤と悪い製剤を作製して近赤外イメージングによる測定を行い、含量の目安を示すスコア値、またイメージ内のばらつきを示す値、ヒストグラムの形状を示す尖度、歪度について評価を行いその差を確認した。また、連続プロセスモニタリング手法の開発研究の一環として、近赤外プローブを用いた乾式造粒装置のリアルタイム計測の導入研究を行い、粉体が流れる状態でのリアルタイム計測の問題点を抽出した。また、パッシブタイプテラヘルツ画像解析装置をリアルタイムコーティング解析技術として導入する

準備を行った。(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

トスフロキサシントシル酸塩錠を登録検査機関64機関および地衛研15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(1-3室, 部長室)

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理化学試験の国際整合に関し、医薬品中の金属不純物の評価および管理について、欧米の状況を調査するとともに、個別金属のICP分析法における検出限界等を検討した。  
②分光測色計を用いて測定したデンプン類のヨウ素反応の呈色は、目視で判定される色味とほぼ一致する傾向で数値化された。  
③定量NMR(qNMR)を利用して、日本薬局方で使用する成分含量測定用試薬を定量規格化するための検討として、サイコサポニン類及びチョウトウコウアルカロイド類、(E)-ケイヒ酸、ロスマリン酸等について、バリデーション試験等を実施した。  
④分散形NIR分光器を用いて、錠剤の定量測定法を開発した。また、ICHガイドラインならびに日本薬局方で提唱する分析能パラメータを用いた分析バリデーションを実施した。  
⑤局方医薬品の確認試験に対する品質評価手法として、ラマン分光法が有用であることを示した。

### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究(1室)

薬物封入りポソーム製剤の特性について、薬物封入りポソームからのin vitro薬物放出には試験温度と試験液のpHが大きく影響すること、そのpH依存性は薬物そのものの溶解性が大きく寄与していることを示した。また調製方法の異なるリポソームを識別可能な試験条件を提案した。(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剤の溶出試験法の有用性評価を目的に、フローセル法の規格試験法への取り込み時に注意すべき点等を検討し、分散が非常に早い崩壊型錠剤の評価は、錠剤用セルおよび顆粒用セルの両方を適用できることを示した。(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

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、1) 後発医薬品の生物学的同等性確保に向けた規格設定や試験法の国際的動向を調査し、国内における品質課題との関係およびガイドライ

ンの方向性を検討した。2) 米国FDAの個別の製剤に対する同等性ガイドラインで推奨されている試験項目と内容を整理した。マイクロスフェア製剤のin vitro放出性試験に関する学術論文を対象に、試験条件について温度や試験液、装置など項目を抽出し表にまとめた。さらにリスペリドンのマイクロスフェア製剤をモデルに、放出性に影響を及ぼす要因(界面活性剤の有無や流速など)の検討を行った。3) アンダーセンカスケードインパクトのプレセパレーターに添加する溶液の種類について、精製水など表面張力が大きい溶液を使用した場合において、下流ステージの薬物移行量が減少することを明らかにした。(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)。

新規製剤技術の評価法に関する研究として、1) 吸入粉末剤に汎用される乳糖水和物が、薬物粒子の溶出・膜透過過程に影響している可能性を示した。また、薬物動態解析・製剤設計支援ソフトウェアを用いた吸入剤服用後の血中濃度予測においては、特に難溶性のステロイド製剤において良好な予測が可能であることを明らかにした。2) 難溶性医薬品の消化管内移動に伴う不溶化および脂質分画への吸着評価法について、情報収集した。3) 凍結乾燥製剤の固体構造評価法として顕微X線CTスキヤンの活用を検討し、工程における氷晶核形成誘導法の影響を明らかにするとともに、従来のSEM法との併用方法を示した。

#### 4. 医薬品の物性と安定性に関する研究(2室)

難水溶性薬物の溶出性改善法として期待される非晶質製剤について物理薬学的な検討を行った結果、PVPあるいはHPMCの被覆による非晶質ニフェジピンの表面における結晶化の抑制は生成した結晶が表面に沿って成長する速度が低下しているためであることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金/創薬基盤推進研究事業)

市販製剤中のタンパク質医薬の安定性評価に<sup>13</sup>C-NMR緩和時間が適用可能かを検討した結果、製剤中のタンパク質医薬の<sup>13</sup>C-NMR緩和時間とタンパク質の変性温度との間に関連があることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

湿式粉砕法により得られたナノ微粒子の粒子サイズに及ぼす凍結乾燥の影響を検討したところ、種々の糖類と共に凍結乾燥したナプロキセンのナノ微粒子を水に再分散させると、スクロースやデキストランを添加した場合は粒子径が増大したが、スタキオースを添加した場合は粒子径の増大は見られず、安定であった。

市販製剤中の有効成分の結晶形の変化を<sup>13</sup>C-固体NMR

で検討したところ、錠剤中の非晶質リシノプリルは40℃で6か月保存後も<sup>13</sup>C-NMRスペクトルに変化は見られず、非晶質として安定に存在することが示された。

医薬品の固体状態での光安定性に及ぼす結晶形の影響について検討したところ、ニフェジピンの主な光分解産物は非晶質、結晶によらずニトロソ体であることが分かった。また、室温で準安定形であるII形スルファチアゾールは60%以下の相対湿度での保存では40℃、3ヶ月間保存後も安定形結晶への転移が見られなかったが、76%以上の相対湿度での保存により、低温(0℃)でも結晶転移が起こることを明らかにした。

#### 5. 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(4室)

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行った。具体的には、組成の異なる数種のリポソームと補体活性化との相関性を精査し、脂質組成による補体活性化能の違いを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

ブロック共重合体ミセル、及びそのキャリア成分の細胞内動態について評価手法を構築した。siRNAによるタンパク質発現阻害などの分子生物学的手法を用いたナノDDS製剤の細胞内動態への生体内因子の関与を明らかにした。さらにトランスポーターを欠損したマウスを用いてin vivoへの影響について研究を開始した(厚生労働科学研究費補助金/政策創薬総合研究事業)。

ブロック共重合体ミセル製剤に関するリフレクションペーパー案に対する意見をまとめ、最終版、及び質疑応答集を作成した。リフレクションペーパーの解説論文を作成した。ナノDDS製剤の血液適合性試験、つまり補体系活性化試験、赤血球との相互作用(溶血性試験)、及び血漿成分への影響(血液凝固試験)について、リポソーム製剤を対象に最適化し、確立した。(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、リポソーム製剤のCMC(化学・製造・品質管理)の考慮点について素案を作成した(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(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、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確立した(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や細胞内動態へ関与することが示唆された。コレカルシフェロール誘導体であるカルシジオール又はカルシトリオールをリポソーム構成脂質として含有することで、抗腫瘍

活性が得られることを明らかとした（科学研究費補助金（文部科学省））。

## 6. 医薬品の品質保証に関する研究（1室，3室）

パドルオーバーディスク法を用いた経皮吸収製剤の放出試験について、公的機関での共同検定を行い妥当性を検討するとともに、試験検査機関への新規試験法導入を進めた。またQbD理念に対応した製剤設計と工程制御方法の解明を目的とした検討から、凍結乾燥製剤における複数成分の混合性評価法を構築するとともに、結晶性を左右する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。また、新規PAT技術となる工程内温度の遠隔型評価法の活用について検討した。（厚生労働科学研究費補助金）。

GMP査察に関しては、PIC/Sへの加盟申請に伴って行われるオンサイト査察に対応し、改善項目などについて査察官への対応を行った。また同時に、国立医薬品食品衛生研究所の品質システムに基づく自己点検、レビュー、教育研修などを行った。また、地衛研等に対して品質システム構築、維持の助言を行った。（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）。

テラヘルツ波、中赤外光及び近赤外光を用いて、製造工程において水和キサンチン関連化合物の非晶質化及び脱水に対してセルロース誘導体が及ぼす影響について振動分光学的解析を行い、セルロース誘導体が非晶質化ならびに脱水を促進すること及びその分子科学的メカニズムの一部を明らかにすることができた。また、プロトタイプ高速透過測定型近赤外分光器を用いて錠剤中のアセトアミノフェンの高速定量分析法の開発を行った。従来型市販近赤外分光器の約1/8の測定速度で定量分析が可能となり、PATに向けたリアルタイム含量測定の可能性を示すことができた。

市販されている賦形剤が異なる固形製剤において、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主成分分析を用いて行った。第一主成分から混合均一性の情報が得られることを示し、主成分分析が含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法であることを明らかとした。

品質システムに関する研究においては、今年度は定期的品質照査など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、改訂されたGMP施行通知の主に「安定性モニタリング」の項に則した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）。

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目的で施行通知及び事例集の改訂作業を行い、定期照査に関する報告文書様式の検討を行った。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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推奨されるべき審査資料モックを作成した。

（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

## 7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究（2室，3室）

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。また、DNA反応性不純物ガイドライン（M7）のステップ2文書に対するパブリックコメントを募集し、集まったコメントに対する対応を議論した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

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案を作成した。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意見募集を行った。さらに高分子MSワーキンググループを立ち上げ、指針となる文書の作成に向けて議論を開始した。（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

生物薬品部

部長 川崎 ナナ

## 概要

バイオ医薬品の開発には、新たな治療法の提供、QOL

の向上、医薬品産業の活性化など、様々な期待が込められている。近年のバイオ医薬品開発の戦略は、新規な標的や作用機序をもつ画期的・革新的バイオ医薬品（ファースト・イン・クラス医薬品）や既存の標的・作用機序に新たな価値を付与した医薬品（ベスト・イン・クラス医薬品、バイオベター）、及び低価格化が期待されるバイオ後続品（バイオシミラー）の3つに集約されている。平成25年度は、2品目の抗体薬物複合体を含む5品目の新有効成分含有バイオ医薬品と、第5番目のバイオ後続品が承認された。一方で、バイオ医薬品の開発と製造において、クオリティ・バイ・デザインに代表される新しい概念や技術が導入されるようになってきており、新たな品質評価・管理技術の開発や標準化、及び国際協力の重要性が増している。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研究として、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25年度は、バイオ医薬品等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、日本薬局方（日局）各条ヘパリン試験法、糖鎖（中性オリゴ糖）試験法、生物活性（表面プラズモン共鳴）試験法及び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）における日局改正及び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としての環境整備を行った。

人事面では、平成25年7月19日付けで研究支援者の高林誠氏が退職した。平成25年8月31日付けで日中笹川医学奨学金制度研究者の苑宇哲氏が退所し、同年9月26日付けで研究支援者として採用された。平成25年10月15日付けで多田稔主任研究官が第三室長に就任した。平成25年10月31日付けで研究支援者の高倉大輔氏並びに太田悠葵氏が退職した。平成26年3月31日付けで、短時間勤務非常勤職員の遠藤素子氏及び研究支援者の中澤志織氏が退職した。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第56回及び第57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25年4月17、18日、平成25年10月23日）に出席した。川崎ナナ部長及び石井明子室長は、バイオアナリシスの最新課題に関するワークショップ（米国・ユニバーサルシティー：平成26年3月10日～14日）に参加した。橋井則貴第一室長は、第61回米国質量分析学会（米国・ミネアポリス：平成25年6月9日～13日）に参加した。石井明子室長は、免疫原性に関するカンファレンス（米国・ロックビル：平成25年12月3日～5日）に参加した。日向昌司主任研究官は、バイオ医薬品に残留する宿主細胞由来タンパク質とDNAの測定法に関するワークショップ（米国・ロックビル：平成25年6月3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活性・抗第IIa活性比試験法の第十六改正日局第二追補収載案を策定した。日局医薬品各条ヘパリンナトリウム注射液の定量法の第十六改正日局第二追補収載案を策定した。日局医薬品各条ヘパリンナトリウムに日局エンドトキシン試験法が適用可能であることを示した。

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

### 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。石井室長は、NIBSCの免疫原性評価法の標準化に協力した。

### 4. 地方衛研への協力

富山県薬事研究所からの依頼により、平成25年9月24



日～10月18日宮本朋美主任研究員を受入れ、バイオ医薬品品質評価に関する研修に協力した。

## 5. 大学との連携

北海道大学大学院生命科学院、横浜市立大学、及び大阪大学大学院薬学研究科と連携し、講義等を通して学生の指導を行った。明治薬科大学から実習生、大阪大学大学院薬学研究科から研究生を受け入れ指導した。石井室長は、平成25年5月31日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。

## 6. シンポジウム及び学術集会等の開催

バイオリジクスの研究開発・製造に係る諸問題、及び製品の品質・有効性・安全性評価等に関する研究発表並びに情報交換の場としてバイオリジクスフォーラムを運営し、第11回学術集会「日本のバイオリジクスのこれから－将来を見据えた開発戦略」を開催した。

## 7. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称の整備に係る専門協議に参画した。また、日局の改正作業並びに日局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（創薬基盤推進研究事業）

- ① バイオ医薬品のパラメータ管理、及び工程内管理手法に関する研究の一環として、液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）を用いた分子変化体評価のためのプロセス解析工学手法を開発した。
- ② 多機関共同研究にてグリコフォーム分析の検討を行い、試験に必要な要件を明らかにした。APTS誘導体化法及びCE/FLを用いた中性糖鎖の標準的糖鎖試験法を作成した。また、HPLC及びCE/FLを用いた酸性糖鎖の標準的糖鎖試験法を作成した。これまでの検討を基に、日局糖鎖試験法原案を作成した。
- ③ 抗体医薬品等の結合性試験に用いられる競合ELISAを対象とし、①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、②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 ELISA原案を作成した。
- ④ 日局参考情報表面プラズモン共鳴法のパブリックコメント案を作成した。

⑤ バイオ医薬品製造工程で、バイオリアクター汚染を引き起こしたことがあるマウス微小ウイルスの広い感染宿主域を明らかにした。また細胞種によってその感染増殖性に大きな差があることがわかった。

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 昨年度開発した抗体親和性ペプチド固定化ゲルを充填したスピンカラムを作製し、血漿試料から一部の抗体医薬品を回収できることを確認した。
- ② ショットガンプロテオミクスの手法により、プロテインAカラム工程の精製分画に特定の宿主細胞由来タンパク質（HCP）が残留することが明らかになり、MSで管理すべきHCP種のリスト作成に有用であることを確認した。また、抗HCP抗体を用いたELISAによる定量法を開発した。
- ③ バイオ後続品のガイドライン、及び、製品開発に関する国際的動向を明らかにした。また、バイオ後続品に臨床評価で必須となる薬物動態の評価法に関して、用いられる分析法の種類、特徴と分析結果の信頼性確保のための課題を明らかにした。
- ④ 免疫原性がある有効性及び安全性に及ぼす影響として、PKの低下を伴う有効性の低下、I型アレルギー（過敏症）、III型アレルギー、インフュージョン反応、バイオ医薬品に対する内在性タンパク質の中和による自己免疫疾患があることを明らかにした。
- ⑤ 遺伝子治療Regulators Forum等を通じ、被験者の長期フォローアップ（LTF）体制について海外規制当局と情報を共有し、わが国のLTFのあり方について考えをまとめた。

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（日本学術振興会））

HDX/MSにより抗TNF- $\alpha$ 抗体とTNF- $\alpha$ の相互作用解析を行い、抗TNF- $\alpha$ 抗体との結合に伴い、TNF- $\alpha$ の高次構造が変化する可能性を見出した。

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）

日局ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン各条の改訂が必要とされていることから、市販製剤に含まれる不純物の解析を行った。多数のタンパク質が含まれていること、製品間でばらつきが大きいこと、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）以外にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）も含まれていることを見出した。LH活性のバイオアッセイをELISA等の試験に置き換えるには、LHとhCGの両方を試験項目とする

必要があることが示唆された。

5) バイオ後続品の品質評価等に関する研究(医薬品承認審査等推進費)

- ① バイオ医薬品の承認申請資料等の改正に係る検討会議を開催し、薬審第243号及び薬審1第10号の現状に照らし合わせた問題点の抽出と整理を行うとともに、改訂案の作成に着手した。
- ② インスリン製剤中の添加剤がインスリン多量体安定性に及ぼす影響を明らかにするために、HDX/MSにより、アルギニンを添加したインスリン製剤の多量体安定性を評価した。その結果、アルギニンを添加することにより、多量体安定性が低下することが明らかとなった。

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(創薬基盤推進研究事業)

抗モデル抗体医薬品抗体を構築された免疫原性評価法により測定した結果、感度及び精度が良好でマトリックスの干渉を受けにくいことが示された。また、スクリーニングCut Point及び特異性Cut Pointを設定した。

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(日本学術振興会))

独自に樹立した膜結合型TNF- $\alpha$ 発現細胞株を標的として、抗TNF- $\alpha$ 抗体医薬品のアゴニスト活性によるアポトーシス誘導測定系を構築し、各種抗体医薬品のアゴニスト活性の比較に着手した。

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(日本学術振興会))

抗体薬物複合体(ADC)モデルとして蛍光色素を結合させた抗HER2抗体を用い、抗原発現細胞への取り込み、細胞内での経時的分解を観察する方法を確立した。

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及び実試料分析の信頼性確保の要件を明らかにし、ガイドラインのパブリックコメント案を作成した。

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(日本学術振興会))

これまでに構築したヒト末梢血単核球からのサイトカイン放出測定系を活用し、IgGサブクラスの異なる

抗体医薬品によって誘導される炎症性サイトカインの差異を明らかにした。

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(日本学術振興会))

表面プラズモン共鳴法を用いたDC-SIGN結合性評価系を構築し、シアル酸高付加型IgGの結合性を評価した。

7) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究  
ヒト特異性の高い治験対象バイオ医薬品の安全性予測法に関する研究の一環として、抗体医薬品をモデルとして、*in vitro*生物活性試験法を用いた推定最小薬理作用量(MABEL)の算出方法について考察した。

8) バイオ医薬品の薬剤疫学的研究

公開データベースにより、トラスツズマブの投与開始から心不全発現までの日数はベバシズマブ等に比較して長いこと、ベバシズマブの投与開始から消化管穿孔発現までの日数はトシリズマブに比較して短いこと等を明らかにした。

3. 高分子生理活性医薬品の品質に関する研究

1) ヘパリン医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究(医薬品承認審査等推進費)

- ① 日局ヘパリンナトリウム各条及びヘパリンカルシウム各条定量法の第十六改正第二追補収載案を策定した。
- ② 日局ヘパリンナトリウム各条及びヘパリンカルシウム各条抗第Xa因子活性・抗第IIa因子活性比の第十六改正第二追補収載案を策定した。
- ③ 日局ヘパリンナトリウム注射液各条定量法の第十六改正第二追補収載案を策定した。
- ④ 日局ヘパリンナトリウム各条エンドトキシン試験法のパブリックコメント案を作成した。
- ⑤ 日局一般試験法<2.23>原子吸光光度法によるナトリウム定量試験が日局ヘパリンナトリウム各条に適用できることを確認した。
- ⑥ 三局ヘパリンナトリウム各条の改正状況の調査により、日局ヘパリンナトリウム各条において「ナトリウム定量試験」等の設定が必要であることを明らかにし、日局ヘパリンナトリウム各条の今後の検討課題を整理した。
- ⑦ ヘパリンナトリウム標準品を使用する日局収載品及び試験項目の調査により、ヘパリンナトリウム標準品の品質評価において、プロタミン硫酸塩各条及びプロタミン硫酸塩注射液各条における「ヘパリン結合性試験」への適合性の確認が必要であることを明らかにし、ヘパリンナトリウム標準品品質標準に

関する課題を整理した。

## 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))

- ① グアニジン塩酸法及びアセトン濃縮法を用いた生体微量糖タンパク質の糖鎖解析法を開発し、GluA1及びA2などの糖鎖構造を明らかにした。
- ② 昨年度までに検討したLC/MSによるグリコサミノグリカン解析技術を用いて $\alpha$ ジストログリカンのO-結合型糖鎖解析を行い、Thr379にO-マンノース型糖鎖が付加していることを明らかにした。

## 4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

### 1) 新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 (創薬基盤推進研究事業)

トランスジェニック (Tg) カイコ由来の抗CD20抗体の特性解析により、Tgカイコ由来抗体に付加するN-結合型糖鎖の大部分がアフコシル化糖鎖であり、還元末端にガラクトースが付加しないこと、これによりCHO細胞由来の抗体と比較して著しい抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性の増強と補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性の低下が認められることを明らかにした。

### 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 前年度リスト化したウイルスのリスク分析を行った。特に、妊娠可能性のある女性が患者の場合、胎児等への感染リスクが高いとの報告があるウイルスについて、文献調査によりリスクの大きさを推定した。
- ② ビオチン化とストレプトアビジンを利用した細胞表面タンパク質の濃縮法とプロテオミクスの手法を組み合わせることで、効率良く細胞表面に分布するウイルス受容体を回収し、ウイルス受容体の検出効率を高めることができることを明らかにした。
- ③ ヒトiPS細胞のウイルス感染性を明らかにするためにRNAウイルスを中心に感染増殖の有無を調べた。その結果ポリオウイルス、シンドビスウイルスが感染増殖することがわかった。
- ④ 経口弱毒性生ヒトロタウイルスワクチンへのporcine circovirusの迷入事例における対応を調査することにより、バイオ医薬品にウイルス迷入が判明した場合の安全性の評価手法を検討し、WHOにより示されたリスク評価のディシジョンツリーの有用性を明らかにした。
- ⑤ 異常プリオン検出のための細胞感染系について、欧米の規制動向を調査した。その結果、インビボ系の代替となる手法が開発されつつあり、今後の医薬

品への異常プリオン混入のリスク評価に有用であ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)

改変型抗体医薬品の分子設計について、薬理作用・体内動態・免疫原性・製剤化・製造工程を考慮して、留意すべき事項をまとめた。また、表面プラズモン共鳴法を用いて、Fc $\gamma$ 受容体結合親和性プロファイリングに適した評価法を構築し、IgG1抗体に関して、抗体医薬品の非臨床評価において課題となるFc $\gamma$ 受容体結合親和性の種差を解析した。

### 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)

NATガイドラインの発出を受け、ガイドラインに沿った試験実施における注意点について整理を行った。またNATの評価に用いる参照ウイルスパネルの整備を行った。

### 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 抗体医薬品の凝集体形成メカニズムを明らかにすることを目的として、攪拌ストレスにより凝集体を形成させた抗体医薬品についてHDX/MSを行い、対照の抗体医薬品との比較により、凝集体形成への関係が示唆される領域を特定した。

② 製造方法の異なる抗CD20抗体を用いた実験の結果、構築したADCC活性測定レポーターアッセイ系は、抗体Fc領域のN-結合型糖鎖の $\alpha$ 1,6-フコース含量に依存したADCC活性の差異を迅速かつ簡便に評価可能であり、糖鎖構造改変によるADCC活性の増強を目的とした抗体医薬品のスクリーニング及び特性解析に有用であることを明らかにした。

③ 蛍光共鳴エネルギー遷移型標識法とspectral unmixing解析法の組み合わせにより、抗体の腫瘍や臓器分布を未切断体と切断体に区別して定量出来ることを明らかにした。本解析法を用いて、FcRn結合性の異なる抗体医薬品等の臓器分布解析を開始した。

### 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)

スーパー特区研究のフォローアップとして、引き続き革新的医薬品・医療機器の治験・承認申請における課題を抽出し、その対応を考察した。

### 7) Claudinを標的とした創薬基盤技術の開発 (厚生労働科学研究費補助金)

マウスあるいはラットハイブリドーマ由来の抗体医薬品候補クローンについてFc $\gamma$ 受容体活性化能を指標としたスクリーニングを実施し、得られたクローン

をヒトIgG骨格を有するキメラ抗体に変換した際のADCC活性を評価した。

8) 医薬品の活性測定法及び薬理作用評価法に関する研究(創薬基盤推進研究事業)

① 鎮痛作用が予想された化合物及び医薬品を用い、培養神経細胞の神経突起伸長作用及びホルマリン疼痛モデルマウスにおける疼痛関連行動時間を指標とした評価手法の有用性と留意点を確認した。

② 抗インフルエンザ作用を有すると予想されている医薬品を用い、インフルエンザウイルスによるMDCK細胞のプラーク形成を指標とした評価手法の有用性と留意点を確認した。

9) がんワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する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)

治験プロトコルの詳細な解析に基づいて、対象疾患ごとにガイドラインに取り上げるべき要素を明らかにした。また、品質要件について考察した。

## 生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志  
前部長 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。

第一室では、23年振りに大改訂された日本薬局方外生薬規格2012(局外生規2012)の和英対訳版を作成し、TLC及び生薬のカラー写真と共に書籍として出版した。日本薬局方及び局外生規2012は、国内に流通する生薬のほとんどを網羅するものであり、また、伝統医学国際標準化の波が押し寄せる中で、我が国が局方及び局外生規の英語版を揃えていることの意義は極めて大きい。

第二室では、平成13年より生薬部で検討・対応してきた一般用漢方処方承認基準改正が完結し、新規81処方を含む全294処方から構成される一般用漢方製剤承認基準が厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出されたことを機に、その集大成として解説書「新一般用

漢方処方の手引き」を上梓した。また、生薬部が全面的に協力した一般用の生薬・漢方製剤のリスク分類見直しに際し、第2類医薬品に一律に分類された漢方製剤を安全に使用できるツールの提供が薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会より求められたことに対応し、薬剤師、登録販売者及び一般購入者の利用を想定した使用者確認票を16処方について作成した。

第三室関連の情勢として、いわゆる脱法ドラッグ(違法ドラッグ)の社会的広がりに対して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、ナフトイルインドール構造を有する合成カンナビノイドに続き、2-アミノ-1-フェニル-プロパン-1-オン(通称カチノン)を基本骨格とする物質群495物質(新規474物質)が平成25年12月13日に平成25年厚生労働省令第128号により包括指定され、平成26年1月12日より施行となった。平成25年12月の包括指定の時点で指定薬物の総数は1362物質(包括指定1265、個別指定97)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。また、当部第三室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25年度は、4月26日に2物質(8月3日施行)、12月20日に3物質が指定されている。また、違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し、全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。本データベースは平成26年4月時点で543化合物1785製品の情報を掲載し、実測データを伴うデータベースとして世界でも稀有のものである。

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25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、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、国際交流関連において、当部はWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines(FHH)「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議」の日本事務局としてFHHの活動に関与するとともに、袴塚は平成25年10月22~23日にシンガポールで開催された常任委員会、同年6月3~6日に韓国・大田、及び翌年2月26~27日韓国・ソウルで開催された第二分科会に参加した。また、袴塚は、平成25年9月24~27日に韓国・ソウルで開催されたWHO西太平洋地区事務局主催の「伝統薬の安全性と品質確保に関するワークショップ」に参加し、日本の伝統医学の規制に関する講演を行い、同年9月1~5日にアイルランド・ダブリンで開催された国際薬学連合(FIP)会議へ出席し「薬局方における天然薬物」と題するセッションで日本の薬事制度における天然薬物について講演を行っ

た。さらに、国際標準化機構（ISO）のTC249（中国伝統医学（仮題）専門委員会）において、古代中国医学を源とする東洋伝統医学の薬用植物、生薬、処方及び鍼灸関連の器具・機器についての国際標準化が進みつつあり、袴塚は2013年5月20～23日に南アフリカ・ダーバンで開催された全体会議、同年10月11～12日に中国・北京で開催されたWG1会議に参加した。花尻は、平成25年6月25～30日にポルトガル・リスボンで開催された欧州乱用薬物モニタリングセンター（EMCDDA）主催の新規乱用薬物専門家会議、及び同年9月2～7日にオーストリア・ウィーンで開催された国連薬物犯罪事務所（UNODC）主催の新規精神活性物質（NPS）専門家会議に参加し、日本の状況を報告すると共に情報交換を行った。また、内山は、平成25年8月31日～9月8日にポルトガル・フンシャルで開催された国際法中毒学会（TIAFT2013）、花尻及び内山は、平成25年10月28日～11月3日に米国・オーランドで開催された米国家中毒学会（SOFT2013）に参加し、研究発表を行った。さらに、花尻及び内山は、平成26年3月3～8日に米国・バージニアの米国司法省麻薬取締局（DEA）薬物試験室及び米国家国立薬物乱用研究所（NIDA）を訪問し、調査、報告及び情報交換等を行った。

平成25年度の人事面の移動は以下の通りである。平成25年7月1日付けで、合田幸広薬品部長が生薬部長併任を解かれて薬品部長専任となり、袴塚高志第二室長が生薬部長に昇任した。平成26年3月31日付けで糸田幸恵研究員が退職した。また、派遣研究員に関して、平成25年4月8日付けで下川良彦氏が採用され、松田諭氏が同年8月31日に退職し、同年9月20日付けで水谷佐久美氏が採用された。

なお、渥美さやか非常勤職員が、第30回和漢医薬学会学術大会において優秀発表賞を受賞した。また、若菜大悟博士（現星薬科大学助教）が、当部派遣研究員時代に行った研究において第8回日本食品化学学会論文賞を受賞した。

#### 試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 日本薬局方外生薬規格の改訂作業に関連し、2012年10月に発出された「局外生規 2012」の和英対訳版を作成した。
2. サイコおよびサイコを含む漢方処方製剤（小柴胡湯及び大柴胡湯）29検体について重金属及びヒ素の分析試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
3. 全国の都道府県で買い上げられた違法ドラッグ製品148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、147製品から違法ドラッグ成分を検出した。そのうち、指定薬物として規制されている化合物を11製品より検出した。うちわけは、4-Fluoromethcathinoneを1製品から、25I-NBOMeを3製品、3,4-Methylenedioxy- $\alpha$ -PBP（MDPBP）を2製品、4-Methylbuphedrone、bk-MDDMA、Pentadrone、 $\alpha$ -PVTを各1製品より検出した。さらに買上時期直前となる、平成25年11月より指定薬物として規制された、QUPIC *N*-(5-fluoropentyl) analogを2製品、4-Methoxy- $\alpha$ -PVP、 $\alpha$ -PHPPを各1製品から検出した（のべ数）。以上の結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品について、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った結果、154製品（ロット別 154製品、重複 12製品）中2製品から対象薬物が検出された。また、カプセル剤 32製品のカプセル基剤の分析を行ったが、何れの製品からも対象薬物は検出されなかった。厚生労働省インターネット買い上げ強壯用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、昨年度は60製品中53製品より対象薬物が検出され定量を行ったが、今年度は、65製品の分析を行った。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。
5. 厚生労働省よりインターネットで買い上げられた瘦身用と思われる健康食品29製品61検体（2入1製品、6入6製品、7入1製品）のうち、シブトラミンが10製品から、フルオキセチンが7製品から、フェノールフタレインが2製品から、ピサコジルが6製品から、ビス（エチルヘキシル）スルホシアネートが2製品から、クロルフェニラミンが2製品から、プロプラノロールが1製品から、オリストットが3製品から、センナ葉が6製品からそれぞれ検出された。結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
6. あへん（国産あへん7件、輸入あへん80件、計87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。
7. 鑑識用麻薬標品として、平成24年度後半及び平成25年度に新たに麻薬に指定された計11化合物（JWH-073、JWH-122、PMMA塩酸塩、 $\alpha$ -PVP塩酸塩、Ethcathinone

- 塩酸塩, 5-MeO-DALT, AM2201, MAM-2201, XLR-11, bk-MDEA塩酸塩, タペンダドール塩酸塩)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26年3月時点で鑑識用標準品として117化合物を管理し, 平成25年度は, のべ12化合物を全国の鑑識機関に交付した。
8. アセチルバルデナフィル, ホンデナフィル, ジメチルアセチ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。
  9. 平成25年度に薬事法下, 新たに指定薬物として個別指定された49化合物(平成25年5月30日施行27化合物, 平成25年7月28日施行5化合物, 平成25年11月20日公布7化合物及び平成26年4月5日施行10化合物)及び包括指定されたナフトイルインドール構造を有する合成カンナビノイド(平成25年3月22日施行, 既規制薬物を除き新たに759化合物指定)の一部26化合物及びカチノン系化合物(平成26年1月12日施行, 既規制薬物を除き新たに474化合物指定)の一部40化合物について, 分析用標品を大量製造・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26年3月時点で指定薬物分析用標品として166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25年度はのべ124化合物を全国の分析機関に交付した。
  10. 平成25年度に薬事法下, 新たに指定薬物として指定された合計145化合物(カチノン系包括規制化合物については, 既規制薬物を含む)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25年5月15日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0515第2号, 平成25年5月28日薬食監麻発0528第1号, 平成25年7月26日薬食監麻発0726第1号, 平成25年11月18日薬食監麻発1118第2号, 平成26年1月27日薬食監麻発0127第14号, 平成26年3月6日薬食監麻発0306第10号「指定薬物の測定結果等について」)
  11. 未記載である指定薬物のフェネチルアミン誘導体6化合物(5-APDB, *N*-methyl-2-AI, 5-IT, 6-APB, 2-AI, MDAI)及びそれらの構造類似化合物7化合物(5-APB, 5-APDI, 5-MAPDB, 5-MAPB, 6-APDB, 6-IT, 7-APB)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。
  12. 違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し, 全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。また, 公的分析機関からの違法ドラッグに対する問い合わせに対応した。平成26年4月時点で543化合物1785製品の情報を掲載し, 国内220機関, 国外8機関が登録している。
  13. 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25年度に指定薬物及び麻薬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25年5月14日, 8月19日, 9月17日, 12月17日及び平成26年3月25日に厚生労働省が開催した薬事・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。また, 平成25年9月17日及び平成26年3月25日に厚生労働省が開催した依存性薬物検討会において, 審議参考資料として利用された。
  14. 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11月22日に44都道府県58名の担当者を対象として, 平成25年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
  15. 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, 税関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。
  16. 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99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。
  17. 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。
  18. 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。
  19. 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(袴塚, 花尻, 丸山)。また, 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(袴塚, 花尻, 丸山)。

20. 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. 漢方製剤の安全性確保を目的として、薬局における「安全に使うための漢方処方の確認票」（以下、「確認票」）を16処方について作成した。また、全国90店舗の薬局、ドラッグストアの薬剤師および登録販売者を対象に、「確認票」の有用性を検討するアンケート調査を行った。
3. ニンジンおよびサイコの国内市場流通品について、修治法や基原種、生育条件による成分パターンの比較を行った。
4. 一般用漢方処方の品質確保に関する研究として、新規81処方を含む294処方からなる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」の発出を受けて、その解説書としての「新一般用漢方処方の手引き」を作成、出版した。
5. 六君子湯がマウスマクロファージ様細胞における炎症性サイトカインIL-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、その含有成分のうち高分子画分に活性が局在することを見出した。さらに、乙字湯に関して、*Clostridium*属、特に*C. difficile*に対して強い増殖抑制活性を示す一方、*Lactobacillus*属及び*Bifidobacterium*属の一部に対しては増殖促進活性を示すことを明らかにした。柑橘類生薬について、糖含量と腸内細菌*Lactobacillus reuteri*の増殖促進活性の測定を行い、糖含量が高い生薬ほど*L. reuteri*の増殖促進活性が高いことを確認した。
6. 小青竜湯について、構成生薬のうち、ゴミシのゴミシンA及びシザンドリン、カンゾウのリクイリチン及びリクイリチゲニン、サイシンのアサリニ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。
7. 生薬の品質確保に関する研究として、日本薬局方に収載された漢方エキスのうち、桂枝茯苓丸、柴胡桂枝湯、芍薬甘草湯、真武湯、大黃甘草湯、釣藤散、補中益気湯及び六君子湯の8処方170検体についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
8. 生薬の国際調和に関する研究として、シンガポールで開催された第11回FHH Standing Committee会議に

参加するとともに、Sub-Committee I及びIIの活動を行った。

9. 依頼のあった新規な植物由来物質7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。
10. 強壯用健康食品に添加される無承認無許可医薬品の監視業務のため、UPLC-MSを用いたED治療薬及びその類縁体の迅速分析法を検討した。
11. 新たに食薬区分の判断の依頼があったオオイタドリ若芽の安全性を調べるため、同植物に含有されるレスベラトロール及びアントラキノン類の迅速分析法を開発した。
12. 米国において痩身用Dietary SupplementのOxiELITE Proの摂取によって肝障害事例が発生した件について文献調査を行った。
13. 中国産及びミャンマー産のサンソウニンの基原植物を遺伝子解析により確認するとともに、それぞれに特異的な成分を同定した。また、TLCを用いた純度試験法案を作成した。
14. “脱法ハーブ”が関与したと考えられる救急搬送1事例において、GC-MS及びLC-MS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。
15. ナフトイルインドール型合成カンナビノイドを検出対象薬物とした簡易スクリーニングキットを用いて、12種類の異なる骨格の合成カンナビノイド38化合物、 $\Delta^9$ -THC（麻薬）及び植物系違法ドラッグ（脱法ハーブ）製品について、検出の有無を検討したところ、本薬物スクリーニングキットが、主にナフトイルインドール型合成カンナビノイドの簡易検出法として有用であることが分かった。
16. ナフトイルインドール骨格を有するカンナビノイド受容体作動薬のうち、2012年度及び2013年度に麻薬として規制されたJWH-122, AM2201, MAM-2201及びそれらと類似の構造を有する指定薬物6化合物を対象として、TLC, GC-MS, LC-MSによる試験法をまとめた。
17. 近年麻薬に指定された化合物及びその構造類似麻薬、並びに指定薬物及び構造類似未規制化合物を対象とし、簡易スクリーニング法検討のために、2種の展開溶媒を用いてTLC分析を行い、各Rf値を確認した。また4種類の検出試薬（呈色試薬）による発色を確認し、色調の差異を検討した。
18. STR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検討を行った。
19. 植物系違法ドラッグ製品（ブレンドハーブ）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。
20. 法規制植物のLAMPを用いた簡易検出法の検討を行った。
  21. 平成26年1月に包括規制が導入されたカチノン系化合物のうち、位置異性体を有する61化合物について、GC及びHPLCにおける保持時間UVスペクトル、EIマススペクトル、ESIマススペクトルデータを取りまとめ、各異性体の識別法について検討を行った。
  22. 違法ドラッグ成分のうち、規制及び未規制化合物関係にある構造異性体について、卓上型NMRを用いた識別の可能性を検討した。
  23. 平成25年度前半にインターネットを介して入手した違法ドラッグ243製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、20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8化合物、その他のとしては、カチノン系化合物類7化合物、フェネチルアミン系化合物4化合物を検出した。
  24. 平成25年度後半にインターネット等を介して入手した141種類の違法ドラッグ製品から新規流通違法ドラッグ成分として、17化合物を同定した。合成カンナビノイドとして7化合物、カチノン系化合物として5化合物を検出した。
  25. 新規に流通が認められた活性未知合成カンナビノイド12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ために、カンナビノイド受容体CB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>に対する親和性を検討した。その結果、QWUPICの分解物であるQUPIC carboxylic acid及びMEPIRAPIM以外の10化合物で、強いカンナビノイドCB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>受容体結合能が認められた。
  26. 合成カンナビノイドQUPIC、5F-QUPIC及びNNEI indazole analog (指定薬物)を、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、3化合物はいずれもラットの自発運動量を有意に減少させ、特にQUPIC、5F-QUPICの抑制作用はJWH-018より強力であった。さらに、3化合物はいずれもラットの脳波に有意な変化を与え、その脳波パターンはJWH-018と類似していた。
  27. 大麻の主活性成分： $\Delta^9$ -THCの*c-fos*発現への影響を検討した結果、 $\Delta^9$ -THC投与マウスでは非投与マウスに比較して、扁桃体や分界条床核における神経活動マーカー遺伝子の発現が上昇するのに対して、大脳における神経活動マーカー遺伝子の発現が低下する傾向が認められた。  
(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)
  28. 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。
  29. 合成カンナビノイド3化合物について、睡眠覚醒障害モデル動物としての遺伝子欠損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。その結果、3化合物ともLPGDs KOマウスの自発運動量を顕著に減少させた。
  30. 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。  
(以上、日本学術振興会科学研究費補助金)
  31. 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、市場に流通するボウフウ及びタイソウの遺伝子情報を解析した。
  32. 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、キョウニン、モクツウ、サイシン及びボウイ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。
  33. 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に関する国際標準の作成作業に参画し、製造工程管理の考え方を加味した生薬及び処方品の品質確保に関する国際標準案の作成に寄与した。  
(以上、厚生労働科学研究費・創薬基盤推進研究事業)
  34. 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、テンナンショウの掌葉半夏に対する純度試験法について、8機関による妥当性確認試験を行った。
  35. 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、近縁植物の生薬マンケイシと共にLC/MS/MSによる成分分析を行い、両者の識別を可能にする指標成分を見出した。  
(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)
  36. 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 (局方手引き) の見直しを行い、一般用医薬品としてわかりやすい効能効果に読替えた案を作成した。また、主に煎剤あるいは末での服用が規定されている局方手引きと、エキス製剤として承認申請することを想定している生薬製剤承認審査基準をブリッジングするガイドラインとして「単味生薬と生薬エキス・生薬製剤等の同等性確保に関するガイドライン」(案)を作成し、更に、各生薬エキスの確認試験法と指標成分の定量法については具体例(案)も提示した。  
(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)

37. 16局追補新規掲載の生薬の性状、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診断プラットフォームなど、先端的な医薬品等の品質・有効性・安全性の評価のためのサイエンスをミッションとする遺伝子細胞医薬部には、これらの製品の品質・安全性評価に関して、効果的な行政的貢献が期待されている。平成25年度およびこれに先立つ数年の間、これらの製品の实用化に関して、行政・立法の両面で大きな動きがみられている。即ち、『第4期科学技術基本計画』（平成23～27年度）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、再生医療に関し、iPS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、同計画では、「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」ことが挙げられている。更に、平成25年2月には当部が所掌する品目をはじめとする新規医薬品等の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。

平成25年度に入ってから、4月に『再生医療推進法』（正式名『再生医療を国民が迅速かつ安全に受け入れられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律』）が成立している。同法には、「治療等に際して、最先端の科学的知見等を生かした再生医療を世界に先駆けて利用する機会が国民に提供されるように施策を進めるべきこと」および、研究開発から実用化、医療としての供給まで一貫して支援することが明記されている。また、6月には『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』が閣議決定され、その中の「科学技術イノベーションが取り組むべき課題」の一つとして「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」が挙げられ、その具体的取り組みとして「最先端の技術を活用した医薬

品、医療機器等の有効性と安全性を評価するための研究を推進し、革新的医療技術の開発・審査ガイドラインを整備する」、「iPS細胞、体性幹細胞、胚性幹細胞を用いた再生医療の研究開発を推進する」ということが掲げられている。同じく6月に閣議決定された『日本再興戦略』においても「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進」、「各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立」といったことが述べられている。これら行政の動きに呼応して、国会においても、『医薬品医療機器等法』と『再生医療等安全性確保法』が平成25年11月に成立している。『医薬品医療機器等法』（正式名称『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』）は『薬事法』が改正・改称されたもので、本法の中では「医薬品」「医療機器」から独立して、細胞組織加工製品と遺伝子治療製品からなる「再生医療等製品」という製品カテゴリーが新たに設けられたとともに、その承認について、審査手続きを簡素化し、早期の実用化を可能にするものである。『再生医療等安全性確保法』（正式名称「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」）は、薬事承認された再生医療等製品以外の細胞加工物を患者に投与する再生医療等について、医療従事者に対し厚生労働大臣へ提供計画の提出を義務付けると同時に、細胞の加工施設に一定以上の水準の品質管理を要求するものである。同法により、国による監視が可能となると同時に、医師・歯科医師は細胞加工を「特定細胞加工物製造業者」に委託することが可能となる。なお、上記の『日本再興戦略』および『科学技術イノベーション総合戦略』が標榜する「革新的医薬品等の評価方法の確立」や「革新的医療技術の開発・審査ガイドラインの策定とその活用」には、「コンパニオン診断薬」や最先端分析技術を駆使した診断装置の応用が欠かせない。

これら一連の動きの背景として、再生医療等製品や核酸医薬をはじめとする革新的医薬品等の開発では熾烈な国際競争が繰り広げられている現実がある。わが国での革新的医薬品等の実用化を促進するには、関連する研究・開発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など、革新的医薬品等の品質・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、および品質・有効性・安全性の確保に関する新しいパラダイム（考え方）の構築が急務である。

平成25年度、当部は以下の業務成績に示すような厚生労働行政関連業務に積極的に参画・協力してきた。平成25年7月より理化学研究所と先端医療振興財団とによって開始されている、世界初のiPS細胞由来移植細胞の臨床

研究においては、当部で開発された品質試験法が、移植細胞製造の工程管理上重要な試験として採用されるに至っている。こうした貢献が評価され、平成26年3月には、当部の研究成果「ヒト多能性幹細胞加工製品に残存する未分化多能性幹細胞の高感度検出法の開発」に対し、日本再生医療学会よりJohnson & Johnson Innovation Awardが授与された。

また平成25年度は組織面で当部は大きな変化があった。即ち、先に述べたような政府の先端的医薬品等に関する実用化促進策に対応することを目的として、iPS細胞加工製品を所管する第四室、および核酸医薬を所管する第五室が10月1日付で新設された。第四室の室長には、第二室の室長であった安田智博士が就任し、第五室の室長としては、第一室で核酸医薬を担当する主任研究官であった井上貴雄博士が就任した。その他の人事面としては、平成26年2月1日付で、(公財)先端医療振興財団研究員であった黒田拓也博士が、遺伝子細胞医薬部第四室の研究員として採用されている。国立衛研は、平成25年度から、大阪大学大学院薬学研究科との連携大学院として、レギュラトリーサイエンス講座を設置しており、当部からも佐藤、井上がそれぞれ招へい教授、招へい准教授として講座を担当することになった。また、佐藤は平成26年1月より、九州大学大学院薬学府の客員教授(創薬産学官連携講座)にも就任している。

平成24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」では、計24の採択課題のうち、約1/4(医療機器分野を除く17課題の約1/3)にあたる6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行い、24年度に受け入れた6名の協力研究員に加え、25年度は中島啓行博士(先端医療振興財団先端医療センター・研究員、平成25年6月1日付)が協力研究員として当部に合流した。

海外出張としては、佐藤が平成25年4月17日から22日まで、国際生物薬品標準化連合理事会等への参加のために米国メリーランド州ロックビルに渡航し、平成25年6月11日から17日までは第11回国際幹細胞学会に参加するため、米国マサチューセッツ州ボストンに渡航した。また佐藤は、平成25年10月19日より22日まで、再生医療世界サミット(World Summit on Regenerative Medicine)への参加を目的に、中華人民共和国陝西省西安市に渡航した。鈴木孝昌室長は、平成25年6月30日から7月4日に韓国ソウルにて開催された第13回国際毒性学会International Congress of Toxicology韓国毒性学会に参加し、ラット尿プロテオーム解析に関する研究成果を発表した。また、平成25年10月23日から25日にドイツ・ライプチヒ市にて開催された再生医療世界会議2013に出席し、再生医療研究と規制開発動向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。平成25年11月3日より8日にブラジル・フォドイグアス市にて開催された第11回国際環境変異原学会毒性学会に参加し、次世代シーケンサーを用いた細胞治療製品の遺伝的安定性の評価に関する研究成果を発表した。平成26年3月17日から20日まで中国・上海市に出張し、上海交通大学にて欒教授とアリストキア酸の腎毒性発生のメカニズムに関する共同研究の打ち合わせをするとともに、プロテオーム解析による尿中バイオマーカーの探索に関する講演を行った。安田智室長は、平成25年6月23日から28日まで、欧州PDA学会での情報収集のためイタリアのフィレンツェに渡航した。また、平成25年10月20日から24日まで、再生医療製品の混在細胞検出法に関する発表と検出機器の技術情報収集を行うため、米国マサチューセッツ州のボストンで開催されたデジタルPCRユーザー一年会に参加した。さらに、平成25年12月3日から8日まで、世界幹細胞サミットにおいて再生医療製品の品質・安全性試験法に関して発表と意見交換を行うため、米国カリフォルニア州のサンディエゴに渡航した。井上貴雄室長は平成24年10月5日から10日にイタリア・ナポリ市で開催された9th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society(核酸医薬学会年会)に参加し、研究成果を発表すると共に、核酸医薬開発に関する最新の情報を収集した。

## 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。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」および「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しにおける品質・安全性に関する基準作成のためのサブグループ」の各審議に委員として参画した。平成25年11月成立の『医薬品医療機器等法』の改正に関連し、再生医療等製品の実用化を促進するための生物由来原料のあり方を検討する「『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討ワーキンググループ」(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「再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発・検証」分担研究)の代表を務め、厚生科学審議会科学技術部会に提言を行った。また、「再生医療等提供基準WG」および「特定細胞加工物製造WG」(厚生労働科学研究費補助金「再生医療等の安全性確保等のための基準策定に関する研究」(代表:澤芳樹の分担研究)の委員を務め、平成25年11月に成立した『再生医療等安全性確保法』の施行にあ

たり、再生医療等の提供、特定細胞加工物の製造に係る政省令の策定に資する原案を検討し、厚生科学審議会科学技術部に提言した。さらに、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)の課題運営委員会に委員として参画した。また、厚生労働省次世代医療機器再生医療ワーキンググループ(同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞)に委員として参画した。経済産業省グローバル認証基盤整備事業再生医療等基準検討委員会細胞培養加工施設基準ワーキンググループにも委員として協力した。また、臨床用幹細胞の樹立と保管のあり方を検討する国際幹細胞バンキングイニシアチブ(International Stem Cell Banking Initiative)にコラボレーターとして貢献した。さらに、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、核酸医薬品開発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。学会活動としては、日本医薬品等ウイルス安全性研究会の世話人として平成25年9月28日の第14回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「再生医療実現のための周辺基盤技術としてのウイルス安全性を考える」(於:北里大学薬学部コンベンションホール)の企画・開催を主導したとともに、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の世話人として、平成25年12月12日の第10回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「再生医療製品、遺伝子治療薬および核酸医薬の品質確保のためのサイエンス」(於:日本薬学会長井記念館)を企画・開催した。また、生物薬品部とともに、バイオリジクスフォーラム第12回学術集会(於:タワーホール船堀)を企画・開催した。さらに、国際生物製剤標準化連盟(International Alliance for Biological Standardization)細胞治療・遺伝子治療委員会委員として、ワークショップ“Challenges Toward Sound Scientific Regulation of Cell Therapy Products”(於:国立京都国際会館)を企画し、平成26年3月7・8日に(独)科学技術振興機構と共催した。(独)医薬品医療機器総合機構への協力としては、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、日本薬局方原案審議委員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、特別研修会の講師としての講演が挙げられる。

## 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、1)ベクターの挿入変異によるがん化のリスク要因とリスク評価の課題を明らかにした。ウイルスベクターの重要品

質特性である比活性の評価法としてデジタルPCRの有用性を示すとともに、2)短鎖のGapmer型アンチセンスに関し、オフターゲット効果が起こる配列条件を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

- ② RNAi医薬品の実用化に向けたsiRNAの細胞内輸送機構の解析を行うために、siRNAライブラリーを用いたパイロットスクリーニングを行い、核酸医薬品の細胞内輸送に関わる分子を1分子特定することに成功した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ③ 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として、遺伝子工学技術を利用した先端バイオ免疫制御製品のうち、プラスミドDNAワクチンの国内外の開発動向と規制の現状、品質や非臨床での評価法について考察した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 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、レーザー誘起インパルス応力波を用いた遺伝子導入の最適化条件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 核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法の研究として、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安全性試験および品質管理に関するガイドライン案(第二稿)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)
- ⑥ 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国立成育医療研究センター病院との共同研究を実施し、「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」の別紙として、品質と非臨床試験を中心とする改正案第二稿を作成した。(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 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として、1)新規重度免疫不全マウス(NOG-hairlessマウス)を用いた造腫瘍性評価系において雌雄差の検討を行った。また癌細胞株および造血幹細胞の生着能をNOGマウスと比較した。2)分化プロペンシティと発現量との相関のあるmRNAとmiRNAの同定を、未分化iPS細胞の網羅的なトランスクリプトーム解析とスピアマンの順位相関係数の検定を組み合わせで行った。3)次世代シーケンサーを用いたホールゲノムシーケ

ンス解析による細胞の品質評価に関する基礎検討を行い、微細な領域のコピー数変化の検出法としての有用性を示した。(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行い、これまでに同定された骨髄間葉系幹細胞の虚血応答性VEGF分泌制御因子候補は、核における低酸素誘導因子HIFのタンパク量制御以外のメカニズムでVEGF分泌量を制御することが示唆された。(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治験および臨床研究に共通の最低技術要件(ミニマム・コンセンサス・パッケージ)の検討およびその国内外への発信(総説執筆等)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)への移植試験において未分化iPS細胞を投与し、TPD50を算出することにより、検出感度を検討した。(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し、製品の安全性の視点から見た場合の原材料の品質のありかた等について検討した。(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)由来心筋細胞における品質評価を目的とした試験系の構築を行った。(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研究所、先端医療振興財団、並びに理化学研究所との共同研究として、アカデミアの再生医療製品開発拠点との人材交流を行い、新たな品質・安全性試験法の開発および妥当性の検討を行った。また品質・安全性試験法に関する総説を発表した。さらにWGを新たに立ち上げ、再生医療等製品原料基準のあり方に関して検討し、その報告書を厚生科学審

議会科学技術部に提出した。(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

- ⑨ ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究の一環として、NOGマウスを使用した*in vivo*造腫瘍性試験において投与方法等の最適化を行い、ヒトiPS細胞株からより高感度にテラトーマを形成させる評価系を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)
- ⑩ iPS細胞由来移植細胞に混入する不死化細胞検出法の開発を目的とし、不死化細胞特異的に発現する遺伝子を網羅的に探索し、不死化細胞マーカー遺伝子を同定した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

### 3. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- ① 変形性関節症における滑膜病変誘導因子の同定を目指す研究として、関節リュウマチ患者由来の血清プロテオーム解析を行い、患者特異的バイオマーカーの探索を行うとともに、既存のバイオマーカーとの相関を検討した。(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樹立に向け、ヒトコントロール検体を用いた尿プロテオーム解析に関する基礎データを取得し、タンパク発現プロファイルの個体差の要因となる因子に関する検討を行った。またアダクトーム解析として、尿中糖化タンパクの検出法を確立した。(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として、汎用されている陰イオン交換カラムとの比較を行い、PEIカラムが高いウイルス除去能と工程由来不純物除去能を持つことを示した。また、プロテインAとPEIカラムを組み合わせた工程により、高度な工程由来不純物除去が可能であることを示した。(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、血液製剤のNATガイドラインの改定案を作成した。またNATの精度管理用バルボウイルスB19参照パネル候補品について、共同検定により力価を決定し参照パネルを樹立した。さらにバルボウイルスB19DNA国内標準品作成のための共同検定に参加した。(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、局方のマイコプラズマ否定試験PCR法見直しのための共同研究として、局方PCR法と市販キットとの検出感度等の比較を基に、局方改正に向けた提言をまとめるとともに、改正案を作成した。(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)

- ④ マイコプラズマ否定試験法の研究として、NATによるマイコプラズマ否定試験を、間葉系幹細胞をモデルに検討し、再生医療等製品の特性を考慮した、現実的に適用可能な試験法について考察した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 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AW551984による多能性幹細胞の心筋分化制御機構の解明を目指し、AW551984に相互作用するタンパク質をエンコードする遺伝子をRNAiにより発現抑制することにより、これら遺伝子のES細胞から心筋分化における機能解析を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

## 6. 細胞への遺伝毒性評価法に関する研究

*In vivo*遺伝毒性試験の低用量リスク評価法に関する研究の一環で、生体サンプルを直接用いる低用量リスク評価モデルの構築として、グリシドール付加体をモデルとした網羅的プロテインアダクトーム解析系の確立を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

## 医療機器部

部 長 新 見 伸 吾

### 概 要

医療機器部は、①医用材料(合成及び天然高分子ポリマー、金属、セラミックス等)の化学分析、生物学的安全性、微生物学的安全性評価に関する研究、②再生医療製品の安全性評価法の開発、③埋植医療機器(人工関節、ペースメーカー、補助人工心臓、人工血管、ステント)の力学的安全性評価に関する研究を研究業務の主体とし、その経験・成果を活かして、行政依頼試験、行政支援業務を行っている。

医療機器分野での最大のトピックスは、2013年11月27日に薬事法を「医薬品、医療機器等の品質及び有効性の確保等に関する法律」、略称「医薬品医療機器等法」に改正する法律が公布されたことである。運用面については、改正後1年以内に省令及び通知が発出されることにな

る。本法律の画期的な点は、名称に「医療機器」という言葉が明記されたこと、初めて医療機器に関する独立した章が設けられたことである。改正薬事法の主な変更点は、迅速な実用化の規制・制度の簡略化を目指して、民間の第三者機関を活用した第三者認証制度が高度管理医療機器に導入され、品質管理の監査が個別製品から製品群に変更されることである。これにより承認審査は人体へのリスクがより高い高度管理医療機器にシフトすることになる。また、科学技術イノベーション総合戦略が平成25年6月7日閣議決定された。その中の医療機器に関連したものとしては、取組内容として最先端の技術を活用した医療機器の有効性と安全性を評価するための研究の推進、成果目標として革新的な医療技術の評価法の確立、開発・審査ガイドラインの策定とその応用が挙げられている。それに伴い、平成26年度には、医療分野の研究開発に関連予算の重点項目として、オールジャパンでの医療機器開発として、文科省、厚労省、経済産業省による、世界最先端での医療ニーズに応える医療機器開発とその支援体制の整備に関する予算が決定された。このような状況の下で医療機器部が厚生行政に果たすべき役割とその重要性は、今後ますます大きくなることが予想される。

人事面では、平成25年4月1日付けで野村祐介氏が任期付研究員として採用された。新見伸吾部長は平成25年4月1日付けで大阪大学大学院薬学研究科の招へい教授に就任した。

海外出張は以下の通りであった。宮島は、平成25年4月パヴィア(イタリア)で開催されたISO/TC 194会議へ日本代表として参加し、WG17での文書策定に参加した。澤田及び河野は、平成25年6月にボストン(米国)で開催された第11回国際幹細胞学会に参加し、ポスター発表及び意見交換を行った。平成25年9月にはロンドン(イギリス)でISO/TC 150総会が開催され、新見、中岡、迫田が出席し、文書策定に参加した。宮島は、平成25年9月インターラーケン(スイス)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。宮島は、平成25年10月セントポール(米国)で開催されたISO/TC 194中間会議に出席し、WG 17での文書策定に参加した。中岡は平成25年10月に上海郊外の烏鎮(中国)で開催されたTERMIS-AP(国際再生医療学会アジア太平洋地区大会)に参加し、ISO/TC 150/SC 7の活動状況に関する口頭発表を行った。新見は、平成25年11月にワシントンD.C(米国)で開催された免疫原性サミット2013に参加した。新見は、平成26年1月にサンジェゴ(米国)で開催された免疫原性及び免疫毒性に参加し、発表を行った。迫田は平成26年3月ニューオーリンズ(米国)で開催されたアメリカ整形外科学会に出席し、人工関節材料に関

する発表及び情報収集を行った。

平成25年10月15日に第11回医療機器フォーラム「医療機器ソフトウェアとセキュリティの規格に係る最前線：ソフトウェアおよび医療通信システムの品質・安全性確保」を開催した。参加者は122名であった。平成26年2月3日に平成25年度厚生労働科学研究費補助金地球規模保険課題推進事業「医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究」「医療機器開発における留意点と国際標準化に関する取組」の講演会を開催した。参加者は168名であった。

## 業務成績

### 1. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成事業

ISO/TC 150/SC7 (再生医療機器) 幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/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, IEC/SC 62 (医用電気機器) 国内委員会, ISO/TC 106 (歯科材料) 国内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15件のJIS案件 (改正), 4件の医療機器承認基準原案 (制定) 及び100件の医療機器認証基準原案 (制定2件, 改正98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: ヒト (同種) iPS (様)細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される製品についての評価指標(案)を作成した。また、「気管・鼻軟骨再生」に関する国内外の最新情報についての調査も行った。(医薬品審査等業務庁費)

I-2 心臓カテーテルアブレーション装置審査WG: 国内外における不整脈治療の現状とアブレーション用心臓カテーテルの開発・利用状況を調査した。また、心臓カテーテルアブレーション装置の定義のほか、その安全性と有効性を評価するための基本的考え方を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

I-3 三次元積層インプラント審査WG: 三次元積層技術による開発が進んでいる整形外科用インプラントのための評価指標(案)を作成するため、まず、三次元積層技術で作製された機器に共通して適用可能な評価指標(案)を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

I-4 脊椎インプラント審査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、可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント(頸椎人工椎間板, 腰椎後方制動システム, 腰椎人工椎間関節)に関する評価指標(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: 血液適合性が異なる23種類の材料に吸着する血漿蛋白質を対象として、マーカー候補蛋白質の検証試験を行った結果、FA7, FA9, C1s, FINC及びVTNCが血液適合性評価マーカーとして利用できることが明らかになった。(厚生労働科学研究費補助金)

II-2 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: MEA/HEMA共重合体(組成比5種類)でコーティングされた材料を用いてhMSC及びTHP-1の遺伝子発現プロファイルに与える影響について解析した。hMSCでは、上皮間葉転換(EMT)Pathwayに関わる遺伝子群が有意に誘導されることを見出した。THP-1においては、生体親和性高分子材料による影響の大きさはPMEA > PHEMA > コポリマーの順であり、コポリマーの方が細胞が影響を受けにくい材料である可能性が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-3 細胞内タンパク質発現解析を利用した医用材料の血液適合性評価に関する研究: 細胞培養用シャーレを対照として、PCシート, PMEAMもしくはPHEMAでコートしたPCシート上で培養したTHP-1タンパク質発現を比較した結果、血液凝固, 炎症関連サイトカイン・ケモカイン, および細胞形態・接着関連タンパク質群の発現傾向が高い順番は、PC > TCPS = PHEMA > PMEAMであった。以上より、PMEAもしくはPHEMAのコートが、血液凝固だけでなく炎症反応などを制御できる可能性が示唆された(厚生労働科学研究費補助金)

II-4 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: メトキシ基周りの水について、メトキシ基からの距離に応じた水の個数とその水の拡散係数を算出することで中間水の動きやすさの数値化を試みた。今回の解析では中間水とバルク水の差異を示す値を得られなかったが、フレーム間の水の振る舞いをみたところ、メトキシ基周辺にとどまる水が徐々にバルク水と交換していくように観測された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-5 医用材料の血液適合性を含む生体適合性にお

る細胞応答に関する研究：血液適合性試験について、各試験法の特長及び妥当性に対する総合的な検証を行うための、各試験法についての調査、試験実施方法の確認作業を行った。MEA/HEMAコポリマーコーティングシートを用いて試験方法について実際に検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

### Ⅲ. 医用材料の生体適合性評価に関する研究

Ⅲ-1 赤血球寿命に及ぼす可塑剤の影響評価に関する研究：組成比の異なるDOTH/DINCH T-die成形PVCシートの溶血抑制能及び可塑剤溶出量を評価した結果、新規血液バッグの可塑剤組成は重量比25:33が最適であることが判明した。（厚生労働科学研究費補助金・一般試験研究費）

Ⅲ-2 機能性表面を持つモデル医用材料の調製に関する研究：自己組織化単分子膜を利用したリン酸エステル基を含む双性イオン表面の調製方法を確立した。また、表面上へのタンパク質吸着の予備検討より、特定のタンパク質吸着が抑制されることが示唆された。（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：骨接合材の曲げ試験を片持ち試験により行うと、様々な形状のカスタムメイドインプラントに適用可能であること、また、規格に定められた3点曲げ試験と同様の力学状態を再現できること、さらに、コンピュータシミュレーションによる解析も容易になることがわかった。（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：V.C, メラノイジン及びV.E/セサミンはROS除去のほか、細胞増殖やDNA repairに関与する遺伝子群の発現を上昇させることにより、hMSCの増殖を促進することが示唆されたが、細胞形態、p16遺伝子及びその他の遺伝子発現変動を考慮した場合、これらの抗酸化剤は増殖能以外にも様々な影響を与えることが確認された。（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：genome integrityを脅かす可能性があるLINE-1sが、hMSCにおいて発現していることを見出した。さらに、日本人25人分のhMSCにおいてLINE-1sの抑制因子とされるA3B遺伝子型の解析を行ったところ、欠失型アリル頻度は26%

であった。hMSCsにおいてA3Bを発現する野生型ホモ個体と野生型/欠失型ヘテロ個体では同程度のLINE-1sの変異が見られたが、欠失型ホモ個体ではほとんど変異が見られなかったことから、欠失型ホモ個体では遺伝子配列が保存された転移可能なLINE-1sが多く残存している可能性が示唆された。（厚生労働科学研究費補助金）

V-3 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：新たに3検体の多指症軟骨組織由来細胞（PDCCs）で、T細胞増殖の抑制作用の再現性を確認した。さらに、混合リンパ球培養とPDCCsを共培養系（PDCCsが活性化T細胞の増殖を抑制する培養条件）に、抗TGF-beta中和抗体を添加しTGF-betaの生理活性を低下させたが、PDCCsによる抑制効果を減弱させることはなかった。今回の接触培養系においては、PDCCsが有するT細胞増殖抑制効果へのTGF-β1の寄与率は低いことが示唆された。（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：3種類の粒子径の異なるNiOについて、A549細胞を用いて、細胞毒性試験を実施した結果、粒子径により細胞毒性が異なった。細胞内のNi濃度について、粒子径の異なるNiOを用いて検討したところ、細胞毒性と細胞内Ni濃度に相関が観察された。（厚生労働科学研究費補助金）

### Ⅶ. 医療機器の適正使用に関する研究

Ⅶ-1 医療機器のQMS監査手法に関する研究：薬事法改正がGMP及びQMS監査へ及ぼす影響についての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）

Ⅶ-2 医療機器安全情報の電子化推進に関する研究：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を構築し、医療機器業界の協力を得て、電子報告デモンストレーションを行った。また、電子報告に関する要望等の調査に基づいた電子化普及のための提言を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

### Ⅷ. 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

Ⅷ-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：大動脈瘤のステントグラフト挿入術の治療をイメージできるような透明なシリコンで作製したファントムを用いたシミュレーションを行えるようにした。手術中のナビゲーションにつ

いては、iPadを用いた血管走行の可視化システムを試みた。さらに手術中のナビゲーションを含む情報収集方法についても構築した。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅷ-2 新規医療機器の評価型シミュレーション導入による開発から審査への突破戦略：剛体のヒト弓部大動脈瘤ファントムを用いて、ステントグラフトの留置位置に影響を及ぼすシース走行の計測を行った。血管が変形しない状態において、シース走行は大動脈形状によると考えられた。また、弾性を有するヒト弓部大動脈瘤ファントムを用いて、シース先端位置を1点に定めたときのシース走行形状を計測し、血管の周方向のばらつきを計測した。ステントグラフトの開窓部を合わせるにはこの血管周方向のばらつきを考慮するのがよいと考えられた。(文部科学省科学研究費補助金)

#### IX. ISO/IEC医療機器規格策定戦略の構築に関する研究

IX-1 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究：歯科分野のケーススタディでは、CAD/CAM修復物の精度評価法に関する規格をISO/TC 106/SC 9に日本から新規提案した。試験法分野のケーススタディでは、我々が作製した陽性対照材料をISO/TC 194/WG 9溶血性試験ラウンドロビンテスト用標準品として提供した。材料開発分野のケーススタディでは、DOThのSD系雄ラット/亜慢性毒性試験を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

IX-2 ISO/TC共通窓口の試験的開設及び啓蒙活動推進に関する研究：再生医療分野と医療機器ソフトウェアの国際標準化の現状調査を行い、その一部成果をインターネット上に公開した。また、国際標準化推進を目的とした啓蒙活動の一環として、講演会を開催した。(厚生労働科学研究費補助金)

#### X. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

X-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、冠動脈ステント耐久性試験法のJIS原案を作成した。また、下肢ステント耐久性試験法及び植込み型補助人工心臓用脱血管/血液適合性試験法のJIS原案作成に向けた討議を行った。ISO/TC 150/SC 2/WG 3及びISO/TC 194/WG 9に参加し、各試験法の標準化に向けた活動を行った。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

X-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：強力集束超音波医療機器の標的治療に関する評価を行う上での方法論

を構築するため、体内における超音波伝播シミュレーション手法、シミュレーション値と実験値との整合性評価について検討し、作成すべきガイドラインの内容と方向性を議論した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

#### XI. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

XI-1 生理活性を損なうことなくFGF2を捕捉するRNAアプタマー候補をSPR法及び細胞刺激阻害実験等により3種類選定した。また、同アプタマーを固定するPEGブラシ表面の基本設計を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

#### XII. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

XII-1 生体内物質による医用材料の劣化機構の解明：赤外分光光度計により抜去インプラントに含まれる脂質量の評価を行った。生体内脂質に起因する材料の劣化により、摩耗量が3-6倍に増加することがわかった。(文部科学省科学研究費補助金)

### 生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

#### 概要

生活衛生化学部は、室内空気、上水及び水道用品、化粧品・医薬部外品、並びに家庭用品等の品質確保及び安全性評価のため、これらの原材料またはこれらに含まれる化学物質の理化学的試験、調査、研究、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・医薬部外品や家庭用品による健康被害、上水や室内空気汚染の原因究明も行っている。

室内空気関連では、平成24年度に再開されたシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会を引き続き主導的に運営した。全国の室内汚染実態調査によって継続的に、かつ新規データ収集手法を用いて得られた結果は、指針値の改訂と新たな化学物質の指針値設定の必要性を示し、行政施策の方針の確立に寄与した。

化粧品・医薬部外品関連では、化粧品中の不純物、特に、1,4-ジオキサンと水銀の国際的規制限度値に関する議論を進めた。またコムギ由来の医薬部外品原料によるアナフィラキシーの発生を受けて再発防止の対応策として、タンパク質由来材料の規格のための新規試験法の策定に取りかかった。平成25年度あるメーカーの美白化粧



品によって白斑が生じるという大きな健康被害が発生した。当部においても速やかに医師、産業界、大学及び所内研究者および厚労省関係者と連絡を取り、原因究明に関する研究及び再発防止体制の確立に向けた取り組みを行っている。

水道水に関して「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」が平成25年10月より施行されたことにより、当部では運用に当たっての質疑応答集を作成、厚労省から事務連絡として発出された。ガイドラインの必要性を講演等で教育広報するとともに、水道水質確保に必要な適切な試験法の普及に尽力した。

家庭用品関連ではアゾ染料に由来する発がん性の疑われるアミン類が国際的に規制されることになった。試験法にかかわる検討を進め、本邦での対策に向けて協力をを行った。有機顔料に含まれる非意図的生成物のポリ塩化ビフェニル (PCB) の市販製品の実態調査とそのリスク評価を実施した。また携帯型空間除菌剤による化学熱傷の重大事故について発生原因の究明のための分析試験を行った。これらの健康リスクに関して他省庁関係部署へも情報提供し、再発防止策の確立に向けて寄与した。

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分析的試験研究のほか、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、国民の安心・安全性の確保に貢献するよう努めている。

当部の研究業績に対して平成25年度は、五十嵐良明部長らの論文「Study on penetration of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles into intact and damaged skin in vitro」が日本毒性学会フェイザー賞を受賞した。神野透人第一室長らの発表「柔軟剤中の香料による気道刺激に関する研究」が平成25年室内環境学会学術大会ポスター賞に選ばれた。香川 (田中) 聡子主任研究官らの論文「A method for detecting covalent modification of sensor proteins associated with 1,4-naphthoquinone-induced activation of electrophilic signal transduction pathways」が日本毒性学会田邊賞を受賞した。田原麻衣子研究助手らの論文「定量分析値の信頼性確保のためのqNMRを用いた市販試薬の純度決定」が第20回環境化学論文賞を受賞した。小林憲弘室長らの論文「水道水質管理目標設定項の候補とされている農薬のGC/MS一斉分析法の開発」が、環境科学会誌2013年論文賞を受賞した。

人事面では、平成25年4月1日付けで小林憲弘主任研究官が第三室長に昇任した。2年間室内空気汚染の実態調査研究に従事された非常勤職員の岡元陽子氏が平成26年1月31日付で退職された。平成25年8月1日付けで元大阪府立公衆衛生研究所の中島晴信博士を協力研究員として新たに受け入れ、家庭用品規制基準に係わる助言を

頂いた。なお昨年度に引き続き、中森俊輔氏 (北里大学薬学部特任助教) を協力研究員として、西村哲治博士 (平成帝京大学薬学部教授) 及び鹿庭正昭博士 (日本生活協同組合連合会) を客員研究員として受け入れた。

短期海外出張は以下のとおりであった。神野透人第一室長及び香川 (田中) 聡子主任研究官が平成25年7月、The XIII International Congress of Toxicology (大韓民国・ソウル) に参加し、研究成果の発表を行った。内野主任研究官は第49回ヨーロッパ毒性学会 (平成25年9月、インターラーケン) に参加し、研究成果の発表を行った。伊佐間和郎室長は、第7回先端技術材料国際会議 (平成25年6月30日～7月5日、シンガポール) 及び第25回欧州バイオマテリアル会議 (平成25年9月8日～12日、スペイン・マドリッド) 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) 木製ベッドならびに学習机を対象として放散試験を実施し、化学物質の放散状況から室内への負荷量を明らかにするとともに、JISチャンバー法の代替簡易測定法としてのサンプリングバッグ法の有用性を明らかにした。(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) 22地方衛生研究所と協働で、全国の居住家屋93戸を対象に2-エチルヘキサノールをはじめとする室内空気中の主要な未規制揮発性有機化合物濃度の調査を実施した。(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) 首都圏の4都県で無作為抽出により選定した100軒の一般家庭を対象に、室内空気中の揮発性有機化合物及びアルデヒド類の実態調査を行った。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 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

医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤メチルイソチアゾリノンまたはメチルクロイソチアゾリノン・メチルイソチアゾリノン液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、医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

### 3. 水道関係

- 1) 検査方法告示における試薬および標準品の記載方法

を改善するため、検査方法告示の全別表において、試薬の品質及び検査方法の改善点や、JCSS等の国家計量標準への計量トレーサビリティが保証された認証標準液の使用を認める記載を併記する案を示した。(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214機関, 水道事業者160機関, 公的研究機関48機関に対して, ホウ素及びクロロ酢酸の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) 水道水質基準で未規制の新規消毒副生成物のハロアセトアミド類4種やハロアセトニトリル類3種について, LC-APCI-MS法を用いた分析条件及び前処理法の検討を行い, 検査法を開発した。また, 開発した検査法を用いて国内の水道水中の存在実態調査を行った。(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)
- 4) 外部精度管理調査におけるデータ集計解析等効率化のための新規システムの開発のための検討及び構築を行った。(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)

#### 4. 家庭用品関係

- 1) アゾ染料に由来する発がん性を有する芳香族第一級アミン類 (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)
- 2) 特定芳香族アミン類の毒性およ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)
- 3) 冷感タオルに使用されるイソチアゾ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)
- 4) 有機顔料を用いた家庭用品中のポリ塩化ビフェニル (Polychlorinated biphenyls: PCBs) 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)
- 5) アゾ色素に由来する繊維・革製品中の特定芳香族アミン類分析法に関する検討を実施した。(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) イソシアネートの使用状況, ハザード及び海外法規制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)
- 7) トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物のハザード及び海外法規制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)

- 8) 家庭用品安全対策調査会, 家庭用品専門家会議, 家庭用品安全確保マニュアル (防水スプレー) 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

樹脂製品から室内空気中へ放散する可能性のある残留モノマーの定量的なスクリーニング法を開発する目的で, イソシアネート類10物質およびアクリル酸エステル類14物質の定量方法を確立した。(厚生労働科学研究費補助金)

qNMRを用いて8種類のアルデヒド-DNPH誘導体標準溶液中の*cis*-および*trans*-異性体を分別定量し, 各異性体の値付けを行った。(一般試験研究費)

###### 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

半導体センサー型TVOC計を用いて室内空気中TVOC濃度の経時変化を測定し, 居住者の生活行動や消費者製品などの使用状況に依存してTVOC濃度が大きく変動することを明らかにした。また, 高残香性の柔軟剤製品について, 香料等の揮発性成分による侵害受容体TRPA1の活性化を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

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体 (R3C, R58T, E179K, K186NおよびH1018R) を安定的に発現する細胞株について, 典型的なアゴニストである桂皮アルデヒドに対する応答性の違いを明らかにした。(科学研究費補助金・文部科学省)

###### 3) 生活環境化学物質の曝露評価に関する研究

ベンゼンについて室内環境中での主要な発生源の推定を行うとともに, 室内空気中濃度の実態調査結果を基に曝露評価を実施した。(一般試験研究費)

地方衛生研究所と協働で, 20家庭の室内空気中ガス状・粒子状の準揮発性有機化合物濃度を調査し, 臭素系難燃剤, リン系可塑剤/難燃剤および殺虫剤の存在形態と汚染状況を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

小型クローズド・ループ・ストリップング法による揮発性消毒副生成物の網羅的な測定方法を開発した。温泉施設を対象にヨウ素化消毒副生成物の調査を実施した結果, 浴槽水中のみならず浴室空気中にもヨードホルム等のヨウ素化トリハロメタン類が存在することを見出し, 経気道・経皮曝露評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

## 2. 化粧品・医薬部外品関係

### 1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) タンパク質が混在する成分であるカルミンについて、ケルダール法による窒素定量法の改良法を適用してタンパク質含有量の測定を行った。(医薬品承認審査等推進費, 医薬食品局審査管理課)
- (2) 加水分解コムギ末タンパクの分子量規定がアレルギーの再発防止に適切と考え、医薬部外品原料規格の基原の改訂と分子量分布試験を追加する案を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) 化粧品中の微量不純物の分析法と実態調査に関する研究として、界面活性剤配合製品中の1,4-ジオキサンのヘッドスペースGC/MSを用いた分析法を開発した。多施設共同研究を実施した結果、その精確性を検証することができた。化粧品中の水銀量に関して、諸外国での製品中濃度や曝露量に関する報告について調査した。化粧品中水銀濃度分析法開発の報告について調査した。(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) 動物皮膚感作性試験代替モデルに関する研究として、株化細胞を用いる皮膚感作性試験法について下面暴露法を用いて検討を行い、皮膚感作性物質及び非感作性物質7種類についてLLNA法との相関性を評価した。その結果、IL-8産生量を評価指標とすることにより、感作性物質と非感作性物質を区別することが出来ることが示唆された。実用化に向けて検討を行い、試験時間の短縮及びコスト削減、操作性の向上等の成果を挙げることが出来た。(新需要創出(アグリ・ヘルス実用化研究促進)プロジェクト:農林水産省)
- (2) 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、各感作性試験法において、カルミンがコチニール色素よりも強い反応を起こし、レーキによる不溶化が反応惹起の要因になることがわかった。天然鉱物原料には微量の重金属が混入していることが明らかになった。(HS財団受託研究費)
- (3) ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究として、ロドデノールの光学異性体存在比を決定し、合成原料ラズベリーケトンの残存量がごくわずかであることがわかった。両化合物はチロシナーゼにより水酸化体に変化し、より強い細胞毒性を持つことが示された。再発を防止するためには、副作用報告制度の強化、添付文書の充実、医師への情報提供システムの構築が重要との提言を行った。(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) 水道水質検査の標準検査法が定められていない3農薬の分析法について検討し、LC/MS/MSによる一斉分析条件を確立することができた。さらに、開発した分析法の妥当性評価を行い、各農薬ともガイドラインの目標を満たすことを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 国立衛研と地方衛生研究所3機関(東京都、兵庫県、および大阪府)との連携により、水道水質検査の標準検査法が定められていない9農薬の個別分析法を開発し、分析法マニュアルを策定した。(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) 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究として、アゾ染料に由来する特定芳香族アミン22種類について、HPLC/PDAを用いた分析方法を検討し、各特定芳香族アミンの定性確認が可能な条件を見出した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) 家庭用品に使用される化学物質の実態調査に関する研究として、繊維製品の顔料プリント及び防水加工処理に用いられたポリウレタン由来の3種類のイソシアネート化合物の残留実態を調査した。冷感タオルに使用されているイソチアゾリノン系防腐剤以外の14種類の防腐剤の含有量を調査し、フェノキシエタノール、プロノポール及び安息香酸が使用されていることや、洗浄による製品からの除去率等を検討した。ウェットティッシュ中のイソチアゾリノン系防腐剤の含有量を調査した。(家庭用品等試験検査費)

### 2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

- (1) 家庭用品に使用される化学物質による健康被害の防止に関する研究として、亜リン酸エステル系老化防止剤7種の皮膚感作性をLLNA:DA法により評価した。ジフェニルメタンジイソシアネート及びトルエンジイソシアネートの家庭用品への使用状況、毒性並びに国内及び諸外国における規制状況を調査した。トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物の毒性並びに国内及び諸外国における規制状況を調査した。(家庭用品等試験検査費)
- (2) 家庭用品による製品事故の原因究明に関する研究として、スプレー等の家庭用品による健康被害症例や疫学調査について文献調査した。重大製品事故等を起こした携帯型空間除菌剤の成分を化学分析した。(家庭用品等試験検査費)

(3) 室内空気汚染物質瞬時型放散源の定量的スクリーニングに関する研究として、室内空気汚染物質瞬時放散型の家庭用品として芳香剤やリネン水等を選定し、それらの刺激性を細胞毒性試験で評価すると共に、その要因物質を検索した。また、それらの家庭用品に含まれる環状ポリジメチルシロキサンの分析法の検討と含有量調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

## 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、マウスに一次粒子径が数nmの酸化チタンを1回経口投与後の肝臓及び脾臓のチタン濃度を評価した。(一般試験研究費)
- 2) フラーレン誘導体 ( $C_{60}O$ ,  $C_{60}O_2$ ,  $C_{60}O_3$ ) について、ヒト肝がん由来細胞を用いて毒性影響を評価した。ラット肝ミクロゾームを用い、チトクロームP450 (CYP) による $C_{60}$ の代謝試験を実施し、フルーレン誘導体の生成の有無を評価した。(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、一次粒子径が同じで二次粒子径が異なるNiOナノ粒子の細胞毒性試験を行い、二次粒子径が異なるとその細胞毒性に差が認められることを明らかにした。ゼータ電位の変化から、 $SiO_2$ ナノ粒子に金属イオンが吸着することを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 4) 多層カーボンナノチューブの曝露による生殖・発生毒性発現の作用機序と体内動態の知見を得るため、妊娠マウスを用いた単回気管内投与および反復気管内投与試験を行い、単回投与では、特定の投与時期と用量において、生存胎児重量および胎児の外表および骨格形成に影響を及ぼすことが分かった。(厚生労働本省試験研究所試験研究費)
- 5) カーボンおよび金属ナノマテリアルによる肺および全身臓器障害と発がん作用の機序解析とそれに基づく中期検索法の開発に関する研究として、白金ナノ粒子を体液を模倣したタンパク含有液や生理的溶液に懸濁した時の粒度分布変化について検討を行った。その結果、分散媒の影響は少なく、24時間放置後も30~60%がナノサイズのまま存在することがわかった。ナノシリカ及び白金ナノコロイド、安定化剤不含白金ナノ粒子について、分化THP-1細胞・BEAS-2B細胞に対する細胞毒性を比較検討し、白金ナノ粒子に最も強い毒性が認められることを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

## 6. 蛋白質吸着の動力学的解析に関する研究

水晶板上にPHEMA, PMEA及びHEMA/MEAランダム共重合体をコーティングしたQCMセンサーを作製し、各表面へのALB, FIB及びFINCの吸着挙動を解析した結果、FIBはMEA比率の増加に伴って解離速度定数が増加し、結合定数が低下する傾向を示すことを確認した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 食 品 部

部 長 手 島 玲 子

### 概 要

食品部では食品中の残留物質、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、並びに生化学的試験研究を通して、食品の安全性に関する研究を行っている。研究の実施には、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度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25年度にも継続して実施した。

人事面では、平成25年5月1日付けで食品部第二室研究員として植草義徳氏が採用された。また、松山大学天倉吉章教授を客員研究員として受け入れた。

海外出張としては、根本了室長は、第45回コーデックス残留農薬部会に出席するため、北京(中国)に出張した(平成25年5月5日~11日)。坂井隆敏主任研究官は、第21回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため、ミネアポリス(米国)に出張した(平成25年8月25日~30日)。堤智昭室長、渡邊敬浩室長、片岡洋平主任研究官は、The 33rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutantsに出席するため、大邱(韓国)に出張した(平成25年8月25日~30日)。また、堤智昭室長は、IAEAアジア原子力地域協定の会合に出席するため、クアラルンプール(マレーシア)に出張した(平成25年10月27日~11月1日)。渡邊敬浩室長は、第35回コーデックス分析サンプリング法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26年3月2日~9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14品目の通知試験法(12試験法)を策定した。また、試験法通知の第1章総則を改訂した。
2. 食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品

の成分である物質の試験法に係る分析上の留意事項の一部改正について（事務連絡）の改正案及び同事務連絡の別紙（ミニカラム等の一般名と製品名の例）の改訂案を作成した。

3. FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）残留農薬部会における，残留農薬分析法に関する性能規準ガイドライン作成に関する電子作業部会においてコメント案を作成した。
4. 平成25年10月30日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料4「平成24年度食品からのダイオキシン類一日摂取量調査等の調査結果について」文案作成に協力した。
5. 平成25年6月21日厚生労働省報道発表資料「食品からの放射性物質の摂取量調査結果（平成24年9～10月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成25年11月8日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成24年春に採取した試料の放射性ストロンチウム及びプルトニウム）」文章作成に協力した。
7. 平成25年12月13日厚生労働省報道発表資料「食品から受ける放射線量の調査結果（平成25年2～3月調査分）」文章作成に協力した。
8. 食安基発0401第1号，食安監発0401第4号（平成26年4月1日）「食品中の有害化学物質等の検査結果調査及び畜水産食品の残留有害物質モニタリング検査の実施について」の別添1の文案作成に協力し，そこに示されたJMSデータ入力支援プログラムを開発しマニュアルとともに提供した。
9. 薬事・食品衛生審議会の農薬・動物用医薬品部会，動物用医薬品残留問題調査会，残留農薬等公示分析法検討会，残留農薬等分析法検討会，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，食品・化学・医学等事故調査部会委員としても協力を行った。また，薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会，生物由来技術部会に協力した。他省庁関係では，食品安全委員会専門調査会（内閣府），農林物資規格調査会（農林水産省），（独）医薬品医療機器総合機構，環境省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。
10. JICA「食品衛生のための行政能力強化」コース（平成25年2月）で，農薬等のポジティブリスト制度と検査法について講義を行った。

## 研究業績

### 1. LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用性の検討（食品等試験検査費）

約150農薬を用いて果実・野菜4食品について1日2併行，5日間の妥当性評価試験を実施し，適用性を評価した。

### 2. 畜水産物の農薬等新規一斉試験法開発（200化合物に対する適用性検証）（食品等試験検査費）

約200農薬等を対象として，畜水産物の農薬等新規一斉試験法の適用性を検証した。

### 3. HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ（畜水産物）の改良法開発（食品等試験検査費）

約100動物用医薬品を対象として，既存の通知一斉試験法の改良法開発を検討した。

### 4. 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) 農薬イプフェンカルバゾン等3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) 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及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 4) 新たに基準値が設定された農薬を対象に，農産物中のスピネトラム等4品目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。

### 5. 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) 動物用医薬品イプロニダゾール等関連7化合物の畜水産物中の高感度同時分析法開発のための基礎検討を実施した。
- 2) 農薬イプフェンカルバゾン等2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。
- 3) 農薬等約220化合物を対象として，GC-MS及びLC-MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）の開発検討を愛知県衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 開発した新規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) 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及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 6) 新たに基準値が設定された農薬を対象に、畜水産物中のジニコナゾール等2品目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) 新たに基準値が設定された動物用医薬品を対象に、畜水産物中のイミダクロプリド等8品目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。

#### 6. 試験法通知等の英訳(食品等試験検査費)

BHC等試験法(農産物)等20試験法について試験法通知の英訳版を作成した。また、食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの英訳版を作成した。

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

ヒドロコルチゾン天然含有量実態調査結果を基に、食品・添加物等の規格基準の食品一般の成分規格8の規定に係る物質(農薬等)について、残留を認められる量の限度の目安を求める手法を確立した。また、成分規格8の規定に係る物質であるエストラジオール等について、実態調査に使用する分析法開発の基礎検討を実施した。

#### 8. 食品中残留農薬等の安全性確保に関する研究(厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業)

- 1) 安定同位体標識標準品による内標準法を用いた高精度な定量法の検討  
食品中残留農薬等分析における安定同位体標識標準品を用いた内標準法の標準的使用法及び評価基準の確立を目的として、高精度な定量に影響を及ぼす可能性のある因子について基礎的考察を行った。
- 2) 標準添加法を用いた高精度な定量法の検討  
標準添加法による簡便且つ高精度な定量法を確立するため大豆マトリックス標準溶液を用いて検量点数や添加濃度の定量精度に与える影響について検討した。その結果、初期濃度に近い1点を繰り返し測定する方が、多数の検量点を用いるよりも良好な結果が得られる可能性が示唆された。
- 3) LC-TOF-MSを用いた残留農薬等一斉分析法の検討  
残留農薬分析に適したLC-TOF-MS測定条件及び定量解析条件を確立し、フラグメントイオンや同位体イオン等による確認方法についても検討した。151農薬を用いてピーク面積の再現性や検量線の直線性について

- 評価したところ、9割以上で良好な結果が得られた。
- 4) GC-TOF-MSを用いた残留農薬等一斉分析法の検討  
GC-TOF-MS測定条件及び定量解析条件を確立した。ほうれんそう及び玄米のマトリックス標準溶液を用いて、184農薬について定量性、選択性、検出限界、検量線の直線性について評価したところ、検討農薬の約9割で良好な結果が得られた。

#### 9. 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について、放射性ストロンチウム、プルトニウムおよびウランを分析した。これらの実態調査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も考察した。
- 2) 市販の乳児用食品(240試料)について放射性セシウム濃度を調査した。全ての試料について放射性セシウムは5 Bq/kg未満(飲料水に区分される場合は1 Bq/kg未満)であった。
- 3) 東日本大震災後に各地域で調製されたマーケットバスケット試料(10群 魚介類、計45試料)を分析し、PCBs摂取量を推定した。津波被災地域とそれ以外の地域でPCBs摂取量に顕著な違いはなく、さらに震災前のPCBs摂取量と比較しても有意な差は認められなかったことから、震災がPCBs摂取量に与えた影響は確認できなかった。

#### 10. 食品中の放射性物質の摂取量等調査(食品等試験検査費)

- 1) 食品からの放射性物質の一日摂取量を推定した。福島第一原子力発電所周辺の地域を含む全国15地域で作製したマーケットバスケット試料(計420試料)を分析し、放射性セシウム及び放射性カリウムの年あたりの預託実効線量を推定した。また、年度内に2回、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。
- 2) 放射性セシウムを比較的高濃度に含むマーケットバスケット試料について、放射性ストロンチウム及びプルトニウム分析を実施した。放射性ストロンチウムが検出された試料については、震災以前の濃度との比較や放射性セシウムとの濃度比を明らかにした。プルトニウムは全ての試料で未検出であった。

#### 11. 食品中の製造副生成物に関する研究(食品等試験検査費)

- 1) 食品中に含まれる芳香族炭化水素類(PAHs)を対象に、GC-MS/MSを用いた分析法の適用範囲を検討した。PAHsの含有実態調査を目的として、食用油や魚

介類など食品5種に対して本分析法の適用性を評価した。

- 2) 食品中に含まれるアクリルアミドを対象に、LC-MS/MSを用いた分析法を開発した。アクリルアミドの含有実態調査を目的として、ポテトチップスやほうじ茶など食品5種に対して本分析法の適用性を評価した。

## 12. 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) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を主に産地とする流通段階の食品（計1,674試料）を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。5試料が基準値（100 Bq/kg）を超過し食品衛生法違反となったが、違反率は0.3%程度であり低かった。基準値を超過した試料は、原木栽培シイタケ3試料、天然のナメコ、ワラビであった。
- 2) 調理・加工による食品中の放射性物質濃度および放射性物質濃度の変化率を明らかにすることを目的に、放射性物質汚染食品（ナメコ、ワカサギ）の調理による放射性セシウム濃度の変化を検討した。ナメコのゆでのによる放射性セシウム除去率は約40%となった。ワカサギは、南蛮漬けで約30%となることが明らかとなった一方で、素焼き、甘露煮、から揚げではほとんど放射性セシウムの除去効果が認められなかった。
- 3) 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90,826件を集計し、放射性セシウム検出率、基準値超過率、統計量を求めた。天然山菜、天然きのこ、淡水魚、野生鳥獣肉では、事故により環境中に放出された放射性セシウムがそのまま存在する状態が継続していると考えられ、環境中の放射性セシウム濃度の変化の指標として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。
- 4) 津波被災地から買い上げた穀類や魚介類等を含む510試料の多元素濃度を対象に主成分分析を実施し、津波被災と各元素濃度との関係について検討した。
- 5) 津波被災地から買い上げた、魚介類（101試料）のPCBs濃度を異性体別に明らかにし、津波被災によるPCBs濃度への影響を検証した。
- 6) H24年度に実施された放射性物質検査結果を集計し、ある食品における放射性物質濃度の分布について考察した。また、食品ロット内の濃度に分布を想定しない場合に合意されうるサンプリング計画について国際的な規格等を調査し比較した。さらに、正規型及び対数正規型をロット内濃度の分布型に仮定し、それらロットを対象に上記合意されうるサンプリング計画を

実行した場合の性能についてシミュレーション解析した。

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

- 1) 全国10地域で調製したトータルダイエット（TD）試料（計140試料）を分析し、有害な重金属を含む15元素、メチル水銀、PCBsの一日摂取量を推定した。
- 2) 市販鮮魚の臭素系難燃剤（ヘキサブロモシクロドデカン）並びに塩素系難燃剤（デクロランプラス）及び、燻製食品等のPAHs濃度の実態を調査した。
- 3) 摂取量推定を目的とした分析法の性能評価用試料（SEMP）を開発した。さらにSEMPを用いた性能評価手法を構築し、多元素一斉分析法の妥当性を確認した。
- 4) 国民健康・栄養調査結果を年齢区分ごとに解析し、食品摂取パターンを比較するとともに、その結果に基づき幼児の平均的食事を模したTD試料を作成した。
- 5) 全国7地区8機関で調製したTD試料を分析し、ダイオキシン類の国民平均一日摂取量を推定した。国民平均一日摂取量は0.58（範囲：0.18～0.97）pg TEQ/kg/日と推定され、日本における耐容一日摂取量（4 pg TEQ/kg/日）の24%程度であった。
- 6) 魚介類及びそれらの加工品（50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、ダイオキシン類が比較的高濃度に含まれていることが判明した鮫肝油加工食品1製品（2試料）のフォローアップ調査を実施した。
- 7) 摂取量推定を目的とした分析に使用可能なメチル水銀分析法を開発した。開発した方法の性能をSEMPの分析結果から評価し、真度と精度が妥当であることを確認した。
- 8) ダイオキシン類バイオアッセイの鍵となるアリル炭化水素レセプター（AhR）と76種の有害物質の相互作用を評価し、構造活性相関があることを示唆した。
- 9) リスクの大きさの指標として暴露マージン（MOE）を検討している学術文献を検索して数値を抽出し、MOEの大きさで分類した化合物のリストを作成した。

## 14. ミネラルウォーター成分規格設定に伴うクロロ酢酸類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）

ミネラルウォーター成分規格として設定される可能性のあるクロロ酢酸類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。

### 15. 輸入農産物中の重金属等濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通する一次加工品を含む輸入農産物（390試料）を買い上げ、鉛、カドミウム、ヒ素を含む14元素濃度の実態を調査した。

### 16. ミネラルウォーターの元素類及び陰イオン性化合物濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター（115製品）を買い上げ、新たに設定されるミネラルウォーター成分規格項目であるホウ素、マンガン、ニッケル等を含む9元素及びフッ化物イオンと亜硝酸イオン濃度の実態を調査した。

### 17. 食品中に残留する農薬等の検査データの集計と解析（食品等試験検査費）

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課により収集された平成19年と20年に全国の自治体等で実施された検査の結果（総検査件数：7,884,259件）をデータとして集計、解析した。

### 18. 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（文科省科学研究費補助金）

コムギタンパク質の酸加水分解に伴う物性の変化について分子量とアミノ酸組成変化の両面から解析した。また、コムギタンパク質酸加水分解物に特徴的なペプチドをLC-MSを用いるショットガン法で解析し、ペプチドに対する抗体を作成して、加水分解処理の有無を見分けられることを確認した。

### 19. 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（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事業）

医薬部外品であるコムギ加水分解末の規格について、アレルギー感作性の低減をめざして分子量も考慮した規格にするための見直し案を作成し、厚労省に提出した。また、ICCRの化粧品成分のアレルゲン性に関するワーキンググループのメンバーとして参加国間での調和をめざした報告書作成のための電話会議に行政側として参加した。

### 20. 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、食品の安全確保推進研究事業）

新開発食品として成長ホルモン導入組換えアマゴをとりあげ、同体重の非組換えアマゴとの筋肉部位のタンパク発現を網羅的に比較し、他のグループによるトランス

クリプトーム、メタボローム解析結果もあわせて総合的なオミクス解析を行った。

## 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、未許可添加物）、器具・容器包装、玩具、洗浄剤等の規格基準の策定や試験法の開発、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26年1月10日に終えた。

平成21年度当部において検討した鮮魚中の一酸化炭素の検査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4日に通知された。未指定添加物マレイン酸を含むデンブン製品の監視に用いる検知法を設定し、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6月21日に通知された。器具・容器包装関連では、安全性確保のための新しい規制のあり方、並びに規格基準に関する総則の検討が行われた。

人事面では、平成26年3月31日付けで、伊藤裕才主任研究官が退職し共立女子大学准教授に就任した。また、平成25年9月1日付けで、荒井なごさ氏が非常勤職員として採用された。また、平成25年8月19日付けで福島都紫子氏が短時間非常勤職員として採用された。また、平成25年9月15日付けで非常勤職員大内千穂氏が退職した。また、平成26年4月1日付けで鐘熙寧氏、鈴木一平氏、熊井康人氏の3名が非常勤職員として採用された。また、山崎壮博士（実践女子大学生活科学部教授）を客員研究員として、好村守生博士（松山大学薬学部助教）、伊藤裕才博士（共立女子大学准教授）を協力研究員として受け入れた。

海外出張としては、穂山浩部長、河村葉子主任研究官は、第245回アメリカ化学会に招待講演のため米国・ニューオーリンズへ出張した（平成25年4月7日～11日）。穂山浩部長は、米国プラスチック協会主催国際シンポジウムに招待講演のため、米国・ボルティモア（平成25年6月2日～5日）、韓国食品科学・技術学会学術大会の国際シンポジウムにおいて招待講演のため韓国・天安（平成25年8月27日～30日）、オーストラリア・ニュージーランド食品規制行政機関での会議出席のため、オーストラリ



ア・キャンベラ（平成25年12月3日～6日）、また、FAO/WHO合同食品規格計画第46回食品添加物部会に出席のため中国・香港（平成26年3月13日～21日）に出張した。河村葉子主任研究官及び伊藤裕才主任研究官はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第77回会議に出席のためイタリア・ローマ（平成25年6月4日～13日）に出張した。阿部裕主任研究官は第127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・シカゴに出張した（平成25年8月25日～30日）。大槻崇主任研究官はオーストラリア・ニュージーランド磁気共鳴学会2013年会及び第5回アジア太平洋NMRシンポジウム合同会議で研究成果を発表するため、オーストラリア・ブリスベンに出張した（平成25年10月26日～31日）。

なお、受賞関連では、久保田浩樹主任研究官が、日本食品化学学会第19回総会・学術大会において奨励賞を受賞した。

### 業務成績

- (1) 第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法案に準拠し、増粘剤及び酵素のサルモネラ試験の培養温度の同等性に関する検討を行った。また、酵素品目の微生物限度試験適合性への保存剤や安定剤等の影響を確認するため、要検討品目について試験法の適合性検証を行った（食品等試験検査費）。
- (2) 第9版食品添加物公定書作成検討会の審議に基づき公定書原案（マスターファイル）を作成した。また、改定作業における問題点を整理すると共に公定書記載要領の整備を行い、次回の公定書作成時の改定要領案及び記載要領案を作成した（食品等試験検査費）。
- (3) 第9版公定書の各品目の規格の記載、規格値等の情報を管理、修正、検索、比較、一覧作成等が迅速にできる検索システムを試作した（食品等試験検査費）。
- (4) 国際的に汎用されている添加物等の指定に向けた研究として、オクタン酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸等につき成分規格案を策定した（食品等試験検査費）。
- (5) 食品中の食品添加物分析法の設定として、食品中のイソプロパノールの分析法を確立した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所6機関の協力により、酸化防止剤、防かび剤、品質保持剤、結着剤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）。
- (7) 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2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、クエン

酸イソプロピルの確認試験法の改良等を行った（食品等試験検査費）。

- (8) 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、市販されている塩素系殺菌料中の臭素酸の含有量測定並びに、含有量の実態を踏まえたモデル実験により臭素酸の消長について推定した（食品等試験検査費）。
- (9) 消除予定添加物名簿から削除の申し出があり、さらに食品添加物としての使用が確認された25品目の基原・流通状況等の調査をまとめた（食品等試験検査費）。
- (10) 既存添加物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）。
- (11) くん液中のジカルボニル化合物分析法を改良し、再定量した。生コーヒー豆抽出物のマイコトキシンの分析を行った。既存添加物につき、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）。
- (12) 器具・容器包装の溶出試験溶液の調製や蒸発残留物試験における加熱装置やその操作による試験結果への影響を調査した（食品等試験検査費）。
- (13) 合成樹脂製器具・容器包装用の添加剤約100種について、主に油脂及び脂肪性食品を対象としたGC/MS/MSによる一斉分析法を開発した（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) 食品添加物の食品中における消長と副生成物に関する研究  
希釈過酸化ベンゾイルを添加した小麦粉を用いてパンを焼成したときに副次的に生成するベンゼンの暴露影響をダイナミックヘッドスペース-GC/MSを用いて分析し、暴露量を推定した（厚生労働科学研究費補助金）。
- (2) 定量NMR法による定量用標準物質の純度分析法の確立  
標準物質（グルタミンバリングリシン）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、ATR法は試料調製が不要のため、極めて吸湿性の高い化合物の場合でも、吸湿のない本来のスペクトルが得られることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

## (4) 食品添加物中の鉛分析法に関する研究

食品添加物用無機塩類（1価の陽イオンを含む）中の鉛の分析には、親水性メタクリレートを母体としたイミノ二酢酸基を導入した固相カートリッジによる抽出が有効であることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

## (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

国の成分規格が未設定の既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理した。カンゾウ油性抽出物の成分組成、寄与成分を解析すると共に、品質や基原の確認方法について検討した。タマネギ色素の色素成分の解明および色素生成のメカニズムについて検討した。クチナシ青色素の色素生成メカニズム、色素成分について検討した。ブドウ果皮抽出物の成分解析を行い、縮合型タンニンの組成を明らかとした。ゲンチアナ抽出物の有効成分について検討し、新規化合物1種を同定した。既存添加物の有効成分含量測定およ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) 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

化粧品原材料及び添加物の安全性を確保するために、豆乳エキスを検知するELISA法を確立した。さらに、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物質および農薬等のqNMRスペクトルのライブラリー化を行った。また、NMRスペクトル検索システムを作成した。樹状細胞様THP-1を用いた*in vitro*の化粧品原材料及び添加物のアレルギー評価手法の開発を検討した（政策創業総合研究事業）。

## (7) 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

未解明であるイカ表皮色素の色素成分について、スルメイカの表皮から色素を抽出し、各種カラムで黄色と紫の色を分離した。またこれらの着色料としての物性的な安定性を検討した（科学研究費補助金）。

## (8) クチナシ赤色素の化学構造及び色素形成メカニズムの解明に関する研究

クチナシ赤色素の色素形成メカニズムを解明すべく、クチナシの実より原料となるゲニポシド酸を調整し、嫌気条件などさまざまな条件下で、安定的な色素生成条件を検討した（(公)日本食品化学研究振興財団研究助成金）。

## (9) 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

アレルギーモデルマウスを用いて人工水耕栽培環境

下生産「甘草」と市販流通「甘草」の各抽出液の接触性皮膚炎に対する抗アレルギー活性の同等性を評価したところ、甘草市場流通品と人工水耕栽培品の抗アレルギー活性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) PET製器具・容器包装におけるアンチモン及びゲルマニウム溶出試験の性能評価

アンチモン及びゲルマニウム溶出試験について、公定法である電気加熱方式原子吸光度法、誘導結合プラズマ発光強度測定法及び代替法として誘導結合プラズマ質量分析法による試験室間共同試験を18機関で実施し、各試験法の性能評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## (2) ゴム製器具・容器包装における亜鉛溶出試験の性能評価

亜鉛溶出試験について、公定法である原子吸光度法、誘導結合プラズマ発光強度測定法及び代替法として誘導結合プラズマ質量分析法による試験室間共同試験を18機関で実施し、各試験法の性能評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## (3) ポリ塩化ビニル製玩具のフタル酸エステル測定における共存可塑剤の影響とLC/MS/MSを用いた測定法の検討

食品衛生法で規定されている6種のフタル酸エステル試験法のGC/MS測定における共存可塑剤の影響の有無を検証した。さらに、新たなフタル酸エステル測定法としてLC/MS/MSを用いた方法を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

## (4) 植物油総溶出量試験法の改良

欧州規格EN 1186のオリブ油総溶出量試験法の工程のうち、試料の恒量化及び植物油の定量法について改良法を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

## 食品衛生管理部

部長 五十君 静 信  
部長事務取扱 奥田 晴 宏

## 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25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)マリントキシンによる食中毒に関する研究, (5)食品のバイオテロに関する研究, (6)食品媒介性ウイルスに関する研究を進展させた。業務関連では食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化, リステリア疫学情報のネットワーク化, 微生物の標準物質製造に関する調査研究, 製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査, ボツリヌス食中毒疑い事例の検査, 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究, マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査の実施を行った。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五十君静信部長, 大城直雅第2室長, 岡田由美子第3室長, 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4名に加え朝倉第1室長, 野田第4室長は講義を担当した。

人事面では, 平成25年3月31日まで食品部長を務めた松田りえ子博士が再任用により平成25年4月1日付けで主任研究官として食品衛生管理部に異動し, 平成25年7月1日付けで五十君静信第1室長は食品衛生管理部長に昇格した。平成25年11月1日付けで朝倉宏第3室長は第1室長に異動し, 平成26年1月1日付けで岡田由美子主任研究官は第3室長に昇格した。非常勤職員として吉岡宏美氏, 江川智哉氏, 村田龍氏の3名, 短時間非常勤職員として梶田和彌氏, 小根澤遙氏, 風間美保氏の3名を採用した。客員研究員として山本茂貴博士, 協力研究員として北村勝博士を受け入れた。その他に大学等から研究生3名, 実習生9名を受け入れた。

海外出張では, 五十君静信第1室長(当時)は, 2013.4.24-26に韓国食品医薬品安全省の招聘で, 同省で行われた微生物試験のシステムを確立するための情報交換会に参加し, 2013.6.23-30にドイツ・ベルリンで国際標準化機構(ISO)技術委員会TC34/SC9会議, 並びにヨーロッパ標準化委員会技術委員会CEN/TC27/WG6会議に参加した。また五十君静信部長は, 2013.8.25-30に米国・シカゴで, 第127回国際分析化学学会に参加ポスター発表を行い, 2013.9.17-24にインド・ゴアで開催された第18回リステリア症に関する国際シンポジウムに岡田主任研究官(当時)と共に参加し, 岡田主任研究官がポスター発表を行った。また岡田主任研究官(当時)は百瀬愛佳主任研究官と, 2013.7.20-26にドイツ・ライプチヒ市で開催された第5回ヨーロッパ微生物学者会議に参加し研究発表を, 岡田主任研究官(当時)は2013.10.29-11.1に台湾・台北市で開催された第3回アジア太平洋食品安全国際会議に鈴木穂高主任研究官と共に参加し研究発表を行った。松田主任研究官は, 2014.3.2-9にハンガリーで開催さ

れたコーデックス分析サンプリング法部会に参加した。

## 業務成績

食品等の調査として, 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化では全国から収集したノロウイルス543件, サボウイルス50件, A型肝炎ウイルス77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行いNESFDに61件のPFGEのデータの登録を行った。ボツリヌス食中毒疑い事例の検査を行った。食品中の微生物検査における衛生指標菌に関する試験検査, 製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査, 微生物の標準物質製造に関する調査研究, 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究, マリントキシン検査外部精度管理事業を行った。

## 研究業績

平成25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, 食鳥肉で汚染率が上昇傾向にある拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の遺伝子レベルの検討を行い, 食品由来株とヒト臨床由来株の関連はあまりないことを明らかにした。2. 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, 農場侵入に関わる環境因子の調査を行うと共に, 食鳥処理・流通の各過程での汚染低減に資する応用的手法をより詳細に検討した。3. 各国におけるリステリア症発生状況及び*Listeria monocytogenes*菌株の分子疫学的解析に関する研究では, 海外におけるリステリア集団事例の発生状況調査を行うと共に, 研究室保有株のPFGE解析を実施した。4. *Campylobacter jejuni*の肝臓移行を支えるゲノム特性の解明では, 肝臓より高頻度に分離される遺伝子型株のゲノム特性を明らかにした。5. 食中毒菌の生きているが培養できない(VBNC)状態に関する動態解析では, O157大腸菌やサルモネラなどが食塩等外的ストレスにより顕す, 生きているが培養できない(VBNC)状態に関して, 網羅的動態解析を行った。6. 畜産食品の安全性確保に関する研究では, 食肉・内臓肉の生食実態の情報収集, 健康被害実態調査及び有害微生物除去方法の検討を行った。7. 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標準試験法, 腸炎ビブリオ標準試験法, 大腸菌試験法などの標準試験法の検討を進め, 試験法としてまとめ, 8. サルモネラ食塩ストレス応答に関する研究では, 異なる血清型・菌株間でのSipB表層局在を検

討し、9. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究では、国内の野生鳥獣肉由来食中毒の実態について明らかとし、その対策について検討を行い、10. *Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析では、定常期におけるシグマ変異株の網羅的発現解析を実施し、研究を終了した。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究では、我が国で流通する非動物性の加工食品における病原微生物（細菌・寄生虫）の汚染実態を検討した。
  2. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸内細菌の体内移行に関する研究を行った。
  3. 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、日本における食品由来疾患の疾病負担を包括的に推計し、政策立案及び政策評価の指標としての障害調整生存年の有用性について検証した。
  4. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究では、リステリア感染に対する病原性評価を培養細胞あるいは動物モデルを用いて検討した。また、スナネズミを用いて、経口的に摂取した低い菌数の免疫効果について、明らかにした。
  5. 食品中の毒素産生微生物及び試験法に関する研究では、セレウス菌が産生する毒素の試験法を検討した。
- (3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究として、
1. 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、M細胞への取り込みに関わる抗原を発現した組換え微生物を作成し、ヒト上皮細胞モデル実験系を用いた安全性評価手法の開発を行い、非意図的な影響について検討した。
  2. 子宮頸癌に対する粘膜免疫を介したヒトパピローマウイルス (HPV) 分子標的免疫療法の臨床応用に関する研究では、子宮頸癌の原因となる発癌性ヒトパピローマウイルス (HPV) のエピトープを、乳酸菌死菌体と共に抗原を投与した場合と、遺伝子組換えにより作出する組換え体を用いた場合のワクチン効果を比較し、その安全性について検討を行った。
- (4) 貝毒検査における精度管理に関する研究として、
1. マウス・バイオアッセイの原理解明、及び動物福祉に配慮したその改良では、下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイにおけるマウスの血液生化学的解析などを行った。
  2. フグなどの安全性確保に関する総括的研究では、LC-MS/MS法によるテトロドトキシンの分析法を検討し、亜熱帯産フグの毒性分析を実施した。
  3. シガテラ毒の分析法開発に関する研究では、魚類食中毒シガテラの原因物質、シガトキシン類のLC-MS/MS

による分析法について、標準品を用いて分析法を検討した。

4. シガテラ毒の生物毒性に関する研究では、シガトキシン類の生物毒性について検討し終了した。

- (5) 食品のバイオテロに関する研究として、
1. 食品防衛の具体的な対策の確立と実行検証に関する研究を行い、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した。
- (6) 食品媒介性ウイルスに関する研究として、
1. 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では、組換えネコカリシウイルス再構築用の組換えウイルスゲノム作成を行い、ノロウイルス、ネコカリシウイルスのゲノムプラスミドの作成が通常のクローニング方法では非常に困難であることが判明した。1クローンのみ組換えウイルスゲノム作成に成功し、遺伝子導入による組換えウイルスノロウイルス作出を試みたが、作出は確認出来なかった。タンパクトランスフェクション法を利用した非感受性細胞を用いたウイルス増殖系の可能性を見出した。
  2. 食品中のウイルスの高感度迅速検査法及びマネジメント手法の標準化に関する研究では、ISOに食品からのウイルス検出法が掲載されたことを受け、国内法との比較を行った。今年度はカキからの検出法の比較を行い、国内法はISO法と同等以上であることが確認できた。ISO法にはGI検出系に問題があることなどが明らかになった。
  3. 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では、開発した感染性推定遺伝子検査法を用いて、ノロウイルスの海水中、下水中での生存性や各種加熱条件による不活化実験を行い、その感染性を推定した。また、同法を用いて、カキや下水放流水には不活化されたノロウイルスが含まれていることを明らかにした。パンソルピンを用いた抗体被覆ウイルスの鑑別法を開発した。患者便中のウイルス検出に適応した結果、一部の患者にはIgA抗体被覆ウイルス粒子が多く存在することを明らかにした。
  4. 食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究では、食品からのウイルス検出法の改良：高温での逆転写反応、オンカラムDNase処理、dUTP取り込みPCR酵素の導入により、検査法の標準化、高感度化が図れた。網羅的ゲノム解析の食品のウイルス検査に関する基礎的研究：PCR産物を用いた解析法の有用性を示した。2013年2月採取カキから、Sydney2012変異株他、数多くのノロウイルス遺伝子型を検出した。

## 衛生微生物部

部 長 寺 嶋 淳  
前部長事務取扱 奥 田 晴 宏

## 概 要

当部は、食品、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境等における有害微生物およびその代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っており、食品部、食品添加物部、食品衛生管理部および代謝生化学部とともに当研究所の食品部門に属する。

食品微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における共通原因食品ならびに食中毒菌の究明、寄生虫性食中毒の原因物質および発症機構の究明を行うとともに、これらの検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。真菌分野では、食品汚染真菌のリスク要因の解明および新規分類法の開発を行っている。また、食品微生物に関する情報を地方衛生研究所と共有するとともに、共同研究、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科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る試験研究を行い、日本薬局方微生物限度試験に関する調査・研究を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌およびマイコトキシンを対象として、アレルギー誘発真菌のメカニズムの解明と予防法に関する調査・研究業務を行っている。特に、東日本大震災の被災地における住居のカビ被害ならびにカビによる健康被害について、継続的な調査研究を行った。

人事面では、平成25年7月16日付けをもって国立感染症研究所細菌第一部第一室長であった寺嶋淳が昇任し、奥田副所長の部長事務取扱は解除になった。また、吉成知也研究員が平成25年4月1日付けで主任研究官に昇格した。

客員研究員として小西良子麻布大学教授、鎌田洋一岩手大学教授、三瀬勝利(独)医薬品医療機器総合機構専門委員、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、小沼博隆公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問、協力研究員として室井正志武蔵野大学薬学部准教授、高橋治男千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、遊佐精一中国国立常熟理工大学客員教授、斉藤守弘埼玉県食肉衛生検査センター精密検査部長、流動研究員1名、研究生3

名、実習生8名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

海外出張は、以下のとおりである。工藤由起子第二室長は、平成25年8月24日から30日まで米国のシカゴで開催された第127回AOAC Annual Meeting & Expositionに出席し研究成果の発表を行った。渡辺麻衣子第三室長は、平成26年3月11日から16日まで中国上海市で開催された国際ワークショップMethods of Biodiversity Researchに参加し系統解析手法を利用したフザリウム属菌のカビ毒産生性推定手法に関する研究成果の発表を行った。大西貴弘第四室長は、平成25年5月13日から19日までフランスのマルセイユで開催されたIAFP European Symposiumに出席し、クドアの発症メカニズムに関する成果発表と寄生虫性食中毒に関する情報収集を行った。宮原美知子主任研究官は、平成25年10月19日から22日まで米国ニューヨーク州Cold Spring Harbor Laboratoryで開催されたCold Spring Harbor Laboratory Meeting-History of Restriction Enzymesに参加し、情報収集を行った。

所外業務として、寺嶋部長、渡辺第三室長、大西第四室長は国立保健医療科学院の研修講師を務めた。

受賞関連では、工藤由起子第二室長が、平成25年度日本食品衛生学会学術貢献賞および平成25年度日本毒性学会田辺賞を受賞した。大西貴弘第四室長が、第34回日本食品微生物学術総会で研究奨励賞を受賞した。

その他、薬事・食品衛生審議会委員、PMDAの生物試験法委員会委員、国際調和検討委員会委員、ISO/TC194国内委員会委員、内閣府食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会委員、かび毒・自然毒等専門調査会委員として、試験法評価、規格基準審査等に係る専門協議に従事した(寺嶋、菊池、工藤、渡辺、大西)。

## 業務成績

以下の課題を行政支援業務として行った。

## 1. エンドトキシン国際標準品検定の実施および同試験法候補の調査研究

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、新しい測定システムの簡易型エンドトキシン測定システムEndosafe PTSの保存検量線について評価したところ、値が低く算定される傾向が認められ、日局の試験に用いるには改善の余地があると考えられた。

## 2. 食中毒に関する調査

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し、H25年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめを行った。

### 3. 平成25年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：食品中のカビ毒に係る試験検査（フモニシン、デオキシニバレノール及びオクラトキシンAの含有実態調査）

食品中のフモニシンとデオキシニバレノールおよびオクラトキシンAの麦類、とうもろこし製品および豆類での実態調査を行った。フモニシンについては103検体、デオキシニバレノールについては250検体、オクラトキシンAについては160検体を調査し、合計500検体以上のデータが得られた。本研究の結果は日本におけるカビ毒規制の必要性の有無の判断根拠や暴露評価のためのデータとして活用される。

### 4. 平成25年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：清涼飲料水の細菌試験法見直しに係る試験検査 粉末清涼飲料およびゼリー状飲料の細菌数および大腸菌群数の検査法を検討し妥当と考えられる案を構築した。

### 5. 平成25年度食中毒関連情報調査等の実施：食品中のカビのリスクプロファイルに関する研究

食品を汚染するカビのリスクプロファイルを作成し、地方衛研や保健所等の行政従事者が利用できる形で、情報を公開している。プロファイルには食品汚染カビのうち検出頻度が高いカビについて、同定や健康危害性の判断に役立つ情報を収録した。さらに、リスクプロファイルを有効に活用するため、分離法や適した培地等の補足的な情報を作成し、収録した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

#### (1) 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

日本薬局方参考情報掲載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究の参照菌株としてマイコプラズマおよび近縁種7菌株を培養し、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、PCR法の陽性対照として、16SrRNA遺伝子プラスミド標準品を基盤研に供託した。

#### (2) 微生物由来核酸の多項目検出に関する研究

医薬品への微生物混入を特異的核酸の検出で行う事は有効であると考えられる。しかし、生物医薬品、特に細胞・組織加工製品には哺乳動物細胞由来の核酸が含まれており検出感度に限界がある。そこで細胞・組織加工製品に含まれる哺乳動物由来の核酸と微生物由来の核酸を分けて濃縮する方法の可能性について検討した。

#### (3) 単球機能性遺伝子の発現制御に関する研究

Monocyte activation testは、ウサギを用いた発熱性物質試験の代用法として欧州薬局方に記載されている。本法に利用可能な細胞の性能を遺伝子転写制御や細胞特異的・組織特異的なDNA修飾の違いで理解することを試みている。現在、DNA修飾の違いと転写制御の関係を実験的に証明する手法には限りがあることから、任意の場所のDNA修飾を変更する新規の方法について検討した。

## 2. 食品微生物に関する研究

#### (1) 食品中の食中毒菌等の遺伝特性および制御に関する研究

地方自治体が平常のサーベイランス業務時に利用できる簡便なウエルシュ菌のタイピング手法を確立するために、ウエルシュ菌のタイピング手法に関する情報収集を行うとともに、次年度以降の研究に使用するウエルシュ菌株の分離を行った。

#### (2) 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

食品での腸管出血性大腸菌の多血清群に対応した増菌培養法、遺伝子検出法、分離培養法を検討した。

## 3. 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）

国内流通食品における*Fusarium*属菌の分布状況に関する検討を行った。今年度は、一部のカビ毒に汚染されていることが明らかとなっている国産および輸入の大豆・小豆について、複数産地のサンプルから真菌の分離を行ったところ、国産小豆からトリコセセン系カビ毒産生性の*Fusarium*属菌が多種類検出された。分離菌株種の地理学的分布について解析したところ、検出菌種の多様性や優占菌種などが地域によって異なり、分布に偏りが見られる傾向が明らかとなった。

#### (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）

環境を汚染する真菌の危害性を明らかにする目的で、住環境を汚染しアレルギーの原因となることが知られるカビについて、菌種ごとのアレルギー性を評価することを目的とした検討を行っている。住宅室内の汚染菌として最も高濃度・高頻度で検出される菌種である*Penicillium*属菌を対象として、アレルギー患者自宅および患者自身由来株の分子系統分類を行った。その結果、患者由来株に特に系統的な偏りが見られず、自宅室内由来株と大きな差は見られなかったことから、多くの普遍的な環境常在菌が疾患を引き起こす可

能性を持つことが示唆された。

- (3) 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，厚生労働科学研究費補助金）

東日本大震災にみる災害時居住環境を汚染する真菌について，感染性・アレルギー性・マイコトキシン産生性に着目して健康危害性を評価し，汚染実態に合わせた汚染の改善と予防衛生管理を行う方策を明らかにすることを目的とした研究を行っている。避難施設，仮設住宅，被災者自宅の真菌叢を調査し，比較した。その結果，仮設住宅および津波浸水を受けた賃貸住宅の室内空気は，同地域の津波浸水を受けた一般住宅と比較して非常に高い真菌汚染レベルにあることを示した。また，室内空気を優占的に汚染する菌種を明らかにし，検出菌種には，検出真菌種の感染性・アレルギー性・マイコトキシン産生性を通じて，吸引曝露による健康危害を引き起こす可能性が有る菌種が多数含まれることを明らかにした。今後，実際の分離菌株を用いて，実験的に健康危害性を実証する。特に，罹患者数の多いアレルギーについて検討を進める必要があると考えられた。

- (4) 真菌の保存法に関する研究（一般試験研究費）

食品・環境等から分離した真菌株を，凍結，凍結乾燥，流動パラフィン法等で保存している。さらに，保存株の復元後に，形態性状が保たれているかの確認を行っている。

#### 4. 真菌産生毒素に関する研究

本研究ではデオキシニバレノール（DON）とニバレノール（NIV）及びそれらの配糖体を対象とし，加工食品における分析法の確立と汚染実態の調査を行った。NIVの配糖体は単離同定されていなかったため，推定分子量（m/z 474）を指標とし，NIV汚染小麦より単離精製を試みた。その結果，新規化合物NIV-3-O-β-D-グルコピラノシドを同定した。次に，DON，NIV及びそれらの配糖体計4種のカビ毒の同時分析法の開発を行った。添加回収試験による検証の結果，小麦，大麦，小麦粉，食パン，トウモロコシ加工品に対して開発した分析法が適用可能であることが示された。実態調査の結果，小麦，大麦やそれらの加工品において新規の配糖体が検出された。以上，本研究においては「新規のカビ毒誘導体の単離同定」からその「分析法の開発」，「汚染実態調査」を行い，カビ毒研究の今後の発展の一助となる結果が得られた。

#### 5. 寄生虫に関する研究

- (1) 生鮮食品を共通食とする原因不明食中毒の発症機構の解明（厚生労働科学研究費補助金）

クドアは冷凍処理によって容易に失活するが，従来の冷凍方法ではヒラメの肉質が大きく低下するため，クドアの失活方法としては利用できなかった。最近開発されたリキッドフリーザー法を使用したところ，ヒラメの肉質の低下を最小限にとどめながら，クドアを失活できることが明らかになった。このことからリキッドフリーザー法はクドア食中毒予防に有効であることが明らかになった。

- (2) 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）

最近では寄生虫性の食中毒事例が国内で急増しているが，これまで大規模でかつ頻発する寄生虫性食中毒の発生はほとんどなかったため，寄生虫性食中毒に対する分子疫学的解析はほとんど行われていない。今年度はクドアに対する分子疫学的解析法を確立するために，細菌・ウイルス分野で使用されている方法がクドアに対して利用できるか検討した。その結果，クドアは実験室では培養できないため，PFGE法のような多量のゲノムDNAを必要とする方法は使用できないことが明らかになった。一方，RAPD法は少量のDNAで解析することができるため，クドアの解析に適していることを明らかにした。また，クドア解析のためのRAPD法の実験条件を確立した。

#### 6. 生物ゲノムの分子生物学的研究

- (1) 毒素産生遺伝子・重金属耐性遺伝子・薬剤性遺伝子等の増殖機構の解明と細菌間拡散防止への対応

真核生物のRNAポリメラーゼには3種類あるが，そのうちの一つのRNAポリメラーゼIIIの転写開始因子と薬剤耐性遺伝子の発現を調節する細菌の転写因子のアミノ酸配列に類似性があることを見出した。

- (2) 細菌転移因子と真核生物のRNA型転移因子の遺伝子発現の比較

DNAとタンパク質の結合を調べる新しい方法を開発し，精製した細菌転写因子と非自立性の短いヒトRNA型転移因子（Alu配列）上の結合領域を蛍光ラベルしたDNAを用いてin vitroで調べた。

- (3) ゲノムの寄生性因子の転写装置のin silico解析

真核生物のRNAポリメラーゼIIIの転写開始因子（TFIIICのBブロック結合サブユニット）が古細菌に存在することを確認した。そのホモログは100アミノ酸程度の短いアミノ酸配列から成り，重複進化により1000アミノ酸以上から成る高分子の真核生物転写因子が生成されたことが判明した。

#### 7. 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

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HpL2-3細胞 (*prp*<sup>-/-</sup>) にヒツジPrP及びGPI欠損スプライス変異型PrP遺伝子を導入した持続的産生細胞株を用い、ヒツジスクレイピー感染脳乳液の感染実験を行い、プロテイナーゼK処理抵抗性PrPを取り込んだことを確認した。

## (2) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究

リン酸化ヒトプリオン蛋白質 (43残基pSer) を認識するモノクローナル抗体は正常型プリオン蛋白質を異常型プリオンタンパク質より強く認識し、異常型プリオン蛋白質を強く認識する既存のウサギポリクローナル抗体とは異なる特異性を有す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。機能生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26年3月に三澤隆史研究員が着任した。栗原は東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻の連携教授を引き続き行い、指導学生3名を研究生・実習生として指導した。

平成25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特任教授)、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。

協力研究員として袴田航博士 (日本大学生物資源科学部准教授)、大庭誠博士 (長崎大学薬学部准教授) と共同研究を行った。

国際学会発表のため、出水室長は、The 10th Australian Peptide Conference 2013 (平成25年9月、マレーシア) 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) 及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・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。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会の化粧品・医薬部外品部会及び毒物劇物部会、毒物劇物調査会の委員として活動に協力した。

(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 専門委員 (総合委員会、総合小委員会、医薬品名称委員会) として、日本薬局方の改正作業に協力した。

PMDA専門協議において医薬品一般名称 (JAN) の作成に協力した。

違法ドラッグの包括指定 (H26. 1. 12 施行) に関して、カチノン系化合物の指定範囲を決定するため定量的構造活性相関 (QSAR) による解析研究を行った。

### 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) 核内受容体に共有結合する蛍光性リガンドの設計と合成を行った。
- 2) タンパク質間相互作用に重要な役割を果たす安定化ヘリカルペプチドの開発を行った。

#### 2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) QSAR法によるカチノン系化合物の活性予測を行い、指定薬物選定の根拠となるデータを提供した。(厚労科研費)
- 2) カチノン系化合物のQSAR式の構築を行い、包括規制のデータとして提供した。それにより包括規制の範囲を決定した。(厚労科研費)
- 3) 構造類似性によるカテゴライゼーション法による予測法の検討を行った。すなわち、類似性の高い化合物のみをデータセットとしたQSAR式を構築し、毒性予測を行った。(厚労科研費)



- 4) ホモロジーモデリングによるイソクエン酸脱水素酵素の立体構造構築と、有機スズとの相互作用解析を行った。
- 5) ホモロジーモデリングによるカンナビノイド受容体 (CB1, CB2) の3次元構造の構築を達成した。(精神・神経疾患研究開発費)
- 6) モデリングしたCB1に対して $\Delta$ THCのドッキングスタディーを行った。(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) 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ペプチドの合成を行った。(創薬基盤推進研究事業)
- 2) エストロゲン受容体, ビタミンD受容体をターゲットとした阻害ペプチドの開発を行った。
- 3) ビタミンD受容体をターゲットとしたアゴニスト, アンタゴニストの開発を行った。
- 4) 高い細胞膜透過性を有するペプチドの開発を行った。
- 5) 疎水性分子を有するリガンドの設計と合成を行った。

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 16局収載医薬品の別名について, 経緯等について調査を行った。(厚労科研費)

以上の研究は, 加藤雅士, 長久保貴哉, 山崎徳和, 宇都宮亮, 川村愛, 原田麟太郎, 山下博子, 依岡桃子の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果により第57回日本薬学会関東支部大会優秀発表賞(川村愛実習生), 日本薬学会133年会学生優秀発表賞(加藤雅士研究生)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, The 10th Australian Peptide Conference 2013 (Malaysia, 2013.9), The 2nd Official Conference of the International Chemical Biology Society (ICBS2013) (京都2013.10) 等に発表した。また論文及び総説・解説の発表としては, *Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *J. Org. Chem.*, *Eur. J. Org. Chem.*, *Pept. Sci.* 2013, 等に発表した。

## 機能生化学部

部長 内藤 幹彦

### 概要

研究業務として, 3つの大課題, 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, 癌やメタボリックシンドロームの治療において標的となりうる細胞内タンパク質を特異的に分解する各種化合物の開発に成功した。

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Apollonが細胞分裂初期においてcyclin Aタンパク質をユビキチン化し分解することで, 細胞分裂期の進行において重要な役割を果たすことを明らかにした。

腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究では, マウスモデルにおいてプロテアソーム阻害薬がシガトキシンによる毒性を減弱させることを明らかにした。

人事面では, 平成25年7月1日付けで最上知子第一室長が代謝生化学部長に昇任した。また, 平成25年9月1日付けで第一室の奥平桂一郎主任研究官が第二室長に配置換えとなった。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は, AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeuticsでエストロゲン受容体分解誘導剤に関する研究成果を発表するため米国ボストンに(平成25年10月18日~25日), Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin Systemで研究成果を発表するために米国ビッグスカイに出張した(平成26年1月7日~13日)。奥平室長は, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin Systemでエストロゲン受容体分解誘導剤に関する研究成果を発表するため, 米国ビッグスカイに出張した(平成26年1月7日~13日)。大岡主任研究官は, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin System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, 米国ビッグスカイに出張した(平成26年1月7日~13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, 標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物を合成し, そのプロテインノックダウン活性を評価した。エストロゲン受容体等を標的としたSNIPERにおいて, 従来よりも強い活性を持つ新規SNIPERの開発に成功した(一般試験研究費)。

2) 特異的タンパク質分解による新規活性型Ras分子標的がん治療薬の開発に関する研究では, 複数のRas結合低分子化合物を同定した。これらについてベストチ

ンまたはMV1とのハイブリッドを合成し、複数のSNIPER (Ras) を得た。合成したSNIPER (Ras) を培養細胞に作用させ、細胞内でRasを分解する活性を検証した(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を基盤とする創薬研究では、アンドロゲン受容体, BCR-ABL等を標的とする各種SNIPER化合物をデザイン, 合成し, そのプロテインノックダウン活性を評価した。培養細胞において良好な活性を示す化合物の開発に成功した(創薬基盤推進研究事業)。
- 4) 乳がん治療を指向したエストロゲン受容体分解誘導剤の開発と細胞死誘導分子機構の解明に関する研究では, エストロゲン受容体分解誘導剤を添加した乳がん細胞において, 活性酸素種の産生が上昇し, ネクロシス様の細胞死が誘導されていることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 5) 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に関する研究では, メタボリックシンドロームの発症等と関連することが報告されている脂肪酸結合タンパク質FABPについて, 細胞内でタンパク質分解を誘導する化合物を開発した(一般試験研究費)。

## 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, 細胞死を阻害するApollonが, CyclinAと結合し, 細胞周期M期の進行を制御する事を明らかにした。細胞死阻害タンパク質であるFLIPのReadthrough変異により, FLIPタンパク質の分解速度が亢進する事が分かった(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, ApollonのUBCドメイン変異ノックインマウスを作製し, UBCドメイン依存的な機能の生理的な重要性を明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) ケミカルバイオロジーを利用した人工的ユビキチン修飾システムの開発に関する研究では, Hisタグタンパク質と結合するSNIPER (His) をデザイン, 合成し, 任意のHisタグタンパク質を人工的にユビキチン化する実験系の開発を試みた。しかし, Hisと結合するNiNTAは水溶性が高いためかSNIPER (His) は細胞内への透過性が悪いことが分かった(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 4) ApollonによるMitosis制御機構に関する研究では, 間期においてはApollonは主に細胞質に, CyclinAは主に核に存在するが, 核膜が消失した細胞分裂期におい

てはApollonはCyclinAと結合してこれをユビキチン化することにより, スピンドルチェックポイント非依存的にCyclinAを分解する事を明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。

## 3. 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究

- 1) 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, シガトキシンによるアポトーシスの誘導時には, caspase 9がinitiator caspaseとして活性化が起きていることを解明した。また, このアポトーシスにはプロテアソーム活性が要求されるが, マウスモデルを用いてプロテアソーム阻害薬がシガトキシン投与マウスの生存率を改善することを明らかとした(一般試験研究費)。

## 代謝生化学部

部長 最上知子  
前部長 手島玲子

### 概要

代謝生化学部では, 業務関連物質の代謝生化学的試験研究とともに, 新開発食品の評価ならびに食品等のアレルギー, 放射線安全管理に関する研究を行っている。平成25年度は, 以下の7つの課題について研究業務を実施した。(i)免疫系細胞の機能に関する研究, (ii)代謝機能に及ぼす医薬品等の影響に関する生化学的研究, (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)自然毒のリスクに関する研究, (vi)食物中アレルギー物質に関する研究, (vii)放射線安全管理及び関連分野に関する研究である。

人事面では, 平成25年5月1日付けで中村亮介主任研究官が医薬安全科学部第三室長に異動昇任した。7月1日付けで最上知子機能生化学部第一室長が代謝生化学部部長に就任し, 手島玲子前部長の併任が同日付けで解除となった。また, 平成26年3月1日付けで第一室の中村里香研究員が退職した。なお, 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。最上部長はEUROTOX 2013にてカーボンナノチューブによる炎症応答に関する研究(スイス・インターラーケン, 平成25年8月30日~9月6日), 近藤一成室長はEMBO workshopにて自然毒の細胞内影響に関する研究(スウェーデン・ストックホルム, 平成25年10月9日~13日)について発表を行っ

た。酒井信夫主任研究官は米国免疫学会2013年大会にて医薬品添加物中の食物アレルギータンパク質に関する研究（米国・ホノルル，平成25年5月3日～8日），第127回AOACインターナショナル年会でアレルギー物質を含む食品であるキウイフルーツの定量検査法の多機関バリデーションに関する研究（米国・シカゴ，平成25年8月25日～30日），また第53回米国毒性学会（SOT）で加水分解小麦タンパク質の分子プロファイル分析に関する研究（米国・フェニックス，平成26年3月23日～29日）について成果を発表した。中村公亮主任研究官は食品医薬2013で遺伝子組換え食品の検知技術の開発に関する発表を行い，シンガポール工科大学・シンガポール国立大学で研究打ち合わせを行った（シンガポール，平成25年4月14日～21日）。

## 業務成績

### 1. 新開発食品関係

- 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コメの定性検査（リアルタイムPCR法）を対象として外部精度管理試験を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。
- 2) 安全性未承認GM食品監視対策のため，遺伝子組換えサケ検査法の妥当性確認試験を実施した。また，緊急時対応として遺伝子組換え小麦およびタイ産遺伝子組換えパパイヤの検査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監視安全課）。
- 3) 食品表示に関する試験検査のため，コーンスターチ試料中のGMトウモロコシの定量法開発，2010年度米国産不分別トウモロコシの粒単位検査，GMトウモロコシに対する新規スクリーニング検査法の評価，安全性審査済の遺伝子組換えダイズMON87701系統，および高オレイン酸含有ダイズDP-305423-1系統について標準陽性プラスミドに基づく定量試験法の開発，チョウ目害虫抵抗性ダイズMON87701系統，高オレイン酸含有ダイズDP-305423-1系統，およびアリルオキシアルカノエート系除草剤耐性トウモロコシ40278系統定性試験法の開発を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）。

### 2. 食物アレルギー関係

医師および患者向けの食物アレルギー関連資料（加工食品のアレルゲン含有量早見表，食物アレルギーひやりはっと事例集）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）。

### 3. 健康食品関係

- 1) 食品等試験検査（新鮮アシタバ葉に含有されるフロクマリン類の分析）のため，冷蔵保存中の含有量変化について調べた（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) 食品等試験検査（イチョ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）。
- 3) クレアチン含有サプリメント類の安全確保のため，市販サプリメントに含まれる不純物の実態調査及び呼吸器系疾患に対する影響等について検討を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。

### 4. 放射線管理業務

平成24年度放射線業務従事者36名（他一時立入者登録17名），取扱等業務従事者17名，1MNeV以下の電子線等取扱等業務従事者20名）の登録があった。放射線管理業務として食品中ストロンチウム分析が実施可能な施設の構築維持及びプルトニウムの使用承認を得るための準備作業を行ったほか，所内の放射線使用に関してコンプライアンスも含め全般に対応した。

### 5. その他

- 1) 保健医療科学院食品衛生管理コース（平成25年2月）でのこによる食中毒について，JICA「食品衛生のための行政能力強化」コース（平成25年2月）で，遺伝子組換え食品検査法について講義を行った。
- 2) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会，内閣府食品安全委員会専門調査会，内閣府消費者委員会食品表示部に協力を行った。

## 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，および成長ホルモン遺伝子導入アマゴの各成長段階におけるプロテオーム解析，

アレルギー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み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)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み換え体の評価に資するため、非組み換えコメ品種間でのアレルゲンタンパク質の発現の変動を調べる研究を継続した。方法としては、複数の抗アレルゲン抗体を用いて、ウェスタンブロットで同時に検出する方法の開発で、外部2機関とのバリデーション試験を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

- 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種々の加水分解コラーゲンの感作性について、動物実験により検討を行った。また、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を所内外の有識者の方々とともに本格的に遂行し、分子量を考慮した規格案の提案を行った(厚生労働科学研究費補助金)。また、「食物アレル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及びアルカリ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、加水分解小麦を含む石鹼抽出液での経皮感作能及びアナフィラキシー症状誘発に関する検討を行った。また、小麦グルテンをトランスグルタミナーゼでグルテンの脱アミド化を行うことによる抗原性の変化を解析した(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、マウス骨髄より単離した間葉系幹細胞の表面分子をex vivoにおいて糖転移酵素(シアル酸転移酵素及びフコース転移酵素)を用いて糖鎖修飾し、血管内皮炎症部位に発現するタンパク質に対する特異的糖鎖リガンドを創製した(科学研究費補助金(文部科学省))。

## 2. 代謝機能に及ぼす医薬品等の影響に関する生化学的研究

- 1) ナノマテリアルの生体影響評価に関してカーボンナノチューブによる炎症応答に着目し、(a)インフラマソーム活性化の役割(厚生労働科学研究費補助金)、(b)コレステロール生合成経路代謝物による制御を解析した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 2) 代謝輸送の機能解明として、HDL産生トランスポーターABCA1の肝でのAMPキナーゼによる発現制御の解析を行った(政策創薬総合研究事業)。
- 3) ロドデノール類似化学物質による白斑様症状の事例

と機序について文献調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 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)コメ加工食品に混入した未承認遺伝子組換えコメ由来の遺伝子コピー数の測定。(b)亜硫酸塩漂白剤処理によるGM作物検査法への影響-漂白剤処理されたドライフルーツからの内在性遺伝子の検知。(c)リアルタイムPCRを使用した新規ヒヨコマメ内在性遺伝子検知法の開発。(d)未承認GM作物(ヒヨコマメ、バスマティ米)の食品への混入に関する実態調査。
- 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)「次世代バイオテクノロジー技術応用食品等の安全性確保に関する研究」(厚生労働科学研究費補助金)の一環で食用バイオテクノロジー技術応用動物に関する文献調査を行った。特に中国で開発された物、ゲノム編集技術が利用された物に注目した。また、TALEN,CRISPRの特異性について調べた。CRISPR-Casシステムにおいて利用されるCas9の組換えタンパクを大腸菌で発現させて精製するための条件検討を行った。また、各国の規制状況についても調査した。

## 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、イチヨウ葉エキスの安全性、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(一般試験研究費)。

## 5. 自然毒のリスクに関する研究

「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」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)高等植物・きのこ毒の中毒被害低減に役立てるための検査法開発に関する研究。(c)リスク情報収集、事例研究、リスクランキングを行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 6. 食物中アレルギー物質に関する研究

オレンジ等の柑橘類の食物アレルゲンに関する解析や現行のアレルギー物質を含む加工食品の検査法の改良を行った(消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課)。

## 7. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

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、放射能測定の不確かさに関する研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）。また、食品中の放射性物質実態調査事業及び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に参加した。

## 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25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、2013年次国際食品保全学会学術集会（米国・シャーロット、平成25年7月28日～31日）に参加し、共同発表を行うとともに海外の食中毒情報の収集を行ったほか、アラブ首長国連邦ドバイ市で開かれた国際食品微生物規格委員会の年次会議（平成25年11月17日～23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い、続いてブラジルリオデジャネイロで開かれた世界科学フォーラム（平成25年11月24日～27日）において、食品安全ならびにその他のリスクに対応するコミュニケーションに関する最新の情報を得るとともに、世界各国の研究者と討論を行った。天沼室長および太田非常勤職員は、米国・ワシントンDCで開催されたファーマコビジランス・リスク管理戦略2014（Drug Information Association主催、平成26年1月13日～15日）に参加し、また米国FDAを訪問（平成26年1月16日）して、医薬品リスク管理計画に関する最新情報の収集、調査を行った。青木主任研究官が、第29回国際薬剤疫学会（カナダ・モントリオール、平成24年8月25日～28日）に参加し情報収集と意見交換を行った。窪田室長が、第10回胃腸炎疾患被害実態研究国際協力会議（フ

ランス・パリ、平成25年5月25日～26日）に参加し、我が国における被害実態推定研究を発表するとともに、海外の食中毒被害実態把握に関する最新情報の収集を行った。また、2013年次国際食品保全学会学術集会（米国・シャーロット、平成25年7月28日～31日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒情報の収集を行った。登田主任研究官が、第7回コーデックス食品汚染物質部会（ロシア・モスクワ、平成24年4月8日～12日）、第33回コーデックス魚類・水産製品部会（ノルウェー・ベルゲン、平成25年2月17日～21日）、第8回コーデックス食品汚染物質部会（オランダ・デンハーグ、平成25年3月31日～4月4日）に出席した。また、韓国・ソウルで開催された第13回国際トキシコロジー学会（平成24年6月30日～7月4日）に参加し、我が国の高等植物による食中毒の傾向に関する研究結果を発表した。さらに、スイス・インターラーケンで開催された第49回欧州トキシコロジー学会（平成25年9月1日～4日）に参加し、欧州における化学物質のリスク評価法や消費者のリスク認識調査法について情報収集した。森田室長は国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案検討会議（フィンランド・ヘルシンキ、平成25年4月8日～12日；スペイン・ビルバオ、平成25年10月1日～4日）に出席した。また、韓国・ソウルで開催された第13回国際トキシコロジー学会（平成25年6月30日～7月4日）に参加し、バリデーション研究における被験物質の選択方法について発表した。平成25年7月14日～20日には、中国薬物毒理学会に出席し、また南京GLPセンター及び上海医薬工業研究院を訪問し、適切な情報収集法やデータの質の評価について発表すると共に研究打合せを行った。スイス・インターラーケンで開催された第49回欧州トキシコロジー学会（平成25年9月1日～4日）に出席し、染色体異常試験における最高上限濃度の低減が発がん性物質の検出に及ぼす影響について発表した。ブラジル・イグアスで開催された第6回国際遺伝毒性試験ワークショップ（平成25年10月31日～11月2日）ならびに第11回国際環境変異原学会（平成25年11月3日～8日）に参加し、肝臓小核試験および遺伝毒性の定量的評価法について議論し、肝臓小核試験の有用性について発表した。

### 業務業績

#### 1. 医薬品の安全性情報に関する業務

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、PMDA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。さらに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4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン) 及び1,3-ジクロロプロペンを含む51物質のICSC英語原案を最終化するとともに, 26物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。

### 2) 国際的化学品評価文書の翻訳

8件のEURISK評価書 (1,4-ジオキサン, 酢酸メチル, 1,4-ジクロロベンゼン, クロロジフルオロメタン, ジフェニルアミン, 2,4,4-トリメチルペンテン, 2-フルアルデヒド, メテナミン) の翻訳を行い, webサイトで提供した。

## 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45冊を購入した。この結果, 購入中の雑誌は194タイトル (和雑誌: 27, 洋雑誌: 167), 管理している単行本は14,017冊となった。文献の相互貸借業務に関しては, 外部から44件の依頼を受け, 外部へ441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25年, 第131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640ページ)。国際的な医学雑誌からは, 新世代抗凝固薬の出血リスク, 糖尿病治療薬と急性肺炎・心血管アウトカム, スタチンの糖尿病発症リスク, 妊娠中の抗うつ薬・抗てんかん薬・抗鼻閉薬の使用に伴う先天奇形・幼児の認知機能低下・自閉症のリスク, 経口避妊薬と血栓症のリスクなど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

欧米における自発報告データベースの市販後副作用検出への活用に関する調査, 米国におけるリスク評価・軽減策REMSの評価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担当機関の最新情報, 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: 欧米で発生しているA型肝炎ウイルス (HAV) 感染アウトブレイク, ダイエタリーサプリメントOxy Elite Proによる健康被害, マラチオンの毒性に関する情報等)。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「欧米で発生しているA型肝炎ウイルス (HAV) 感染アウトブレイクに関する食品関連情報」, 「鳥インフルエンザA (H7N9) ウイルスに関する食品関連情報」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) 非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究

海外における非動物性食品を原因食品とする病原微生物アウトブレイクや非動物性食品の汚染実態の解析を行った。米国、カナダ、欧州での非動物性食品の回収情報（約10年分）を解析することで具体的な汚染食品および病原体の把握を試みた。さらに米国および欧州の非動物性食品由来アウトブレイク事例（6もしくは5年分）を解析することでこれらに関連した食品および病原体の把握を試みた（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 食品由来疾患の障害調整生存年 (DALYs) に関する研究

障害調整生存年 (disability-adjusted life years ; DALYs) を食品安全行政の施策立案に応用し、優先順位の決定や政策評価を実施する可能性について検討する研究班において、全国規模の電話調査を行い、食品の喫食により胃腸炎疾患を呈した人の医療機関受診の有無及び検便検査実施の有無を調査し、胃腸炎疾患の発生率を計算するとともにDALYを計算するために必要な実被害患者数を推定する際に用いる医療機関受診率及び検便検査実施率を推定した（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 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、毎日関係者に配信するとともにNESFDデータベースへの入力を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

6) 生食される牛の内臓（赤物）等に係る危害分析に関する調査

牛の内臓（白物（胃や腸）は除く、一般的に赤物に含まれる臓器（心臓、横隔膜、腎臓、肺臓など）及び頭部の肉（頬肉など）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）。

7) 成形肉等に係る危害分析に関する調査

成形肉等について、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）。

8) 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況

等調査

諸外国（特に米国、ヨーロッパ等）における食品中の病原微生物の検出状況等を把握するために国際機関もしくは各国の公的報告書において報告されている情報を収集し分析を行い、各菌種および各種食品における検出状況の把握するための調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

9) 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

消費者の自然毒についての認識状況を調査し、今後の注意喚起や情報提供における重点項目を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

10) 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

震災によるリスクの変動は放射性物質や化学汚染物質より消費者の行動の影響の方が大きいことが示唆されたので、適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

11) 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の分担研究

摂取量推定の優先順位の高い化合物を同定するため、論文発表された化合物のMOEを収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

12) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

海外の残留農薬違反データの収集・整理を行った。FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) および各国の評価機関が設定した一日許容摂取量 (ADI) と急性参照量 (ARfD) を調査・整理した（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課）。

13) 諸外国におけるフロクマリン類の管理状況調査

フロクマリン類の毒性影響や管理状況に関する文献調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室）。

14) 食品中の製造副生成物に関する調査研究

食品中の製造副生成物のリスクプロファイルシート作成のための文献収集を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

15) 国際食品規格策定に係る効果的な検討プロセスの開発に関する研究

コーデックス食品汚染物質部会での議論の経緯をまとめると共に、食品中化学物質の国際規格との整合性について我が国の課題を整理した（厚生労働科学研究費補助金）。

16) 食品リスク認知とリスクコミュニケーション、食農倫理とプロフェッショナルの確立

食品のリスクコミュニケーション実験の計画立案の

素材に資するために、海外のリスクコミュニケーション事例の概要を整理した（日本学術振興会科学研究費補助金）。

- 17) 離散変量に起因する不確かさの評価と標準リスク対応の確立—食品微生物規格への反映

統計的品質管理基礎研究の上で設計した検査方式について、基礎知見を整理した（日本学術振興会科学研究費補助金）。

### 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

反復投与多臓器小核試験（肝及び胃腸管）について共同研究等を実施し、データギャップの補填、追加物質、陰性対照における小核出現頻度、細胞増殖指標、病理組織学的検査等の検討により、試験開発に必要な検討事項を明らかにすると共に、背景データを蓄積した（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

異なる試験最高濃度を規定している現行OECD, ICH, 改訂予定OECDの各ガイドラインを適用した場合の、発がん感受性および特異性に及ぼす影響をCGXデータベース（DB）からの435物質について検討し、またCGX DBからのCA陽性267物質、化審法DBからのCA陽性124物質について陽性物質数の変化を評価した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 3) 毒物劇物の指定に係る研究

国連危険物輸送勧告においてClass 6.1（毒物）あるいはClass 8（腐食性物質）に分類されている物質や指定薬物（アクリル酸-2-ヒドロキシエチル, N-(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン, 無水マレイン酸, (1H-インドール-3-イル)（ナフトレン-1-イル）メタノンなど）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

20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サイトで提供した。また、webサイトで提供している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及び適正使用推進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、医療情報データベース等を用いる薬剤疫学研究やアジア地域における医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究、医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索、検証及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。

現在、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構では、医薬品安全対策への利活用を目指し、1000万人規模の医療情報データベースの構築を行っている。これまでの自発報告では明らかにできない副作用の発現率の算出、行政施策の臨床現場における反映や効果の把握が可能となるため、大きな期待が寄せられている。しかし、類似の疾患でなく「医薬品による副作用」症例を検出する方法や感度良く行政施策効果を検出する方法の開発が必要である。これは医薬品や食品等の成分に関する分析法の開発に類するものである。これまでに筋障害、ヘパリン起因性血小板減少症、薬物性肝障害症例の検出方法を開発すると共に、行政施策効果の検出方法としてInterrupted time series分析が有用であることを見いだした。データベース完成に向けて、これらの研究を加速させる予定である。

また重症薬疹に関するゲノムバイオマーカー探索研究では、新たにフェノバルビタール、ゾニサミドに関し、関連するHLA型を見いだした。しかし医薬品の収集症例数は限定されるため、検証解析を行うことはできない。このため、国内での共同研究に加えて、遺伝学的に類似しているとされる東アジア諸国との共同研究をあらたに開始した。複数の医薬品に関し、成果が上がりつつある。

人事面では、平成25年5月1日付けで、第三室長として、代謝生化学部より中村亮介博士を迎えた。平成26年4月1日付けで齋藤公亮研究員は主任研究官に昇格した。花谷忠昭主任研究官は、平成26年4月1日付けで厚生労働省保険局医療課へ課長補佐として異動した。また



東北大学大学院薬学研究科と連携大学院協定が締結され、平成26年4月1日より医薬品評価学連携講座が発足し、齋藤嘉朗部長が客員教授、中村亮介第三室長が客員准教授に就任した。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長及び前川京子第二室長は、国際メタボローム学会第10回国際会議での発表のため、英国に出張した（平成25年7月）。佐井君江第一室長及び花谷忠昭主任研究官は、国際薬剤疫学会にて発表のためカナダに出張した（平成25年8月）。齋藤嘉朗部長、前川京子第二室長及び齋藤公亮研究員は、国際薬物動態学会での発表のため、カナダに出張した（平成25年10月）。齋藤嘉朗部長、中村亮介室長、鹿庭なほ子主任研究官は、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専門官と台湾に出張した（平成25年11月）。佐井君江第一室長は、医薬品安全性監視及びリスク管理戦略会議2014に出席するため、米国に出張した（平成26年1月）。

## 業務成績

### 1. 生物学的同等性試験ガイドライン作成委員会

表記委員会に参加し、昨年に引き続いて「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」等の改正について協議を行った。

### 2. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し、有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った。

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性・有効性情報の解析及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用いて、薬物性肝障害の検出アルゴリズムを構築した。また循環器系の副作用に関する検出アルゴリズム構築に関し、検討を行った。

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）

市販の研究用医療情報データを用いて、薬物性肝障害検出アルゴリズムを使用した抗菌薬による肝障害発

症率及びリスク因子等の解析を行った。また薬物相互作用の予想される向精神薬や高脂血症薬等の併用状況について実態調査を行った。

c) 重篤副作用発症と関連する遺伝子多型探索研究における症例集積方法の改良及び遺伝子マーカーの民族差の検討（遺伝子多型探索調査事業）

重篤副作用の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、重篤副作用の中で最も研究が進んでいる重症薬疹について、第8回国際重症薬疹会議、並びに欧州薬疹研究チームのプレミーティング及び世界重症薬疹研究チーム合同会議に参加し、各国の研究体制や研究方法の調査を行うと共に、最近の重篤薬疹の研究動向について調査を行った。

d) 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）

国際的な医薬品安全性情報交換を可能とする医薬品辞書の構築に向けたICH内外における活動状況の調査ならびに日本が取り組むべき検討事項について整理を行った。また現行の各国の個別症例報告データを利用し、今後の国際的な安全性情報交換において必要となる課題を検討した。

e) 医薬品開発における薬物相互作用の検討方法に関する新ガイダンスの運用と普及に関する研究（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）

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不十分とされる。昨年度、作成した新指針の素案について、詳細な検討を行い、パブリックコメントを経て、ガイドラインの最終案を作成した。また、その改定方針や内容に関する発表等を行った。当部は、事務局を担当した。

f) 機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究（厚労科学研究費・地球規模保健課題推進研究経費）

東南アジア諸民族（及びその近隣地域）と日本人との医薬品の薬力学的な人種差・民族差の有無ならびにその遺伝的要因の違いを明らかにするため、製薬企業の協力を得て国際共同治験データに関する一次調査を行った。また、薬物動態関連遺伝子の機能多型頻度（CYP2A6・ABCB1等を含む6遺伝子11多型）に関する文献調査を行い、日本と東南アジア諸国における民族差を、白人・黒人との比較により明らかとした。

g) 医療情報データベースを用いた免疫関連バイオ医薬品と化学薬品間の相互作用評価 (文部科学省・科学研究費)

医療情報データベースを活用して、免疫関連バイオ医薬品と化学薬品との薬物相互作用の有無及びその程度を明らかとする薬剤疫学的評価手法を確立するため、抗IL-6受容体抗体と高脂血症薬との薬物相互作用を事例に検討した。

## 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り、その後のQOLが著しく低下することがある。SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーを探索する目的で、ケース・コントロール研究を継続し、これまでに対照群も含めて約370症例を集積し、そのうちSJS/TEN症例は疑い例も含めて約263症例に達した。平成25年度は、*HLA-A\*02:07*がゾニサミド誘因性SJS/TENの発症と、また、*HLA-B\*51:01*がフェノバルビタール誘因性SJS/TENと関連があることを見出した。

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の後遺症として、重い眼障害や呼吸器障害が残った患者を中心に患者会が結成されている。平成25年度は、SJS患者会の会員が、症例集積システムを通じて遺伝子マーカーの探索研究に協力できる手順を確立した。平成25年度末までに15名の会員の同意を得ることができ、7名の方から既に血液の提供を受けた。

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及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152症例 (全て確定例)、横紋筋融解症では累計132症例 (確定例120例)、薬物性間質性肺疾患では累計105症例 (確定例62例) を収集した。ゲノム網羅的遺伝子多型解析及び薬物性肝障害症例を対象としたHLA解析を継続し、薬物性肝障害及び横紋筋融解症に関しては、関連する遺伝子多型・HLA型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・診断マーカー候補及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、乳がん、非アルコール性脂肪性肝炎、てんかん、小児白血病等のヒト臨床試料を用いて、疾患の発症及び進展と関連する代謝物を同定した。さらにヒト腎がん・肺がんの多層的解析を行い、創薬標的候補パスウェイを同定した。またメタボローム、プロテオーム、トランスクリプトームという三層のオミックスデータを表示しうるパスウェイデータベースのプロトタイプを構築した。

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)

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関連を検討するため相関解析を継続した。イマチニブ投与検体に関しても、遺伝子多型解析及びハプロタイプ解析を継続した。

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ヶ国間における薬物動態学的な民族差の重要要因として、機能変化との関連を有する6遺伝子12多型を対象に、主として東アジア (日中韓) におけるアレル頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。また、*in vitro*評価系を用いて、フェニトイン共有結合性に関する遺伝子多型影響を、民族差の点から明らかにした。

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)

メタボロームバイオマーカー探索・検証における試料採取要件を明確化するため、非臨床動物 (ラット) に関して血液中の内在性代謝物の濃度に関する雌雄差、年齢差、採取時間差、及び食餌の影響を網羅的に検討した。昨年度実施したヒト試料と同様、ラットの雌雄差・年齢差等がバイオマーカー探索・検証時の交絡因子となりうるということが明らかになった。さらに、これらラットにおける試料背景因子は、ヒトへ外挿する

場合に考慮する必要性が低いことが見出された。また一部の代謝物のレベルが食餌の有無や採血時間の影響を受けることから、バイオマーカー探索において、早期にこれらの因子を統一すべきであることが示された。

- 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。今年度は、PAI-1阻害剤の動態に関与するトランスポーター分子種を複数同定した。また引き続き、薬物動態個人差に影響する多型探索に向けた測定用ゲノムDNA試料の品質要件の検討を行った。また、薬物のオフターゲット蛋白結合予測系の開発を継続した。さらに医薬品の非臨床試験等における薬物動態関連ゲノムバイオマーカーの評価方法に関するコンセプトペーパーの作成を開始した。

- 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。ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法（BD療法）をうけた骨髄腫患者の血清のメタボローム解析を行い、治療効果及び神経障害発症と関連するバイオマーカー候補を探索した。またヒト尿に関して、脂質メタボロームの抽出系・測定系を開発し、バイオマーカー探索・検証のための品質要件を明らかにした。さらにバイオマーカーを利用した臨床試験のデザインに関するコンセプトペーパーの作成を開始した。

### 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) 法が全身投与用医薬品に対して適用可能かどうか検討する目的で、医療情報データベースを用いて、アレルギー性副作用報告の被疑薬を集計し、被験物質の絞り込みを行った。新たに18物質について試験を行い、10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の検討を

おこなった。iPS細胞から小腸上皮細胞への分化誘導を、DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルの解析により評価した結果、再現よく消化管上皮細胞が分化誘導されることが明らかとなった。また、分化誘導時における低分子化合物の添加は、分化誘導後の細胞の形質を安定化させることが明らかとなった。

- 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に関し、昨年度の改良法として、見いだした当該HLA型と絶対連鎖不平衡を示す新たなサロゲートマーカー多型に関し、PCR-RFLP法による迅速タイピング系を開発した。

- d) 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（一般試験研究費）

野生型及び変異型CYP2C9タンパクにつき、ロサルタンを基質にしたX線結晶構造解析を行い、基質結合様式を明らかにした。

- e) 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）

フラグメント分子軌道法による、溶媒効果を考慮したHLA分子と抗原ペプチドとの相互作用解析を継続した。

- f) 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連する要因の探索のため、セツキシマブの薬剤反応性遺伝子に関して多型解析を継続すると共に、これまでの結果を総合して、患者臨床情報との関連解析を行った。また、インフュージョン反応を引き起こす医薬品の調査を行った。

- g) 逆方向多層の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）

手足症候群の発症機序解明のため、本副作用を発現した患者のゲノムDNAを対象にした遺伝子多型解析及び血漿を対象にしたメタボローム解析を継続した。また*in vitro*評価系の構築を行うと共に、メタボローム解析を行った。

- h) EXiLE法と質量分析法とを用いたアレルギーエピソードの網羅的解析技術の開発（文部科学省・科学研究費）

ヒト化マスト細胞株RS-ATL8細胞を、2種類の性質の異なる既知の抗卵白アルブミン(OVA)IgEモノクローナル抗体により感作し、液相及び固相OVAによる刺激への応答性が顕著に異なることを見出した。また、

OVAの消化条件の検討を行なった。

- i) 腫瘍組織におけるオーファンP450発現の病態生理学的意義の解明と創薬への応用に関する研究(文部科学省・科学研究費)

オーファンP450の内在性基質を同定し、基質結合部位の構造学的特性を明らかにするため、オーファンP450 cDNAをクローニングし、大腸菌における組換え酵素発現のためのベクターを構築した。

#### 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)の維持管理を行うと共に、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。また、国立衛研のセキュリティーポリシー改定作業の事務局を担当した。さらに、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を担当した。

### 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10年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLP調査の評価は、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで進められており、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(1-メチルナフタレン)、既存添加物(マスキック、ブドウ果皮抽出物、カラヨモギ抽出物、ラック色素)および指定添加物(デヒドロ酢酸ナトリウム、モリホリン脂肪酸塩、インドール、ポリブデン、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル)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のデータの試行的提示を継続している。ナノマテリアルの安全性評価については、本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続き進行中である。昨年度より、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・調査の各業務の目的は一言にしていえば、種々の化学物質の安全性評価とリスク管理である。このため安全センターの各部では、先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って日々新たな進展が開している。

#### 人事と研究交流等の行事

平成26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16、主任研究官17、研究員4(再任用を含

む), 動物飼育長1 (再任用) に客員研究員16名を合わせると60名である。加えて, 協力・流動研究員11, 研究生・実習生25名および技術・事務補助員31名の他, 13名の短時間勤務職員等が在籍しており, 総勢140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, 昨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, 一昨年度より, 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。

当センターへインドネシア国立研究機関の要請により, 研修生が2名来日した(10/7~10/11)。薬理部にて実地研修の後, 離日した。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については, 今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により, 種々の国際機関での行政関連会議(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等)あるいは各種学術関連集会等に対して, 安全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, センター長はベルギー・ブリュッセルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH, 6/2~8), スイス・インターラーケンで開催された欧州毒性連合学会(8/31~9/6), ブラジル・イグアスで開催された第11回国際環境変異原学会(11/2~8), イタリア・イスプラで開催された欧州連合動物実験代替法に関する国際協力会議(11/25~29)および米国フェニックスで開催された米国トキシコロジー学会(3/23~27)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学的試験及びこれの研究に関連すること)が室長1名とともに認められ, Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を確立しつつあり, 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, 欧州の内分泌かく乱化学物質に対する動き(REACHを含む)を視野に入れたシグナル毒性性としての子ども問題への再着手などにエピジェネティクス研究を加え, 新しい問題への新規対応基盤確保と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26年3月31日付けで, 五十嵐勝秀第三室長及び大塚まき研究補助員が退職した(星薬科大学に転出)。また, 松島裕子主任研究官が定年退職した(引き続き再任用短時間勤務職員として総合評価研究室に在職)。児玉幸夫主任研究官(再任用短時間勤務職員)が任用を終了した(安全センター長室の客員研究員として迎えられた)。

国外から, Kai Savolainen博士(フィンランド国立労働衛生研究所(FIOH))及びGünter Oberdörster博士(米国ロチェスター大学)を招聘し, 特別講演会を開催した。

業務関連での海外出張では, 菅野純毒性部長が, 内分泌かく乱化学物質低用量問題専門家委員会(4月22日~23日, スペイン・バルセロナ)への招聘, OECD分子スクリーニングとトキシコゲノミクスの拡大アドバイザーグループ会合及び, ゲノミクス時代におけるヒト癌リスク評価のためのワークショップ(5月14日~17日, フランス・パリ)への出席と招聘・研究成果の発表, 第13回国際毒性学会における国際毒性学連盟運営委員会への出席と招待基調講演(6月29日~7月4日, 韓国・ソウル)を行った(総会において, 国際毒性学連盟次期会長に選出された)。また, 第11回国際環境変異原学会(11月3日~8日ブラジル・フォスドイグアス)への出席と発表, 第53回米国毒性学会(3月22日~26日, 米国・フェニックス)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へ出席した。

平林容子第二室長は, New York Academy of Scienceでの国際シンポジウム"Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia"(5月29日~6月1日, 米国・ニューヨーク)において招聘講演を行ったほか, 第11回国際幹細胞

研究会議（6月12日～16日，米国・ボストン），第13回国際毒性学会（6月30日～7月4日，韓国・ソウル），第42回国際実験血液学会（8月22日～25日，オーストリア・ウィーン），第55回米国血液学会学術年会（12月5日～11日，米国・ニューオーリンズ），第53回米国毒性学会（3月22日～28日，米国・フェニックス）への出席と発表を行った。

北嶋聡第五室長及び高橋祐次主任研究官は，第13回国際毒性学会（6月30日～7月4日，韓国・ソウル）への出席と発表を行った。

大久保佑亮研究員は，第17回国際発生生物学学会（6月15～20日，メキシコ・カンクン）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に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，本研究で新たに設計した反復暴露実験を四塩化炭素及びバルプロ酸ナトリウムについて実施し，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ている。併せて本研究と9年間の先行研究の成果を基に，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（28日間）の肺を高精度に解析して先行研究の遺伝子発現変動データの見性を確認すること，及びシックハウス症候群等において倦怠感・疲労感等の「不定愁訴」の分子実態を把握することを目的として，評価系を中枢影響評価と多臓器連関を包含するかたちで発展させ，肺・肝に加え中枢神経のトキシコゲノミクス解析を実施している。平成25年度はパラジクロロベンゼンについて，室内濃度指針値を参考に決定した極低濃度において，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，ホルムアルデヒド（平成23年度実施）及びキシレン

（平成24年度実施）吸入暴露の場合と同様に，暴露期間中，海馬での神経活動の抑制を示唆する結果を得た。化学構造の異なる3物質に共通して示唆された海馬における神経活動の抑制所見は，「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，その原因解明の手がかりとなる可能性がある。このように，シックハウスレベルの極低濃度の化学物質の吸入暴露に於いて，脳サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析手法により，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，5品目（L-システイン塩酸塩，5<sup>β</sup>-ウリジル酸二ナトリウム，硫酸アンモニウム，硫酸マグネシウム，酢酸ビニル樹脂）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。国際汎用添加物の指定に向けた試験として，ラットを用いたカルミン及びコチニール色素の安全性に関する消化管吸収確認試験を，食品添加物部と共同で実施した（食品安全部基準審査課）。

### 3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

#### 1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

2) 化学物質（亜リン酸，メタクロロフェノール）について，*in vitro*腐食性試験を実施した（化学物質安全対策室）。

## 調査業務

### 1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

#### 1) 内分泌関係

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて，受容体原性毒性のメカニズムに基づく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に「確定試験」として一生涯（発生，発達，成熟，老化）の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し，その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

この詳細試験は，厚生労働省の内分泌かく乱化学物質・試験スキームに則り，内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について，ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。

また，この問題の国際協力の重要性を考慮し，OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内に進められている試験法策定の作業に関わり，研究成果に基づいて作業に貢献した。厚生労働省を含む

日本における内分泌かく乱化学物質問題のうち、ヒト影響に関する現状と展望を報告し、OECDガイダンスドキュメントの作成方針について論議を重ねた。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。欧州化学物質環境生態学・毒性学センター主催の内分泌かく乱化学物質低用量問題専門家委員会に出席し、化学物質により生ずる人の健康や環境への潜在的な影響の識別、評価に関して行った討議の結果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影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察を行い、同時に来年度スイス当局に対して行う予定のOECDによるGLP適合査察プログラム現地評価への準備を開始した。

## 3) 指定添加物の安全性評価に関する調査研究

指定添加物のうち指定された時期の古いもの等については、再度安全性の確認をする必要があることから、これまで反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、5品目（モルホリン脂肪酸塩、ポリアクリル酸ナトリウム、インドール及びその誘導体、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル）について安全性評価に係る資料整備を行った。

## 研究業務

### 1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

#### 1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。既に内分泌シグナルや発生・分化、発がん、肝毒性、肺の低濃度暴露影響時、中枢神経系等における遺伝子発現プロファイルを得、新たに見いだされた関連遺伝子情報を基に基礎的研究を行っている。

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140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毒性機序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年度は四塩化炭素、平成25年度はバルプロ酸ナトリウムによる反復毒性機序の解析を行って、化学物質固有の所見と共に、単回暴露時の過渡反応成分（暴露の都度の変化を示す成分）と反復暴露時の基線反応成分（回を重ねるに連れて発現値の基線を徐々に移動させる成分）の基本的な関連性を見いだした。また自律的な遺伝子発現の制御系に着目し、これが多く認められる胎児発生過程に焦点をあて、この過程におけるマスター遺伝子を基軸とした遺伝子発現ネットワークを網羅的に解析するという目的の研究を進めている。これは、マウス胎児の胎生6.25日から9.75日の間の網羅的トランスクリプトームデータを利用し、発現変動データの3次元Spline補間とその微分関数を利用して、遺伝子毎に発現変動起点と発現ピークの時点を抽出する新しい技術を開発し解析した。Shhシグナルネットワークをモデルとし解析したところ、機能が既知の関連遺伝子だけではなく未知のものも抽出でき、またShhシグナルの活性化以前に、予め別のシグナルがShhの標的遺伝子の発現を増加させることを示唆する新知

見を得た。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たの一般データの絶対量推定ソフトウェア、などの開発を継続しつつ、3次元グラフ表示データからの候補遺伝子抽出プログラムRSortの候補遺伝子の自動抽出精度を向上させると共に、線グラフ表示データから候補遺伝子を抽出するアルゴリズムを開発したほか、Percellomeデータベース公開用のオンライン機能拡張を行った。加えて、次世代シーケンサを用いたRNA測定におけるマッピング及び数値化の最適化に関する検討を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25年度は「黒色401号」(ナフトールブルーブラック)に関し、マウスに強制単回経口投与した際の肝における網羅的遺伝子発現変動解析を検討した。(医薬食品局審査管理課)

## 3) ナノマテリアルの安全性評価に関する調査研究

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2用量で反復全身暴露吸入を行い、観察期間1年の試験を継続して実施した。吸入暴露マウスの肺にMWCNTの凝集体・凝固体は観察されず、単線維が肺胞内にまで到達し、細気管支から肺胞レベルの病変を誘発していること、一部は胸腔に達し、壁側胸膜面に中皮腫発がんを示唆する顕微鏡的病変を誘発することを確認した。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する測定法を確立し、経時的な肺内沈着量と繊維のサイズ分布を明らかにした(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、これまでMWCNTをp53+/-マウス腹腔内投与モデルにおいて評価し、用量依存的に中皮

腫を誘発すること、検体の分散状況が毒性強度に大きく寄与することを示してきた。平成25年度はMWCNTが野生型マウスにおいてもアスベストと同様の機序で中皮腫を誘発するか否かを確認することを目的とし、Taquann法処理検体10 $\mu$ g/動物の用量で単回腹腔内投与して20週毎に定期解剖し1年6箇月の観察を行う実験を開始した。投与後50週までの観察期間で、野生型マウスにおいても中皮腫が誘発されることを確認した。陽性対照のCrocidolite 30 $\mu$ g/動物に、同一期間中に中皮腫の誘発は認められていない。(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のオンライン機能拡張開発を行い、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(<http://www.garuda-alliance.org/>)。

## 5) 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」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。

## 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) シグナル毒性として考察可能な有害作用の検出系の確立に関する研究

(1) 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遺伝子発現解析を実施し、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



が、新生児期および成体期投与では遅発影響は認められなかった。

- (2) 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Perccellome遺伝子発現解析を実施し、有意な変化が認められる遺伝子群の候補を得た。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Perccellome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。
- (3) 内分泌かく乱化学物質の作用解明のために、東京大学と共同で破骨細胞に対するエストロゲン作用解析を行い、エストロゲンが個体内で破骨細胞にFas ligandを誘導し、破骨細胞をアポトーシスに導くことが明らかとなった (CELL誌に発表) ことを受け、骨芽細胞での作用解明に着手し、骨芽細胞に対する作用の可能性を見出した。さらに、骨細胞に対する作用についても検討を始め、得られた結果を論文投稿し、Bone誌に受理された。
- (4) 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、解析を行った。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行った。
- (5) 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。
- (6) これまでの研究でES/EB (胚様体) 培養系において低濃度 (1nM) BPA投与によりnon-coding RNAのMalat-1が増加することを観察した。Wild及びCRISPR法で作製したMalat-1ホモ欠失ES細胞 (KO) に対するBPAの影響解析の結果、Wildに対しては、BPAは添加2日後にEBのサイズを増加させた。マイクロアレイデータのパスウェー解析では2日目に細胞増殖に関連する遺伝子群の増加が認められ、BPAがEBの分化初期にMalat-1の作用と関連性をもって

増殖促進に働いたことが示唆された。この作用はKOには誘発されなかった。KOマウス作成を含め、検討を続行中である。

### 3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

#### 1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

- (1) 体節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。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/椎体の繰り返しパターン形成には必須ではないことが明らかになった。また椎間板領域にPax1の強い発現がみられることから、新たにTbx18の遺伝子座にPax1遺伝子をノックインし、体節前半部でPax1を発現するマウスの作製を試みた。
- (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、魚類からは哺乳類まで共通していた。この解析も含め今後の遺伝子組み換え動物作製に役立てるため、新しい遺伝子ターゲティング手法であるCRISPR法の導入を行った。ES細胞において簡便かつ非常に高率な遺伝子ターゲティングが行えることを確認した。
- (3) 双方向のNotch-Deltaシグナルによる組織発生制御機構の解明 (科学研究費補助金 (日本学術振興会) 若手B)

Notch-Deltaシグナル伝達に関して、これまでとは逆方向のNotchをリガンドとしたDelta受容体のシグナル伝達の生理作用を後根神経節神経発生において解析した。後根神経節においてDeltaシグナルを過剰発現させるとニューロン細胞への分化が促進され、Deltaシグナルを抑制するとグリア細胞への分化が抑制されることが明らかになった。これらの結果からDeltaシグナルは後根神経節神経発生においてニューロン分化を促進することが示唆された。

- (4) 組織機能回復の革新を目指した細胞パーティ編成技術の開発 ((公財)武田科学振興財団)

Notch-Deltaシグナル伝達に関して、これまでとは逆方向のNotchをリガンドとしたDelta受容体のシグナル伝達の生理作用を体節形成において解析した。未分節中胚葉においてDeltaシグナルを過剰発現させると尾が大きくなり分節化が異常となった。また、Deltaシグナルを抑制すると尾が短くなり脊椎骨が

形成異常を起こした。これらの結果からDeltaシグナルは体節形成において分節化及びその後の脊椎骨形成に関わることが示唆された。

## 2) 化学物質による子どもの健康影響に関する研究

- (1) 化学物質による子どもへの健康影響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経口投与し、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。ヒト型SXRマウスを用いた検討の結果、BPAの行動影響が緩和される結果を得た。

## 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ーールハイ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を欠失する未分化な造血前駆分画における発現遺伝子の違いに着目して、AhRの造血における生理的機能に関する研究を進めている。
  - (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確立の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25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25年度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ES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬剤性不整脈評価の薬事申請利用における妥当性の検討」(指定研究 研究代表者：諫田泰成第二室長)、厚生労働科学研究費補助金「化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究」(指定研究 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(地球規模保健課題推進研究事業)「新規動物試験代替法の開発、国際標準化及び普及促進に関する研究」(指定研究 研究代表者：小島肇新規試験法評価室長)、である。また、平成25年度で終了した研究課題は、文部科学省科学研究費補助金「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」(研究分担者：佐藤薫第一室長)、厚生労働科学研究費補助金「ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬剤性不整

脈評価の薬事申請利用における妥当性の検討」(指定研究 研究代表者: 諫田泰成第二室長), 厚生労働科学研究費補助金「化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究」(指定研究 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「一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用」(研究代表者: 諫田泰成第二室長), 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)である。

人事面では、非常勤職員最上由香里博士は任用更新された(4月1日付け, 第一室)。久保崇博士が1月31日付けで退職し、国立がんセンターへ転出した。職員の異動であるが、部長室において派遣職員(研究補助)吉沢幸枝が平成4月19日に退職し、後任として3月1日に赴任した河内美智子が6月末日で退職、6月1日に赴任した尾木多磨恵が10月末日で退職、12月1日より、田中美礼が赴任した。また2月より中野瑞穂博士が赴任した。派遣職員(技術職員)であった大西知子が7月末日に退職した。平成26年1月6日より派遣職員中條かおりが第一室に赴任した(技術職員)。新規試験法評価室において、短時間非常勤職員菊池よし子が4月26日付けで退職し、派遣職員として小澤順子が4月1日より、吉川環が5月20日に赴任した。研究生として、東邦大学薬理学教室より、松尾純子((株)新日本科学)、斎藤裕之(シミック(株))、小口正夫((株)イナリサーチ)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、長谷川陽祐氏の受け入れを継続し、さらに笠原のぞみ氏、片倉明日美氏、小針彩奈氏を受け入れた。平成26年1月より豊橋技術科学大学工学部より実務訓練のために勝股大樹氏を研究生として受け入れた(平成26年2月19日退所)。横浜国立大学工学部学生麻薙美紀氏、鈴木理乃氏、大学院生成田和人氏を受け入れた。研究生であった群馬大学医学系研究科の藤枝智美氏(平成22年1月より入所)は博士号を取得して退所した。実習生であった、横浜国立大学八代龍氏は卒業に伴い退所した。麻布大学獣医学部応用動物科学科、犬飼直人氏、大久保巧氏、熊谷美穂氏を受け入れた。平成24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。広島大学理学部、鹿児島大学医学部

より、単年度の非常勤講師を依頼され講義を行った。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た。日本生理学会が、男女共同参画学協会連絡会(69学協会参加)の第10期幹事学会になったことに伴い、第3回大規模アンケートを実施した結果を解析し、内閣府、文部科学省に対する要望書を作成した。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、NEDO技術委員としてピアレビューを行い、NEDOプロジェクトの心毒性評価系構築のグループの経過報告の審査にあたった。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。佐藤薫第一室長は日本神経化学会将来計画委員、CBI学会2014年大会プログラム委員を委嘱された。諫田泰成第二室長は、昨年度に引き続き東京医科歯科大学の非常勤講師を委嘱された。日本動物実験代替法第27回大会の運営委員、日本毒性学会誌の編集委員を委嘱された。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、昨年度に引き続き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。NEDO技術委員としてピアレビューに協力した。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、経済産業省フォローアップ事業「これまでのプロジェクトで開発された試験法のバリデーション研究」の協力研究員、農林水産省「アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト」テーマ: 牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発動物実験代替培養システム開発グループの中課題リーダーを務めた。

国際協力としては、関野部長が米国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を継続し、新たにS7Bの改訂案をICHに提出するために新たに構成された包括的

インビトロ催不整脈アッセイ (CiPA) チームのステアリングコミティーメンバーとなり、さらにヒトiPS細胞由来心筋のワークストリームに参加して、日本におけるヒトiPS細胞由来心筋細胞の薬理学的特性解析データをCiPAに提供してICHの改訂時に日本からのプロトコル提案を受け入れてもらえるべく、努力している。また、HESIの緊急課題であるTranslational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミティーメンバーにもなった。佐藤第一室長がアメリカコロンビア大学と共同研究を行った。諫田泰成第二室長は、昨年度に引き続きインドネシア国家医薬品食品監督庁 (NADFC) から研修生を受け入れた。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い、2月に相手方研究室を訪問し情報交換を行った。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、眼刺激性皮膚感作性試験、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) および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月に東京で主催した。また、米国SACATM (動物実験代替法毒性試験顧問会議)、ESAC (欧州動物実験代替法バリデーションセンター顧問会議) 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Translational Biomarkers of Neurotoxicityのサブコミティーメンバーとして、SOTで開催されたF to Fミーティングに参加した (平成26年3月26-29日)。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25回ナショナルコーディネーター会合 (パリ、フランス、4月9-11日)、OECDトキシコゲノミックス&分子スクリーニング会議 (パリ、フランス、5月14-16日)、KoCVAM会議 (ソウル、韓国、11月7日)、OECD皮膚刺激性試験専門家会議 (ベルリン、ドイツ、12月9-10日)、OECD形質転換試験専門家会議 (パリ、フランス、1月14-16日)、OECD皮膚感作性試験専門家会議 (パリ、フランス、2月12-14日)、ICATM会議 (イスプラ、イタリア、11月26-27日)、ESAC第38回会議 (イスプラ、イタリア、3月11-12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 (イスプラ、イタリア、10月23-24日)に参加した。

学会等のための海外出張としては、関野部長が、ISN-ASN ミーティング (カンクン、メキシコ、4月20-24日)、SfN2013 (サンディエゴ、米国、11月9-13日)において共同研究 (薬理部第一室と群馬大学医学系研究科白尾研究室) の発表を行い、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ISN-ASN サテライトミーティング (メリダ、メキシコ、4月17-19日)において炎症条件下のミクログリアからのグルタミン酸放出について、ISN-ASN ミーティング (カンクン、メキシコ、4月20-24日)において活性化ミクログリアがアストロサイトグルタミン酸トランスポーター発現を低下させるメカニズムについて発表し、SfN2013 (サンディエゴ、米国、11月9-13日)において生後初期脳室下帯のミクログリアが神経新生を促進することを発表した。諫田泰成第二室長がキーストンシンポジウム (バンフ、カナダ、2月2-9日)においてスフィンゴシン1リン酸によるNotchシグナルを介した癌幹細胞の増殖制御について発表した。小島新規試験法評価室長は代替法国際会議運営会議 (プラハ、チェコ共和国、4月13-14日)に参加し、代替法国際会議のプログラムについて議論した。第13回国際毒性学会および化粧品の安全性評価における動物実験代替法センターの国際シンポジウム (ソウル、韓国、7月1-3日)に参加し、動物実験代替法の日本の状況についてシンポジウム等で発表した。欧州動物実験代替法学会第15回年次大会 (リンツ、オーストリア、9月15-18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法の研究開発について発表した。遺伝毒性試験国際ワークショップ (イグアス、ブラジル、10月31日-11月2日)において、コメットアッセイのセッションで座長を務めた。韓国動物実験代替法会議 (ソウル、韓国、11月6日)にて、日本のプロジェクト“ARCH-Tox”について発表した。石田室長は、第17回肝類洞壁細胞国際シンポジウムに参加し、VECELL培養器を用いた脱活性化肝星細胞培養の検討について報告した。その他の海外出張として、関野部長はシンガポールアジアメディカルセンター尾崎美和子代表を訪問し (平成26年2月28日-3月1日)、シンガポールの医療ビジネスにおける技術アセスメントの考え方についてインタビューした (JST・RISTEXプロジェクト出張)。関野部長は、日本製薬医学会2013年年次大会で「ヒトiPS由来分化細胞の非臨床試験法への応用：試験法の標準化の重要性について」 (平成25年7月19日)、平成25年度国立医薬品食品衛生研究所公開シンポジウムで「ヒトiPS細胞の安全性試験法への応用」 (平成25年7月26日)、第8回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～再生医療の早期実現に向けて～で「レギュラトリー

サイエンスからみた創薬応用への課題」(平成25年9月24日)の講演を行った。第87回日本薬理学会年会(仙台、平成26年3月19-21日)で、日本薬理学会-日本毒性学会合同シンポジウム「iPS細胞研究の現状と医薬品開発への応用」において、シンポジストとして「ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理試験法の開発と公定化」について講演した第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2014 in 霧島(霧島会議)を副会長として企画し、オープニングとCardiovascular Safety Pharmacology Studies - Japan's Future Directions -の講演をした。関野部長と石田第三室長は、厚生労働省科学研究費補助金の公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」(平成26年2月13日、東京)を企画した。関野部長は、第91回日本生理学会大会(鹿児島、平成26年3月16-18日)で、男女共同参画委員会主催のシンポジウム「安定した研究者ライフの実現に向けて」を企画し、「大規模アンケート調査(科学技術系専門職の男女共同参画実態調査)から見る安定した研究者ライフとは」について講演した。(3月20日)、また佐藤第一室長が公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」において「hiPSC-ニューロンで神経特異的有害反応は予測可能か」を発表した。(2014.2) また、第87回日本薬理学会年会シンポジウム「ニューロン・グリア連関から紐解く神経疾患」において「ミクログリアの病理的新機能と生理的新機能一極性からみた神経疾患治療の可能性」を発表した。諫田第二室長は第87回日本薬理学会年会においてシンポジウム「iPS細胞と遺伝子治療の実用化研究の現状と今後の展望」をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞由来の成熟心筋細胞の開発—実用化に向けて」を講演した。公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～」において、「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性評価法の現状と今後の展望」を講演した。ヒューマンサイエンス振興財団：開発振興/規制基準合同委員会において、「ヒトiPS細胞を用いた心毒性評価の現状と課題」を講演した。第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2014 in 霧島において、「Development of an in vitro cardiac safety testing using human iPS-cell derived mature cardiomyocytes」を講演した。第40回日本毒性学会シンポジウムにおいて、「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発」を講演した。第36回日本生物工学会シンポジウムにおいて、「癌幹細胞を標的とした創薬の可能性」を講演した。メタロバイオサイエンス研究会2013シンポジウムにおいて、「メタボロミクスによる有機スズの新たな毒性メカニズム」について講演した。石田

第三室長が、第40回日本毒性学会学術年会において「創薬安全性評価においてiPS細胞由来肝細胞に望まれる特性とは？」と題し講演した。また、RS学会第3回学術大会にてシンポジウム「iPS細胞由来臓器細胞を用いた薬物安全性評価の展望と課題」を企画し、講演した。動物実験代替法学会第26回大会にてシンポジウム「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」を企画し、講演した。日本薬学会第134回年会においてシンポジウム「新しい肝細胞培養法とin vitro肝毒性評価系の展開—創薬応用を目指した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、第40回日本毒性学会学術年会シンポジウム「in vitroを用いた創薬安全性評価とその外挿性」において、日本薬物動態学会第28回年会シンポジウム、「in vitro探索毒性試験の展望」において、安全性評価研究会2013年冬のセミナーにおいて、日本動物実験代替法学会第26回大会JaCVAM国際シンポジウムおよびシンポジウム「動物実験代替法の化粧品規制に関する現状」において、第87回日本薬理学会年会シンポジウム「欧州化粧品指令と動物実験代替法の活用」において発表した。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究において、200 nm以上のサイズに凝集したカーボンナノチューブがミクログリアにより貪食されていることを明らかとした。
- 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細胞の共培養系への適用について、共培養する肝星細胞LI90の脱活性化培養の条件と、HepaRG細胞の遺伝子発現とゲノムDNAのメチル化パターン解析に基づく分化誘導肝細胞の標準化バイオマーカーの探索を行った。個体の成長期における毒性メカニズムに基づく新規in vitro発達神経毒性評価法に関する研究において、遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸を研究班共通の化学物質として使用し、独自に構築した各発達段階におけるin vitro神経毒性評価を行った。幹細胞から生後・幼若期までの各発達段階においてバルプロ酸の神経毒性作用が検出できることを明らかにした。

## 2. 医薬品等の中樞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 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解析した。また、急性小脳スライス標本とパッチクランプ法を組み合わせ、違法ドラッグに含まれる合成カンナビノイドの中樞作用性を定量的に評価・比較を行った。
- 2) 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、抗うつ剤のうち、パロキセチンとセルトラリンが強力なP2X4受容体阻害作用を持つが、ミクログリア活性化抑制作用はパロキセチンにしか現れないことを明らかとした。
- 3) 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、細胞内カルシウムイオン濃度が異常に亢進される事を見いだした。
- 4) 細胞毒性に脆弱である中樞神経系を対象とした、ナノマテリアルが持つ有害作用の評価手法開発において、神経細胞のモデルである分化PC12細胞に対してナノサイズ酸化亜鉛が細胞毒性を示す事を見いだした。

## 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を行い、興奮毒性評価に使用可能なヒトiPS細胞由来神経細胞株を複数見いだした。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、催不整脈作用の評価に有用であることを明らかにした（特許申請中）。第三室は、統一プロトコール（バージョン1.0）をもとに分化誘導したiPS細胞由来肝細胞を大阪大学、熊本大学から入手し薬物代謝能等について評価した。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) 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において、血液脳

関門から脳内グルタミン酸が放出されていること、ミクログリアが血液脳関門のバリア機能成熟を促進することを見いだした。別途、In vitro神経細胞毒性評価に資するパラメーターの定量化法（アクチン細胞骨格の集積等）を設定した。

- 3) 「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」が平成24年から厚生労働科学研究費補助金で指定研究として採用されている。ヒトiPS由来神経細胞の安全性評価系への応用、創薬応用のため薬理実験方法を標準化した。また、京都大学CiRA研究所山下教授を分担研究者として加え、標準プロトコルを適用できる細胞標本として標準化する作業に取り掛かった。第一室は、ヒトiPS細胞由来神経細胞において、神経機能を担う受容体の発現が、由来となるヒトiPS細胞や神経系誘導法により大きく変化することを見いだした。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もとにして陽性対照物質E-4031の作用に関してバリデーションを開始し、再現性を検証した。諫田第二室長が、第5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、市販されているiPS細胞から分化誘導された肝細胞の機能評価を行った。昨年度までに比べ、酵素発現の向上や薬剤による酵素誘導能が確認できる細胞があり、分化成熟法の進展が認められた。

## 4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) 医薬品の品質、有効性およ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) 新規動物試験代替法の開発、国際標準化および普及促進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試験の代替法の開発を行った。また、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、形質転換試験Bhasアッセイおよび眼刺激性試験STE法について国内外の動物実験代替法の専門家と協力してテストガイドライン案を作製した。
- 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、皮膚刺激性試験代替法、眼刺激性試験代替法、皮膚透過性試験代替法および内分泌かく乱スクリーニングを行政に提案した。

- 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、国際動向を調査した。
- 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のバリデーションを開始するとともに、皮膚感作性試験代替法の開発を進めた。
- 7) 厚生労働科学研究「ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究」再発防止に関する調査研究に協力した。
- 8) 厚生労働科学研究「化粧品等のアレルギー情報共有化推進連絡会」に参加し、安全性の専門家として協力した。
- 9) 厚生労働科学研究「化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発」にバリデーションの専門家として協力した。
- 10) 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として、中間評価に対応した。
- 11) 経済産業省フォローアップ事業「これまでのプロジェクトで開発された試験法のバリデーション研究」にバリデーションの専門家として協力した。
- 12) 医薬品・化学物質等の肝細胞を用いた国際的薬物代謝・毒性評価標準試験法の確立に関する研究において、ヒト肝細胞を用いた国際的薬物代謝酵素誘導・毒性評価標準試験法案による施設間プレバリデーション結果について検討した。
- 13) 化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する研究において、iPS細胞由来肝細胞等を用いたin silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究を実施した。

## 5. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

特に進展はなかった。

## 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、バルプロ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) 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、エストロゲン刺激によりNO/cGMP/PKG経路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。
- 3) 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バー上でのHepG2細胞と肝星細胞の共培養系の構築のための基礎検討を行った。共培養をした際にアセトアミフェンを暴露すると、毒性発現に際が認められた

## 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、マウス小脳標本からのアミノ酸遊離の可視化法を用いて、胎児期のバルプロ酸曝露の生後野小脳発達にもたらす影響について、豊橋技術科学大学環境・生命工学系吉田祥子講師と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細胞由来神経細胞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、大阪医療センター金村米博博士と、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、ホルモンによる乳癌幹細胞の増殖制御に関する研究について東北大学医学部林慎一教授、埼玉県立がんセンター山口ゆり主幹、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正吾教授と、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ン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。また、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、関野部長と共に薬品部合田幸広部長、生薬部花尻（木倉）瑠理室長、内山奈穂子主任研究官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、化粧品の

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. 業績数

論文発表：18件

学会発表：112件

その他：総説，著書26件

## 病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

### 概 要

病理部では，実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の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。特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に関する安全性評価に寄与する新手法・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7月1日より客員研究員を依頼している廣瀬雅雄元部長には，引き続き御指導を仰ぐこととなり，新たに平成25年4月1日付けで小野寺博志元主任研究官には客員研究員として研究協力を依頼することとなった。また，入江かをる博士は共同研究が終了し，平成25年4月30日付けで協力研究員を辞することとなった。

短期海外出張として，小川久美子部長はベルギー・ブリュッセルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICHブリュッセル会議）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25年6月4日～6日）。梅村隆志第一室長はイタリア・ローマで開催された第77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25年6月4日～13日）。吉田緑第二室長はスイス・ジュネーブで開催された農薬および作物残留に関するFAO/WHO合同会議（JMPPR）2013に世界保健機関側のRoster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17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25年9月17日～27

日）。小川久美子部長はスイス・ジュネーブにて開催された第78回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）に出席し，動物用医薬品の安全性評価を行った（平成25年11月5日～14日）。

また，吉田緑第二室長および井上薫主任研究官は米国・ポートランドで開催された第32回米国毒性病理学会（平成25年6月16日～20日）に，小川久美子部長は韓国・ソウルで開催された第13回ICT 2013（平成25年6月30日～7月4日）に，梅村隆志第一室長，石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官はベルギー・ヘントで開催された第11回欧州毒性病理学会（平成25年9月10日～13日）に参加し，それぞれ発表および討議を行った。また，吉田緑第二室長および井上薫主任研究官は米国・フェニックスで行われた第53回米国毒性学会（平成26年3月23日～27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

アクリルアミド及び抗酸化剤を4週間併用投与した6週齢のB6C3F<sub>1</sub>系*gpt delta*マウスの肺における病理組織学的検索を実施した（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，病理組織学的検索を終了し最終報告書を作成した（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

ニトリロ三酢酸（NTA）による臭素酸カリウムの変異原性増強作用について細胞増殖活性関連因子を検索した結果，併用投与群における変化は認められず，NTA酸投与による一過性の細胞増殖の亢進が寄与すると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。F344系*gpt delta*ラットに，ニトロフランチン及びアリザリンをそれぞれ13週間混餌投与し，腎皮質及び髄質における酸化的DNA損傷と*in vivo*変異原性の検索を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。B6C3F<sub>1</sub>系*gpt delta*マウスに，エストラゴールを1，10及び100 mg/kg/dayの濃度で4週間強制経口投与し，特異的DNA付加体生成量の測定と*in vivo*変異原性の検索を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。F344系*gpt delta*ラットに，IQまたはMeIQ<sub>x</sub>と高脂肪食を摂取させ，肝臓の*gpt*遺伝子変異体頻度解析を行ったところ，IQあるいはMeIQ<sub>x</sub>+高脂肪食群の*gpt*変異体頻度はIQあるいは



MeIQx+基礎食群に比較して有意な変化は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

### 3) 食品添加物の安全性に関する研究

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、各検査を実施し、最終報告書を作成した(食品等試験検査費)。硫酸アルミニウムカリウムおよびリボフラビン酪酸エステルのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験を終了し、最終報告書を作成した(食品等試験検査費)。 $\delta$ -ドデカラクトンについて、ラットにおける用量設定試験および90日間反復経口投与試験を終了した(食品等試験検査費)。ヘキシルアセテートのラット・経口・90日間亜慢性毒性試験について、動物実験を終了した(食品等試験検査費)。

B6C3F<sub>1</sub> *gpt delta*マウスに肝発がん用量でイチヨウ葉エキスを投与し *in vivo*変異原性試験を実施した結果、レポーター遺伝子変異頻度は上昇しなかったことから、マウス肝発がん機序に遺伝毒性メカニズムの関与の可能性は低いことが示唆された(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) 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)と抗酸化剤を併用投与し *in vivo*変異原性への酸化ストレスの関与を検討する実験を実施するため、予備検討としてF344ラットを用いた用量設定試験を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。NFTを *Nrf2*遺伝子欠損 *gpt delta*マウスおよびその野生型マウスに投与し、腎臓における *in vivo*変異原性試験を検索した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 2) 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

ラットを用いて17 $\alpha$ -ethynylestradiol(EE)の新生児期曝露による遅発影響と加齢早期化との関連性について検索し、遅発影響群では正常に性周期を回帰している個体においても、加齢ラットと類似して視床下部における排卵制御機能が減弱している可能性が見出された。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発現の低下およびLHサージ低下が認められたことから、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と発現の閾値について予備検討を開始し、遅発影響発現は投与時期による閾値の存在が示唆された。また、Ptchマウスの小脳髄芽腫発生とp53および甲状腺ホルモンとの関連性について検索した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 3) 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

フィブラート系化学物質の肝発がん過程におけるマウスCARの関与を検索するため、病理組織学および分子生物学的検索を実施し、CARはクロフィブラートによる肝肥大および好酸性増殖性病変とクロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラートによる好塩基性増殖性病変の発生に関与することが示唆された(一般試験研究費)。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終了し、イチヨウ葉エキスには *in vivo*遺伝毒性は認められなかった(厚移替)。化学物質投与による肝肥大の科学的意義を明らかにし、リスク評価に資する肝肥大評価のためのガイダンス作成を目的として、既存公表データを用いて肝肥大を整理し、肝肥大の意義を明らかにするための動物実験の準備(投与物質の手配等)を行った(食品健康影響評価技術研究委託費)。

肝毒性物質への感受性が異なることが予想される2つの系統のマウスにPBOを4週間投与したところ、肝重量増加および肝細胞肥大に系統間差は認められなかったが、B6C3F<sub>1</sub>における *Cyp2b10* mRNA発現量の上昇程度がC57BL/6よりも高かった。また、B6C3F<sub>1</sub>でのみトリグリセリドの上昇が認められた(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 4) 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発育を標的とする卵巣毒性のうち、卵胞発育および破裂に関連するステロイド合成に影響して卵巣毒性をもたらす機構について解析を進めた(一般試験研究費)。

### 5) ナノマテリアルの *in vitro* 評価系構築に向けた基礎研究

至適条件で培養細胞に各種ナノマテリアルを曝露し、観察される変化について超微形態的な解析および動態解析を行ったが、このうち酸化亜鉛について細胞質内に亜鉛の存在は確認できなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

### 6) ナノ食品の安全性確保に関する研究

合成モンモリロナイトを主成分とするナノクレイ2種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行い、いずれも5%までの混餌投与による毒性影響はないことが示された(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 7) 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) による食道発がん修飾作用を評価するため、ラット食道がんモデルを用いた実験について病理組織学的検索を実施し、食道がんの抑制作用が示唆された（一般試験研究費（京都府庁助成金））。

#### 8) 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

昨年度から開始した農薬の化学構造に共通な毒性の分類を継続して行い、特に神経毒性物質について公表データを基に解析した結果、有機リン系およびカーバメイト系、16員環マクロライド系については構造から神経毒性が予測できる可能性が考えられた。ピレスロイド、ネコニコチノイド系については構造からの神経毒性予測はできなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 9) ハイリスクグループにおける評価に関する研究

高脂血症モデルラットを用いて、3-MCPD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結果、健常動物とのNOAELの差は不確実係数の範囲内であることが示唆された（食品健康影響評価技術研究委託費）。

#### 10) DNA損傷応答因子欠損細胞を用いた迅速、簡便かつ高感度な遺伝毒性検出法の研究

被験物質処理後に長期間培養することで、遺伝毒性による細胞生存率低下を検出するプロトコルを確立した。現在までに調べた遺伝毒性化学物質では、損傷乗り越え複製三重欠損細胞は野生型細胞に比べて2倍以上高い感受性を示し、実験系の有用性が示唆された（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 11) 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究

ジクロロメタン（DCM）、1,2-ジクロロプロパン（DCP）および2剤の混合物における*in vivo*変異原性を検索するため、*gpt delta*ラットを用いた動物実験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

### 4. 真菌由来の生理活性物質に関する研究

#### 1) 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、腎臓の網羅的遺伝子解析で変動した遺伝子について、リアルタイムPCR法によりmRNAレベルでの変動を確認した結果、相同遺伝子組み換え修復関連遺伝子（Rad51, Rad54, Brip1）、細胞周期関連遺伝子（*Cyclin A2/B1/E1*）の発現増加が認められた（一般試験研究費）。OTAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎髄質外帯について、コメントアッセイを実施した結果、DNA損傷の増加が認められた

（一般試験研究費）。シトリニンを*gpt delta*ラットに4週間投与し、腎臓における細胞周期に関する分子について、免疫組織化学的染色ならびにリアルタイムPCR法により確認した結果、細胞増殖促進を示唆するPCNA陽性細胞数の増加、*Cyclin A2/B1/E1*のmRNA発現の増加が認められた（一般試験研究費）。

### 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>を投与した野生型マウスの小腸では用量依存的に有意な8-OHdG量の増加が認められた。*Nrf2*欠損マウスの小腸でも8-OHdG量の増加が認められたが、中間用量でのみの有意な増加であり、用量相関性は認められなかった（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8-OHdG量を測定した結果、腎皮質において用量依存的な8-OHdG量の増加が認められた（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

腎発がん物質アリストロキア酸について、*gpt delta*マウス及びDNAアダクトーム解析による*in vivo*遺伝子傷害性・変異原性試験での評価を実施し、発がん標的臓器である腎臓と非発がん標的臓器である肝臓の*in vivo*変異原性の検索を行った（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 3) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発

膀胱に対する発がん性および遺伝毒性の早期検出マーカー探索のため、ラットに種々の化学物質を投与し、膀胱における $\gamma$ H2AX発現を免疫組織化学的に検討した。その結果、 $\gamma$ H2AXは遺伝毒性膀胱発がん物質であるBBNあるいは2-NA投与群において有意な発現増加を示し、検出指標として利用し得る可能性が示された（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

雌雄のF344ラットおよび*gpt delta*ラットの病理組織学的検索を終了した。結果、雄性*gpt delta*ラットにおいて、副腎におけるpheochromocytomaの発生率が雌性F344ラットと比較して有意に上昇していた（政策創薬総合研究事業）。

#### 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

エストラゴールを投与した*gpt delta*ラットの肝臓を用いて遺伝毒性メカニズムの探索を実施した結果、高用量のエストラゴールで認められた遺伝毒性には

PP2A及びErkのリン酸化を介した細胞増殖活性の亢進が寄与することを明らかにした。

### 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*ラットにフェニルプロペノイド系化合物である、オイゲノール、メチルオイゲノール及びエストラゴールを4週間強制経口投与し、肝臓及び腎臓における *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・発がん性の中期的試験法の開発に関する研究

2-メチルフランを *gpt delta*ラットに13週間投与し、毒性標的臓器である肝臓について、*in vivo*変異原性試験を実施した結果、陰性であった。肝臓では、前癌病変であるGST-P陽性細胞巣の増加とともに、胆管線維症、胆管増生、肝細胞のアポトーシスが認められた(厚生労働科学研究費補助金)。

肝発がん新規試験法に関し、CYP2E1の抑制剤およびCYP1A2ならびにCYP2B1の誘導剤を用いて、被験物質とイニシエーター物質の相互作用を回避することのできる改良プロトコルを確立した(厚生労働科学研究費補助金)。腎発がん新規試験法に関し、イニシエーター物質ジエチルニトロサミンの投与用量を40 mg/kgに、被験物質投与期間を16週間に決定し、標準プロトコルを確立した(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実施した(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、遺伝毒性肝発がん物質DENおよび非遺伝毒性肝発がん物質DEHPを2, 4, 8週間投与した *gpt delta*ラットの一般毒性および前がん病変であるGST-P陽性巣の数および面積を野生型ラットと比較した結果、*gpt delta*ラットはこれらの化合物に対して野生型ラットと同程度の一般毒性および遺伝毒性を示すことが明らかとなった。また *gpt* および *red/gam* レポーター遺伝子上の突然変異頻度を測定した結果、どちらの系統の *gpt delta*ラットも全ての期間において遺伝毒性を検出できることが示された(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に10, 1.0及び0.1 ppmのDENをそれぞれに13週間飲水投与した結果、肝臓において認められた病理組織学的変化の発生頻度は遺伝子型間において差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DEN誘発GST-P陽性細胞巣内におけるがん遺伝子変異解析を行った結果、*K-ras* 遺伝子変異を同定した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 7) 腎尿細管の分化による機能変遷に関する研究

ラット腎臓における再生尿細管を再生段階により形態学的に再生初期と再生末期に分類し、それぞれにデキストランを処置した結果、再生初期の尿細管においてのみ、clear tubuleの形成が認められた(一般試験研究費)。

## 7. 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。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26年1月1日付けで佐々彰博士を非常勤職員(研究助手)として採用した。非常勤職員(研究補助員)の高宗万希子は平成26年3月31日付けで退職した。平成26年3月20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。短期海外出張として、本間部長は平成25年4月14日から19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。5月12日から19日まで英国とフランスに出張し、ラーサ社との構造活性相関に関する研究打ち合わせを行い (リーズ)、その後、OECDで開催された分子スクリーニングとトキシコゲノミクス拡大助言会議に出席した(パリ)。7月14日から20日まで中国に出張し、南京GLPセンターと上海医薬工業研究院で、日本のGLPと医薬品に含まれる遺伝毒性不純物の評価、管理に関する講演を行った。また、蘇州で開催された第3回中国薬物毒理学会年会、非臨床安全性評価分科会で招待講演を行った。増村第三室長は8月29日から31日までタイに出張し、バンコクで開催されたがんフォーラム2013に参加し、トランスジェニック動物突然変異試験に関する招待講演を行った。本間部長は9月20日から27日まで米国・モンレーに出張し、米国環境変異原学会第44回年大会に出席し、ポスター発表を行った。本間部長および山田第一室長は10月13日から20日までイタリアとブルガリアに出張し、イタリア衛生研究所のベニーニ博士とOECDツールボックスについて、ブルガス大学のメケニアン博士とQSARソフトウェアTIMESについて研究打合せを行った。本間部長および杉山第二室長は、11月18日から22日までカナダ・オタワに出張し、ヘルスカナダが主催したOECDナノ遺伝毒性ワークショップ、およびOECDテストガイドライン遺伝毒性専門家会議に出席した。本間部長、山田第一室長、増村第三室長、堀端主任研究官は10月29日から11月10日までブラジルに出張し、フォストイグアスで開催された第6回遺伝毒性試験国際ワークショップ (IWGT)、および第11回国際環境変異原学会 (ICEM) に参加した。本間部長は招待講演、他の参加者はポスター発表を行った。本間部長は平成26年3月22日から27日まで米国に出張し、フェニックスで開催された第53回米国毒性学会に出席した。

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)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、わずか1分子のDNA損傷がどのようにチミジンキナーゼ遺伝子を変異させるのかを調べるために、Zinc Finger Nucleaseなどのゲノム編集技術を用いて、DNA修復関連遺伝子を破壊した細胞を分離した。また、食品添加物の臭素酸カリウム等の低用量暴露による遺伝毒性影響を調べるために、酸化的DNA付加体である8-オキソグアニンの1, 2, および4分子を互いに近接させてゲノム導入し、それぞれの突然変異誘発頻度とスペクトラムを調べた。その結果、DNA付加体の分子数と突然変異誘発頻度は、比例の関係にならないことが分かった。(2)遺伝毒性評価系として、化学物質に曝露したバクテリアのゲノム全体の配列を次世代シーケンサーで解析し

た。表現型によらずランダムに選択されたクローンを用いて突然変異が検出できることがわかった。(3)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、昨年に引き続き遺伝毒性試験データベース構築を行った。化学物質のエームス試験に関する13,000のデータを収集した。また、日本独自の香料の安全性評価へのQSARの利用を検討するため、簡易エームス試験を実施した126物質のQSARの結果予測について考察した。

第二室では(1)酵母におけるエビ遺伝毒性試験法の開発、(2)エームス試験を用いた過酸化脂質による突然変異誘発機構および同検出系の構築に関する基盤的研究を進めた。また、例年同様に、依頼にもとづき国内および海外へのエームス試験株の分与も継続して実施した。(1)酵母におけるエビ遺伝毒性試験法の開発については、ヒトDNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子形質転換酵母を育種し、得られた形質転換体が特異的に示す表現型の同定に成功した。(2)エームス試験を用いて、内因性遺伝毒性物質として食品中に含まれる過酸化脂質の遺伝毒性リスク評価を検討するための予備検討を進めた。その結果、DNAポリメラーゼRI遺伝子導入サルモネラ菌を用いた変異原性試験により、一部の過酸化脂質が同試験において陽性となることを明らかにした。

第三室では主として(1)加齢に伴う自然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)遺伝毒性物質の経世代的影響に関する研究、(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、(5)*Pig-a*アッセイに関するバリデーション研究、(6)*Pig-a*アッセイの検出感度に関する研究を行った。(1)*gpt delta*マウスを用いて加齢に伴い蓄積する欠失変異の特徴を明らかにした。肝臓における欠失変異頻度は104週齢のみ有意に増加したが、精巣では増加は認められなかった。*Polk*変異型マウスの肝臓と精巣における欠失変異頻度は*Polk*野生型と同等であった。*Polk*変異型マウスは自然突然変異のうち点突然変異に対して感受性が高いことが示された。(2)*gpt delta*ラットの自然突然変異に関する基礎データを取得した。肝臓における自然突然変異頻度は加齢によって増加し、104週齢の雄ではG:C to T:A変異および欠失変異が増加した。自然突然変異頻度の評価においてクロール変異の影響は限定的であることが示唆された。3系統の*gpt delta*ラット (SD, F344, Wistar Hannover) における自然突然変異の特徴に差はないことが示唆された。(3)雄*gpt delta*マウスにエチルニトロソ尿素 (ENU) を投与した後、無処理雌マウスと交配して得られた仔個体のゲノムの全エクソンシーケンシングを行った。遺伝子突然変異の親子間比較を行い、次世代個体に生じた*de*

*novo*変異を検出した。ENU投与雄由来の仔において対照群と比較して有意に多い突然変異が検出された。(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)の報告がある発がん性物質128件、非発がん物質23件、発がん性未知物質68件の情報をデータベースに追加し、*in vivo*変異原性と発がん性の相関について検討した。(5)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*アッセイはその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、現在、SPSFの作成に着手段階である。この動向に対して日本国内の研究成果を同ガイドラインに盛り込むことを目標に、哺乳動物試験研究会に参加する産官の計17機関での共同研究を開始した。今年度は当部において全参加機関に対して技術講習を行い、技術移管を達成した。(6)*Pig-a*アッセイとトランスジェニック変異試験との検出感度を比較した結果、両アッセイはほぼ同等の検出感度を有することを明らかにした。加えて、*Pig-a*アッセイの検出感度について、幼若動物を用いる場合の方が成熟動物を用いる場合よりも早期に遺伝毒性を検出できることを明らかにした。また、これらの週齢による*Pig-a*アッセイの検出感度の差は幼若動物の高い造血サイクルに起因している可能性を明らかにした。

上記の研究以外に、部長を中心として(1)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、(2)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、(3)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、(4)遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究、を実施した。(1)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、遺伝毒性閾値の有無、*in vivo*遺伝毒性試験データの定量化、遺伝毒性と発がん性の量的相関性を検討した。(2)*in vitro*コメント試験は他の*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。また、OECDの他の*in vitro*遺伝毒性試験法の改定作業に携わった。(3)医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の許容範囲について国際ガイドラインのドラフトの策定に至った。パブリックコメントを募集し、その内容をドラフトガイドラインに反映させた。(4)遺伝毒性発がん性物質と定義するための既存の遺伝毒性データの取り扱いや、要求すべき追加試験について専門家のコンセンサスを得た。肝発がん物質である2-アセチルアミノフルオレンと2,4-ジアミノトルエンについてミュータマウスを用いた肝臓でのトランスジェニック動物突然変異試験を行った。

## 研究業績

### 1. 安全性評価手法の新機軸：統合型毒性試験

*gpt delta*マウスを用いて加齢に伴い蓄積する欠失変異の特徴を明らかにした。DNAポリメラーゼ(Pol $\kappa$ )変異

を導入した改良型マウスの自然突然変異およびベンツピレン誘発突然変異の特徴を野生型と比較した。*gpt delta*ラット由来の末梢血を用いて幼若赤血球を標的とした*Pig-a*アッセイであるPIGRET法によりENUの遺伝毒性を評価し、また、同ラット由来の骨髄および肝臓を用いて*gpt*アッセイによる遺伝毒性評価を実施し、*Pig-a*アッセイとの相関を明らかにした。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は統合しうるという結果を得た。*in vitro*試験法である蛍光細胞を用いる小核試験、全ゲノムの塩基配列の解析で、より多くの遺伝毒性情報が得られることが示された(HS財団受託研究費・創薬基盤推進研究事業)。

### 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、昨年度Step2(ドラフト策定)に至った。本年度は、パブリックコメントを募集し、その内容をドラフトガイドラインに反映させ、最終化のための調整作業を行った(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*コメント試験法の標準化と、その結果の信頼性と妥当性を評価するため、国際共同バリデーション研究を実施した。*In vitro*コメント試験は他の*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。プロトコルの整備も含め、その有効性を実証する必要がある。また、OECDの他の*in vitro*遺伝毒性試験法の改定作業に携わった(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

DNAポリメラーゼ $\zeta$ を遺伝的に改変したトランスジェニックマウスを樹立し、遺伝子型の判定後、保存用の個体を理研BRCに寄託した(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

ライブセルイメージングにより、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数性、および異数性の誘発メカニズムを検討した。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細胞質の分裂(サイトキネシス)を阻害することにより、染色体倍数性

を誘発することが明らかになった（厚生労働科学研究費・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13,000以上の化学物質データを収集した。染色体異常試験に関してはOECD試験ガイドラインの変更によって結果化の評価が変わり、アラートの変更が予測されたが、その影響は小さいことが明らかとなった。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）。

#### 7. 新規in vivo遺伝毒性試験であるPig-a遺伝子遺伝毒性試験の胎仔を含めた週齢および性差に関する開発研究

化学物質の子どもおよび胎児への遺伝毒性影響を検出可能な評価手法としてPig-aアッセイを提案し、その有用性を明らかにするため、Pig-aアッセイの遺伝毒性試験としての検出感度等の性差および週齢差を明らかにした（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

#### 8. 食品添加物の規格試験法の向上及び摂取量推定等に関する研究

126の香料について、構造活性相関の予測と簡易エームス試験の結果を精査した。偽陰性になった12物質について調べた（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

#### 9. DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の緻密性に関する研究

わずか1分子のDNA損傷がどのようにチミジンキナーゼ遺伝子を変異させるのかを調べるために、ゲノム編集技術を用いて、DNA修復関連遺伝子を破壊した細胞を分離した（文部科学省科学研究費）。

#### 10. 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

ラットを用いた遺伝毒性・反復投与毒性併合試験法開発のための基盤的データとして、3系統のgpt deltaラットにおける自然突然変異の特徴を比較し、明らかな系統差はないことを示した（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託）。

#### 11. 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、遺伝毒性閾値の有無、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（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

#### 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10試験を実施した（食品等試験検査費）。

#### 13. 遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関する研究

雄gpt deltaマウスにエチルニトロソ尿素を投与し、無処理雌マウスと交配して得られた仔個体のゲノムの全エクソンシーケンシングを行い、遺伝子突然変異を検出した（文部科学省科学研究費）。

#### 14. 過去の大気浮遊粒子曝露が現在の肺がん発症等の健康リスクに及ぼす影響の評価に関する研究

大気浮遊粒子に含まれる多環芳香族炭化水素の遺伝毒性評価のため、ベンツピレンをgpt deltaマウスに投与し、各臓器における点突然変異頻度を測定した（文部科学省科学研究費）。

#### 15. DNA二本鎖切断（DSB）モデルの構築と、それを用いた修復と低線量影響に関する研究

2つの制限酵素I-SceIを逆向きに配列させ、放射線によって誘発されるDSB近似モデルを構築した。ここでのDSBは大きな欠失型の突然変異を主として誘発することが明らかとなった（文部科学省科学研究費）。

#### 16. 遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究

遺伝毒性発がん性物質と定義するための既存の遺伝毒性データの取り扱いや、要求すべき追加試験について専門家のコンセンサスを得た。肝発がん物質である2-アセチルアミノフルオレンと2,4-ジアミノトルエンについてミュータマウスを用いた肝臓でのトランスジェニック動物突然変異試験を行った（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託）。

## 総合評価研究室

室 長 広 瀬 明 彦

### 概 要

総合評価研究室では、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化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、遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究、内分泌かく乱化学物質のスクリーニング評価手法のバリデーション研究、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25年10月に開催された第5回化学物質共同評価会議では、日本政府として4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (CAS:101-14-4)の初期評価文書、またdiethylbiphenyl (CAS:28575-17-9)、3,3-bis(*p*-dimethylaminophenyl)-6-dimethylaminophthalide (CAS:1552-42-7)、4-amino-1-naphthalenesulfonic acid, sodium salt (CAS:130-13-2)の計3物質の選択的初期評価文書を提出し、いずれも合意された。

OECD化学物質共同評価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, 9, 92-99, 2013; 9, 100-111, 2013; 9, 112-118, 2013; 9, 222-231, 2013; 9, 232-240, 2013; 9, 241-247, 2013)。

#### 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、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25年度は357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25年度は5物質についての反復投与・生殖発生併合試験、12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25年度は、300物質(528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25年度は、WHO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12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11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、化学物質GLP評価会議、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、医薬品医療機器総合機構専門委員等の活動に協力した。

## 研究業績

### 1. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり、評価に必要不可欠である試験項目について、定量的構造活性相関予測やそれに関する研究領域において、国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータープログラムの検証を行い、問題点の洗い出しを行うと共に、予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良や、数多くの物質を効率的に評価するための評価スキームの構築に関する研究を行っている。平成25年度は、以下の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

既存化学物質安全性点検事業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、低用量で毒性を発現する化合物に共通する部分構造をもとに外部検証における一致率70%以上の判別モデル構築に成功した。肝毒性予測に関するラピッドプロトタイプアラートについてその活性と根拠を詳細に検討し、エンドポイントの改良、アラートの追加及び非アクティブ化により、感度が45.4%、特異性が75.4%となり、昨年比べて予測精度の向上が認められた [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の追加のため、既存化学物質安全性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25年度は、300物質（528構造）について3種の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するとともに、各システムの予測精度の検証を行い、安全性評価における有用性について検討した [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、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、水道汚染物質に関する急性/亜急性評価値に関して、米国環境保護庁による健康に関する勧告値を中心に設定方法や根拠等について調査を行い、日本の基準項目について割当率、体重及び飲水量のみで換算した評価値を試算した。また、複合曝露評価手法に関する研究として、カルバメート系農薬13種についてHazard index法及びRelative potency factor法による評価を行った。さらに、長鎖パーフルオロカルボン酸類の毒性が炭素鎖依存的に変化する要因を明らかにするために、パーフルオロドデカン酸を投与したラットの血中濃度を測定した [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する情報は依然不足している。本研究では、これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査・開発・検討を行っている。「ナノマテリアル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、本研究班の取り纏めを行うと共に、分担課題において、MWCNTによる52週間経気管反復投与で中皮腫誘発性を有することを確認した [厚生労働科学研究費補助金]。また、「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、平成25年度はナノクレイ以外の食品用途に使用されるナノマテリアルとして、酸化銀と二酸化チタンについての使用状況調査と、10種類のナノマテリアルの経口曝露に関する情報を整理した [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、二酸化チタンを全身曝露吸入実験に適用するため、高度分散手法によるエアロゾル化の検討を行った [一般試験研究費]。

### 4. 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。HeLa9903細胞を用いたアンタゴニスト検出系については、OECD VMG-NAでの合意に従い、バリデーションレポート草案を作成した。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、バリデーション試験を終了した [厚生労働科学研究費補助金]。



## 5. 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実施したDNAメチル化解析結果及びmiRNA解析結果について、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日本毒性学会等において共同発表した [一般試験研究費].

## 6. 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年度より、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について新たなトピックが開始された。平成25年度は、対象金属の評価文書の再検討を行い、ステップ2文書を作成した [厚生労働科学研究費補助金].

## 7. 遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究

遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価指針を提案することを目的として、化学物質の安全性評価を行っている海外行政機関やリスク評価機関における関連ガイダンスや評価事例の有無について調査を行い、入手可能なガイダンスの内容を調査した。また、発がん性への遺伝毒性の関与の有無についての評価の考え方について専門家検討会を開催して評価指針案を取りまとめた [食品健康影響評価技術研究委託費].

## 8. 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

パーフルオロウンデカン酸及びパーフルオロドデカン酸の生殖毒性・反復投与毒性併合試験の結果を学会発表すると共に、パーフルオロテトラデカン酸及びパーフルオロヘキサデカン酸の生殖・反復投与毒性併合試験の結果を論文化し、公表した [一般試験研究費].

## 平成25年度所外研究員等の受け入れ名簿

## Researchers List in Fiscal Year 2013

## 平成25年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 59名

平成26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	25. 7.31	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	
吉松嘉代	(独)医薬基盤研究所	生薬部	17. 4. 1		女	
測野裕之	(独)医薬基盤研究所	生薬部	17. 4. 1		男	
菱田敦之	(独)医薬基盤研究所	生薬部	17. 4. 1		男	
河野徳昭	(独)医薬基盤研究所	生薬部	17. 4. 1		男	
漆谷徹郎	同志社女子大学薬学部教授・薬学部長	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	
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	
小浜谷淳	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	NPO法人カビ相談センター理事長	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	
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	
江馬真	(独)産業技術総合研究所安全科学研究部招聘研究員	総合評価研究室	20. 7. 1		男	
今井俊夫	国立がんセンター研究所実験動物管理室長	センター	20.12. 1		男	
海老塚豊	東京大学大学院薬学系研究科名誉教授	生薬部	21. 2. 1		男	
宮田直樹	名古屋市立大学特任教授	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	
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	25.10.31	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	名古屋市立大学医薬品安全性評価学分野教授	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	25.10.31	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	25.10.31		女	
天倉吉章	松山大学薬学部教授	食品部	25. 4. 1		男	
鎌田洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授	衛生微生物部	25. 4. 1		男	
黒瀬光一	東京海洋大学大学院食品生産科学部門教授	医薬安全科学部	25. 4. 1		男	
小野寺博志	(独)医薬品医療機器総合機構毒性領域スペシャリスト	病理部	25. 4. 1		男	
松岡厚子	(独)医薬品医療機器総合機構嘱託	医療機器部	25. 4. 1		女	
山本茂貴	東海大学海洋学部水産学科食品科学専攻教授	食品衛生管理部	25. 4. 1		男	
小西良子	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	25. 4. 1		女	
福原潔	昭和大学薬学部教授	有機化学部	25. 4. 1		男	
大野泰雄	元当所長	薬理部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
四方田千佳子	(独)医薬品医療機器総合機構嘱託	薬品部	25. 4. 1		女	
小園知	神奈川県歯科大学客員教授	医療機器部	25. 6. 3		男	
安食菜穂子	(独)医薬基盤研究所研究員	生薬部	25.11. 1		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	
清水 雅富	東京医療保健大学講師	変異遺伝部	16. 7. 1		男	
水川 裕美子	同志社女子大学薬学部医療薬学科助教	毒性部	17. 4. 1		女	
糸数 七重	日本薬科大学講師	生薬部	18. 4. 1		女	
平澤 祐介	星薬科大学生薬学教室助教	生薬部	18. 5. 1		男	
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准教授	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	26. 3.31	男	
中込 まどか	(財)乙卯研究所研究員	薬理部	19. 6. 1	25. 5. 8	女	
好村 守生	松山大学薬学部助教	食品添加物部	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	25.10.31	女	11月~客員
安藤 剛	(独)医薬品医療機器総合機構審査等改革本部事務局長代理	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招聘教員	食品衛生管理部	20. 8. 1		男	
齋藤 充生	帝京平成大学薬学部准教授	医薬安全科学部	21. 6. 1		男	
高橋 治男	千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師	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	25. 4.30	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	25. 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	26. 1.31	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	26. 3.31	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	
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	25.11.30	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	25. 5.31	女	
中森 俊輔	北里大学薬学部助教	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	25. 5.31	男	
戸田 雄大	(財)乙卯研究所研究員	有機化学部	24. 7. 1	25. 6.30	男	
天野 陽平	(財)乙卯研究所研究員	有機化学部	24. 7. 1	25. 6.30	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	26. 2.28	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	
栗林 亮佑	(独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部審査専門員	生物薬品部	25. 4. 1		男	
大庭 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科准教授	有機化学部	25. 4. 1		男	
梶本 和昭	北海道大学大学院薬学研究院未来創剤学研究室特任准教授	薬品部	24. 5. 1		男	
中島 啓行	(公財)先端医療振興財団研究員	遺伝子細胞医薬部	25. 6. 1		男	
熊田 秀文	神奈川歯科大学准教授	医療機器部	25. 6. 3		男	
岩崎 清隆	早稲田大学理工学術院准教授	医療機器部	25. 6. 3		男	
中島 晴信	元大阪府立公衆衛生研究所主任研究員	生活衛生化学部	25. 8. 1		男	
馬 渡力	(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	25.11. 1		男	

(リサーチ・レジデント) 1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	26. 3.31	男	

(研究生) 46名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
小沼ルミ	地方独立行政法人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	
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	26. 3.31	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	26. 3.31	女	
松尾沙織里	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	病理部	24. 4. 1		女	
大波冴子	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	病理部	24. 4. 1		女	
松下幸平	鹿児島大学共同獣医学部教授	病理部	23. 5. 1		男	
黒田顕	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	23.10. 1		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	26. 3.31	女	
坂上祐香	東京理科大学薬学部講師	生薬部	24. 4. 1	26. 3.24	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	26. 3.12	女	
荒井卓也	名古屋市立大学大学院薬学研究科研究科長	有機化学部	24. 4.23	26. 3.31	男	
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	26. 3.31	女	
野口瑶	東京薬科大学生命科学部教授	有機化学部	24. 4. 2		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	25. 6.28	男	
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	
秋山省一	早稲田大学先端生命医科学センター長	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所教授	変異遺伝部	24.11. 1		男	
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	26. 2.28	男	
藤巻日出夫	財団法人民生科学協会理事長	生活衛生化学部	25. 4. 1		男	
市村亮平	東京農工大学教授	病理部	25. 4. 1		男	
加藤雅士	東京薬科大学大学院生命科学研究科長	有機化学部	25. 4. 1		男	
山崎徳和	工学院大学学長	有機化学部	25. 4. 1		男	
石浜峻	東京農業大学教授	食品衛生管理部	25. 4. 8		男	
長久保貴哉	東京工業大学学長	有機化学部	25. 4. 9		男	
菅野陽平	北海道立衛生研究所長	代謝生化学部	25. 5. 7	25. 7. 5	男	
松本奈保子	公益社団法人日本食品衛生協会食品衛生研究所長	食品衛生管理部	25. 5.20	25. 6. 7	女	
佐野勇氣	一般財団法人日本冷凍食品検査協会理事長	食品部	25. 6. 1	26. 3.31	男	
藤澤彩乃	東京大学大学院工学系研究科教授	医療機器部	25. 6. 3		女	
山崎佳世	財団法人民生科学協会理事長	医療機器部	25. 6. 3		女	
齊藤裕之	東邦大学医学部薬理学教室教授	薬理部	25. 6.15		男	
松純子	東邦大学医学部医学科薬理学講座教授	薬理部	25. 7. 1		女	
小口正夫	東邦大学医学部医学科薬理学講座教授	薬理部	25. 8. 1		男	
横尾諭	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	25. 9.17		男	
宮本朋美	富山県薬事研究所長	生物薬品部	25. 9.24	25.10.18	女	
桶本和男	国立感染症研究所細胞化学部長	医薬安全科学部	25.10. 1	26. 3.31	男	
平田直	昭和大学薬学部教授	病理部	25.11. 1		男	
飯田愛未	大阪大学大学院研究科長	生物薬品部	25.11. 1		女	
山下真代	大阪大学大学院研究科長	生物薬品部	25.11. 1	26. 3.31	女	
高倉大輔	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合事業部長	生物薬品部	25.11. 1		男	
太田悠葵	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合事業部長	生物薬品部	25.11. 1		男	
犬飼直人	麻布大学大学院獣医学研究科長	薬理部	25.11. 1		男	
大久保巧	麻布大学大学院獣医学研究科長	薬理部	25.11. 1		男	
宇田一成	静岡県立大学環境科学研究所教授	病理部	25.12. 9	25.12.11	男	
間中友美	和洋女子大学教授	食品衛生管理部	26. 1. 6		女	

(実習生) 62名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
八木千恵	北里大学薬学部教授	生活衛生化学部	24. 4. 1	26. 3.31	女	
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	
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	26. 3.31	男	
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	25. 7.31	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	26. 2.14	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	26. 2.14	男	
麻薙美紀	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	25. 3. 4		女	
大津有紀子	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	25. 4. 1	26. 3.31	女	
三友優花	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	25. 4. 1	26. 3.24	女	
足立智子	共立女子大学教授	代謝生化学部	25. 4. 1	26. 3.26	女	
鈴木隆太	日本大学生物資源科学部学部長	生薬部	25. 4. 1	26. 3.24	男	
相馬愛実	共立女子大学教授	代謝生化学部	25. 4. 1	26. 3.31	女	
唐澤未	実践女子大学教授	代謝生化学部	25. 4. 1	26. 3.31	女	
中込理絵	日本大学生物資源科学部学部長	食品添加物部	25. 4. 1	26. 3.24	女	
川村愛	東京工業大学生命理工学部学部長	有機化学部	25. 4. 1	26. 3.31	女	
山下博子	東京工業大学生命理工学部学部長	有機化学部	25. 4. 1	26. 3.31	女	
宇都宮亮	日本大学生物資源科学部学部長	有機化学部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
大塚翔太	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	25. 4. 1	26. 2. 7	男	
森本麻紀	東京理科大学薬学部学部長	食品添加物部	25. 4. 1	26. 3.28	女	
関口真行	明治薬科大学学長	生物薬品部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
山本蒼	明治薬科大学学長	生物薬品部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
深野顕人	明治薬科大学学長	生物薬品部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
高田大	明治薬科大学学長	食品添加物部	25. 4. 1	25.11.30	男	
高山浩典	明治薬科大学学長	食品添加物部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
山縣聡美	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	25. 4. 1	25. 7.26	女	
坂本卓哉	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	25. 4. 1	26. 3.28	男	
笠原美那子	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	25. 4. 1	26. 3.31	女	
石橋侑季	明治薬科大学学長	衛生微生物部	25. 4. 1	26. 3.31	男	
野田達也	明治薬科大学学長	医薬安全科学部	25. 4. 1	25. 7.25	男	
大山舞葉	明治薬科大学学長	医薬安全科学部	25. 4. 1	25.11.21	女	
内藤聡子	明治薬科大学学長	医薬安全科学部	25. 4. 1	26. 3.20	女	
田中健一	東京農業大学教授	食品衛生管理部	25. 4. 8	26. 3.31	男	
鈴木理乃	横浜国立大学工学部教授	薬理部	25. 4.17		女	
中村和真	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	25. 5. 1	26. 3.31	男	
照山晏	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	25. 5. 1	26. 3.31	女	
奥田惇	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	25. 5. 1	26. 3.31	男	
土屋拓馬	麻布大学生命・環境科学部食品衛生科学科教授	衛生微生物部	25. 5. 7	26. 2.27	男	
塩谷晃平	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	25. 5. 7	26. 2.27	男	
依岡桃	工学院大学学長	有機化学部	25. 5.17	26. 3.31	女	
原田麟太郎	工学院大学学長	有機化学部	25. 5.17	26. 3.31	男	
白石一陽	帝京科学大学教授	食品衛生管理部	25. 6. 1	26. 3.31	男	
榎本詢子	横浜国立大学工学部准教授	薬理部	25. 8. 1		女	
赤間一望	明治大学准教授	食品衛生管理部	25. 8.27	26. 3.31	男	
高木拓也	国立大学法人長岡技術科学大学学長	衛生微生物部	25.10.11	26. 1.31	男	
風間美保	帝京科学大学教授	食品衛生管理部	25.10. 1	25.10.18	女	
深町令	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	25.10.15		男	
熊谷美穂	麻布大学獣医学部学部長	薬理部	25.11. 1		女	
林英里奈	東京薬科大学生命科学部教授	薬理部	25.11.18		女	
西谷知佳	東京農工大学農学部獣医学科獣医生理学研究室教授	病理部	25.11.25	25.11.30	女	
勝股大樹	豊橋技術科学大学環境生命工学系講師	薬理部	26. 1. 8	26. 2.19	男	
岩沼有沙	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	26. 2. 1		女	
小針彩奈	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	26. 2. 5		女	
片倉明日美	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	26. 2. 5		女	
笠原のぞみ	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	26. 2. 5		女	
中島春菜	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	26. 3. 1		女	
村井田杏奈	学校法人滋慶学園東京医薬専門学校学校長	生活衛生化学部	26. 3. 1		女	
齋藤幸子	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	26. 3. 1		女	
渡辺雅樹	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	26. 3. 1		男	
吉本優里	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	26. 3. 1		女	

Tanabe S, Aoyagi K<sup>\*1</sup>, Yokozaki H<sup>\*2</sup>, Sasaki H<sup>\*1</sup>: Gene expression signatures for identifying diffuse-type gastric cancer associated with epithelial-mesenchymal transition.

*Int J Oncol.* 2014;44:1955-70.

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is associated with tumor malignancy. The hedgehog-EMT pathway is preferentially activated in diffuse-type gastric cancer (GC) compared with intestinal-type GC; however, histological typing is currently the only method for distinguishing these two major types of GC. We compared the gene expression profiles of 12 bone marrow-derived mesenchymal stem cell cultures and 5 diffuse-type GC tissue samples. Numerous upregulated or downregulated genes were identified in diffuse-type GC, including *CDH1*, *CDH2*, *VIM*, *WNT4* and *WNT5*. Among these genes, the mRNA ratio of *CDH2* to *CDH1* could distinguish the 15 diffuse-type GC samples from the 17 intestinal-type GC samples. Our results suggested that the mesenchymal features were more prominent in diffuse-type GC than in intestinal-type GC, but were weaker in diffuse-type GC than in mesenchymal stem cells. Diffuse-type GC that has undergone extensive EMT, which has a poor prognosis, can be identified by quantitative PCR analysis of only two genes.

Keywords: Epithelial-mesenchymal transition, Gastric cancer, Mesenchymal stem cell

<sup>\*1</sup>National Cancer Center Research Institute

<sup>\*2</sup>Kobe University Graduate School of Medicine

Amakura Y<sup>\*1</sup>, Yoshimura M<sup>\*1</sup>, Yamakami S<sup>\*1</sup>, Yoshida T<sup>\*1</sup>, Wakana D, Hyuga M, Hyuga S<sup>\*2</sup>, Hanawa T<sup>\*2</sup>, Goda Y: Characterization of Phenolic Constituents from Ephedra Herb Extract.

*Molecules.* 2013;18:5326-34.

Nine known compounds: *trans*-cinnamic acid, catechin, syringin, epicatechin, symplocoside, kaempferol 3-*O*-rhamnoside 7-*O*-glucoside, isovitexin 2-*O*-rhamnoside, herbacetin 7-*O*-glucoside, and pollenitin B and a new flavonoid glycoside, characterized as herbacetin 7-*O*-neohesperidoside (**1**) on the basis of spectroscopic analysis and chemical evidence, were isolated from a traditional crude drug, "Ephedra herb extract". Compound **1** had no effects on HGF-induced

motility, whereas herbacetin, which is an aglycone of **1**, significantly inhibited it.

Keywords: Ephedra herb, herbacetin 7-*O*-neohesperidoside, Mao

<sup>\*1</sup>College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

<sup>\*2</sup>Department of Clinical Research, Oriental Medicine Research Center of Kitasato University

Fuchino H<sup>\*1</sup>, Daikonya A<sup>\*1</sup>, Kumagai T<sup>\*1</sup>, Goda Y, Takahashi Y<sup>\*2</sup>, Kawahara N<sup>\*1</sup>: Two new labdane diterpenes from fresh leaves of *Leonurus japonicus* and their degradation during drying.

*Chem Pharm Bull.* 2013;61:497-503.

Degradation of the components of Leonurus Herb was examined during drying. Compounds **1** and **2** were detected on TLC at lower temperature, but not at higher temperature. Their chemical structures were determined by spectral methods. They immediately decomposed even at 40°C in chloroform solution. They are believed to be transformed through a retro-aldol reaction. Compounds **1** and **2** have not been previously reported.

Keywords: *Leonurus japonicus*, labdane diterpene, TLC-MS

<sup>\*1</sup>Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

<sup>\*2</sup>MS-Solutions Ltd.

大根谷章浩<sup>\*1</sup>, 瀧野裕之<sup>\*1</sup>, 新井玲子<sup>\*1</sup>, 高橋豊<sup>\*2</sup>, 和田浩志<sup>\*3</sup>, 合田幸広, 川原信夫<sup>\*1</sup>: 生薬「オウゴン」国内市場品の一酸化窒素産生抑制活性とLC/MSメタボローム解析.

*生薬学雑誌* 2013;67:35-40.

During the course of our studies on the profiling analysis for the crude drug, we collected various samples of scutellariae radix (*Scutellaria baicalensis* Georgi) from the Japanese market. This crude drug is one of the most widespread herbs used for Kampo medicine. The profiling data of the hot water extract of scutellariae radix were developed by LC/MS-based metabolomics. We examined its inhibitory activity on nitric oxide (NO) production by LPS/IFN- $\gamma$  activated macrophages. The hot water extracts showed varied

inhibitory activity against NO production from LPS/IFN- $\gamma$  activated macrophages. Therefore, we performed PCA, OPLS and OPLS-DA with the SIMCA method to search for important markers which contributed anti-inflammatory effect. As a result, the hot water extracts were clearly divided into two groups according to the strength of activity. We quickly found out that wogonoside, a main flavonoid, was a contributor to the distinction between the two groups by S plot. Wogonoside showed the inhibitory effect against NO production in a dose-dependent manner. These results suggested that wogonoside might be a useful biomarker to estimate the anti-inflammatory effect of *scutellariae radix*.

Keywords: *Scutellaria baicalensis*, LC-MS metabolomics, nitric oxide

---

\*<sup>1</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

\*<sup>2</sup> MSソリューションズ

\*<sup>3</sup> 東京理科大学薬学部

下村裕子, 徳本廣子, 関田節子\*<sup>1</sup>, 佐竹元吉\*<sup>2</sup>, 徳川齊正\*<sup>3</sup>, 徳川眞木\*<sup>3</sup>, 合田幸広: 水戸徳川家の宝物「烏○圓」の内容物の解明.

生薬学雑誌 2013;57:41-58.

The gallipot found as the heirloom of the Mito-Tokugawa family has the unclear label “Usaien” and contains a small amount of dry black preparation. It is historically clear that Ieyasu Tokugawa, who was the founder of the Edo Shogunate, used it. Fortunately, the “Korean Wazaikyokuho”, which was a formulary of natural medicines, has been found as one of the valuable possessions of Kunozan Toshogu, where Ieyasu Tokugawa is enshrined and the formulary contains the “Usaien” formula. It is of interest to reveal the components of the preparation from the viewpoints of historiography and pharmacognosy. Therefore, by utilizing the “Usaien” formula as a clue, we started microscopic analyses to reveal the crude drug components of the historical dry black preparation. First we found this preparation contained a lot of pollens which were thought to be of multiple origins. This indicated the preparation was a kind of honey paste. Furthermore, the successive analyses on the basis of the morphological characteristics of elements of the crude drugs led to the identification of 52 crude drugs (herbal origins: 35, animal origins: 14 and

minerals: 3) as the components. The reference formula in the “Korean Wazaikyokuho” consisted of 58 crude drugs and of them 2 volatile ones, 2 sarcous ones, mercury and calomel have remained unidentified, because of difficulty of confirmation by microscopic analyses or insufficient information the origin of their crude drugs. Since most of the crude drug components of the “Usaien” formula were identified in the dry black preparation, we thought the shogun, Ieyasu Tokugawa, used the formula for his health care.

Keywords: Usaien preparation, Mito-Tokugawa heirloom gallipot, microscopic analyses

---

\*<sup>1</sup> 徳島文理大学香川校

\*<sup>2</sup> お茶の水大学

\*<sup>3</sup> 徳川ミュージアム

Wakana D, Kawahara N\*, Goda Y: Two new pyrrolidine alkaloids, codonopsinol C and codonopiloside A, isolated from *Codonopsis pilosula*. *Chem Pharm Bull.* 2013;61:1315-7.

A new pyrrolidine alkaloid codonopsinol C (**1**), and pyrrolidine alkaloidal glycoside, codonopiloside A (**2**), were isolated from the roots of *Codonopsis pilosula*, along with four known pyrrolidine alkaloids, codonopsinol A (**3**), codonopsinol B (**4**), codonopyrrolidium B (**5**), and radicamine A (**6**). The structures of the new compounds were established by acid hydrolysis and spectroscopic methods. We describe those structures in this paper.

Keywords: *Codonopsis pilosula*, pyrrolidine alkaloid, Campanulaceae

---

\* Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

Tsunematsu Y\*<sup>1</sup>, Ishikawa N\*<sup>1</sup>, Wakana D, Goda Y, Noguchi H\*<sup>1</sup>, Moriya H\*<sup>2</sup>, Hotta K\*<sup>3</sup>, Watanabe K\*<sup>1</sup>: Distinct mechanisms for spiro-carbon formation reveal biosynthetic pathway crosstalk. *Nature Chemical Biology.* 2013;9:818-25.

Spirotryprostatins, an indole alkaloid class of nonribosomal peptides isolated from *Aspergillus fumigatus*, are known for their antimetabolic activity in tumor cells. Because spirotryprostatins and many other chemically complex spiro-carbon-bearing natural products exhibit useful biological activities, identifying

and understanding the mechanism of spiro-carbon biosynthesis is of great interest. Here we report a detailed study of spiro-ring formation in spirotryprostatins from tryprostatins derived from the fumitremorgin biosynthetic pathway, using reactants and products prepared with engineered yeast and fungal strains. Unexpectedly, FqzB, an FAD-dependent monooxygenase from the unrelated fumiquinazoline biosynthetic pathway, catalyzed spiro-carbon formation in spirotryprostatin A via an epoxidation route. Furthermore, FtmG, a cytochrome P450 from the fumitremorgin biosynthetic pathway, was determined to catalyze the spiro-ring formation in spirotryprostatin B. Our results highlight the versatile role of oxygenating enzymes in the biosynthesis of structurally complex natural products and indicate that cross-talk of different biosynthetic pathways allows product diversification in natural product biosynthesis. Keywords: spirotryprostatin, spiro-carbon-bearing natural product, product diversification

\*<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

\*<sup>2</sup>Research Core for Interdisciplinary Sciences, Okayama University, Okayama 700-8530, Japan

\*<sup>3</sup>Department of Biological Sciences, National University of Singapore

He JY<sup>\*1</sup>, Zhu S<sup>\*1</sup>, Komatsu K<sup>\*1</sup>, Goda Y, Cai SQ<sup>\*2</sup>: Genetic polymorphism of medicinally-used *Codonopsis* species in internal transcribed spacer sequence of nuclear ribosomal DNA and its application to authenticate *Codonopsis Radix*.

*J Nat Med.* 2014; 68:112-24.

*Codonopsis Radix* has been prescribed as the roots of *Codonopsis pilosula*, *C. pilosula* var. *modesta* and *C. tangshen* in Chinese Pharmacopoeia. In order to find out genetic markers for identifying the 3 taxa and to authenticate *Codonopsis Radix*, the molecular analysis of the internal transcribed spacer sequence of nuclear ribosomal DNA was conducted on *Codonopsis* plants collected widely from Gansu Prov. and Chongqing city of China, the main producing areas of *Codonopsis Radix*. Significant genetic polymorphism was observed, represented by 11 types of ITS sequences in *C. pilosula*, 5 types in *C. pilosula* var. *modesta* and 5 types in *C. tangshen*. Among the determined sequences, 1, 1

and 2 types were thought to be of pure lines of each taxon, respectively, designated as types P0, PM0, T1 and T3, and the rest might be derived from hybridization. Hybrid lines were inferred to be resulting from the combination of these pure lines. The informative sites for discriminating the 3 taxa were detected at the nucleotide positions 122nd, 226th, 441st and 489th from upstream of the ITS sequence. For discrimination of the types of *C. tangshen*, including one type T0 registered in GenBank, the nucleotides at positions 135th, 489th and 500th were informative. Botanical sources of the crude drugs produced in a wide range of the southeast Gansu Prov. were *C. pilosula*, just those from Wenxian of Gansu Prov. were *C. pilosula* var. *modesta*. The crude drugs produced in Chongqing were derived from *C. tangshen*.

Keywords: *Codonopsis*, genetic polymorphism, molecular identification

\*<sup>1</sup>Division of Pharmacognosy, Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

\*<sup>2</sup>School of Pharmaceutical Sciences, Peking University

細江潤子, 杉本直樹, 末松孝子<sup>\*1</sup>, 山田裕子<sup>\*2</sup>, 三浦亨<sup>\*2</sup>, 早川昌子<sup>\*2</sup>, 鈴木裕樹<sup>\*3</sup>, 勝原孝雄<sup>\*3</sup>, 西村浩昭<sup>\*3</sup>, 菊地祐一<sup>\*3</sup>, 山下忠俊<sup>\*4</sup>, 合田幸広: 日本薬局方における定量NMR (qNMR) の利用に関する準備研究 (第1報).

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2014;45:243-50.

Preliminary studies were performed to establish the quantitative nuclear magnetic resonance (“qNMR) test” in the crude drug test section of the Japanese Pharmacopoeia (JP). In this report, we examined impurity signals from internal reference substances and targeted marker compounds, chemical shifts of internal reference substances, and the suitability of signal peaks of targeted marker compounds for qNMR. For example, the internal reference substance 1,4-BTMSB-*d*<sub>4</sub> showed an impurity signal at about 7.3ppm derived from 1,4-(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>D<sub>3</sub>H in the highly accumulated NMR spectrum at 400 MHz. The impurity signal increased time-dependently in CDCl<sub>3</sub>, but not in CD<sub>3</sub>OD or CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>. This impurity signal interfered with integration of the signal of geniposide at 7.26ppm.



Therefore, we consider that this signal of geniposide is unsuitable for quantification. Our data also suggest that it is important to measure qNMR immediately after sample preparation when  $\text{CDCl}_3$  is used as the solvent. Similarly, the highly accumulated NMR spectrum of another internal reference substance, DSS- $d_6$ , showed impurity signals at 0.59, 1.72 and 2.88ppm in  $\text{D}_2\text{O}$  and at 0.48, 1.54 and 2.37ppm in DMSO- $d_6$ , which are derived from  $\text{Me}_3\text{SiCHDCD}_2\text{CD}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CHDCD}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , and  $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{CHD}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , respectively. Therefore, it is considered essential that the spectral regions around these impurity signals be avoided in selecting suitable signals of targeted compounds for integration. Very small, but distinct, impurity signals also appeared in the spectra of several targeted marker compounds when the data were obtained under highly accumulated (about 3800 times) conditions. These observations suggest that prior determination of impurity signals arising from the internal reference substances and the targeted samples would be essential to assure the validity of qNMR.

The present results are expected to be helpful in the process of establishing “the qNMR test” in the JP.

Keywords: Quantitative NMR, Impurity signals, Japanese Pharmacopoeia

---

\*<sup>1</sup> (株)JEOL RESONANCE

\*<sup>2</sup> 和光純薬工業(株)

\*<sup>3</sup> (株)ツムラ

\*<sup>4</sup> (株)常磐植物化学研究所

Hoshino T\*, Narukawa Y\*, Haishima Y, Goda Y, Kiuchi F\*: Two new sulfated oleanan saponins from *Achyranthes* root.

*J Nat Med.* 2013;67:386-9.

Two new sulfated oleanan saponins, sulfachyranthosides B and D, were isolated from a water extract of *Achyranthes* root (root of *Achyranthes bidentata*). The structures were determined by analyses of spectroscopic data to be sulfates of achyranthosides B and D, respectively, at the 4'-position of the glucose moiety attached to the C-28 carboxylic acid of oleanolic acid.

Keywords: *Achyranthes* root, *Achyranthes bidentata*, oleanan sulfated saponin

Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Kawanishi T, Randolph TW\*<sup>1</sup>, Carpenter JF\*<sup>2</sup>: Impact of heat treatment on miscibility of proteins and disaccharides in frozen solutions.

*Eur J Pharm Biopharm.* 2013;85:177-83.

The purpose of this study was to elucidate the effect of heat treatment (annealing) on the miscibility of concentrated protein and disaccharide mixtures in the freezing segment of lyophilization. Frozen solutions containing a protein (e.g., recombinant human albumin, chicken egg lysozyme, bovine plasma immunoglobulin G, or a humanized IgG1k monoclonal antibody) and a non-reducing disaccharide (e.g., sucrose or trehalose) showed single thermal transitions of the solute mixtures (glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solutes:  $T_g'$ ) in their first heating scans. Heat treatment (e.g.,  $-5^\circ\text{C}$ , 30 min) of some disaccharide-rich mixture frozen solutions at temperatures far above their  $T_g'$  induced two-step  $T_g'$  transitions in the subsequent scans, suggesting the separation of the solutes into concentrated protein-disaccharide mixture phase and disaccharide phase. Other frozen solutions showed a single transition of the concentrated solute mixture both before and after heat treatment. The apparent effects of the heat treatment temperature and time on the changes in thermal properties suggest molecular reordering of the concentrated solutes from a kinetically fixed mixture state to a more thermodynamically favorable state as a result of increased mobility. The implications of these phenomena on the quality of protein formulations are discussed.

Keywords: Freeze-drying, Protein formulation, Phase separation

---

\*<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, University of Colorado

\*<sup>2</sup> Department of Chemical and Biological Engineering, University of Colorado

Shibata H, Yomota C, Okuda H: Simultaneous determination of polyethylene glycol-conjugated liposome components by using reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV and evaporative light scattering detection.

*Pharm Sci Tech.* 2013;14:811-7.

Liposomes incorporating polyethylene glycol (PEG)

---

\* Faculty of Pharmacy, Keio University

-conjugated lipids (PEGylated liposomes) are of great interest as drug delivery carriers. The lipid composition is one of important factors to ensure the quality/safety/efficacy of liposomal products. The lipid hydrolysis is also considered a critical parameter for the chemical stability of liposomal products. Thus, in this study, we attempted to develop a simple reversed-phase HPLC method with an evaporative light scattering detector (ELSD) for simultaneous determination of lipid components and hydrolysis products in PEGylated liposomes.

Keywords: liposome, reversed-phase HPLC, evaporative light scattering

Katori N: Regulated bioanalysis in Japan: where do we come from and where are we going?.

*Bioanalysis*. 2013;5:1321-3.

Japan had a late start in regulated bioanalysis; fortunately, however, by a great deal of effort by the people in this area (e.g., the Japan Bioanalysis Forum), the first guideline was finalized within a shorter period than expected ... Our next step will be setting a wider area for discussion of regulated bioanalysis in Japan.

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

Stevenson L<sup>\*1</sup>, Garofolo F<sup>\*2</sup>, DeSilva B<sup>\*3</sup>, Dumont I<sup>\*2</sup>, Martinez S<sup>\*2</sup>, Rocci M<sup>\*4</sup>, Amaravadi L<sup>\*1</sup>, Kloeppel MB<sup>\*5</sup>, Musuku A<sup>\*6</sup>, Booth B<sup>\*7</sup>, Dicaire C<sup>\*2</sup>, Wright L<sup>\*8</sup>, Provencher LM<sup>\*2</sup>, Losauro M<sup>\*8</sup>, Gouty D<sup>\*8</sup>, Arnold M<sup>\*3</sup>, Bansal S<sup>\*9</sup>, Dudal S<sup>\*9</sup>, Dufield D<sup>\*10</sup>, Duggan J<sup>\*11</sup>, Evans C<sup>\*12</sup>, Fluhler E<sup>\*10</sup>, Fraser S<sup>\*10</sup>, Gorovits B<sup>\*10</sup>, Haidar S<sup>\*7</sup>, Hayes R<sup>\*13</sup>, Ho S<sup>\*14</sup>, Houghton R<sup>\*15</sup>, Islam R<sup>\*16</sup>, Jenkins R<sup>\*17</sup>, Katori N, Kaur S<sup>\*18</sup>, Kelley M<sup>\*19</sup>, Knutsson M<sup>\*20</sup>, Lee MJ<sup>\*21</sup>, Liu H<sup>\*14</sup>, Lowes S<sup>\*22</sup>, Ma M<sup>\*21</sup>, Mikulskis A<sup>\*1</sup>, Myler H<sup>\*3</sup>, Nicholson B<sup>\*17</sup>, Olah T<sup>\*3</sup>, Ormsby E<sup>\*23</sup>, Patel S<sup>\*24</sup>, Pucci V<sup>\*25</sup>, Ray C<sup>\*10</sup>, Schultz G<sup>\*22</sup>, Shih J<sup>\*21</sup>, Shoup R<sup>\*26</sup>, Simon C<sup>\*23</sup>, Song A<sup>\*18</sup>, Neto JT<sup>\*27</sup>, Theobald V<sup>\*28</sup>, Thway T<sup>\*21</sup>, Smith JW<sup>\*29</sup>, Wang J<sup>\*3</sup>, Wang L<sup>\*30</sup>, Welink J<sup>\*31</sup>, Whale E<sup>\*29</sup>, Woolf E<sup>\*32</sup> & Xu R<sup>\*33</sup>: 2013 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: "Hybrid" - the best of LBA & LCMS.

*Bioanalysis*. 2013;5:2903-18.

The 2013 7th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis was held in Long Beach, California, USA,

where close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, CROs and regulatory agencies convened to discuss current topics of interest in bioanalysis. These 'hot' topics, which covered both small and large molecules, were the starting point for fruitful exchanges of knowledge, and sharing of ideas among speakers, panelists and attendees. The discussions led to specific recommendations pertinent to bioanalytical science. Such as the previous editions, this 2013 White Paper addresses important bioanalytical issues and provides practical answers to the topics presented, discussed and agreed upon by the global bioanalytical community attending the 7th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis.

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

<sup>\*1</sup> Biogen Idec Inc.

<sup>\*2</sup> Algorithme Pharma Inc.

<sup>\*3</sup> Bristol-Myers Squibb

<sup>\*4</sup> ICON Development Solutions

<sup>\*5</sup> Bayer Pharma AG

<sup>\*6</sup> Pharmascience

<sup>\*7</sup> US FDA

<sup>\*8</sup> Intertek

<sup>\*9</sup> Hoffmann-La Roche

<sup>\*10</sup> Pfizer

<sup>\*11</sup> Boehringer-Ingelheim

<sup>\*12</sup> GlaxoSmithKline

<sup>\*13</sup> MPI Research

<sup>\*14</sup> Sanofi

<sup>\*15</sup> Quotient Bioresearch

<sup>\*16</sup> Celerion

<sup>\*17</sup> PPD

<sup>\*18</sup> Genentech

<sup>\*19</sup> MKelley Consulting LLC

<sup>\*20</sup> Ferring Pharmaceuticals

<sup>\*21</sup> Amgen Inc.

<sup>\*22</sup> Quintiles Bioanalytical and ADME Labs

<sup>\*23</sup> Health Canada TPD

<sup>\*24</sup> Janssen R&D

<sup>\*25</sup> Merck Research Laboratories

<sup>\*26</sup> AIT Bioscience

<sup>\*27</sup> ANVISA

<sup>\*28</sup> Sanofi

\*<sup>29</sup>UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

\*<sup>30</sup>Tandem Labs

\*<sup>31</sup>Dutch Medicines Evaluation Board

\*<sup>32</sup>Merck Research Laboratories

\*<sup>33</sup>AbbVie

Yamamoto Y\*<sup>1</sup>, Fukami T\*<sup>2</sup>, Koide T, Onuki Y\*<sup>3</sup>, Suzuki T\*<sup>2</sup>, Metori K\*<sup>2</sup>, Katori N, Hiyama Y, Tomono K\*<sup>2</sup>: Comparative pharmaceutical evaluation of brand and generic clobetasone butyrate ointments.

*Int J Pharm.* 2014;463:62-7.

In the present study, we performed comprehensive pharmaceutical evaluation among an original clobetasone butyrate (CLB) ointment product and three generic products. Although spherocrystal images were observed under a polarizing microscope for only Kindavate, the original product, distribution of active and inactive ingredients was chemically equivalent between the original and generic medicine by the attenuated total reflection infrared spectroscopy. These results suggest that the spherocrystals observed in Kindavate are composed of hydrocarbon. On GC/MS, it was revealed that linear alkanes having 25-27 carbon atoms are densely present in Sun White®, the base used in Kindavate. On the other hand, linear alkanes having 22-31 carbon atoms were broadly distributed in most other white petrolatums. In the CLB ointment products, the distribution equivalent of linear alkane to Sun White was observed only in Kindavate. Thus, the GC/MS method is extremely useful for identification of white petrolatum used in the ointment. A similar amount of CLB among the pharmaceutical products was detected in the skin tissue by skin accumulation test, although there were the differences in rheological properties and the quality of white petrolatum. The present results will be very useful for pharmacists in selecting medicine products that match the needs of the patient. Such pharmaceutical information will help spread objective knowledge about products in the future, and will contribute to the appropriate selection of medication.

Keywords: Image analysis, Rheological property, Skin accumulation

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>3</sup> 星薬科大学

Un K, Sakai-Kato K, Kawanishi T, Okuda H, Goda Y: Effects of liposomal phospholipids and lipid transport-related protein on the intracellular fate of encapsulated doxorubicin.

*Mol Pharm.* 2014;11:560-7.

We have previously reported the intracellular trafficking mechanism of liposomal phospholipids. In the present study, we investigated the intracellular trafficking mechanism of polyethylene glycol (PEG)-modified phospholipids, and the effects of liposomal phospholipids on the intracellular trafficking and cytotoxicity of doxorubicin (DXR). Following endocytosis of liposomes, although phospholipids were localized to the endoplasmic reticulum (ER) and Golgi apparatus, PEG-modified phospholipids was only localized to the ER. Moreover, differed from phospholipids, the intracellular concentrations of PEG-modified phospholipids were not affected by suppressing CERT and sec31A expression, suggesting that ER-Golgi transport is not involved in the intracellular trafficking of PEG-modified phospholipids. Although DSPC was transported to the cell membrane by PITP and extracellularly effluxed via ABCG1, PEG-modified phospholipids was transported to the cell membrane by ORP2 and extracellularly effluxed via ABCB1. Thus, PEG modification affects the intracellular trafficking of other phospholipid components. In experiments to determine the effects of liposomal DXR on phospholipid trafficking, the intracellular concentrations of liposomal phospholipids derived from DXR-loaded liposomes were increased by the suppression of PITP expression. These results suggest that DXR enhances the extracellular efflux of liposomal phospholipids by enhancing PITP expression. We also indicated that the effects of liposomal phospholipids on the intracellular trafficking and cytotoxicity of DXR. DXR forms a complex with PITP and phospholipids, and that DXR was subject to intracellular trafficking as a complex in cells exposed to DXR-encapsulated liposomes. These findings provide valuable information to help improve the therapeutic effects of DXR by encapsulating DXR in PEG-modified liposomes.

Keywords: polyethylene glycol-modified liposome,

doxorubicin, intracellular trafficking

Sakai-Kato K, Hidaka M, Un K, Kawanishi T, Okuda H: Physicochemical properties and in vitro intestinal permeability properties and intestinal cell toxicity of silica particles, performed in simulated gastrointestinal fluids.

*Biochim Biophys Acta.* 2014;1840:1171-80.

Amorphous silica particles with the primary dimensions of a few tens of nm, have been widely applied as additives in various fields including medicine and food. Especially, they have been widely applied in powders for making tablets and to coat tablets. However, their behavior and biological effects in the gastrointestinal tracts associated with the oral administration remains unknown. Our study indicated the effect of diet on the agglomeration of silica particles. The sizes of silica particles affected the particles' absorption into or transport through the Caco-2 cells, and cytotoxicity in vitro, depending on the various biological fluids. The findings obtained from our study may offer valuable information to evaluate the behavior of silica particles in the gastrointestinal tracts or safety of medicines or foods containing these materials as additives.

Keywords: nanomaterials, silica particles, in vitro model

Sakai-Kato K, Un K, Nanjo K, Nishiyama N<sup>\*1</sup>, Kusahara, H<sup>\*2</sup>, Kataoka K<sup>\*3,4</sup>, Kawanishi T, Goda Y, Okuda H: Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their components.

*Biomaterials.* 2014;35:1347-58.

Block copolymer micelles have shown promise for the intracellular delivery of chemotherapeutic agents, proteins, and nucleic acids. Understanding the mechanism of their intracellular trafficking and fate, including the extracellular efflux of the polymers, will help improve their efficacy and minimize their safety risks. In this Leading Opinion paper, we discuss the molecular mechanism of block copolymer micelle trafficking, from intracellular uptake to extracellular efflux, on the basis of studies with HeLa cells. By using FRET (fluorescence resonance energy transfer) with confocal microscopy, we found that, following their intracellular transport via endocytosis, the micelles dissociated into their polymeric components in late

endosomes and/or lysosomes. Furthermore, we confirmed that the intrinsic proteins NPC1 and ORP2 are involved in the intermembrane transfer of polymers from the endosome to the plasma membrane via the ER (endoplasmic reticulum) by using knockdown experiments with siRNAs. After the polymers were transported to the plasma membrane with the aid of ORP2, they were extruded into the cell medium via ABC transporter, ABCB1. Experiments with ABCB1-expressing vesicles indicated that the polymer itself, and not the fluorescent compounds, was recognized by the transporter. These findings, and the analysis of related mechanisms, provide valuable information that should help minimize the potential risks associated with the intracellular accumulation of block copolymer micelles and to improve their therapeutic efficacy.

Keywords: block copolymer micelles, intracellular trafficking, intermembrane transport

<sup>\*1</sup> Polymer Chemistry Division, Chemical Resources Laboratory, Tokyo Institute of Technology

<sup>\*2</sup> Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

<sup>\*3</sup> Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

<sup>\*4</sup> Department of Materials Engineering, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

Sakai-Kato K, Nanjo K, Yamaguchi T, Okuda H, Kawanishi, T: High performance liquid chromatography separation of monoclonal IgG2 isoforms on a column packed with nonporous particles.

*Analytical Methods.* 2013;5:5899-902.

The IgG2 subclass of antibodies has emerged as an attractive therapeutic framework. However, a method for sufficiently separating the three IgG2 disulfide isoforms has not been developed. Here, we report a method for efficient separation of monoclonal IgG2 isoforms by means of high-performance liquid chromatography on a column packed with 2- $\mu$ m nonporous ODS silica particles. Under optimized conditions, the isoforms were separated with high resolution because mass transfer resistance in the

stationary phase was reduced by the use of the small, nonporous particles. The number of separated peaks was more than twice that reported previously. The **run-to-run** repeatability of the IgG2 separation pattern was satisfactory, and the day-to-day repeatability of the retention time of the main peak was good (relative standard deviation 0.9%). The separation pattern can be expected to be useful for monitoring quality consistency of therapeutic antibodies.

Keywords: IgG2, monoclonal IgG2 isoforms, a column packed with nonporous particles

Ehmann F<sup>\*1</sup>, Sakai-Kato K, Duncan R<sup>\*1</sup>, Perez de la Ossa D H<sup>\*1</sup>, Pita R<sup>\*1</sup>, Vidal J-M<sup>\*1</sup>, Kohli A<sup>\*2</sup>, Tothfalusi L<sup>\*1</sup>, Sanh A<sup>\*3</sup>, Tinton S<sup>\*1</sup>, Robert J-L<sup>\*4</sup>, Lima B.S.<sup>\*5</sup>, Amati M.P<sup>\*6</sup>: Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines.

*Nanomedicine*. 2013;8:849-56.

Over the last three decades many first-generation nanomedicines have successfully entered routine clinical use and it is now important for medicines regulatory agencies to consider the mechanisms needed to ensure safe introduction of 'follow-on' nanomedicine products, 'nanosimilars'. Moreover, drug regulators need to ensure that 'next'-generation nanomedicines enter clinical development and consequently the market in a safe and timely way for the benefit of public health. Here we review recent European Medicines Agency activities that relate to the effective development and evaluation of nanomedicine products while keeping patient and consumer safety at the forefront.

Keywords: Block copolymer micelles, liposomal formulations, nano-similars

<sup>\*1</sup> Nanomedicines Drafting Group, European Medicines Agency (EMA)

<sup>\*2</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

<sup>\*3</sup> *Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé*

<sup>\*4</sup> Quality Working Party, European Medicines Agency (EMA)

<sup>\*5</sup> Lisbon University - Faculty of Pharmacy (iMED.UL)

<sup>\*6</sup> Scientific Support and Projects, European Medicines

Agency (EMA)

原園景, 橋井則貴, 栗林亮佑, 高久明美, 柳原繁弘<sup>\*1</sup>, 西基宏<sup>\*1</sup>, 岡本寿美子<sup>\*2</sup>, 津田祐理子<sup>\*2</sup>, 中島和幸<sup>\*3</sup>, 森啓太郎<sup>\*4</sup>, 筑紫周子<sup>\*4</sup>, 佐藤貴之<sup>\*5</sup>, 四方靖<sup>\*6</sup>, 村上弘次<sup>\*7</sup>, 掛樋一晃<sup>\*8</sup>, 木下充弘<sup>\*8</sup>, 神末和哉<sup>\*8</sup>, 阪口-阿部碧<sup>\*9</sup>, 川崎ナナ: 抗体医薬品の標準的の標準的糖鎖試験法: 2-アミノベンザミド誘導体化及び親水性相互作用クロマトグラフィー/蛍光検出.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44(4):357-61.

抗体のFc領域に結合した糖鎖は比較的限られており, 主要な糖鎖は, 末端にガラクトースが0~2個結合したフコシル化2本複合型糖鎖 (FG0-2) であり, また, 微量糖鎖としてシアル酸が結合した糖鎖が存在する. 抗体医薬品において糖鎖試験は, 糖鎖不均一性の恒常性の確認, 安全性に影響を及ぼす可能性がある非ヒト型糖鎖の含量の評価, 有効性に影響を及ぼす可能性があるフコシル化の程度や高マンノース型及びハイブリッド型糖鎖の含量の確認に用いられる. また, 単に製造工程の恒常性の確認のために利用されることもある. 糖鎖試験の必要性並びに規格については, その抗体において糖鎖が有効性及び安全性にどのように影響するか, 並びに, 実際の製造ロットにおけるばらつきを勘案して設定する. 抗体医薬品の糖鎖の標準的糖鎖試験法の作成を行ったので, 資料としてここに報告する. 10機関で本分析条件にてNS0細胞産生抗体を分析したとき, 同様の糖鎖プロファイルが得られることを確認している.

Keywords: 抗体医薬品, 糖鎖試験法, 2-アミノベンザミド誘導体化

<sup>\*1</sup> 協和発酵キリン(株)

<sup>\*2</sup> 中外製薬(株)

<sup>\*3</sup> (財)化学及血清療法研究所

<sup>\*4</sup> アステラス製薬(株)

<sup>\*5</sup> 大日本住友製薬(株)

<sup>\*6</sup> エーザイ(株)

<sup>\*7</sup> (株)ベネシス

<sup>\*8</sup> 近畿大学薬学部

<sup>\*9</sup> 住友ベークライト(株)

Harazono A, Hashii N, Kuribayashi R, Nakazawa S, Kawasaki N: Mass spectrometric glycoform profiling of the innovator and biosimilar erythropoietin and darbepoetin by LC/ESI-MS.

*J Pharm Biomed Anal*. 2013;83:65-74.

The recent patent expirations of erythropoietin

(EPO) have promoted the development of biosimilars. Two and one biosimilar EPO products were approved in 2007 in Europe and in 2010 in Japan, respectively. Glycosylation heterogeneity of EPO is very complex, and its pattern has a large impact on its in vivo activity. In this study, glycoform profilings of biosimilar and innovator EPO products were performed using LC/ESI-MS. Glycoforms of EPO were detected within the range of  $m/z$  1,700-3,600 at the 10+ to 16+ charge states. The charge-deconvolved spectra showed complex glycoform mass profiles at 28,000-32,000 Da, and most of the observed peaks were assigned to the peptide (18,236 Da) + glycans with the compositions of NeuAc10-14Hexn+3HexNAcnFuc3 ( $n = 16 - 26$ ) with or without some O-acetylations (+42 Da) and attachment of NeuGc for NeuAc or oxidation (+16 Da). Analysis of de-N-glycosylated EPO showed the distributions of O-glycans of NeuAc1-2Hex1HexNAc1 and site occupancy. Each EPO product showed a characteristic glycoform profile with respect to sialylation, glycan size, O-acetylation of sialic acids and O-glycosylation. Analysis of darbepoetin suggested that glycans of darbepoetin were highly sialylated and O-acetylated. LC/ESI-MS was shown to be useful to evaluate the similarity of the glycoform profiles of EPO.

Keywords: erythropoietin, glycoform analysis, LC/ESI-MS

Nakazawa S<sup>\*1</sup>, Ahn J<sup>\*2</sup>, Hashii N, Hirose K<sup>\*3</sup>, Kawasaki N: Analysis of the local dynamics of human insulin and a rapid-acting insulin analog by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:1210-4.

Human insulin and insulin lispro (lispro), a rapid-acting insulin analog, have identical primary structures, except for the transposition of a pair of amino acids. This mutation results in alterations in their higher order structures, with lispro dissociating more easily than human insulin. In our previous study performed using hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry (HDX/MS), differences were observed in the rates and levels of deuteration among insulin analog products, which were found to be related to their self-association stability. In this study, we carried out peptide mapping of deuterated human insulin and lispro to determine the regions responsible for these

deuteration differences and to elucidate the type of structural changes that affect their HDX reactivity. We identified A3-6 and B22-24 as the 2 regions that showed distinct differences in the number of deuterium atoms incorporated between human insulin and lispro. These regions contain residues that are thought to participate in hexamerization and dimerization, respectively. We also determined that over time, the differences in deuteration levels decreased in A3-6, whereas they increased in B22-24, suggesting a difference in the dynamics between these 2 regions. This article is part of a Special Issue entitled: Mass spectrometry in structural biology.

Keywords: HDX/MS, Insulin, Insulin lispro

<sup>\*1</sup> Graduate School of Life Science, Hokkaido University

<sup>\*2</sup> Waters Corporation

<sup>\*3</sup> Nihon Waters K.K.

Yuan Y, Yokoyama M<sup>\*1</sup>, Maeda Y<sup>\*2</sup>, Terasawa H<sup>\*2</sup>, Harada S<sup>\*2</sup>, Sato H<sup>\*1</sup>, Yusa K: Structure and dynamics of the gp120 V3 loop that confers noncompetitive resistance in R5 HIV-1JR-FL to maraviroc.

*PLoS One*. 2013;8(6):e65115.

Maraviroc, an (HIV-1) entry inhibitor, binds to CCR5 and efficiently prevents R5 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from using CCR5 as a coreceptor for entry into CD4(+) cells. However, HIV-1 can elude maraviroc by using the drug-bound form of CCR5 as a coreceptor. This property is known as noncompetitive resistance. HIV-1V3-M5 derived from HIV-1JR-FLan is a noncompetitive-resistant virus that contains five mutations (I304V/F312W/T314A/E317D/I318V) in the gp120 V3 loop alone. To obtain genetic and structural insights into maraviroc resistance in HIV-1, we performed here mutagenesis and computer-assisted structural study. A series of site-directed mutagenesis experiments demonstrated that combinations of V3 mutations are required for HIV-1JR-FLan to replicate in the presence of 1  $\mu$ M maraviroc, and that a T199K mutation in the C2 region increases viral fitness in combination with V3 mutations. Molecular dynamic (MD) simulations of the gp120 outer domain V3 loop with or without the five mutations showed that the V3 mutations induced (i) changes in V3 configuration on the gp120 outer domain, (ii) reduction of an anti-

parallel  $\beta$ -sheet in the V3 stem region, (iii) reduction in fluctuations of the V3 tip and stem regions, and (iv) a shift of the fluctuation site at the V3 base region. These results suggest that the HIV-1 gp120 V3 mutations that confer maraviroc resistance alter structure and dynamics of the V3 loop on the gp120 outer domain, and enable interactions between gp120 and the drug-bound form of CCR5.

Keywords: drug resistant virus, entry inhibitor, CCR5

\*<sup>1</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>2</sup> 熊本大学大学院

Hyuga S<sup>\*1</sup>, Hyuga M, Yoshimura M<sup>\*2</sup>, Amakura Y<sup>\*2</sup>, Goda Y, Hanawa T<sup>\*1</sup>: Herbacetin, A Constituent of Ephedrae herba, Suppresses the HGF-Induced Motility of Human Breast Cancer MDAMB231 Cells by Inhibiting c-Met and Akt Phosphorylation. *Planta Medica*. 2013;79:1525-30.

Ephedrae herba suppresses hepatocyte growth factor-induced cancer cell motility by inhibiting tyrosine phosphorylation of the hepatocyte growth factor receptor, c-Met, and the PI3K/Akt pathway. Moreover, Ephedrae herba directly inhibits the tyrosine-kinase activity of c-Met. Ephedrine-type alkaloids, which are the active component of Ephedrae herba, do not affect hepatocyte growth factor-c-Met-Akt signalling, prompting us to study other active molecules in the herb. We recently discovered herbacetin glycosides and found that their aglycon, herbacetin, inhibits hepatocyte growth factor-c-Met-Akt signalling. This study revealed a novel biological activity of herbacetin. Herbacetin suppressed hepatocyte growth factor-induced motility in human breast cancer MDA-MB-231 cells by inhibiting c-Met and Akt phosphorylation and directly inhibiting c-Met tyrosine kinase activity. The effects of herbacetin were compared to those of kaempferol, apigenin, and isoscutellarein, all of which have similar structures. Herbacetin inhibition of hepatocyte growth factor-induced motility was the strongest of those for the tested flavonols, and only herbacetin inhibited the hepatocyte growth factor-induced phosphorylation of c-Met. These data suggest that herbacetin is a novel Met inhibitor with a potential utility in cancer therapeutics.

Keywords: Ephedrae herba, Met inhibitor, herbacetin

\*<sup>1</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

\*<sup>2</sup> 松山大学

Suzuki T, Ishii-Watabe A, 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>, Koyama S<sup>\*9</sup>, Kawasaki N: The establishment and validation of efficient assays for anti-IIa and anti-Xa activities of heparin sodium and heparin calcium. *Biologicals*. 2013;41(6):415-23.

Heparin is used as an anticoagulant drug. The anticoagulation process is mainly caused by the interaction of heparin with antithrombin followed by inhibition of anticoagulant factor IIa and factor Xa. The anti-factor IIa and anti-factor Xa activities of heparin are critical for its anticoagulant effect. However, physicochemical methods that can reflect these activities have not been established. Thus, the measurements of anti-IIa and anti-Xa activities by biological assay are critical for the quality control of heparin products. Currently in the Japanese Pharmacopoeia (JP), the activities of heparin sodium and heparin calcium are measured by an anti-Xa activity assay (anti-Xa assay), but anti-IIa activity is not measured. Here, we established an anti-IIa activity assay (anti-IIa assay) and an anti-Xa assay having good accuracy and precision. When samples having a relative activity of 0.8, 1.0 and 1.2 were measured by the established anti-IIa and anti-Xa assays in nine laboratories, good accuracy (100.0–102.8% and 101.6–102.8%, respectively), good intermediate precision (1.9–2.1% and 2.4–4.2%, respectively) and good reproducibility (4.0–4.8% and 3.6–6.4%, respectively) were obtained. The established anti-IIa and anti-Xa assays have similar protocols, and could be performed by single person without a special machine. The established assays would be useful for quality control of heparin.

Keywords: Heparin, Anti-IIa assay, Anti-Xa assay

\*<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.

\*<sup>7</sup> Nipro Pharma Co.

\*<sup>8</sup> Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.

\*<sup>9</sup> Mochida Pharmaceutical Plant Co., Ltd.

Itoh S, Hiruta Y, Hashii N, Fujita N<sup>\*1</sup>, Natsuga T<sup>\*1</sup>, Hattori T<sup>\*1</sup>, Bando A<sup>\*2</sup>, Sekimoto Y<sup>\*2</sup>, Miyata K<sup>\*2</sup>, Namekawa H<sup>\*3</sup>, Mabuchi K<sup>\*3</sup>, Sakai T<sup>\*4</sup>, Shimahashi H<sup>\*5</sup>, Kawai K<sup>\*6</sup>, Yoden H<sup>\*6</sup>, Koyama S<sup>\*7</sup>, Odgaard S<sup>\*8</sup>, Natsuka S<sup>\*9</sup>, Yamaguchi T, Kawasaki N: Determination of galactosamine impurities in heparin sodium using fluorescent labeling and conventional high-performance liquid chromatography.

*Biologicals*. 2013;41(6):355-63.

Heparin is a sulfated glycosaminoglycan (GAG), which contains N-acetylated or N-sulfated glucosamine (GlcN). Heparin, which is generally obtained from the healthy porcine intestines, is widely used as an anticoagulant during dialysis and treatments of thrombosis such as disseminated intravascular coagulation. Dermatan sulfate (DS) and chondroitin sulfate (CS), which are galactosamine (GalN)-containing GAGs, are major process-related impurities of heparin products. The varying DS and CS contents between heparin products can be responsible for the different anticoagulant activities of heparin. Therefore, a test to determine the concentrations of GalN-containing GAG is essential to ensure the quality and safety of heparin products. In this study, we developed a method for determination of relative content of GalN from GalN-containing GAG in heparin active pharmaceutical ingredients (APIs). The method validation and collaborative study with heparin manufacturers and suppliers showed that our method has enough specificity, sensitivity, linearity, repeatability, reproducibility, and recovery as the limiting test for GalN from GalN-containing GAGs. We believe that our method will be useful for ensuring quality, efficacy, and safety of pharmaceutical heparins. On July 30, 2010, the GalN limiting test based on our method was adopted in the heparin sodium monograph in the Japanese Pharmacopoeia.

Keywords: Heparin sodium, limiting test, galactosamine

\*<sup>1</sup> Ajinomoto Co., Ltd.

\*<sup>2</sup> Otsuka Pharmaceutical Factory Inc.

\*<sup>3</sup> Sawai Pharmaceutical Co.

\*<sup>4</sup> Teva Pharma Japan Inc.

\*<sup>5</sup> Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>6</sup> Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.

\*<sup>7</sup> Mochida Pharmaceutical Plant Co., Ltd.

\*<sup>8</sup> LEO Pharma

\*<sup>9</sup> Niigata University

Morise J<sup>\*1</sup>, Kizuka Y<sup>\*2</sup>, Yabuno K<sup>\*1</sup>, Tonoyama Y<sup>\*1</sup>, Hashii N, Kawasaki N, Many H<sup>\*3</sup>, Miyagoe-Suzuki Y<sup>\*4</sup>, Takeda S<sup>\*4</sup>, Endo T<sup>\*3</sup>, Maeda N<sup>\*5</sup>, Takematsu H<sup>\*1</sup>, Oka S<sup>\*1</sup>: Structural and biochemical characterization of O-mannose-linked human natural killer-1 glycan expressed on phosphacan in developing mouse brains.

*Glycobiology*. 2014;24(3):314-24.

The human natural killer-1 (HNK-1) carbohydrate comprising a sulfated trisaccharide (HSO<sub>3</sub>-3GlcA $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc-) is expressed on N-linked and O-mannose-linked glycans in the nervous system and involved in learning and memory functions. Although whole/core glycan structures and carrier glycoproteins for the N-linked HNK-1 epitope have been studied, carrier glycoproteins and the biosynthetic pathway of the O-mannose-linked HNK-1 epitope have not been fully characterized. Here, using mass spectrometric analyses, we identified the major carrier glycoprotein of the O-linked HNK-1 as phosphacan in developing mouse brains and determined the major O-glycan structures having the terminal HNK-1 epitope from partially purified phosphacan. The O-linked HNK-1 epitope on phosphacan almost disappeared due to the knockout of protein O-mannose  $\beta$ 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1, an N-acetylglucosaminyltransferase essential for O-mannose-linked glycan synthesis, indicating that the reducing terminal of the O-linked HNK-1 is mannose. We also showed that glucuronyltransferase-P (GlcAT-P) was involved in the biosynthesis of O-mannose-linked HNK-1 using the gene-deficient mice of GlcAT-P, one of the glucuronyltransferases for HNK-1 synthesis. Consistent with this result, we revealed that GlcAT-P specifically synthesized O-linked HNK-1 onto phosphacan using cultured cells. Furthermore, we characterized the as-yet-unknown epitope of the 6B4 monoclonal antibody (mAb), which was thought to recognize a



unique phosphacan glycoform. The reactivity of the 6B4 mAb almost completely disappeared in GlcAT-P-deficient mice, and exogenously expressed phosphacan was selectively recognized by the 6B4 mAb when co-expressed with GlcAT-P, suggesting that the 6B4 mAb preferentially recognizes O-mannose-linked HNK-1 on phosphacan. This is the first study to show that 6B4 mAb-reactive O-mannose-linked HNK-1 in the brain is mainly carried by phosphacan.

Keywords: HNK-1, O-mannose, glucuronyltransferase-P

\*<sup>1</sup> Graduate School of Medicine, Kyoto University

\*<sup>2</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

\*<sup>3</sup> Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

\*<sup>4</sup> National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

\*<sup>5</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Takakura D, Hashii N, Kawasaki N: An improved in-gel digestion method for efficient identification of protein and glycosylation analysis of glycoproteins using guanidine hydrochloride.

*Proteomics*. 2014;14(2-3):196-201.

In-gel digestion followed by LC/MS/MS is widely used for the identification of trace amounts of proteins and for the site-specific glycosylation analysis of glycoproteins in cells and tissues. A major limitation of this technique is the difficulty in acquiring reliable mass spectra for peptides present in minute quantities and glycopeptides with high heterogeneity and poor hydrophobicity. It is considered that the SDS used in electrophoresis can interact with proteins noncovalently and impede the ionization of peptides/glycopeptides. In this study, we report an improved in-gel digestion method to acquire reliable mass spectra of a trace amount of peptides/glycopeptides. A key innovation of our improved method is the use of guanidine hydrochloride, which forms complexes with the residual SDS molecules in the sample. The precipitation and removal of SDS by addition of the guanidine hydrochloride was successful in improving the S/N of peptides/glycopeptides in mass spectra and acquiring a more comprehensive MS/MS data set for the various glycoforms of each glycopeptide.

Keywords: Glycoproteomics, Glycosylation analysis,

Guanidine hydrochloride

在間一将, 最所和宏, 丸山卓郎, 合田幸広: Dapoxetine およびFlibanserinのLC-PDA-MS分析.

*日本食品化学学会誌* 2013;20:119-23.

Dapoxetine (**1**) and flibanserin (**2**) have pharmaceutical effects against premature ejaculation (PE) and hypoactive sexual desire disorder (HSDD), respectively. In international markets, these compounds have been reported as illegal additives in health foods for which tonic effects are implicitly indicated. Therefore, we performed LC-PDA-MS analysis in preparation for the distribution of illegal health foods containing these compounds in Japan. Compounds **1** and **2** were completely separated at r.t. 11.3 and 10.7 min, respectively, under the conditions described as the analytical method for udenafil by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Their spectroscopic data (UV and MS) corresponded to the literature data. Subsequently, we added authentic dapoxetine and flibanserin to an extract of the food supplements with or without an ED treatment agent including sildenafil and tadalafil etc., and then these sample solutions were analyzed using the proposal method. As a result, each compound was completely separated on the UV and mass chromatograms. This study provides useful data for the surveillance of unapproved/unlicensed drugs in health food products.

Keywords: dapoxetine, flibanserin, LC-PDA-MS analysis

若菜大悟, 富澤裕一郎\*<sup>1</sup>, 丸山卓郎, 神谷洋\*<sup>1</sup>, 川崎武志\*<sup>1</sup>, 横倉胤夫\*<sup>2</sup>, 山本豊\*<sup>3</sup>, 近藤誠三\*<sup>4</sup>, 小松かつ子\*<sup>5</sup>, 合田幸広: シングの確認試験法について.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:672-8.

Hedysari Radix (HR) is a crude drug derived from the roots of *Hedysarum polybotrys* (Leguminosae). It is often used in various Kampo formulae as a substitute for Astragali Radix (AR) to avoid the side effects attributed to AR. In this study, we developed an identification test for HR by TLC in preparation for the listing of HR in the Japanese Pharmacopoeia (JP). First, medicarpin (**1**) was isolated and examined as a candidate marker compound for TLC test. However, it proved unsuitable because wide content variation was observed in inter and intra-HR sample comparisons.

Next, 9-*O*-methylcoumestrol (**2**) was isolated as a candidate marker compound, and was detected consistently in all cuttings of HR samples. Therefore, we selected an identification test based on the detection of compound **2** by TLC. The test could clearly distinguish HR from AR which is similar crude drug listed in JP.

The established TLC conditions were as follows: chromatographic support, silica gel; developing solvent, hexane/2-butanone/formic acid (60/40/1); developing length, 10 cm; visualization, UV (365 nm);  $R_f$  value of compound **2**, 0.4.

Keywords: Hedysari Radix, identification test, 9-*O*-methylcoumestrol

\*<sup>1</sup> (株)ウチダ和漢薬

\*<sup>2</sup> 日本粉末薬品(株)

\*<sup>3</sup> (株)栃本天海堂

\*<sup>4</sup> 小太郎漢方製薬(株)

\*<sup>5</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

Maruyama T, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Botanical origin of dietary supplements labeled as “kwao keur”, a folk medicine from Thailand.

*J Nat Med.* 2014;68:220-4.

In the course of our study on the quality of dietary supplements in Japan, both the internal transcribed spacer (ITS) sequence of nrDNA and the *rps16* intron sequence of cpDNA of products labeled as “Kwao Keur” were investigated. As a result, the DNA sequence of *Pueraria candollei* var. *mirifica*, which is the source plant of Kwao Keur, was observed in only about half of the products. Inferred from the determined sequences, source plants in the other products included *Medicago sativa*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Pachyrhizus erosus* and *Ipomoea batatas*, etc. These inferior products are estimated to lack the efficacy implied by their labeling. In order to guarantee the quality of dietary supplements, it is important to identify the source materials exactly; in addition, an infrastructure that can exclude these inferior products from the market is needed for the protection of consumers from potential damage to their health and finances. The DNA analysis performed in this study is useful for this purpose.

Keywords: *Pueraria candollei* var. *mirifica*, dietary supplement, DNA sequencing analysis

Kumeta Y, Maruyama T, Asama H\*<sup>1</sup>, Yamamoto Y\*<sup>2</sup>, Hakamatsuka T Goda Y: Species identification of *Asini Corii Collas* (donkey glue) by PCR amplification of cytochrome *b* gene.

*J Nat Med.* 2014;68:181-5.

*Asini Corii Collas* (ACC; donkey glue) is a crude drug used to promote hematopoiesis and arrest bleeding. Because adulteration of the drug with substances from other animals such as horses, cattle, and pigs has been found, we examined PCR methods based on the sequence of cytochrome *b* gene for source species identification. Two strategies for extracting DNA from ACC were compared, and the ion-exchange resin procedure was revealed to be more suitable than the silica-based one. Using DNA extracted from ACC by the ion-exchange resin procedure, PCR methods for species-specific detection of donkey, horse, cattle, and pig substances were established. When these species-specific PCR methods were applied to ACC, amplicons were obtained only by the donkey-specific PCR. Cattle-specific PCR detected as little as 0.1% admixture of cattle glue in the ACC. These results suggest that the species-specific PCR methods established in this study would be useful for simple and easy detection of adulteration of ACC.

Keywords: *Asini Corii Collas*, species identification, cytochrome *b*

\*<sup>1</sup> Uchida Wakanyaku Ltd.

\*<sup>2</sup> Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

堀井周文\*, 小此木明\*, 大窪俊樹\*, 鎌倉浩之, 合田幸広: 葛根湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究 (I).

*生薬学雑誌* 2014;68:9-12.

In order to obtain basic information of the bio-equivalence between the Kakkonto decoction and its extract product, a crossover study was performed involving 6 healthy adult males as study participants randomly divided into 2 groups. The change of concentrations of the two marker compounds, ephedrine (E) and pseudoephedrine (PE), in human blood plasma was observed after their oral administration. As the results, no significant differences in the plasma levels between the decoction and the product were noted at any sampling times. Variance analysis of the maximum plasma concentration ( $C_{max}$ )

and the area under the plasma concentration-time curve (AUC) on both E and PE revealed that no significant differences were observed between the decoction and the product and also between the administration days. The statistical power ( $1-\beta$ ) is determined to be sufficient (more than 80%) for both  $C_{max}$  and AUC on PE, but not on E. However, assuming that the standard deviation is the same as our result of E, when the number of the study participants is 14 it is revealed that its statistical power become sufficient (more than 80%) for both  $C_{max}$  and AUC on E. Since E and PE are known to be important biologically active components in Kakkonto formula, these results suggest that E and PE may use as the marker compounds for the bio-equivalence judgment between preparations, although further study are needed to discuss this issue. Keywords: bio-equivalence, Kakkonto, ephedrine

\* クラシエ製薬(株)漢方研究所

Masada-Atsumi S, Kumeta Y, Takahashi Y\*, Hakamatsuka T, Goda Y: Evaluation of the botanical origin of black cohosh products by genetic and chemical analyses.

*Biol Pharm Bull.* 2014;37:454-60.

We genetically identified the botanical sources of 10 black cohosh products and 5 *Cimicifuga* Rhizome crude drugs of Japanese Pharmacopoeia grade, and analyzed the metabolic profiling of 25 black cohosh products using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Consequently, we found that *C. dahurica* and possibly *C. foetida* are misused as sources of the black cohosh products and in some cases, the extracts of black cohosh were adulterated with the plant materials of *C. dahurica*. We demonstrated that these three species can be distinguished by three marker compounds in a specific mass range.

Keywords: Black cohosh, DNA identification, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

\* MS-Solutions Co., Ltd.

渥美さやか, 大沼美貴<sup>\*1</sup>, 末永恵美, 丸山卓郎, 菱田敦之<sup>\*2</sup>, 木内文之<sup>\*2</sup>, 小林進<sup>\*1</sup>, 合田幸広, 袴塚高志: DNA配列情報を利用したブラックコホシ国内市場品の基原鑑別.

*日本食品化学学会誌* 2013;20:178-88.

国内で健康食品として流通する西洋ハーブ、ブラックコホシ (*Cimicifuga racemosa*) の基原鑑別法の確立を目的として、特異的プライマーを用いたPCRによりブラックコホシと近縁植物を区別するARMS法を確立した。同法により国内市場で流通するブラックコホシ製品の基原鑑別を行った結果、8製品中2製品には近縁種が使用され、1製品には*Cimicifuga*属植物は含まれないことが明らかになった。この結果は指標成分の化学分析結果ともよく一致し、組織を含むブラックコホシ製品の基原鑑別にARMS法が有用であることが示された。

Keywords: Black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, Amplification refractory mutation system (ARMS) analysis

<sup>\*1</sup> 東京理科大学大学院薬学研究科

<sup>\*2</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: URB-754: A new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products.

*Forensic Sci Int.* 2013;227:21-32.

URB-754 (6-methyl-2-[(4-methylphenyl)amino]-1-benzoxazin-4-one) was identified as a new type of designer drug in illegal products. Though many of the synthetic cannabinoids detected in illegal products are known to have affinities for cannabinoid CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> receptors, URB-754 was reported to inhibit an endocannabinoid deactivating enzyme. Furthermore, an unknown compound (*N*,5-dimethyl-*N*-(1-oxo-1-(*p*-tolyl)butan-2-yl)-2-(*N'*-(*p*-tolyl)ureido)benzamide), which is deduced to be the product of a reaction between URB-754 and a cathinone derivative 4-methylbuphedrone (4-Me-MABP), was identified along with URB-754 and 4-Me-MABP in the same product. It is of interest that the product of a reaction between two different types of designer drugs, namely, a cannabinoid-related designer drug and a cathinone-type designer drug, was found in one illegal product. In addition, 12 cannabimimetic compounds, 5-fluoropentyl-3-pyridinoylindole, JWH-307, JWH-030, UR-144, 5FUR-144 (synonym: XLR11), (4-methylnaphtyl)-JWH-022 [synonym: *N*-(5-fluoropentyl)-JWH-122], AM-2232, (4-methylnaphtyl)-AM-2201 (MAM-2201), *N*-(4-pentenyl)-JWH-122, JWH-213, (4-ethylnaphtyl)-AM-2201 (EAM-2201) and AB-001, were also detected herein as newly distributed designer drugs in Japan.

Furthermore, a tryptamine derivative, 4-hydroxydiethyltryptamine (4-OH-DET), was detected together with a synthetic cannabinoid, APINACA, in the same product.

Keywords: URB-754, (*N*,5-dimethyl-*N*-(1-oxo-1-(*p*-tolyl)butan-2-yl)-2-(*N'*-(*p*-tolyl)ureido)benzamide), 4-Methylbuphedrone

Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative  $\alpha$ -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products.

*Forensic Toxicol.* 2013;31:223-40.

We identified two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, quinolin-8-yl 1-pentyl-(1*H*-indole)-3-carboxylate (QUPIC, **1**) and quinolin-8-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (QUCHIC, **2**), two new cannabimimetic carboxamide derivatives, *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (ADB-FUBINACA, **3**) and *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (ADBICA, **4**), as designer drugs in illegal products. Compound **3** was reported to have a potent affinity for cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor by Pfizer in 2009, but this is the first report of its detection in illegal products. There have been no chemical or pharmacological informations about compounds **1**, **2** and **4** until now, making this the first report on these compounds. We also detected synthetic cannabinoids, *N*-(5-fluoropentyl)-APICA (**5**), *N*-(5-fluoropentyl)-APINACA (**6**), *N*-(5-chloropentyl)-UR-144 (**7**), *N*-(5-chloropentyl)-JWH-122 (**8**) and 4-methoxynaphthyl-AM-2201 (4-MeO-AM-2201, **9**) herein as newly distributed designer drugs in Japan. It is of interest that compounds **1** and **2** were detected with their synthetic component, 8-quinolinol (**10**). A stimulant thiophene analog,  $\alpha$ -pyrrolidinovalerothiophenone ( $\alpha$ -PVT, **11**), and an opioid receptor agonist, 3,4-dichloro-*N*-((1-(dimethylamino)cyclohexyl)methyl)benzamide (AH-7921, **12**) were also detected as new types of designer drugs coexisting with several synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in

illegal products.

Keywords: Quinolin-8-yl 1-pentyl-(1*H*-indole)-3-carboxylate (QUPIC), Quinolin-8-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (QUCHIC), *N*-(1-Amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (ADB-FUBINACA)

Tan K\*, Wakimoto T\*, Takada K\*, Ohtsuki T, Uchiyama N, Goda Y, Abe I\*: Cycloforskamide, a cytotoxic macrocyclic peptide from the sea slug *Pleurobranchus forskalii*. *J Nat Prod.* 2013;76:1388-91.

A macrocyclic dodecapeptide, cycloforskamide, was isolated from the sea slug *Pleurobranchus forskalii*, collected off Ishigaki Island, Japan. Its planar structure was deduced by extensive NMR analyses and was further confirmed by MS/MS fragmentation analyses. Finally, the absolute configuration was determined by total hydrolysis and chiral-phase gas chromatographic analysis. This novel dodecapeptide contains three d-amino acids and three thiazoline heterocycles and exhibits cytotoxicity against murine leukemia P388 cells, with an IC<sub>50</sub> of 5.8  $\mu$ M.

Keywords: Cycloforskamide, macrocyclic peptide, *Pleurobranchus forskalii*

\* The University of Tokyo

Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Identification of two new-type designer drugs, a piperazine derivative MT-45 (I-C6) and a synthetic peptide Noopept (GVS-111), with a synthetic cannabinoid A-834735, a cathinone derivative 4-methoxy- $\alpha$ -PVP and a phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. *Forensic Toxicol.* 2014;32:9-18.

We identified two new-type designer drugs, a piperazine derivative MT-45 [1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine, synonym: I-C6, **1**] and a synthetic peptide Noopept [ethyl 2-(1-(2-phenylacetyl)pyrrolidine-2-carboxamido)acetate, synonym: GVS-111, **2**], in chemical and herbal products. MT-45 (**1**) was previously reported as an opiate-like analgesic substance, and Noopept (**2**) was previously reported to have a nootropic (cognitive enhancer) activity. We also detected two synthetic cannabinoids, A-834735 (**3**) and

QUPIIC *N*-(5-fluoropentyl) analog (synonym: 5-fluoro-PB-22, **4**), in illegal products. A-834735 (**3**) was previously reported to act as an agonist at both cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. Additionally, a cathinone derivative 4-methoxy- $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone (4-methoxy- $\alpha$ -PVP, **5**) and a phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine (**6**) were newly detected with a known cathinone derivative 4-methylbuphedrone (**7**) in illegal products. Keywords: MT-45 [1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl) piperazine, synonym: I-C6], Noopept [ethyl 2-(1-(2-phenylacetyl)pyrrolidine-2-carboxamido)acetate, synonym: GVS-111], A-834735

Uchiyama N, Shimokawa Y, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25B-NBOMe, and 2C-N-NBOMe, identified in illegal products.

*Forensic Toxicol.* 2014;32:105-17.

Two new types of synthetic cannabinoids an AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA, **1**) and (4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM, **2**), and three newly-emerged phenethylamine derivatives 25B-NBOMe (**3**), 2C-N-NBOMe (**4**) and a 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog (**5**), were detected in illegal products distributed in Japan. The identification was based on liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), high-resolution MS and nuclear magnetic resonance (NMR) analyses. Different from the representative synthetic cannabinoids, such as JWH-018, which have a naphthoylindole moiety, compounds **1** and **2** were completely new types of synthetic cannabinoids; compound **1** had a benzimidazole group in place of an indole group, and compound **2** had a 4-methylpiperazine group in place of the naphthyl group. Compounds **3** and **4** were *N*-omethoxybenzyl derivatives of 2,5-dimethoxyphenethylamines (25-NBOMe series), which had been previously detected in European countries, but have newly emerged in Japan. Compound **5** had an *N*-trimethoxybenzyl group in place

of an *N*-methoxybenzyl group. Data on chemistry and pharmacology of compounds **1**, **2** and **5** have never been reported to our knowledge.

Keywords: AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA), (4-Methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog

Hirasawa Y\*<sup>1</sup>, Kato Y\*<sup>1</sup>, Wong CP\*<sup>1</sup>, Uchiyama N, Goda Y, Hadi HA\*<sup>2</sup>, Ali HM\*<sup>2</sup>, Morita H\*<sup>1</sup>: Hupermine A, a novel C<sub>16</sub>N<sub>2</sub>-type *Lycopodium* alkaloid from *Huperzia phlegmaria*.

*Tetrahedron Lett.* 2014;55:1902-4.

A novel C<sub>16</sub>N<sub>2</sub>-type *Lycopodium* alkaloid consisting of a quinolizidine with a 6-dimethylaminoethyl side chain, hupermine 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.

Keywords: Hupermine A, *Huperzia phlegmaria*, *Lycopodium phlegmaria*

\*<sup>1</sup> Hoshi University

\*<sup>2</sup> University of Malaya

Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs. *Forensic Sci Int.* 2013;227:33-41.

In recent years, various herbal products adulterated with synthetic cannabinoids have been distributed worldwide via the Internet. Although their labels indicate that they contain mixtures of several potentially psychoactive plants, and numerous studies have reported that they contain a variety of synthetic cannabinoids, their exact botanical contents are not always clear. In this study, we investigated the origins of botanical materials in 62 Spice-like herbal products distributed on the illegal drug market in Japan, by DNA sequence analyses and BLAST searches. The sequences of "Damiana" (*Turnera diffusa*) and Lamiaceae herbs (*Mellissa*, *Mentha* and *Thymus*) were frequently detected in a number of products.

Keywords: BLAST, DNA barcode, herbal product

Hirata Y\*, Yamamori N\*, Kono N\*, Lee HC\*, Inoue T, Arai H\*: Identification of small subunit of serine

palmitoyltransferase as a lysophosphatidylinositol acyltransferase 1-interacting protein.

*Genes Cells.* 2013;18:397-409.

Lysophosphatidylinositol acyltransferase 1 (LPIAT1) is a phospholipid acyltransferase that selectively incorporates arachidonic acid (AA) into phosphatidylinositol (PI). We previously demonstrated that LPIAT1 plays a crucial role in brain development in mice. However, how LPIAT1 is regulated and which proteins function cooperatively with LPIAT1 are unknown. In this study, we identified ssSPTad as an LPIAT1-interacting protein. ssSPTa co-immunoprecipitated and colocalized with LPIAT1 in cultured mammalian cells. Knockdown of ssSPTa decreased the LPIAT1-dependent incorporation of exogenous AA into PI. Interestingly, knockdown of ssSPTa decreased the protein level of LPIAT1 in the crude mitochondrial fraction. LPIAT1 was localized to the mitochondria-associated membrane (MAM), where AA-selective acyl-CoA synthetase is enriched. These results suggest that ssSPTa plays a role in fatty acid remodeling of PI, probably by facilitating the MAM localization of LPIAT1.

Keywords: LPIAT1, phosphatidylinositol

\* 東京大学大学院薬学系研究科

Ohba Y<sup>\*1</sup>, Sakuragi T<sup>\*1</sup>, Kage-Nakadai E<sup>\*2</sup>, Tomioka NH<sup>\*1</sup>, Kono N<sup>\*1</sup>, Imae R<sup>\*1</sup>, Inoue A<sup>\*3</sup>, Aoki J<sup>\*3</sup>, Ishihara N<sup>\*4</sup>, Inoue T, Mitani S<sup>\*2</sup>, Arai H<sup>\*1</sup>: Mitochondria-type GPAT is required for mitochondrial fusion.

*EMBO J.* 2013;3:1265-79.

GPAT is involved in the first step in glycerolipid synthesis and is localized in both the ER and mitochondria. To clarify the functional differences between ER-GPAT and mitochondrial (Mt)-GPAT, we generated *C. elegans* GPAT mutants and demonstrated that mutation of Mt-GPAT caused excessive mitochondrial fragmentation. The defect was rescued by injection of lysophosphatidic acid (LPA) and by inhibition of LPA acyltransferase, both of which lead to accumulation of LPA in the cells. Mitochondrial fragmentation in Mt-GPAT mutants was also rescued by inhibition of mitochondrial fission protein DRP-1, suggesting that the fusion/fission balance is affected by Mt-GPAT depletion. Mitochondrial fragmentation was

also observed in Mt-GPAT-depleted HeLa cells. We postulate from these results that LPA produced by Mt-GPAT functions not only as a precursor for glycerolipid synthesis but also as an essential factor of mitochondrial fusion.

Keywords: mitochondria, LPA, acyltransferase

\*<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

\*<sup>3</sup> 東北大学大学院薬学系研究科

\*<sup>4</sup> 久留米大学分子生命科学研究所

Nishimura T<sup>\*1</sup>, Uchida Y<sup>\*1</sup>, Yachi R<sup>\*1</sup>, Kudlyk T<sup>\*2</sup>, Lupashin V<sup>\*2</sup>, Inoue T, Taguchi T<sup>\*1</sup>, Arai H<sup>\*1</sup>: Oxysterol-binding protein (OSBP) is required for the perinuclear localization of intra-Golgi v-SNAREs.

*Mol Biol Cell.* 2013;24:13534-44.

OSBP have been implicated in the distribution of sterols among intracellular organelles. OSBP regulates the Golgi cholesterol level, but how it relates to Golgi function is elusive. Here we report that OSBP is essential for the localization of intra-Golgi v-SNAREs. Depletion of OSBP causes mislocalization of intra-Golgi v-SNAREs GS28 and GS15 throughout the cytoplasm. GS28 mislocalization is also induced by cellular cholesterol depletion. Finally, GS28 mislocalization in OSBP-depleted cells is largely restored by depletion of ArfGAP1, a regulator of the budding of COP-I vesicles. From these results, we postulate that Golgi cholesterol level, which is controlled by OSBP, is essential for Golgi localization of intra-Golgi v-SNAREs by ensuring proper COP-I vesicle transport.

Keywords: cholesterol, Golgi, SNARE

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科

\*<sup>2</sup> アーカンソー大学

Udagawa O<sup>\*1</sup>, Ito C<sup>\*2</sup>, Ogonuki N<sup>\*3</sup>, Sato H<sup>\*4</sup>, Lee S<sup>\*1</sup>, Tripvanuntakul P<sup>\*1</sup>, Ichi I<sup>\*1</sup>, Uchida Y<sup>\*1</sup>, Nishimura T<sup>\*1</sup>, Murakami M<sup>\*4</sup>, Ogura A<sup>\*3</sup>, Inoue T, Toshimori K<sup>\*2</sup>, Arai H<sup>\*1</sup>: Oligo-asthenoteratozoospermia in mice lacking ORP4, a sterol-binding protein in the OSBP-related protein family.

*Genes to Cells.* 2014;19:13-27.

Oligo-asthenoteratozoospermia (OAT), a condition that includes low sperm number, low sperm motility and abnormal sperm morphology, is the commonest

cause of male infertility. Here, we show that deficiency of a sterol-binding protein ORP4 causes male infertility due to severe OAT in mice. In ORP4-deficient mice, spermatogonia proliferation and subsequent meiosis occurred normally, but the morphology of elongating and elongated spermatids was severely distorted. Spermatozoa derived from ORP4-deficient mice had little or no motility and no fertilizing ability in vitro. In ORP4-deficient testis, postmeiotic spermatids underwent extensive apoptosis, leading to a severely reduced number of spermatozoa. These results suggest that ORP4 is essential for the postmeiotic differentiation of germ cells.

Keywords: cholesterol, Oligo-astheno-teratozoospermia, ORP4

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科

\*<sup>2</sup> 千葉大学大学院医学研究院

\*<sup>3</sup> 理化学研究所

\*<sup>4</sup> 東京都臨床医学総合研究所

Kanemura H<sup>\*1</sup>, Go MJ<sup>\*1</sup>, Nishishita N<sup>\*1</sup>, Sakai N<sup>\*2</sup>, Kamao H<sup>\*2</sup>, Sato Y, Takahashi M<sup>\*2</sup>, Kawamata S<sup>\*1</sup>: Pigment Epithelium-Derived Factor Secreted from Retinal Pigment Epithelium Facilitates Apoptotic Cell Death of iPSC.

*Sci Rep.* 2013;3:2334.

We show that pigment epithelium-derived factor (PEDF), which is secreted from primary or iPSC-derived retinal pigment epithelium (RPE), dramatically inhibits the growth of iPSCs. PEDF is detected abundantly in culture supernatants of primary or iPSC-derived RPE. Apoptotic cell death is induced in iPSC when co-cultured with RPE, a process that is significantly blocked by addition of antibody against PEDF. Indeed, addition of recombinant PEDF to the iPSC cell culture induces apoptotic cell death in iPSCs, but the expression of pluripotency related-genes is maintained, suggesting that PEDF causes cell death, not differentiation, of iPSCs. To recapitulate this event in vivo, we examined tumor formation in NOG mice after subcutaneous injection of iPSCs with or without an iPSC-derived RPE sheet ( $2.5 \times 10^5$  RPE cells). We observed that the tumor forming potential of iPSCs was significantly suppressed by simultaneous transplantation with an iPSC-derived RPE sheet.

Keywords: intracellular signaling peptides and proteins,

apoptosis, induced pluripotent stem cells

\*<sup>1</sup> Foundation for Biomedical Research and innovation

\*<sup>2</sup> RIKEN Center for Developmental Biology

Suzuki T: Unconscious Exposure to Radiation.

*Genes and Environment.* 2013;35:63-8.

We are internally exposed to 40K radiation through the foods we eat on a daily basis, and we have already been exposed to the 1,000-10,000 times higher background of the nuclear fallout that occurred during the 1960s because of world-wide nuclear bomb experiments. It is important to know these facts to consider the excess risk derived from the Fukushima accident. Obtaining a proper answer scientifically about the health effects of low-level radiation exposure is very difficult when using available data. Increasing risk awareness and communication is also important together with proving the real risk of low-level radiation. Radiation risk should be considered in a relative manner by comparing it with other confounding factors. The increased risk posed by radiation exposure can be traded-off by reducing other risk factors affecting our lifestyle. The most important task for us is to transfer available scientific knowledge to the public such that the information is more understandable to help people make their own decisions on how to face radiation risk.

Keywords: radiation risk, Fukushima nuclear accident, risk communication

Harashima M\*, Seki T\*, Ariga T\*, Niimi S: Role of p16 (INK4a) in the inhibition of DNA synthesis stimulated by HGF or EGF in primary cultured rat hepatocytes.

*Biomed Res.* 2013;34:269-73.

In the present study, we investigated the role of p16 (INK4a) in the inhibition of DNA synthesis stimulated by hepatocyte growth factor (HGF) or epidermal growth factor (EGF) using RNA interference in primary cultured rat hepatocytes. The transfection of small interfering RNAs targeting p16 (INK4a) reduced the corresponding mRNA and protein expression by more than approximately 90% and 50%, respectively, at 24 h after transfection. In the cells transfected with p16 (INK4a) small interfering RNA, control, HGF, and EGF-stimulated DNA synthesis as assessed by (3)

H-thymidine incorporation increased by approximately 1.5-fold, 1.6-fold, and 1.7-fold, respectively, compared with that in the control small interfering RNA-transfected cells. These findings indicate that p16 (INK4a) plays a significant role in the inhibition of DNA synthesis.

Keywords: p16 (INK4a), DNA synthesis, primary cultured rat hepatocytes

---

\* Nihon University

Arakaki N\*, Yamashita A\*, Niimi S, Yamazaki T\*: Involvement of reactive oxygen species in osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells accompanied by mitochondrial morphological dynamics.

*Biomed Res.* 2013;34:161-6.

Bone remodeling is regulated by local factors that regulate bone-forming osteoblasts and bone-resorbing osteoclasts, in addition to hormonal activity. Recent studies have shown that reactive oxygen species (ROS) act as an intracellular signal mediator for osteoclast differentiation. However the role of ROS on osteoblast differentiation is poorly understood. Here, we investigated the impact of ROS on osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells. Osteogenic induction resulted in notable enhancement of mineralization and expression of osteogenic marker gene alkaline phosphatase, which were accompanied by an increase in ROS production. Additionally, we found that mitochondrial morphology dynamically changed from tubular reticulum to fragmented structures during the differentiation, suggesting that mitochondrial morphological transition is a novel osteoblast differentiation index. The antioxidant N-acetyl cysteine prevented not only ROS production but also mineralization and mitochondrial fragmentation. It is therefore suggested that the ROS-dependent signaling pathways play a role in osteoblast differentiation accompanied by mitochondrial morphological transition.

Keywords: reactive oxygen species, osteoblastic differentiation, mitochondrial morphological dynamics

---

\* University of Tokushima

Haishima Y, Kawakami T, Hasegawa C, Tanoue A\*<sup>1</sup>,

Yuba T\*<sup>2</sup>, Isama K, Matsuoka A, Niimi S: Screening study on hemolysis suppression effect of an alternative plasticizer for the development of a novel blood container made of polyvinyl chloride.

*J Biomed Mater Res Part B.* 2014;102B:721-8.

The aim of this study is to identify a plasticizer that is effective in the suppression of the autohemolysis of the stored blood and can be used to replace di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in blood containers. The results of hemolysis test using mannitol-adenine-phosphate/red cell concentrates (MAP/RCC) spiked with plasticizers included phthalate, phthalate-like, trimelitate, citrate, and adipate derivatives revealed that di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (Hexamoll® DINCH), di(2-ethylhexyl)-1,2,3,6-tetrahydro-phthalate (DOTP), and diisodecyl phthalate (DIDP) exhibited a hemolysis suppression effect almost equal to that of DEHP, but not other plasticizers. This finding suggested that the presence of 2 carboxy-ester groups at the *ortho* position on a 6-membered ring of carbon atoms may be required to exhibit such an effect. The hemolytic ratios of MAP/RCC-soaked polyvinyl chloride (PVC) sheets containing DEHP or different amounts of DINCH or DOTP were reduced to 10.9%, 9.2-12.4%, and 5.2-7.8%, respectively (MAP/RCC alone, 28.2%) after 10 weeks of incubation. The amount of plasticizer eluted from the PVC sheet was 53.1, 26.1-36.5, and 78.4-150 µg/mL for DEHP, DINCH, and DOTP, respectively. PVC sheets spiked with DIDP did not suppress the hemolysis induced by MAP/RCC because of low leachability (4.8-6.0 µg/mL). These results suggested that a specific structure of the plasticizer and the concentrations of least more than approximately 10 µg/mL were required to suppress hemolysis due to MAP/RCC.

Keywords: DEHP, alternative plasticizer, PVC medical device

---

\*<sup>1</sup> National Center for Child Health and Development

\*<sup>2</sup> Kawasumi Laboratories, INC.

Haishima Y, Isama K, Hasegawa C, Yuba T\*, Matsuoka A: A development and biological safety evaluation of novel PVC medical devices with surface structures modified by UV irradiation to suppress plasticizer migration.

*J Biomed Mater Res Part A.* 2013;101A:2630-43.



This study examines the chemical, physicochemical, and biological properties of PVC sheets treated with UV irradiation on their surfaces to suppress the elution of a plasticizer, di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), for developing novel polyvinyl chloride (PVC) medical devices. The PVC sheets irradiated under conditions 1 ( $52.5 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ ,  $136 \text{ J}/\text{cm}^2$ ) and 2 ( $0.45 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ,  $972 \text{ J}/\text{cm}^2$ ) exhibited considerable toxicity in cytotoxicity tests and chromosome aberration tests due to the generation of DEHP oxidants, but no toxicity was detected in the PVC sheet irradiated under condition 3 ( $8.3 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ,  $134 \text{ J}/\text{cm}^2$ ). The release of DEHP from the surface irradiated under condition 3 was significantly suppressed, and mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) converted from a portion of DEHP could be easily removed from the surface by washing with methanol. The physicochemical properties of the surface regarding the suppression of DEHP elution remained stable through all sterilizations tested, but MEHP elution was partially recrudesced by the sterilizations except for gamma irradiation. These results indicated that UV irradiation using a strong UV-source over a short time (condition 3) followed by methanol washing and gamma sterilization may be useful for preparing novel PVC products that did not elute plasticizers and do not exhibit toxicity originating from UV irradiation.

Keywords: DEHP, surface modification, PVC medical device

\* Kawasumi Laboratories, INC.

Nomura Y, Tanaka Y<sup>\*1,2</sup>, Fukunaga J<sup>\*1,2</sup>, Fujiwara K<sup>\*1,3</sup>, Chiba M<sup>\*3</sup>, Iibuchi H<sup>\*3</sup>, Tanaka T<sup>\*1,3</sup>, Nakamura Y<sup>\*1,4</sup>, Kawai G<sup>\*3</sup>, Kozu T<sup>\*1,2</sup>, Sakamoto T<sup>\*1,3</sup>: Solution structure of a DNA mimicking motif of an RNA aptamer against transcription factor AML1 Runt domain.

*J Biochem.* 2013;154:513-9.

AML1/RUNX1 is an essential transcription factor involved in the differentiation of hematopoietic cells. AML1 binds to the Runt-binding double-stranded DNA element (RDE) of target genes through its N-terminal Runt domain. In a previous study, we obtained RNA aptamers against the AML1 Runt domain by systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX) and revealed that RNA

aptamers exhibit higher affinity for the Runt domain than that for RDE and possess the 5'-GCGMGNN-3' and 5'-N'N'CCAC-3' conserved motif (M: A or C; N and N' form Watson-Crick base pairs) that is important for Runt domain binding. In the present study, to understand the structural basis of recognition of the Runt domain by the aptamer motif, the solution structure of a 22-mer RNA was determined using NMR. The motif contains the AH+C mismatch and base triple and adopts an unusual backbone structure. Structural analysis of the aptamer motif indicated that the aptamer binds to the Runt domain by mimicking the RDE sequence and structure. Our data should enhance the understanding of the structural basis of DNA mimicry by RNA molecules.

Keywords: AML1, NMR structure, RNA aptamer

<sup>\*1</sup> CREST

<sup>\*2</sup> Saitama Cancer Center

<sup>\*3</sup> Chiba Institute of Technology

<sup>\*4</sup> The University of Tokyo Institute of Medical Science

Fukunaga J<sup>\*1,2</sup>, Nomura Y, Tanaka Y<sup>\*1,2,3</sup>, Amano R<sup>\*4</sup>, Nakamura Y<sup>\*1,5</sup>, Kawai G<sup>\*4</sup>, Sakamoto T<sup>\*1,4</sup>, Kozu T<sup>\*1,2</sup>: The Runt domain of AML1 (RUNX1) binds a sequence-conserved RNA motif that mimics a DNA element.

*RNA.* 2013;19:927-36.

AML1 (RUNX1) is a key transcription factor for hematopoiesis that binds to the Runt-binding double-stranded DNA element (RDE) of target genes through its N-terminal Runt domain. Aberrations in the AML1 gene are frequently found in human leukemia. To better understand AML1 and its potential utility for diagnosis and therapy, we obtained RNA aptamers that bind specifically to the AML1 Runt domain. Enzymatic probing and NMR analyses revealed that Apt1-S, which is a truncated variant of one of the aptamers, has a CACG tetraloop and two stem regions separated by an internal loop. All the isolated aptamers were found to contain the conserved sequence motif 5'-NNCCAC-3' and 5'-GCGMGN'N'-3' (M:A or C; N and N' form Watson-Crick base pairs). The motif contains one AC mismatch and one base bulged out. Mutational analysis of Apt1-S showed that three guanines of the motif are important for Runt binding as are the three guanines of RDE, which are directly

recognized by three arginine residues of the Runt domain. Mutational analyses of the Runt domain revealed that the amino acid residues used for Apt1-S binding were similar to those used for RDE binding. Furthermore, the aptamer competed with RDE for binding to the Runt domain in vitro. These results demonstrated that the Runt domain of the AML1 protein binds to the motif of the aptamer that mimics DNA. Our findings should provide new insights into RNA function and utility in both basic and applied sciences.

Keywords: AML1, NMR, RNA aptamer

\*<sup>1</sup>CREST

\*<sup>2</sup>Saitama Cancer Center

\*<sup>3</sup>Yokohama National University

\*<sup>4</sup>Chiba Institute of Technology

\*<sup>5</sup>The University of Tokyo Institute of Medical Science

Shida T\*, Koseki H\*, Yoda I\*, Horiuchi H\*, Sakoda H, Osaki M\*: Adherence ability of *Staphylococcus epidermidis* on prosthetic biomaterials: an in vitro study.

*International Journal of Nanomedicine*. 2013;8:3955-61.

Bacterial adhesion to the surface of biomaterials is an essential step in the pathogenesis of implant-related infections. In this in vitro research, we evaluated the ability of *Staphylococcus epidermidis* to adhere to the surface of solid biomaterials, including oxidized zirconium-niobium alloy (Oxinium), cobalt-chromium-molybdenum alloy, titanium alloy, commercially pure titanium, and stainless steel, and performed a biomaterial-to-biomaterial comparison. The test specimens were physically analyzed to quantitatively determine the viable adherent density of the *S. epidermidis* strain RP62A (American Type Culture Collection [ATCC] 35984). Field emission scanning electron microscope and laser microscope examination revealed a featureless, smooth surface in all specimens (average roughness < 10 nm). The amounts of *S. epidermidis* that adhered to the biomaterial were significantly lower for Oxinium and the cobalt-chromium-molybdenum alloy than for commercially pure titanium. These results suggest that Oxinium and cobalt-chromium-molybdenum alloy are less susceptible to bacterial adherence and are less inclined to infection

than other materials of a similar degree of smoothness.  
Keywords: biofilm, zirconium oxide, cobalt-chromium alloy

\* Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagasaki University

追田秀行, 松岡厚子, 菅野伸彦\*: 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.

*臨床バイオメカニクス* 2013;34:191-6.

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, 人工膝関節の摺動面だけでなく, 股関節インプラントのリムにも発生する. 本研究では, 抜去されたインプラントを解析し, 知見に乏しい股関節インプラントにおけるデラミネーション破壊発生の原因と機構の解明を目指した. 15例のインプラントを対象とし, デラミネーションと内部クラックの有無を光学顕微鏡とレーザー顕微鏡を用いて調べた. 酸化度やガンマ線照射の有無も調べた. 内部クラックはインピンジした部分でのみ観察された. 酸化が進行した群でデラミネーションは高率に見られ, 酸化が認められなかった群では, デラミネーションは少なかった. 酸化した群ではガンマ線照射の痕跡があった. 股関節インプラントでは, インピンジにより内部クラックが発生し, デラミネーション破壊に至ると示唆された. また, ガンマ線照射に起因する酸化劣化により, この機構は加速するものと思われた.

Keywords: artificial hip joint, delamination, UHMWPE

\* 大阪大学運動器医工学治療学

追田秀行, 植月啓太\*, 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.

*日本人工関節学会誌* 2013;43:353-4.

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) に起因する不具合は多いため, 改良を加えた新材料が多く開発されている. しかし, これら新材料のデラミネーション特性に関する報告はない. 本研究では, 新材料の一つである, ビタミンEを混合したUHMWPEのデラミネーション特性を評価した.

ビタミンEを混合すると, デラミネーション特性が向上すると同時に, 長期の酸化抑制効果もあることがわかった. また, ビタミンEを混合し, さらに電子線照射により架橋を施した材料では, ビタミンEによる酸化抑制効果と, ビタミンEと架橋によるデラミネーション特性向上効果が見られ, 長期にわたりデラミネーション発生

が抑制される可能性が示された。

Keywords: artificial joint, delamination, vitamin E

\* ナカシマメディカル(株)

小関弘展\*, 志田崇之\*, 依田周\*, 堀内英彦\*, 尾崎誠\*, 迫田秀行: 生体人工材料表面への表皮ブドウ球菌付着性の比較。

日本関節病学会誌 2014;33:79-83.

生体材料表面への細菌の付着は、インプラント周囲感染の発病における重要な過程である。本研究では、表皮ブドウ球菌の酸化ジルコニウム合金、コバルトクロム合金、チタン合金、純チタン、ステンレス鋼表面におけるバイオフィーム形成能を評価するため、表面粗さ、接触角、細菌付着密度を測定した。全ての表面は表面粗さが10 nm以下の平滑面だった。コバルトクロム合金への細菌の付着は、チタン合金、純チタン、ステンレス鋼への付着より有意に少なかった。より平滑で疎水性を示すコバルトクロム合金の表面は、細菌が付着しにくいことが示唆され、他の材料より感染を生じる傾向が低いと思われた。

Keywords: *Staphylococcus epidermidis*, adhesion, biomaterial

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

志田崇之\*, 小関弘展\*, 依田周\*, 尾崎誠\*, 迫田秀行: チタン系人工材料の表面粗さと表皮ブドウ球菌付着量の関係。

日本骨・関節感染症学会誌 2013;27:91-4.

チタン合金、純チタン材料を平滑群(算術平均粗さ: Ra < 10 nm)と不整群(Ra < 30 nm)の2群に分類し、表皮ブドウ球菌の付着量を計測した。各群の付着菌数の平均値(CFU x 10<sup>5</sup>/ml)は、チタン合金の平滑群: 15.8, 不整群: 18.8, 純チタンの平滑群: 16.3, 不整群: 17.5であり、Ra < 30 nmの範囲内での表面粗さや両材料間の化学組成の違いによる菌付着量の統計学的有意差は認めなかった。

Keywords: *Staphylococcus epidermidis*, adhesion, biomaterial

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Sawada R, Kono K, Isama K, Haishima Y, Matsuoka A: Calcium-incorporated titanium surfaces influence the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.

*J Biomed Mater Res A*. 2013;101(9):2573-85.

In this study, a titanium surface was chemically modified with calcium ions and assessed for its influence on osteogenic differentiation and molecular responses of human mesenchymal stem cells (hMSCs). Titanium disks were treated with NaOH (NaOH treatment), NaOH + CaCl<sub>2</sub> (CaCl<sub>2</sub> treatment), or NaOH + Ca(OH)<sub>2</sub> (Ca(OH)<sub>2</sub> treatment). Ca(OH)<sub>2</sub> treatment caused significantly greater calcium incorporation onto the titanium surface and apatite formation than CaCl<sub>2</sub> treatment. The morphology of hMSCs differed on CaCl<sub>2</sub>- and Ca(OH)<sub>2</sub>-treated disks. The osteopontin (OPN) expression in hMSCs cultured on CaCl<sub>2</sub>-treated titanium was significantly higher than that in cells cultured on NaOH-treated disks; OPN expression was significantly higher in cells cultured on Ca(OH)<sub>2</sub>-treated disks than on un-, NaOH-, and CaCl<sub>2</sub>-treated disks. Osteocalcin (OCN) protein expression in hMSCs cultured on Ca(OH)<sub>2</sub>-treated disks was significantly higher than that on all the other disks. Comparative expression profiling by DNA microarray and pathway analyses revealed that calcium modification of the titanium surface induced integrin β3 after OPN upregulation and promoted Wnt/β-catenin signaling in hMSCs. In addition, Ca(OH)<sub>2</sub> treatment upregulated the expression of bone morphogenetic protein 2, cyclooxygenase2, and parathyroid hormone-like hormone in comparison to CaCl<sub>2</sub> treatment. These observations suggest that calciummodified titanium surfaces affect osteogenic differentiation in hMSCs and that Ca(OH)<sub>2</sub> treatment induced osteogenic differentiation in hMSCs, whereas CaCl<sub>2</sub> treatment had a limited effect.

Keywords: surface modification, stem cell, osteogenesis

Ito-Nagahata T<sup>\*1,2</sup>, Kurihara C<sup>\*1</sup>, Hasebe M<sup>\*1</sup>, Ishii A<sup>\*1</sup>, Yamashita K<sup>\*1</sup>, Iwabuchi M<sup>\*1</sup>, Sonoda M<sup>\*2</sup>, Fukuhara K<sup>\*3</sup>, Sawada R, Matsuoka A<sup>\*4</sup>, Fujiwara Y<sup>\*1</sup>: Stilbene Analogs of Resveratrol Improve Insulin Resistance through Activation of AMPK.

*Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(6):1229-35.

Resveratrol (RSV), 3,5,4'-trihydroxy-*trans*-stilbene, is known to have many beneficial physiological activities. We have synthesized several stilbene analogues and have reported that the hydroxyl group in the 4' position of RSV exhibited strong radical scavenging action. Using stilbene analogs, we investigated the

structure of RSV to explain its protective effect against obesity and type 2 diabetes. All six analogs used in this study inhibited the differentiation of 3T3-L1 adipocytes. 3-Hydroxy-*trans* stilbene (3(OH)ST), and 3,4'-dihydroxy-*trans* stilbene (3,4'(OH)<sub>2</sub>ST) increased glucose uptake and induced adenosine monophosphate kinase (AMPK) phosphorylation in C2C12 myotubes independently of insulin. An *in vivo* study using mice fed high-fat diets indicated that 3(OH)ST was more effective than RSV in improving insulin resistance. In conclusion, RSV and its derivatives, particularly 3(OH)ST, inhibited adipocyte differentiation and enhanced glucose uptake in the myotubes, resulting in a reduction of obesity and an improvement in glucose tolerance *in vivo*.

Keywords: resveratrol, stilbene analog, adenosine monophosphate kinase (AMPK)

\*<sup>1</sup> Ochanomizu University

\*<sup>2</sup> Tokaigakuen University

\*<sup>3</sup> Showa University

\*<sup>4</sup> Pharmaceuticals and medical devices agency

Saito A<sup>\*1</sup>, Nomaguchi M<sup>\*2</sup>, Kono K, Iwatani Y<sup>\*3</sup>, Yokoyama M<sup>\*4</sup>, Yasutomi Y<sup>\*5</sup>, Sato H<sup>\*4</sup>, Shioda T<sup>\*6</sup>, Sugiura W<sup>\*3</sup>, Matano T<sup>\*7</sup>, Adachi A<sup>\*2</sup>, Nakayama EE<sup>\*6</sup>, Akari H<sup>\*1</sup>: *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1.

*Journal of General Virology*. 2013;94(Pt 6):1318-24.

TRIM5 $\alpha$  restricts human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in cynomolgus monkey (CM) cells. We previously reported that a TRIMCyp allele expressing TRIM5-cyclophilin A fusion protein was frequently found in CMs. Here, we examined the influence of TRIM5 gene variation on the susceptibility of CMs to a monkey-tropic HIV-1 derivative (HIV-1mt) and found that TRIMCyp homozygotes were highly susceptible to HIV-1mt not only *in vitro* but also *in vivo*. These results provide important insights into the inter-individual differences in susceptibility of macaques to HIV-1mt.

Keywords: HIV-1, Cynomolgus monkey, TRIM5

\*<sup>1</sup> Primate Research Institute, Kyoto University

\*<sup>2</sup> Institute of Health Biosciences, University of

Tokushima

\*<sup>3</sup> Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

\*<sup>4</sup> Laboratory of Viral Genomics, Pathogen Genomics Center, National Institute of Infectious Diseases

\*<sup>5</sup> Tsukuba Primate Research Center, National Institute of Biomedical Innovation

\*<sup>6</sup> Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

\*<sup>7</sup> AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

Kono K, Takeda E<sup>\*1</sup>, Tsutsui H<sup>\*1</sup>, Kuroishi A<sup>\*1</sup>, Hulme AH<sup>\*2</sup>, Hope TJ<sup>\*2</sup>, Nakayama EE<sup>\*1</sup>, Shioda T<sup>\*1</sup>: Slower uncoating is associated with impaired replicative capability of simian-tropic HIV-1. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e72531.

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) productively infects only humans and chimpanzees, but not Old World monkeys, such as rhesus and cynomolgus (CM) monkeys. To establish a monkey model of HIV-1/AIDS, several HIV-1 derivatives have been constructed. We previously generated a simian-tropic HIV-1 that replicates efficiently in CM cells. This virus encodes a capsid protein (CA) with SIVmac239-derived loops between  $\alpha$ -helices 4 and 5 (L4/5) and between  $\alpha$ -helices 6 and 7 (L6/7), along with the entire *vif* from SIVmac239 (NL-4/5S6/7SvifS). These SIVmac239-derived sequences were expected to protect the virus from HIV-1 restriction factors in monkey cells. However, the replicative capability of NL-4/5S6/7SvifS in human cells was severely impaired. By long-term cultivation of human CEM-SS cells infected with NL-4/5S6/7SvifS, we succeeded in partially rescuing the impaired replicative capability of the virus in human cells. This adapted virus encoded a G-to-E substitution at the 116<sup>th</sup> position of the CA (NL-4/5SG116E6/7SvifS). In the work described here, we explored the mechanism by which the replicative capability of NL-4/5S6/7SvifS was impaired in human cells. Quantitative analysis (by real-time PCR) of viral DNA synthesis from infected cells revealed that NL-4/5S6/7SvifS had a major defect in nuclear entry. Mutations in CA are known to affect viral core stability and result in deleterious effects in HIV-1 infection; therefore, we measured the kinetics of uncoating of these viruses. The uncoating of NL-4/5S6/7SvifS was

significantly slower than that of wild type HIV-1 (WT), whereas the uncoating of NL-4/5SG116E6/7SvifS was similar to that of WT. Our results suggested that the lower replicative capability of NL-4/5S6/7SvifS in human cells was, at least in part, due to the slower uncoating of this virus.

Keywords: HIV-1, Uncoating

\*<sup>1</sup>Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

\*<sup>2</sup>Feinberg School of Medicine, Northwestern University

Nomaguchi M<sup>\*1</sup>, Yokoyama M<sup>\*2</sup>, Kono K, Nakayama EE<sup>\*3</sup>, Shioda T<sup>\*3</sup>, Doi N<sup>\*1,4</sup>, Fujiwara S<sup>\*1</sup>, Saito A<sup>\*5</sup>, Akari H<sup>\*5</sup>, Miyakawa K<sup>\*4,6</sup>, Ryo A<sup>\*6</sup>, Ode H<sup>\*4,7</sup>, Iwatani Y<sup>\*7</sup>, Miura T<sup>\*8</sup>, Igarashi T<sup>\*8</sup>, Sato H<sup>\*2</sup>, Adachi A<sup>\*1</sup>: Generation of Rhesus Macaque-Tropic HIV-1 Clones That Are Resistant to Major Anti-HIV-1 Restriction Factors.

*Journal of Virology*. 2013;87(21):11447-61.

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication in macaque cells is restricted mainly by antiviral cellular APOBEC3, TRIM5 $\alpha$ /TRIM5CypA, and tetherin proteins. For basic and clinical HIV-1/AIDS studies, efforts to construct macaque-tropic HIV-1 (HIV-1mt) have been made by us and others. Although rhesus macaques are commonly and successfully used as infection models, no HIV-1 derivatives suitable for in vivo rhesus research are available to date. In this study, to obtain novel HIV-1mt clones that are resistant to major restriction factors, we altered Gag and Vpu of our best HIV-1mt clone described previously. First, by sequence- and structure-guided mutagenesis, three amino acid residues in Gag-capsid (CA) (M94L/R98S/G114Q) were found to be responsible for viral growth enhancement in a macaque cell line. Results of in vitro TRIM5 $\alpha$  susceptibility testing of HIV-1mt carrying these substitutions correlated well with the increased viral replication potential in macaque peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with different TRIM5 alleles, suggesting that the three amino acids in HIV-1mt CA are involved in the interaction with TRIM5 $\alpha$ . Second, we replaced the transmembrane domain of Vpu of this clone with the corresponding region of simian immunodeficiency virus SIVgsn166 Vpu. The

resultant clone, MN4/LSDQgtu, was able to antagonize macaque but not human tetherin, and its Vpu effectively functioned during viral replication in a macaque cell line. Notably, MN4/LSDQgtu grew comparably to SIVmac239 and much better than any of our other HIV-1mt clones in rhesus macaque PBMCs. In sum, MN4/LSDQgtu is the first HIV-1 derivative that exhibits resistance to the major restriction factors in rhesus macaque cells.

Keywords: macaque-tropic HIV-1, TRIM5, Vpu

\*<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>Japanese Foundation for AIDS Prevention

\*<sup>5</sup>Primate Research Institute, Kyoto University

\*<sup>6</sup>School of Medicine, Yokohama City University

\*<sup>7</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

\*<sup>8</sup>Institute for Virus Research, Kyoto University

Nakaoka R, Hirano Y<sup>\*1</sup>, Mooney DJ<sup>\*2</sup>, Tsuchiya T, Matsuoka A: Study on the potential of RGD- and PHSRN-modified alginates as artificial extracellular matrices for engineering bone.

*J Artif Organs*. 2013;16:284-93.

Alginate is a polysaccharide that can be crosslinked by divalent cations, such as calcium ions, to form a gel. Chemical modification is typically used to improve its cell adhesive properties for tissue engineering applications. In this study, alginates were modified with peptides containing RGD (arginine-glycine-aspartic acid) or PHSRN (proline-histidine-serine-arginine-asparagine) sequences from fibronectin to study possible additive and synergistic effects on adherent cells. Alginates modified with each peptide were mixed at different ratios to form gels containing various concentrations and spacing between the RGD and PHSRN sequences. When normal human osteoblasts (NHObts) were cultured on or in the gels, the ratio of RGD to PHSRN was found to influence cell behaviors, especially differentiation. NHObts cultured on gels composed of RGD- and PHSRN-modified alginates showed enhanced differentiation when the gels

contained [33 % RGD-alginate, suggesting the relative distribution of the peptides and the presentation to cells are important parameters in this regulation. NHOs cultured in gels containing both RGD- and PHSRN-alginates also demonstrated a similar enhancement tendency of calcium deposition that was dependent on the peptide ratio in the gel. However, calcium deposition was greater when cells were cultured in the gels, as compared to on the gels. These results suggest that modifying this biomaterial to more closely mimic the chemistry of natural cell adhesive proteins, (e.g., fibronectin) may be useful in developing scaffolds for bone tissue engineering and provide three-dimensional cell culture systems which more closely mimic the environment of the human body.

Keywords: Bone tissue engineering, Peptide modification, 3D Cell culture

<sup>\*1</sup>Department of Chemistry and Material Engineering, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

<sup>\*2</sup>School of Engineering and Applied Sciences, Harvard University

Muragaki, Y<sup>\*1</sup>, Uematsu M, Isek, H<sup>\*1</sup>, Umezu M<sup>\*2</sup>: Analysis of Benefit-risk Balance in Decision-making of the Food and Drug Administration for Pre-market Approval of Therapeutic Medical Devices. *Advanced Biomedical Engineering*. 2013;2:101-6.

Compared to the evaluation of new pharmaceutical drugs, the assessments of the design and results of clinical trials for medical devices are not well established. For medical devices, the definition of the benefit-risk balance assessed during approval by regulatory agencies is not clear, which may result in subjectivity of the decision-making process. It is possible to hypothesize that the newly approved medical device should be superior in both risk and efficacy to the already existing device, which is used as control. To test this hypothesis, we performed an independent analysis of the premarket approvals (PMA) of therapeutic medical devices based on assessment review of reports of a regulatory agency, the Food and Drug Administration (FDA). A total of 74 studies that tested various medical devices for PMA were selected. For each clinical trial, the study design was evaluated with particular emphasis on its nature

(retrospective or prospective), presence of a control arm, randomization, and masking. We performed an objective analysis of the benefit-risk balance between effectiveness and safety in the test arm compared to that in the control arm, using an original method for data evaluation. Of the 74 studies, 56 (76%) were prospective, 1 was purely retrospective (1%). 15 were mixed (20%), and 2 (3%) did not specify the nature of study. Only 46 studies (62%) included a comparative control group, 26 of which (57%) demonstrated "equivalence" but not "superiority" of the primary effectiveness measure. Depending on the evaluation criteria (mortality, complications, adverse effects, others) the results of safety assessment revealed advantage of the test arm in only 16-38% of comparative studies. The designs of the protocols for testing therapeutic medical devices and the criteria of objective evaluation during approval for broad clinical practice are not standardized. For PMA approval, FDA does not ultimately require better effectiveness and/or safety of the new device compared to the existing control device.

Keywords: premarket approval, benefit-risk balance, regulatory science

<sup>\*1</sup>Faculty of Advanced Techno-Surgery, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

<sup>\*2</sup>Faculty of Science and Engineering, Waseda University

小林憲弘, 久保田領志, 田原麻衣子, 杉本直樹, 木村謙治<sup>\*1</sup>, 林広宣<sup>\*2</sup>, 山田義隆<sup>\*3</sup>, 小林利男<sup>\*4</sup>, 舟洞健二<sup>\*4</sup>, 三枝慎一郎<sup>\*5</sup>, 古谷智仁<sup>\*6</sup>, 杉本智美<sup>\*7</sup>, 五十嵐良明: 固相抽出-GC/MSによる水道水中の未規制農薬の一斉分析法の妥当性評価. *水道協会雑誌* 2013;82(7):2-12.

固相抽出-GC/MSによる水道水中の未規制農薬を対象とした新たな一斉分析法の妥当性を評価した。今回の評価では、分析対象物質のうち9物質(メトラクロール, プロポキスル (PHC), エトベンザニド, パクロブトラゾール, シンメチリン, ボスカリド, アセタミプリド, オリサストロビン, およびプロマシル)を選択し, 水道事業体7機関において, 各農薬につき2段階の濃度で水道水への添加回収試験を行った。実験結果から, 各農薬の定量下限, 真度(回収率), 併行精度, および室間精度を評価したところ, 概ね良好な結果が得られた。よって,

本法は水道水中の未規制農薬の新たな一斉分析法として妥当であると結論した。

Keywords: 水道水, 農薬, ガスクロマトグラフ質量分析計

\*<sup>1</sup> 福岡地区水道企業団

\*<sup>2</sup> 大阪市水道局

\*<sup>3</sup> 千葉県水道局

\*<sup>4</sup> 東京都水道局

\*<sup>5</sup> 広島市水道局

\*<sup>6</sup> 横浜市水道局

\*<sup>7</sup> 名古屋市上下水道局

Shimizu K, Kubota R, Kobayashi N, Tahara M, Sugimoto N, Nishimura T\*, Ikarashi Y: Cytotoxic effects of hydroxylated fullerenes in three types of liver cells.

*Materials*. 2013;6:2713-22.

Fullerenes C<sub>60</sub> have attracted considerable attention in the biomedical field due to their interesting properties. Although there has been a concern that C<sub>60</sub> could be metabolized to hydroxylated fullerenes (C<sub>60</sub>(OH)<sub>x</sub>) *in vivo*, there is little information on the effect of hydroxylated C<sub>60</sub> on liver cells. In the present study, we evaluated the cytotoxic effects of fullerene C<sub>60</sub> and various hydroxylated C<sub>60</sub> derivatives, C<sub>60</sub>(OH)<sub>2</sub>, C<sub>60</sub>(OH)<sub>6-12</sub>, C<sub>60</sub>(OH)<sub>12</sub> and C<sub>60</sub>(OH)<sub>36</sub>, with three different types of liver cells, dRLh-84, HepG2 and primary cultured rat hepatocytes. C<sub>60</sub>, C<sub>60</sub>(OH)<sub>2</sub> and C<sub>60</sub>(OH)<sub>36</sub> exhibited little or no cytotoxicity in all of the cell types, while C<sub>60</sub>(OH)<sub>6-12</sub> and C<sub>60</sub>(OH)<sub>12</sub> induced cytotoxic effects in dRLh-84 cells, accompanied by the appearance of numerous vacuoles around the nucleus. Moreover, mitochondrial activity in liver cells was significantly inhibited by C<sub>60</sub>(OH)<sub>6-12</sub> and C<sub>60</sub>(OH)<sub>12</sub>. These results indicate that the number of hydroxyl groups on C<sub>60</sub>(OH)<sub>x</sub> contribute to the difference of their cytotoxic potential and mitochondrial damage in liver cells.

Keywords: hydroxylated fullerene, C<sub>60</sub>, cytotoxic activity

\* Teikyo Heisei University

達見一\*<sup>1</sup>, 星野邦広\*<sup>2</sup>, 岩崎貴普\*<sup>3</sup>, 曾根孝\*<sup>4</sup>, 何佳\*<sup>5</sup>, 神野透人, 加藤信介\*<sup>5</sup>: プレート吸着によるSVOCs評価法の基礎検討: DEHPの評価方法.

空気調和・衛生工学会論文集 2013;197:19-26.

車室内VOCの低減対策のために, 日本自動車工業会は車室内VOC濃度の自主規制に取り組んでいる。自主規制対象成分の中にはフタル酸エステル類などの高沸点成分が含まれているが, これら高沸点成分は従来のTenaxによる捕集では精度良く測定することが困難である。そこで, 我々は高沸点成分の定量的な評価手法としてガラスプレートを高沸点成分の吸着媒体とする評価手法を検討した。本論文では高沸点成分の定量的評価手法のためのプレートの選定方法および保管方法の結果を報告する。

Keywords: SVOCs, DEHP, プレート吸着

\*<sup>1</sup> (株)いすゞ中央研究所

\*<sup>2</sup> 日本電子(株)

\*<sup>3</sup> ジーエルサイエンス(株)

\*<sup>4</sup> エスベック(株)

\*<sup>5</sup> 東京大学生産技術研究所

久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 今村悠佑\*<sup>1</sup>, 木村謙治\*<sup>1</sup>, 小林利男\*<sup>2</sup>, 齋藤信裕\*<sup>3</sup>, 杉本智美\*<sup>4</sup>, 林広宣\*<sup>5</sup>, 古谷智仁\*<sup>6</sup>, 舟洞健二\*<sup>2</sup>, 三枝慎一郎\*<sup>7</sup>, 山田義隆\*<sup>8</sup>, 杉本直樹, 西村哲治\*<sup>9</sup>, 五十嵐良明: 固相抽出-誘導体化GC/MS法を用いたEDTA検査法の妥当性評価.

*水道協会雑誌* 2013;82(8):2-11.

固相抽出-誘導体化GC/MS法を用いたEDTA検査法が, 公的な標準検査法として適用可能であるか判定するため, 水道事業者8機関を対象に妥当性評価試験を行った。水道水を用いた2設定値(10 µg/L及び50 µg/L)における添加回収試験の報告値を基に, 真度(回収率), 併行精度(RSD<sub>r</sub>(%)), 室間精度(RSD<sub>R</sub>(%))を評価した。その結果, 真度(回収率)は, 2設定値で84.6%, 86.8%であった。また, 併行精度は, 2設定値ともに2.0~19.0%の範囲であり, 室間精度は, 2設定値でそれぞれ30.0%および21.8%であった。これらの結果は, 妥当性評価の判定基準を満たすことから, 本検査法がEDTAの標準検査法として適用可能であると判断された。

Keywords: EDTA, 固相抽出, 妥当性評価

\*<sup>1</sup> 福岡地区水道企業団

\*<sup>2</sup> 東京都水道局

\*<sup>3</sup> 仙台市水道局

\*<sup>4</sup> 名古屋市上下水道局

\*<sup>5</sup> 大阪市水道局

\*<sup>6</sup> 横浜市水道局

\*<sup>7</sup> 広島市水道局

\*<sup>8</sup> 千葉県水道局

\*<sup>9</sup> 帝京平成大学

Tahara M, Obama T, Ikarashi Y: Development of analytical method for determination of 1,4-dioxane in cleansing products.

*Int J Cosmet Sci.* 2013;35:575-80.

OBJECTIVE: 1,4-Dioxane is a toxic by-product formed during the synthesis of surfactants used in finished cosmetic products. There are no set permissible levels of toxic impurities in finished cosmetic products in Japan. In this study, we have established a simple and sufficiently precise analytical method to determine the activity of 1,4-dioxane in finished cosmetic cleansing products.

METHODS: This method involves the standard addition approach and headspace-gas chromatography/mass spectrometry without pre-conditioning.

RESULTS: Fifteen cleansing products that are sold in the Japanese market, such as shampoo, hand soap, and dishwashing liquid, were analyzed, and 1,4-dioxane was detected at a concentration of a few micrograms per gram of the product in almost all of them. The concentration of 1,4-dioxane in two dishwashing liquid products was high. The maximum concentration of 1,4-dioxane in all of the cleansing products was below 10 mg g<sup>-1</sup>, which is a limit that is thought to be safe and technically achievable through the application of good manufacturing practices. Since 1,4-dioxane is formed during the synthesis of polyoxyethylene ether sulfate, it was detected at high concentrations in cleansing products that contained a lot of polyoxyethylene ether sulfate.

CONCLUSION: Therefore, control of the synthesis of polyoxyethylene ether sulfate can be effective in reducing the concentration of 1,4-dioxane in cleansing products.

Keywords: 1,4-dioxane, finished cosmetic product, impurity

Iwasawa K\*, Tanaka G\*, Aoyama T\*, Chowdhury M M\*, Komori K\*, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Sakai Y\*: Prediction of phthalate permeation through pulmonary alveoli using a cultured A549 cell-based in vitro alveolus model and a numerical simulation.

*AATEX.* 2013;18:19-31.

The animal-free prediction of inhalation toxicities in the lungs is very important concerning various low-

volatile organic carbons such as phthalate. Phthalate are contained in plastics as plasticizer, easily released into environment as plastic ages, and ingested through dust. We therefore investigated benzylbutyl phthalate (BBP) permeation using an A549 cell-based lung alveolus model, in which the cell monolayers were formed on semipermeable membranes between two chambers filled with cell culture medium. With kinetic parameters obtained via these experiments, the model largely described the concentration changes in the three compartments (the apical, A549 cell, and basolateral layers) but revealed very high BBP accumulation in the alveolus cell layer at equilibrium, which did not likely reflect the in vivo situation. We therefore changed the parameter of thickness of the cell layer from 10 (cultured A549 cells) to 0.5 μm (alveoli) and the parameter of the concentration in basolateral compartment to be always zero because of the continuous perfusion of blood in vivo. After changing these parameters, the accumulation of BBP remarkably decreased, and the total permeated amount significantly increased. These results indicated that various parameters and assumptions should be changed to overcome the limitations and/or properties of existing culture models to improve the predictive accuracy of the system when using in vitro cell-based tissue models and numerical simulations to predict health hazards in humans.

Keywords: phthalate, alveolus, numerical model

\* The University of Tokyo

Akiyama T, Sekiguchi W, Sugimoto N, Tada A, Ito Y, Yamazaki T, Akiyama H: Revised method for analyzing 2-acetyl-4-tetrahydroxybutylimidazole in caramel III.

*Jpn J Food Chem Safety.* 2013;20:190-5.

Caramel III, a food-coloring additive, is tested in Japan for the presence of the impurity, 2-acetyl-4-tetrahydroxybutylimidazole (THI), using an official HPLC method. In this HPLC method, THI is derivatized with 2,4-dinitrophenylhydrazine and then separated using octyl column. Improvement of the analytical conditions was attempted because contaminants can often compromise this test. Isolation of the analyte was improved when 0.1 mol/L phosphoric acid /methanol mixed solution (70:30) was



used as the mobile phase. The revised method gave higher analyte concentrations compared to the standard method. The quantitative values obtained by LC/MS were equivalent to those obtained using the revised method, demonstrating the superiority of the revised method to the standard method.

Keywords: caramel, 2-acetyl-4-tetrahydroxybutylimidazole, HPLC

小林憲弘, 久保田領志, 田原麻衣子, 杉本直樹, 塚本多矩\*, 五十嵐良明: 水道水中の農薬類のLC/MS/MS一斉分析法の開発.

環境科学会誌 2014;27:3-19.

水質管理目標設定項目に設定されているものの標準検査法が定められていない農薬類のうち, 76物質を対象にLC/MS/MSを用いた一斉分析法の分析条件を確立した. さらに, 水道水を用いた添加回収試験を行い, これらの物質の検出感度や分析精度を「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」に基づいて評価した. その結果, 39物質については各農薬の目標値の1/100以下の濃度まで定量でき, かつガイドラインの回収率および併行精度の目標を満たした. また, 13物質については目標値の1/100の濃度まで定量できなかったが, 1/10以下の濃度まで定量でき, ガイドラインの回収率および併行精度の目標を満たした. 以上のことから, 確立した一斉分析法は, 上記の52物質を対象とした水道水質検査に適用できると考えられた.

Keywords: 水道水, 農薬, LC/MS/MS

\* 島津製作所

Shimizu K, Sano T<sup>\*1</sup>, Kubota R, Kobayashi N, Tahara M, Obama T, Sugimoto N, Nishimura T<sup>\*2</sup>, Ikarashi Y: Effects of the amino acid constituents of microcystin variants on cytotoxicity to primary cultured rat hepatocytes.

*Toxins*. 2014;6:168-79.

Microcystins, which are cyclic heptapeptides produced by some cyanobacterial species from algal blooms, strongly inhibit serine/threonine protein phosphatase and are known as hepatotoxins. Microcystins have many structural variations, yet insufficient information is available on the differences in the cytotoxic potentials among the structural variants. In this study, the cytotoxicities of 16 microcystin variants at concentrations of 0.03-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  to primary cultured rat hepatocytes were

determined by measuring cellular ATP content, and subsequently determined by their 50% inhibitory concentration ( $\text{IC}_{50}$ ). Differences in the amino acid constituents were associated with differences in cytotoxic potential. [ $\text{D-Asp}^3$ ,  $\text{Z-Dhb}^7$ ] microcystin-LR exhibited the strongest cytotoxicity at  $\text{IC}_{50}$  of 0.053  $\mu\text{g}/\text{mL}$  among the microcystin variants tested. Furthermore, [ $\text{D-Asp}^3$ ,  $\text{Z-Dhb}^7$ ] microcystin-HtyR was also highly cytotoxic. These results suggest that both  $\text{D-Asp}$  and  $\text{Z-Dhb}$  residues are important in determining the cytotoxic potential of microcystin variants.

Keywords: microcystin, variants, cytotoxicity

<sup>\*1</sup> National Institute for Environmental Studies

<sup>\*2</sup> Teikyo Heisei University

味村真弓\*, 中島晴信\*, 吉田仁\*, 吉田俊明\*, 河上強志, 伊佐間和郎: 有害物質含有家庭用品規制法で規制されている繊維製品中のトリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト分析法の改定に向けた検討. 薬学雑誌 2014;134:259-68.

The official analytical method for tris (2,3-dibromopropyl)phosphate (TDBPP), which is banned from use in textile products by the "Act on Control of Household Products Containing Harmful Substances", requires revision. This study examined an analytical method for TDBPP by GC/MS using a capillary column. Thermal decomposition of TDBPP was observed by GC/MS measurement using capillary column, unlike in the case of gas chromatography/flame photometric detector (GC/FPD) measurement based on a direct injection method using a capillary megabore column. A quadratic curve,  $Y=2572X^{1.416}$ , was obtained for the calibration curve of GC/FPD in the concentration range 2.0-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The detection limit was 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  under  $S/N=3$ . The reproducibility for repetitive injections was satisfactory. A pretreatment method was established using methanol extraction, followed by liquid-liquid partition and purification with a florisil cartridge column. The recovery rate of this method was  $\sim 100\%$ . TDBPP was not detected in any of the five commercial products that this study analyzed. To understand the cause of TDBPP decomposition during GC/MS (electron ionization; EI) measurement using capillary column, GC/MS (chemical ionization; CI), GC/FPD, and gas

chromatography/flame ionization detector (GC/FID) measurements were conducted. It was suggested that TDBPP might thermally decompose both during GC injection, especially through a splitless injection method, and in the column or ion sources. To attempt GC/MS measurement, an injection part comprising quartz liner was used and the column length was halved (15 m); thus, only one peak could be obtained. Keywords: tris(2,3-dibromopropyl) phosphate, textile, gas chromatography

\* 大阪府立公衆衛生研究所

Kitamura K\*, Maruyama K\*, Hamano S\*, Kishi T\*, Kawakami T, Takahashi Y\*, Onodera S\* : Effect of hypochlorite oxidation on cholinesterase-inhibition assay of acetonitrile extracts from fruits and vegetables for monitoring traces of organophosphate pesticides.

*J Toxicol Sci.* 2014;39:71-81.

A reproducible method for monitoring traces of cholinesterase (ChE) inhibitors in acetonitrile extracts from fruits and vegetables is described. The method is based on hypochlorite oxidation and ChE inhibition assay. Four common representative samples of produce were selected from a supermarket to investigate the effect of different matrices on pesticides recoveries and assay precision. The samples were extracted with acetonitrile to prepare them for ChE inhibition assays: if necessary, clean-up was performed using dispersive solid-phase extraction for gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) analyses. Chlorine was tested as an oxidising reagent for the conversion of thiophosphorus pesticides (P=S compounds) into their P=O analogues, which have high ChE-inhibiting activity. Chlorine consumption of individual acetonitrile extracts was determined and was strongly dependent on the individual types of fruits and vegetables. After treating the acetonitrile extracts with an excess hypochlorite at 25°C for 15 min, the ChE-inhibiting activities and detection limits for each chlorine-treated pesticide solution were determined. Matrix composition did not interfere significantly with the determination of the pesticides. Enhanced anti-ChE activities leading to low detection limits (ppb levels) were observed for the chlorine-treated extracts that were spiked with chlorpyrifos, diazinon, fenitrothion, and isoxathion. This

combination of oxidative derivatisation and ChE inhibition assays was used successfully to monitor and perform semi-quantitative determination of ChE inhibitors in apple, tomato, cucumber, and strawberry samples.

Keywords: ChE assay, hypochlorite oxidation, organophosphate pesticides

\* Tokyo University of Sciences

田原麻衣子, 杉本直樹, 小林憲弘, 穂山浩, 五十嵐良明 : 追加農薬の標準品の供給調査および定量核磁気共鳴法を用いた純度測定.

*水道協会雑誌* 2014;83(3):9-16.

In order to set the official analytical methods of thirty one agricultural chemicals to Complementary Items for Japanese Water Quality Management, we surveyed the availability of the commercial reagents and reference material products. There are only four certified reference materials on reagent market. The purities of the twenty two commercial agricultural chemical reagent products were determined with the traceability to International System of Units (SI) by using quantitative nuclear magnetic resonance method (qNMR), and the distribution range was from  $89.2 \pm 0.3$  to  $100.1 \pm 0.6$  % ( $n=3$  average  $\pm$  relative standard deviation, RSD). The purities of all products except methyl isothiocyanate were almost same as their labeled purities by the manufactures. Other compounds are not available on reagent market as analytical standard materials, and the purities of the reagent grade products are low or not evidenced. So the traceability and certification of the purities of analytical standard materials are necessary to secure the accuracy and reliability of quantitative analytical value of agricultural chemicals for Water Quality Management, our survey represented that it was difficult to set official analytical methods for some agricultural chemicals at present.

Keywords: 水質試験, 精度管理, 純度

鍋師裕美, 堤智昭, 五十嵐敦子, 蜂須賀暁子, 松田りえ子 : 流通食品中の放射性セシウム調査.

*食品衛生学雑誌* 2013;54(2):131-50.

放射性物質汚染が予想される地域産食品の流通段階での買い上げ調査を実施した。NaI (Tl) シンチレーションスペクトロメータによるスクリーニング検査と、ゲルマ

ニウム半導体検出器付γ線スペクトロメータによる確定検査を行った。1,427試料中、暫定規制値であった500 Bq/kgを超過した試料数は6であり、全調査数に対する割合は0.4%であった。食品群ごとの放射性セシウム検出率から、今後も監視を継続すべき食品群は、栗・ギンナンのような果実、原木シイタケを中心としたきのこ類、山菜類、海水魚と考えられた。

Keywords: surveillance of radioactive cesium, foods on the market, screening method

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量の変化に関する検討。

食品衛生学雑誌 2013;54(4):298-302.

食品中の放射性物質を低減させる調理・加工に関する情報の収集は、放射性物質の内部被ばく量を低減させ、より安全で安心な食品摂取を実現するために重要である。そこで、本研究では牛肉を用いて調味液への浸漬の際に生じる放射性セシウム (Cs) 量の変化を検討した。その結果、牛肉中の放射性Csは、塩分濃度8~10%の調味液中に24時間浸漬することで浸漬前の約20%が、塩分濃度約9%の味噌調味液に7日間浸漬することで浸漬前の約55%が除去された。また、10%食塩水を交換しながら7日後まで浸漬することにより、牛肉中の放射性Csを約75%除去することが可能であった。浸漬後の調味液は廃棄されることが多く、調味液への浸漬は牛肉中の放射性Csの除去に有効であるといえる。

Keywords: radioactive material contaminated food, radioactive cesium, beef

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: わかさぎ中の放射性セシウムの調理による除去効果に関する検討。

食品衛生学雑誌 2013;54(4):303-8.

わが国は海に囲まれ、魚介類が豊富な食環境にあるため、さまざまな魚介類を多種多様な調理法によって調理し、日常的に摂取している。平成23年3月の原発事故以降、放射性物質による魚介類の汚染が懸念されるため、魚介類の汚染状況を把握するとともに魚介類を介した放射性物質の内部被ばくを回避することが必要不可欠となった。そこで、本研究ではわかさぎを4種類の方法(素焼き, 甘露煮, から揚げ, 南蛮漬)で調理し、わかさぎ中の放射性セシウム量の調理前後の変化を検討した。その結果、素焼き, 甘露煮, から揚げでは、放射性セシウムの除去率は10%以下であり、除去効果は少なかった。一方で南蛮漬は、今回の検討の中で最も高い約30%の除去率を示し、加熱後に調味液へ浸漬する調理法でも放

射性セシウムの除去に効果があることが明らかとなった。

Keywords: radioactive material contaminated food, radioactive cesium, pond smelt

堤智昭, 石井利華, 松田りえ子: 生あん中のシアン化合物分析法の性能評価と生あん中のシアン化合物の実態調査。

食品衛生学雑誌 2013;54(4):345-50.

生あん中のシアン化合物の規格への適合を判定する試験法として、水蒸気蒸留-ピリジンカルボン酸・ピラゾロン法を検討した。生あんでは豆に含まれていたシアン配糖体分解酵素が失活している恐れがあるため、本法ではリナマラーゼによるシアン配糖体分解操作を加えた。シアン化物イオンとして5 mg/kgおよび10 mg/kgに相当するシアン配糖体(リナマリン)を生あん2種に添加した分析結果から推定された真度は86~90%、併行精度は1.0~2.4%、室内精度は2.6~4.9%であった。本法は5~10 mg/kgのシアン化合物を分析する方法として妥当であることが確認された。評価した分析法を用いて、国内で製造された生あん28試料中のシアン化合物量を測定した。27試料については5 mg/kg未満であったが、1試料において15 mg/kgのシアン化合物が認められた。

Keywords: cyanogen, pyridine carbonate-pyrazolone method, raw bean paste

堤智昭, 足立利華, 高附巧, 根井大介\*, 亀谷宏美\*, 等々力節子\*, 松田りえ子, 手島玲子: 振とう抽出法による放射線照射した食肉およびサーモンにおける2-アルキルシクロブタノン類の検知。

食品照射 2013;48(1):31-7.

2-dodecylcyclobutanone (DCB) and 2-tetradecylcyclobutanone (TCB) are specific radiolytic products in irradiated lipid-containing food and can be used to detect irradiation of foodstuffs. Here, we evaluated a rapid shaking extraction method to detect irradiation in beef, pork, chicken and salmon. The amounts of DCB and TCB extracted by the shaking extraction method were 77- 121% of those by the conventional Soxhlet extraction method in irradiated meats and salmon. The selected ion-mode chromatograms of DCB and TCB obtained from both extractions were visually inspected, but showed no significant differences. These results suggest that the shaking extraction method achieved similar extraction efficiencies for DCB and TCB to the Soxhlet extraction method. Finally, we used the shaking extraction method to detect irradiation in beef, pork, chicken and

salmon irradiated at 0.5 kGy or 1 kGy. All of the non-irradiated samples were judged negative and all of the irradiated samples were judged positive. Overall, our results indicate that the shaking extraction is a useful method for extracting DCB and TCB from meats and salmon. The main advantage of this method is the short extraction time (approximately 1 h), thereby allowing rapid detection of irradiated meats and salmon.

Keywords: irradiated food, cyclobutanones, shaking extraction method

\* (独)農研機構食品総合研究所

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSを用いた茶熱湯浸出液中の残留農薬一斉分析法.

日本食品化学学会誌 2013;20(3):221-5.

An LC-MS/MS multiresidue method for the determination of pesticides in tea infusion was developed. An aliquot of tea infusion was cleaned up by macroporous diatomaceous earth column prior to LC-MS/MS determination. The recoveries for the tested pesticides (43 compounds) from infusion of green tea, oolong tea, and black tea after spiking at 0.05 ppm (0.1 ppm for lufenuron and triflumizole) were within the range 71-108%, with the relative standard deviations <15%, except for acrinathrin in oolong tea and black tea. No interfering peak was observed in the chromatograms of the blank extracts, indicating high selectivity of the method. The developed method is an efficient and reliable tool for the determination of pesticide residues in tea infusion.

Keywords: multiresidue method, pesticide, tea

鍋師裕美, 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. 食品衛生学雑誌 2013;54(6):415-8.

平成23年3月の福島第一原子力発電所事故後, 牛肉から高濃度の放射性セシウムが検出されたことから, 暫定規制値を上回る牛肉が市場に流通しないよう全頭検査が実施された. しかし, 検査の過程で同一個体の部位間で放射性セシウム濃度が異なる例が明らかとなり, 検査結果の信頼性に疑問が生じる事態となった. そこでわれわれは放射性セシウムを含む同一個体由来の5部位の肉を用いて測定部位間の放射性セシウム濃度の違いについて原因の解明を試みた. その結果, 検討した3個体すべてにおいて, 脂肪含量が高い部位ほど放射性セシウム濃度

が低下することが判明し, 部位間の放射性セシウムの濃度差が脂肪含量に起因することが明らかとなった. さらに, 筋肉組織は平均して脂肪組織の7倍以上の放射性セシウムを含んでいたことから, ウシの個体検査で放射性セシウム濃度を測定する場合には, 脂肪の少ない筋肉部を用いた検査が適当であると考えられた.

Keywords: radioactive cesium, concentration by part, beef

Yoshida T<sup>\*1</sup>, Yoshioka Y<sup>\*1</sup>, Tochigi S<sup>\*1</sup>, Hirai T<sup>\*1</sup>, Uji M<sup>\*1</sup>, Ichihashi K<sup>\*1</sup>, Nagano K<sup>\*2</sup>, Abe Y<sup>\*2</sup>, Kamada H<sup>\*2</sup>, Tsunoda S<sup>\*2</sup>, Nabeshi H, Higashisaka K<sup>\*1</sup>, Yoshikawa T<sup>\*1</sup>, Tsutsumi Y<sup>\*1</sup>: Intranasal exposure to amorphous nanosilica particles could activate intrinsic coagulation cascade and platelets in mice.

*Part Fibre Toxicol.* 2013;10:41.

To ensuring the safety of nanomaterials which have been already applied in various applications, we examined the localization and biological responses of intranasally administered amorphous nanosilica particles in mice, focusing on the coagulation system. The results of the in vivo transmission electron microscopy analysis after intranasally exposure of mice to various size of nanosilica, it was shown that nanosilica were absorbed through the nasal cavity and were distributed into liver and brain. The results of hematological examination and coagulation tests suggest that intranasally administered nanosilica particles with diameters of 30 and 70 nm could induce abnormal activation of the coagulation system through the activation of an intrinsic coagulation cascade. This study provides information to advance the development of safe and effective nanosilica particles.

Keywords: amorphous nanosilica particles, Intranasal exposure, intrinsic coagulation

\*<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

Nagano T<sup>\*1</sup>, Higashisaka K<sup>\*1</sup>, Kunieda A<sup>\*1</sup>, Iwahara Y<sup>\*1</sup>, Tanaka K<sup>\*1</sup>, Nagano K<sup>\*2</sup>, Abe Y<sup>\*2</sup>, Kamada H<sup>\*2</sup>, Tsunoda S<sup>\*2</sup>, Nabeshi H, Yoshikawa T<sup>\*1</sup>, Yoshioka Y<sup>\*1</sup>, Tsutsumi Y<sup>\*1</sup>: Liver-specific microRNAs as biomarkers of nanomaterial-induced liver damage. *Nanotechnology.* 2013;24(40):405102.

Although nanomaterials are being used in various

fields, their safety is not yet sufficiently understood. We have been attempting to establish a nanomaterials safety-assessment system by using biomarkers to predict nanomaterial-induced adverse biological effects. Here, we focused on microRNAs (miRNAs) because of their tissue-specific expression and high degree of stability in the blood. We previously showed that high intravenous doses of silica nanoparticles of 70 nm diameter (nSP70) induced liver damage in mice. In this study, we compared the effectiveness of serum levels of liver-specific or -enriched miRNAs (miR-122, miR-192, and miR-194) with that of conventional hepatic biomarkers (alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST)) as biomarkers for nSP70. After mice had been treated with nSP70, their serum miRNAs levels were measured by using quantitative RT-PCR. Serum levels of miR-122 in nSP70-treated mice were the highest among the three miRNAs. The sensitivity of miR-122 for liver damage was at least as good as those of ALT and AST. Like ALT and AST, miR-122 may be a useful biomarker of nSP70. We believe that these findings will help in the establishment of a nanomaterials safety-assessment system.

Keywords: nanomaterials, microRNA, biomarkers

\*<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

Yamashita K<sup>\*1</sup>, Yoshioka Y<sup>\*1</sup>, Pan H<sup>\*1</sup>, Taira M<sup>\*1</sup>, Ogura T<sup>\*1</sup>, Nagano T<sup>\*1</sup>, Aoyama M<sup>\*1</sup>, Nagano K<sup>\*2</sup>, Abe Y<sup>\*2</sup>, Kamada H<sup>\*2</sup>, Tsunoda SI<sup>\*2</sup>, Aoshima H<sup>\*3</sup>, Nabeshi H, Yoshikawa T<sup>\*1</sup>, Tsutsumi Y<sup>\*1</sup>: Biochemical and hematologic effects of polyvinylpyrrolidone-wrapped fullerene C60 after oral administration.

*Pharmazie*. 2013;68(1):54-7.

The fullerene C60 is used in consumer products such as cosmetics owing to its antioxidative effects and is being developed for nanomedical applications. However, knowledge regarding the safety of fullerene C60, especially after oral administration, is sparse. Here, we examined the safety of fullerene C60 in mice after 7 d of exposure to orally administered polyvinylpyrrolidone (PVP)-wrapped fullerene C60 (PVP-fullerene C60). Mice treated with PVP-fullerene C60 showed few changes in the plasma levels of

various markers of kidney and liver injury and experienced no significant hematologic effects. Furthermore, the histology of the colon of PVP-fullerene C60-treated mice was indistinguishable from that of control mice. These results suggest that PVP-fullerene C60 lacks toxicity after high-dose oral administration and indicate that PVP-fullerene C60 can be considered safe for oral medication. These data provide basic information that likely will facilitate the production of safe and effective forms of fullerene C60. Keywords: polyvinylpyrrolidone (PVP)-wrapped fullerene C60, oral administration, Biochemical and hematologic effects

\*<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> ビタミンC60バイオリサーチ(株)

Yoshioka Y<sup>\*</sup>, Yoshikawa T<sup>\*</sup>, Nabeshi H, Tsutsumi Y<sup>\*</sup>: Recent topics about nano-safety science and its future.

*薬学雑誌* 2013;133(2):169-74.

Recently, it is concerned that nanomaterials induce undesirable biological responses (NanoTox) which is different from conventional materials attributed to their unique physicochemical properties in the world. Therefore, the movements to regulate the development and practical use of nanomaterials are accelerated in North America and Europe in corporation with Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). However, for our enjoying the benefits of nanomaterials, it is most important not to regulate nanomaterials in the blind way but to assure the security of nanomaterials and support the development of nanomaterial industries. These are duty of our country to be advanced country, technology-oriented nation and intellectual property nation. From these viewpoints, we are engaged on not NanoTox study but Nano-Safety Science study. That is, we try to research the relationship between physicochemical properties, biodistribution, intracellular localization, kinetics and biological responses (safety) of nanomaterials for the purpose of the collection and the transmission of safety information of nanomaterials based on scientific evidence lead to a support of nanomaterials' development. In this review, we would like to

introduce our Nano-safety science study using mainly amorphous silica nanoparticles.

Keywords: nanomaterials, Nano-Safety Science

\* 大阪大学大学院薬学研究科

Takabatake R<sup>\*1</sup>, Takashima K<sup>\*1</sup>, Kurashima T<sup>\*1</sup>, Mano J<sup>\*1</sup>, Furui S<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>, Koiwa T<sup>\*1,2</sup>, Akiyama H, Teshima R, Futo S<sup>\*3</sup>, Minegishi Y<sup>\*4</sup>: Interlaboratory study of qualitative PCR methods for genetically modified maize events MON810, Bt11 and GA21, and CaMV P35S.

*J AOAC Int.* 2013;96:1-7.

Qualitative PCR methods for the genetically modified (GM) maize events MON810, Bt11, and GA21, and the 35S promoter (P35S) region of the cauliflower mosaic virus were evaluated in an interlaboratory study. Real-time PCR-based quantitative methods for these GM events using the same primer pairs have already been validated in previous studies. Fifteen laboratories in Japan participated in this interlaboratory study. Each participant extracted DNA from blind samples, performed qualitative PCR assays, and then detected the PCR products with agarose gel electrophoresis. The specificity, sensitivity, and false-negative and false-positive rates of these methods were determined with different concentrations of GM mixing samples. The limit of detections of MON810, Bt11, GA21, and the P35S segment calculated as the amount of MON810 of these methods were 0.2, 0.2, 0.1 and 0.2% or less, respectively. The current study demonstrated that the qualitative methods would fit for the detection and identification of these GM maize events and P35S segment.

Keywords: genetically modified maize, qualitative PCR, interlaboratory study

<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.

Minegishi Y<sup>\*1</sup>, Mano J<sup>\*2</sup>, Kato Y<sup>\*3</sup>, Kitta K<sup>\*2</sup>, Akiyama H, Teshima R: Development and evaluation of a novel DNA extraction method suitable for processed foods.

*Jpn J Food Chem Safety.* 2013;20:114-8.

For easy and rapid DNA extraction from processed foods, we developed a new silica membrane-based DNA extraction method. DNA extraction conditions suitable for processed foods were examined based on an existing DNA extraction kit for raw grain materials, GM quicker 2. Twentymicroliters of proteinase K solution (20 mg/ml) was used for cell lysis and the digestion was carried out at 65°C for 30 min. In addition, 200 µl for wet processed foods or 500 µl for dry processed foods of 2.0 M potassium acetate (pH 3.7) and 600 µl of 8.0 M guanidine hydrochloride were adopted as buffers to achieve good DNA recovery from cell lysates. The novel method was compared to four conventional methods using six kinds of processed foods as analytical samples, i.e., roasted soybean flour, soy milk, miso, canned whole kernel sweet corn, corn snack and dried soup mix. The developed method showed wide applicability to various process foods and it gave sufficient amounts of DNA with high purity. Also, the method was highly user-friendly because of the short handling time, the small number of pipette operations and non-use of toxic organic solvents. The method would be practically used for food testing to detect genetically modified organisms, allergens, pathogenic microorganisms and so on.

Keywords: processed foods, DNA extraction, genetically modified organism

<sup>\*1</sup> National Food Research Institute

<sup>\*2</sup> Nippon Gene Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Department of Biotechnology, Toyama Prefectural University

笠間菊子\*, 小熊恭代\*, 穂山浩, 鈴木達也\*, 渡辺卓穂\*, 小島幸一\*: ダイズおよびトウモロコシ抽出DNAの精製度の検討.

*日本食品化学学会誌* 2013;20:203-8.

通知法に従い、ダイズおよびトウモロコシからDNeasy Plant Mini kit (Miniキット) およびGM quicker (GM quickerキット) でDNAを抽出し、抽出DNAの精製度および収量を検討した。各抽出液のDNA含量を、UV法と蛍光法のそれぞれで定量した結果、ダイズのMiniキットDNA (Mini-DNA) のUV法による収量は蛍光法の約3倍であったが、GM quickerキットDNA (Quicker-DNA) ではUV法による収量が僅かに上回るに留まった。また、トウモロコシでは、Mini-DNAのUV法による収量は蛍光法の1.77倍、Quicker-DNAでは1.52倍で、定量法間の差が

小さかった。ダイズのMini-DNAでは定量法によって収量が大きく異なったことから、各抽出DNAの精製度をアガロースゲル電気泳動およびリアルタイムPCRを用いて内在性遺伝子のコピー数を測定することにより検討した。その結果ダイズでは、UV法で濃度調製したDNA溶液でアガロースゲル電気泳動におけるゲノミックDNAのバンド、内在性遺伝子のコピー数ともにMini-DNAがQuicker-DNAに比べて少なく測定され、UV法によるMini-DNAの定量値は正の誤差を含んでいることが示唆された。一方、トウモロコシDNAでは、UV法で濃度調製したDNA溶液の内在性遺伝子のコピー数、ゲノミックDNAのバンドともに抽出キット間で差はほとんど認められなかった。次に各抽出DNAをサイズ排除クロマトグラフィーを用いてさらに詳細に分析した。その結果、ダイズのMini-DNAはダイズのQuicker-DNA、トウモロコシのMini-DNA、Quicker-DNAに比べてDNAに類似した紫外吸収スペクトルを有する低分子の不純物を大量に含むことが示され、これらの物質がUV法によるDNAの定量を妨害していることが明らかになった。

Keywords: DNA抽出法, ダイズ, サイズ排除クロマトグラフィー

\* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

Koizumi D\*, Shiota K\*, Akita R\*, Oda H\*, Akiyama H: Development and validation of a lateral flow assay for the detection of crustacean protein in processed foods.

*Food Chemistry*. 2014;150:348-52.

We developed and validated a novel lateral flow assay for the detection of crustacean protein in processed foods. This assay had high sensitivity; the visual detection limit for shrimp protein extract was 25 µg/L, equivalent to 1 µg/g protein in a food sample, and results could be obtained within 20 min without sophisticated procedures or expensive equipment. Concordance between our assay and another validated quantitative enzyme-linked immunosorbent assay was 97% for commercially processed foods. This assay is rapid, simple, reliable, and highly correlated with validated enzyme-linked immunosorbent assays and is thus suitable for monitoring of food products, especially in food-processing facilities.

Keywords: crustacean, food allergy, lateral flow assay

\* Central Research Institute, Maruha Nichiro Holdings, Inc.

Ohtsuki T, Sato K, Sugimoto N, Akiyama H: Absolute quantification of dehydroacetic acid in processed foods using quantitative  $^1\text{H}$  NMR.

*Food Chemistry*. 2013;141:1322-7.

An absolute quantification method for the determination of dehydroacetic acid in processed foods using quantitative  $^1\text{H}$  NMR was developed and validated. The level of dehydroacetic acid was determined using the proton signals of dehydroacetic acid referenced to 1,4-bis (trimethylsilyl) benzene- $d_4$  after simple solvent extraction from processed foods. All the recoveries from three processed foods spiked at two different concentrations were larger than 85%. The proposed method also proved to be precise, with inter-day precision and excellent linearity. The limit of quantification was confirmed as 0.13 g/kg in processed foods, which is sufficiently low for the purposes of monitoring dehydroacetic acid. Furthermore, the method is rapid and easy to apply, and provides International System of Units traceability without the need for authentic analyte reference materials. Therefore, the proposed method is a useful and practical tool for determining the level of dehydroacetic acid in processed foods.

Keywords: absolute quantification, quantitative  $^1\text{H}$  NMR, dehydroacetic acid

Wakita K\*<sup>1</sup>, Kuwabara H\*<sup>2</sup>, Furusho N, Tatebe C, Sato K, Akiyama H: A comparative study of the hydroxyl and saponification values of polysorbate 60 in international food additive specifications.

*American Journal of Analytical Chemistry*. 2014;5:199-204.

We investigated the hydroxyl and saponification values of 27 samples of Polysorbate 60 products that were commercially available worldwide. We observed that the values of most of the studied samples were not within the range established at the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), while they did agree with the specifications described in the USA, the EU and Japan. We believe that purities of the new commercial Polysorbate 60 samples are higher than those of the older products which were available when the JECFA specifications were discussed (around 1973). The present study suggests that the hydroxyl and saponification values of the current JECFA specifications for Polysorbate 60 should be re-

evaluated.

Keywords: Polysorbate 60, polyoxyethylene sorbitan monostearate, hydroxyl value

---

\*<sup>1</sup> NOF Corporation

\*<sup>2</sup> Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

Tada A, Ishizuki K, Iwamura J\*<sup>1</sup>, Mikami H\*<sup>2</sup>, Hirao Y\*<sup>2</sup>, Fujita I\*<sup>3</sup>, Yamazaki T, Akiyama H, Kawamura Y: Improvement of the assay method for steviol glycosides in the JECFA specifications.

*American Journal of Analytical Chemistry*. 2013;4:190-6.

Steviol glycosides are natural sweetener constituents found in the leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni (Asteraceae). The specifications for steviol glycosides were established by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) in 2008, although there was a call in the following year for the modification of this assay method to enable the determination of nine steviol glycosides rather than just seven. In response, based on a proposed method by the Japan Stevia Association, we developed an improved method by changing the HPLC conditions and including the use of an octadecylsilyl column instead of an amino-bonded column to enable the rapid and reliable determination of the nine steviol glycosides by an isocratic HPLC-UV method. With the developed method, the nine steviol glycosides can be separately determined, and identified using individual reference chemicals as standards, unlike the previous identification method, which was based on the relative retention times. In addition, the single stevioside quantification standard was replaced with both stevioside and rebaudioside A quantification standards. Importantly, the validation of the developed method was successful. The limits of quantification for the nine steviol glycosides were between 0.2% and 0.6%. The developed assay method for the nine steviol glycosides was proposed to JECFA and adopted as the revised assay method for the steviol glycosides specifications at its 73rd meeting in 2010.

Keywords: steviol glycosides, stevioside, JECFA specifications

---

\*<sup>1</sup> Laboratory of Creative Science Co., Ltd.

\*<sup>2</sup> Shimadzu Co.

\*<sup>3</sup> Morita Kagaku Kogyo Co., Ltd.

Yoshida T\*<sup>1</sup>, Terasaka K\*<sup>1</sup>, Kato S\*<sup>1</sup>, Bai F\*<sup>1</sup>, Sugimoto N, Akiyama H, Yamazaki T\*<sup>2</sup>, Mizukami H\*<sup>1</sup>: Quantitative determination of carthamin in carthamus red by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

*Chem Pharm Bull*. 2013;61:1264-8.

Carthamus Red is a food colorant prepared from the petals of *Carthamus tinctorius* (Asteraceae) whose major pigment is carthamin. Since an authentic carthamin standard is difficult to obtain commercially for the preparation of calibration curves in HPLC assays, we applied <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy to the quantitative determination of carthamin in commercial preparations of Carthamus Red. Carthamus Red was repeatedly extracted in methanol and the extract was dissolved in pyridine-*d*<sub>5</sub> containing hexamethyldisilane (HMD) prior to <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic analysis. The carthamin contents were calculated from the ratios of singlet signal intensities at approximately  $\sigma$ : 9.3 derived from H-16 of carthamin to those of the HMD signal at  $\sigma$ : 0. The integral ratios exhibited good repeatability among NMR spectroscopic analyses. Both the intra-day and inter-day assay variations had coefficients of variation of <5%. Based on the coefficient of absorption, the carthamin contents of commercial preparations determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy correlated well with those determined by colorimetry, although the latter were always approximately 1.3-fold higher than the former, irrespective of the Carthamus Red preparations. In conclusion, the quantitative <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy used in the present study is simple and rapid, requiring no carthamin standard for calibration. After HMD concentration has been corrected using certified reference materials, the carthamin contents determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy are System of Units (SI)-traceable.

Keywords: quantitative NMR, carthamin, *Carthamus tinctorius* (Asteraceae)

---

\*<sup>1</sup> Nagoya City University

\*<sup>2</sup> Jissen Women's University

Mutsuga M, Yamaguchi M, Kawamura Y: Analysis of *N*-nitrosamine migration from rubber teats and soothers.



*American Journal of Analytical Chemistry*. 2013;4:277-85.

A testing method for *N*-nitrosamines and *N*-nitrosatable substances in rubber teats and soothers was modified. *N*-Nitrosamines are generally analyzed using either a nitrogen chemiluminescence detector (NCD) or a thermal energy analyzer (TEA). However, because few testing laboratories are equipped with these devices, it is difficult to conduct these tests. Therefore, an analysis method for *N*-nitrosamines using the more widespread gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) method was improved. In addition, EN 12868 was used to prepare the test solutions because of its worldwide use and compliance with EU regulations. Using GC-MS, EN 12868 method targeting ten kinds of *N*-nitrosamines was modified. The determination limits of the method were 1.0-1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for *N*-nitrosamines and 4-6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for *N*-nitrosatable substances. Quantification was possible at 1/5 or less and 1/15 or less, respectively, of the regulation values listed in EU Directive 93/11/EEC. In terms of application, there were no problems with the selectivity of the detector. The recoveries were 58%-109% for *N*-nitrosamines and 59%-102% for *N*-nitrosatable substances. Screening and verification were possible by measuring the amount of secondary amines in the boiled solution and migration solution.

Keywords: *N*-nitrosamine, *N*-nitrosatable substances, secondary amine

Mutsuga M, Yamaguchi M, Abe Y, Akiyama H: Evaluation of the equality of non-polar capillary columns in GC/MS analysis of food contact plastics. *American Journal of Analytical Chemistry*. 2013;4:476-87.

Non-polar capillary columns for GC/MS are widely utilized in the analysis of additives for food contact materials. Though various kinds of non-polar capillary columns are commercially available, the equality of their performance has not been verified. Herein, ninety-six additives for food contact plastics were analyzed using fifteen kinds of columns, and the peak separation, retention times, and peak areas of each additive were compared. The additives, with various chemical properties, comprised forty four plasticizers, twenty lubricants, twenty antioxidants, nine ultraviolet absorbers, and three other compounds. 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$  test

solutions were prepared in acetone, and injected to the GC/MS. The fifteen columns were classified into five categories based on the chromatogram pattern and peak separation. To facilitate comparison of the retention time and detection sensitivity of the columns for the additives, the relative retention time (RRT) and relative peak area (RPA) were calculated by using dibutylphthalate or 4-*tert*-butylphenylsalicylate as an internal standard. The RRTs of the additives on each column were essentially similar. However, the RRT of the additives which were detected in the later stages differed slightly. Although the RPA of the plasticizers and lubricants were roughly similar, column-to-column differences were observed for certain additives, such as antioxidants and ultraviolet absorbers. Furthermore, certain fatty acids, antioxidants, two plasticizers, and two benzophenone type ultraviolet absorbers were not detected in the chromatograms of two columns.

Keywords: non-polar capillary column, GC/MS analysis, additives for food contact plastics

Mutsuga M, Yamaguchi M, Kawamura Y: Quantification of isocyanates and amines in polyurethane foams and coated products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

*Food Science & Nutrition*. 2014;2:156-63.

An analytical method for the identification and quantification of 10 different isocyanates and 11 different amines in polyurethane (PUR) foam and PUR-coated products was developed and optimized. Isocyanates were extracted and derivatized with di-*n*-butylamine, while amines were extracted with methanol. Quantification was subsequently performed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Using this methodology, residual levels of isocyanates and amines in commercial PUR products were quantified. Although the recoveries of certain isocyanates and amines were low, the main compounds used as monomers in the production of PUR products, and their decomposition species, were clearly identified at quantifiable levels. 2,4- and 2,6-toluenediisocyanate were detected in most PUR foam samples and a pastry bag in the range of 0.02-0.92 mg/kg, with their decomposition compounds, 2,4- and 2,6-toluenediamine, detected in all PUR foam samples in the range of 9.5-59 mg/kg. PUR-coated gloves are manufactured using 4,4'-methylenebisphenyl diisocyanate as the main raw

material, and a large amount of this compound, in addition to 4,4'-methylenedianiline and dicyclohexylmethane-4,4'-diamine were found in these samples.

Keywords: amine, isocyanate, polyurethane

Abe Y, Yamaguchi M, Mutsuga M, Akiyama H, Kawamura Y: Volatile substances in polymer toys made from butadiene and styrene.

*American Journal of Analytical Chemistry*. 2013;4:229-37.

The residual levels and migration behavior of volatile substances were detected using HS-GC/MS for acrylonitrile-butadiene-styrene copolymer (ABS) toys, thermoplastic elastomer toys, and rubber toys made from 1,3-butadiene and styrene found on the Japanese market. The maximum residual level of these volatile substances was 2600 µg/g of styrene in ABS toys. In particular, the levels of known carcinogens 1,3-butadiene, benzene, and acrylonitrile are 5.3, 2.5 and 55 µg/g, which are much lower than the EU limit of 0.1%. Furthermore, some volatile substances migrated from ABS toys into water in amounts of 3-40 ng/mL. Thermoplastic elastomer toys and rubber toys contained these volatile substances at significantly lower levels than ABS toys.

Keywords: volatile substance, toy

Abe Y, Yamaguchi M, Mutsuga M, Kawamura Y, Akiyama H: Survey of volatile substances in kitchen utensils made from acrylonitrile-butadiene-styrene and acrylonitrile-styrene resin in Japan.

*Food Science & Nutrition*. 2014;2:236-43.

Residual levels of 14 volatile substances, including 1,3-butadiene, acrylonitrile, benzene, ethylbenzene, and styrene, in 30 kitchen utensils made from acrylonitrile-butadiene-styrene resin (ABS) and acrylonitrile-styrene resin (AS) such as slicers, picks, cups, and lunch boxes in Japan were simultaneously determined using headspace gas chromatography/mass spectroscopy (HS-GC/MS). The maximum residual levels in the ABS and AS samples were found to be 2000 and 2800 µg/g of styrene, respectively. The residual levels of 1,3-butadiene ranged from 0.06 to 1.7 µg/g in ABS, and three of 15 ABS samples exceeded the regulatory limit for this compound as established by the European Union (EU). The residual levels of

acrylonitrile ranged from 0.15 to 20 µg/g in ABS and from 19 to 180 µg/g in AS. The levels of this substance in seven ABS and six AS samples exceeded the limit set by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Furthermore, the levels of acrylonitrile in three AS samples exceeded the voluntary standard established by Japanese industries. These results clearly indicate that the residual levels of some volatile compounds are still high in ABS and AS kitchen utensils and further observations are needed.

Keywords: acrylonitrile-styrene resin (AS), acrylonitrile-styrene-butadiene resin (ABS), volatile substance

Kawamura Y, Etoh M\*, Hirakawa Y\*, Abe Y, Mutsuga M: Bisphenol A in domestic and imported canned foods in Japan.

*Food Addit Contam A*. 2014;31:330-340.

The bisphenol A (BPA) concentrations were surveyed in 100 domestic and 60 imported canned foods purchased on the Japanese market from 2011 to 2012. BPA was extracted from the canned foods, derivatized by ethylation and analysed using GC/MS. In the domestic canned foods, the maximum and average BPA concentrations were 30 and 3.4 ng/g, respectively. While, in the imported canned foods, they were 390 and 57 ng/g, respectively. The BPA level in the domestic canned foods was significantly lower than that in the imported canned foods. Based on these results, the intakes of BPA from the domestic and imported canned foods in Japan were estimated 644 ng/person/day. The Japanese BPA intake was the second-lowest following New Zealand, though the imported canned foods increased. It was sufficiently lower than the tolerable daily intake of EFSA and USEPA. The drastic reduction of BPA in the domestic canned foods should be due to the "BPA reduced cans" which Japanese can manufacturers had developed in the late of 1990s and became widely used in Japan.

Keywords: bisphenol A, canned foods, BPA reduced can

---

\* Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment

Nakashima S<sup>\*1,2</sup>, Ji H<sup>\*2</sup>, Yamagami T<sup>\*1,3</sup>, Asai K<sup>\*2</sup>, Kadokami K<sup>\*3</sup>, Mutsuga M, Kawamura Y, Shinohara

R<sup>\*2</sup>, Arizono K<sup>\*2</sup>: Development of novel GC/MS database for the determination of additives for food packaging into the processed foods.

*Jpn J Food Chem Safety*. 2013;20:42-51.

Various types of compounds are used as additives in packaging materials, and their number is increasing each year. In this study, we developed a GC/MS database containing information, such as retention times and calibration curves, for 125 additives. The extracts of several processed foods obtained by the stir-bar sportive extraction (SBSE) method were analyzed for additives, such as plasticizers and lubricants, using the database. It was found that the database was useful for the rapid and easy screening analysis of these additives.

Keywords: processed food, additives for packaging materials, simultaneous determination methods

---

\*<sup>1</sup>Nishikawa Keisoku Co., Ltd.

\*<sup>2</sup>Graduate School of Environmental & Symbiotic Science, Prefectural University of Kumamoto

\*<sup>3</sup>Environment and Resources Systems Graduate School of Environmental Engineering, The University of Kitakyushu

岸映里\*, 尾崎麻子\*, 大嶋智子\*, 清水充\*, 河村葉子: マイクロウェーブ分解およびICP-MSを用いた合成樹脂製器具・容器包装中の有害元素の迅速分析法. *日本食品化学学会誌* 2013;20:105-113.

Rapid method combining microwave digestion and ICP-MS analysis was developed for the simultaneous determination of seven harmful elements (Cd, Pb, Ba, As, Hg, Cr and Ag) in food contact plastics, the former four elements are regulated by the Japanese Food Sanitation Law. After microwave digestion of 100 mg of milled sample with HNO<sub>3</sub>, digested solution was diluted to the definite concentration and then applied to ICP-MS. The recoveries were mainly more than 80% using the standard and test solutions prepared by the equalized HNO<sub>3</sub> concentrations with the internal standardization. This new method was also valid for analysis of Pb in polypropylene containing barium sulfate which showed very low recovery by dry ash method adopted in Japanese official method.

Keywords: ICP-MS, microwave digestion, food package

---

\* 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.

*日本食品化学学会誌* 2013;20:114-118.

A method for the determination of triethylamine and tributylamine in polycarbonate products was developed using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The sample was dissolved with dichloromethane, and the polymer was precipitated by addition of methanol. In order to avoid volatilization of triethylamine and tributylamine during evaporation, 2% formic acid was added to the methanol mixture. After evaporation, triethylamine and tributylamine were determined by LC-MS/MS. Recoveries of triethylamine and tributylamine in polycarbonate products at the level of 1μg were 96 and 101%, respectively. The limits of quantification were 0.05 μg/g in samples.

Keywords: triethylamine, tributylamine, LC-MS/MS

---

\* 東京都健康安全研究センター

Matsuoka H\*, Shigetomi T\*, Funabashi H\*, Saito M\*, Igimi S: Tryptic soy medium is feasible for the in situ preparation of standards containing small defined numbers of microbial cells.

*J Microbiol Methods*. 2013;93:49-51.

A standard material comprising a few viable cells of microorganism is essential for rational validation of microbiological methods. We propose a method of a flow cytometric sorting of cells stained with 6-carboxyfluorescein diacetate. The feasibility of tryptic soy medium in this method is demonstrated with 5 strains.

Keywords: viable cells, microorganism, flow cytometric sorting

---

\* 東京農工大学

上崎(堀越)菜穂子<sup>\*1</sup>, 鮫島隆<sup>\*1</sup>, 大森康雄<sup>\*2</sup>, 府中英孝<sup>\*2</sup>, 三明清隆<sup>\*2</sup>, 森岡豊<sup>\*3</sup>, 小谷健二<sup>\*3</sup>, 小齊喜一<sup>\*3</sup>, 後藤清太郎<sup>\*4</sup>, 渡辺至<sup>\*4</sup>, 中島誠人<sup>\*5</sup>, 猪口由美<sup>\*5</sup>, 西坂嘉代子<sup>\*5</sup>, 五十君静信, 新村裕<sup>\*5</sup>, 服部昭仁<sup>\*5</sup>: 生ハムにおける水分活性と乳酸ナトリウムによる *Listeria monocytogenes* の制御.

*日本食品科学工学会誌* 2013;60:347-56.

非加熱食肉製品である生ハムにおける水分活性 (aW)

および乳酸ナトリウムが *Listeria monocytogenes* の挙動に及ぼす影響を明らかにするために、試験用生ハムに *L. monocytogenes* ATCC 49594 (血清型4b, Scott A) を接種して5試験機関で検討した。その結果、試験用生ハムでは、いずれの機関でも  $aW0.93$  ( $0.930 \leq aW < 0.940$ ) では、*L. monocytogenes* が10℃保管で56日間増殖しなかった。このことから、生ハムでは  $aW0.93$  であれば、原料肉のpHや食塩、亜硝酸塩および低温保管 (10℃) が相加、相乗的に作用し、*L. monocytogenes* の増殖を抑制することが明らかとなった。また、 $aW0.94$  ( $0.940 \leq aW < 0.950$ ) であっても、乳酸ナトリウムを2%添加することで *L. monocytogenes* の増殖が抑制されることが示唆された。このことから、我が国の食品衛生法に従って製造される生ハムに乳酸ナトリウムを利用することは、リステリア症のリスク低減につながると考えられる。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Raw ham, Sodium Lactate

\*<sup>1</sup> プリマハム (株)

\*<sup>2</sup> 丸大食品 (株)

\*<sup>3</sup> 伊藤ハム (株)

\*<sup>4</sup> 日本ハム (株)

\*<sup>5</sup> (一社) 食肉科学技術研究所

森岡豊<sup>\*1</sup>, 小谷健二<sup>\*1</sup>, 小齊喜一<sup>\*1</sup>, 大森康雄<sup>\*2</sup>, 府中英孝<sup>\*2</sup>, 三明清隆<sup>\*2</sup>, 後藤清太郎<sup>\*3</sup>, 渡辺至<sup>\*3</sup>, 上崎(堀越) 菜穂子<sup>\*4</sup>, 鮫島隆<sup>\*4</sup>, 中島誠人<sup>\*5</sup>, 猪口由美<sup>\*5</sup>, 西坂嘉代子<sup>\*5</sup>, 五十君静信, 新村裕<sup>\*5</sup>, 服部昭仁<sup>\*5</sup>: 生ハムにおける *Listeria monocytogenes* の増殖に及ぼす水分活性とナイシンの影響。

日本食品科学工学会誌 2013;60:619-27.

非加熱食肉製品である生ハムにおける水分活性 (aW) およびナイシンの *Listeria monocytogenes* の挙動に及ぼす影響を明らかにするために、試験用生ハムに *L. monocytogenes* ATCC 49594 (血清型4b, Scott A) を接種して5試験機関で検討した。試験用生ハムでは、いずれの機関でも  $aW 0.93$  ( $0.930 \leq aW < 0.940$ ) では、*L. monocytogenes* が10℃保管28日間増殖しなかった。生ハムにナイシンを添加することによって *L. monocytogenes* の初発菌数は減少し、*L. monocytogenes* に対するナイシンの効果は、殺菌的な効果であることが示された。 $aW0.94$  ( $0.940 \leq aW < 0.950$ ) では2試験機関で増殖が認められたが、ナイシンを12.5mg/kg添加することで *L. monocytogenes* の増殖が10℃保管28日間抑制されることが示された。これらのことから、我が国の食品衛生法に従って製造される生ハムにおいてナイシンの利用はリステリアの増殖を効果的に抑制するものと考えられる。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Raw ham, Nisin

\*<sup>1</sup> 伊藤ハム (株)

\*<sup>2</sup> 丸大食品 (株)

\*<sup>3</sup> 日本ハム (株)

\*<sup>4</sup> プリマハム (株)

\*<sup>5</sup> (一社) 食肉科学技術研究所

Toh H<sup>\*1</sup>, Oshima K<sup>\*2</sup>, Nakano A<sup>\*3</sup>, Takahata M<sup>\*3</sup>, Murakami M<sup>\*3</sup>, Takaki T<sup>\*4</sup>, Nishiyama H<sup>\*4</sup>, Igimi S, Hattori M<sup>\*2</sup>, Morita H<sup>\*3</sup>: Genomic adaptation of the *Lactobacillus casei* group.

PLOS ONE. 2013;0075073.

*Lactobacillus casei*, *L. paracasei*, and *L. rhamnosus* form a closely related taxonomic group (*Lactobacillus casei* group) within the facultatively heterofermentative lactobacilli. Here, we report the complete genome sequences of *L. paracasei* JCM 8130 and *L. casei* ATCC 393, and the draft genome sequence of *L. paracasei* COM0101, all of which were isolated from daily products. Furthermore, we re-annotated the genome of *L. rhamnosus* ATCC 53103 (also known as *L. rhamnosus* GG), which we have previously reported. We confirmed that ATCC 393 is distinct from other strains previously described as *L. paracasei*. The core genome of 10 completely sequenced strains of the *L. casei* group comprised 1,682 protein-coding genes. Although extensive genome-wide synteny was found among the *L. casei* group, the genomes of ATCC 53103, JCM 8130, and ATCC 393 contained genomic islands compared with *L. paracasei* ATCC 334. Several genomic islands, including carbohydrate utilization gene clusters, were found at the same loci in the chromosomes of the *L. casei* group. The spaCBA pilus gene cluster, which was first identified in GG, was also found in other strains of the *L. casei* group, but several *L. paracasei* strains including COM0101 contained truncated spaC gene. ATCC 53103 encoded a higher number of proteins involved in carbohydrate utilization compared with intestinal lactobacilli, and extracellular adhesion proteins, several of which are absent in other strains of the *L. casei* group. In addition to previously fully sequenced *L. rhamnosus* and *L. paracasei* strains, the complete genome sequences of *L. casei* will provide valuable insights into the evolution of the *L. casei* group.

Keywords: *Lactobacillus casei*, genome sequence, gene cluster

\*<sup>1</sup> Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

\*<sup>2</sup> Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

\*<sup>3</sup> School of Veterinary Medicine, Azabu University,

\*<sup>4</sup> JEOL Ltd.

Yoshida W\*, Kezuka A\*, Murakami Y\*, Lee J\*, Abe K\*, Motoki H\*, Matsuo T\*, Shimura N\*, Noda M, Igimi S, Ikebukuro K\*: Automatic polymerase chain reaction product detection system for food safety monitoring using zinc finger protein fused to luciferase.

*Analytica Chimica Acta*. 2013;801:78-83.

An automatic polymerase chain reaction (PCR) product detection system for food safety monitoring using zinc finger (ZF) protein fused to luciferase was developed. ZF protein fused to luciferase specifically binds to target double stranded DNA sequence and has luciferase enzymatic activity. Therefore, PCR products that comprise ZF protein recognition sequence can be detected by measuring the luciferase activity of the fusion protein. We previously reported that PCR products from *Legionella pneumophila* and *Escherichia coli* (*E. coli*) O157 genomic DNA were detected by Zif268, a natural ZF protein, fused to luciferase. In this study, Zif268-luciferase was applied to detect the presence of *Salmonella* and coliforms. Moreover, an artificial zinc finger protein (B2) fused to luciferase was constructed for a Norovirus detection system. In the luciferase activity detection assay, several bound/free separation process is required. Therefore, an analyzer that automatically performed the bound/free separation process was developed to detect PCR products using the ZF-luciferase fusion protein. By means of the automatic analyzer with ZF-luciferase fusion protein, target pathogenic genomes were specifically detected in the presence of other pathogenic genomes. Moreover, we succeeded in the detection of 10 copies of *E. coli* BL21 without extraction of genomic DNA by the automatic analyzer and *E. coli* was detected with a logarithmic dependency in the range of  $1.0 \times 10$  to  $1.0 \times 10(6)$  copies.

Keywords: zinc finger protein, luciferase, detection method

\* 東京農工大学

後藤清太郎\*<sup>1</sup>, 渡辺至\*<sup>1</sup>, 大森康雄\*<sup>2</sup>, 府中英孝\*<sup>2</sup>, 三明清隆\*<sup>2</sup>, 森岡豊\*<sup>3</sup>, 小谷健二\*<sup>3</sup>, 小齋喜一\*<sup>3</sup>, 上崎(堀越) 菜穂子\*<sup>4</sup>, 鮫島隆\*<sup>4</sup>, 猪口由美\*<sup>5</sup>, 中島誠人\*<sup>5</sup>, 西坂嘉代子\*<sup>5</sup>, 五十君静信, 新村裕\*<sup>5</sup>, 服部昭仁\*<sup>5</sup>: 生ハムにおける *Listeria monocytogenes* の挙動に対する水分活性とくん煙の影響.

*日本食品科学工学会誌* 2014;61:9-18.

生ハムにおいて *Listeria monocytogenes* が増殖する可能性を評価するために、生ハムで *L. monocytogenes* の増殖に対する水分活性 (aw) 及びくん煙成分の影響を5つの試験機関で調べた。 *L. monocytogenes* をくん煙もしくはくん液処理したawの異なる生ハム (0.94, 0.92) に接種し、その挙動を嫌気条件下の10℃で56日間に渡り調べた。その結果、awが0.94の生ハムでは、無処理の生ハムでは増殖が見られたものの、くん煙処理やくん液処理をした場合では、全ての施設で増殖が見られなかった。増殖抑制が見られた aw 0.94 の生ハムのフェノール類濃度は 0.6 から12.2ppm だった。aw が0.92の生ハムでは無処理のものでさえ増殖は見られなかった。以上の結果より、aw 0.94以下で一般的なくん煙処理を施した生ハム、もしくは aw 0.92以下にした生ハムでは、 *L. monocytogenes* が増殖するリスクはかなり低いことが示唆された。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Raw ham, Smoke compounds

\*<sup>1</sup> 日本ハム(株)

\*<sup>2</sup> 丸大食品(株)

\*<sup>3</sup> 伊藤ハム(株)

\*<sup>4</sup> プリマハム(株)

\*<sup>5</sup> (一社)食肉科学技術研究所

Matsuoka H\*, Nakano K\*, Takatani N\*, Yoshida T\*, Igimi S, Saito M\*: Flow cytometric method for in situ preparation of standard materials of a small defined number of microbial cells with colony-forming potentiality.

*JAOAC Int*. 2014;97:479-83.

Standard materials of a small defined number of cells with colony-forming potentiality are essential for the rational validation of food microbiological methods. An in situ flow cytometric method using viable staining with 6-carboxyfluorescein diacetate (CFDA) and

tryptic soy agar (TSA) was previously proposed and its feasibility was demonstrated with five strains. In this study, this method was applied to 16 strains to support its broad applicability. The cell sorting gate was previously determined based on the CFDA stainability alone. Now the structural properties of cells designated by forward and side-scattering intensities have been introduced as the second gating criteria. Under the optimum gate condition, 100 cells have been selected and sorted on TSA. Consequently, a 95% or higher colony-forming rate has been attained for every strain. A successful application to microaerophilic *Campylobacter* spp. is especially of great importance because it suggests further broader applicability.

Keywords: Flow cytometric method, detection method, viable cells

\* 東京農工大学

Asakura H, Masuda K, Yamamoto S\*, Igimi S: Molecular approach for tracing dissemination routes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 in bovine offal at slaughter.

*Biomed Res Int.* 2014;739139.

Bovine offal is currently recognized as one of the sources of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) infection in Japan. Here, the prevalence and genetic characterization of STEC O157 in bovine feces, offal, and carcasses at slaughtering were examined between July and October in 2006. STEC O157 was detected in 31 of 301 cattle feces (10.3%) delivered from 120 farms. Simultaneously, 60 bovine-originated offal (tongue, liver, and omasum) and carcasses were randomly selected and the detection of O157 STEC was examined as well. STEC O157 was isolated from 4 tongues (6.7%), 1 liver (1.7%), 3 omasam (5.0%), and 2 carcasses (3.3%), respectively. All the O157 isolates were positive for *eae* and *hlyA* genes, and 37 of 41 isolates (90.2%) exhibited *stx2c* genotype. PFGE analysis revealed the identical macrogenotypes of 4-tongue- and 1-liver-originated isolates and among 2 fecal isolates from animals slaughtered consecutively. Considering their continuous detection according to the slaughtering order, we concluded that these distributions of O157 in bovine offal and feces might be due to cross-contamination at (pre)slaughter. Our data thus reposes

implication of better sanitary control in diapedesis from both upper and lower sites to prevent spread of this pathogen to bovine offal at slaughtering.

Keywords: STEC O157, Slaughter, PFGE

\* Tokai University

Belogolova E\*<sup>1</sup>, Bauer B\*<sup>1</sup>, Pompaiah M\*<sup>1</sup>, Asakura H, Brinkmann V\*<sup>1</sup>, Ertl C\*<sup>2</sup>, Bartfeld S\*<sup>1</sup>, Nechitaylo T\*<sup>3</sup>, Haas R\*<sup>2</sup>, Machuy N, Salama N\*<sup>4</sup>, Churin Y\*<sup>1</sup>, Meyer TF\*<sup>1</sup>: *Helicobacter pylori* HopQ identified as a novel T4SS-associated virulence factor. *Cell Microbiol.* 2013;15:1896-1912.

*Helicobacter pylori* is a bacterial pathogen that colonizes the gastric niche of ~50% of the human population worldwide and is known to cause peptic ulceration and gastric cancer. Pathology of infection strongly depends on a *cag* pathogenicity island (*cagPAI*)-encoded type IV secretion system (T4SS). Here, we aimed to identify as yet unknown bacterial factors involved in *cagPAI* effector function and performed a large-scale screen of an *H. pylori* transposon mutant library using activation of the pro-inflammatory transcription factor NF- $\kappa$ B in human gastric epithelial cells as a measure of T4SS function. Analysis of ~3000 *H. pylori* mutants revealed three non-*cagPAI* genes that affected NF- $\kappa$ B nuclear translocation. Of these, the outer membrane protein HopQ from *H. pylori* strain P12 was essential for CagA translocation and for CagA-mediated host cell responses such as formation of the hummingbird phenotype and cell scattering. Besides that, deletion of *hopQ* reduced T4SS-dependent activation of NF- $\kappa$ B, induction of MAPK signaling and secretion of interleukin 8 (IL-8) in the host cells, but did not affect motility or the quantity of bacteria attached to host cells. Hence, we identified HopQ as a non-*cagPAI*-encoded cofactor of T4SS function.

Keywords: *Helicobacter pylori*, genome-wide screen, HopQ protein

\*<sup>1</sup> Max-Planck Institute for Infection Biology

\*<sup>2</sup> Max von Pettenkofer Institute

\*<sup>3</sup> Max-Planck Institute for Chemical Ecology

\*<sup>4</sup> Fred Hutchinson Cancer Research Center

Asakura H, Hashii N, Uema M, Kawasaki N, Sugita

Konishi Y<sup>\*1</sup>, Igimi S, Yamamoto S<sup>\*2</sup>: *Campylobacter jejuni pdxA* affects flagellum-mediated motility to alter host colonization.

*PLOS ONE*. 2013;8:e70418.

Vitamin B6 (pyridoxal-5'-phosphate, PLP) is linked to a variety of biological functions in prokaryotes. Here, we report that the *pdxA* (putative 4-hydroxy-L-threonine phosphate dehydrogenase) gene plays a pivotal role in the PLP-dependent regulation of flagellar motility, thereby altering host colonization in a leading foodborne pathogen, *Campylobacter jejuni*. A *C. jejuni pdxA* mutant failed to produce PLP and exhibited a coincident loss of flagellar motility. Mass spectrometric analyses showed a 3-fold reduction in the main flagellar glycan pseudaminic acid (Pse) associated with the disruption of *pdxA*. The *pdxA* mutant also exhibited reduced growth rates compared with the WT strain. Comparative metabolomic analyses revealed differences in respiratory/energy metabolism between WT *C. jejuni* and the *pdxA* mutant, providing a possible explanation for the differential growth fitness between the two strains. Consistent with the lack of flagellar motility, the *pdxA* mutant showed impaired motility-mediated responses (bacterial adhesion, ERK1/2 activation, and IL-8 production) in INT407 cells and reduced colonization of chickens compared with the WT strain. Overall, this study demonstrated that the *pdxA* gene affects the PLP-mediated flagellar motility function, mainly through alteration of Pse modification, and the disruption of this gene also alters the respiratory/energy metabolisms to potentially affect host colonization. Our data therefore present novel implications regarding the utility of PLP and its dependent enzymes as potent target(s) for the control of this pathogen in the poultry host.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, Vitamin B6, flagellar motility

*Risk Assess.* 2013;30:1459-66.

*Providencia alcalifaciens* is a member of the Enterobacteriaceae family that occasionally causes diarrheagenic illness in humans via the intake of contaminated foods. Despite the epidemiological importance of *P. alcalifaciens*, little is known about its pathobiology. Here we report that *P. alcalifaciens* causes barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers and induces apoptosis in calf pulmonary artery endothelial cells. *P. alcalifaciens* infection caused a 30% reduction in transepithelial resistance in Caco-2 cell monolayers, which was greater than that for cells infected with *Shigella flexneri* or non-pathogenic *Escherichia coli*. As with viable bacteria, bacterial lysates treated with heat, benzonase or proteinase, but not with polymixin B, were also involved in the cellular response. TLR4 antibody neutralisation significantly restored the *P. alcalifaciens*-induced transepithelial resistance reduction in Caco-2 cells, suggesting that lipopolysaccharides (LPSs) might play a central role in this cellular response. Western blotting further indicated that *P. alcalifaciens* LPSs reduced occludin levels, whereas LPSs from *Shigella* or *E. coli* did not. Although the viability of Caco-2 cells was not altered significantly, the calf pulmonary artery endothelial cell line was highly sensitive to *P. alcalifaciens* infection. This sensitivity was indeed dependent on LPS, which induced rapid apoptosis. Together, these data show that *P. alcalifaciens* LPSs participate in epithelial barrier dysfunction and endothelial apoptosis. The findings give insight into the LPS-dependent cell signal events affecting diarrheagenicity during infection with *P. alcalifaciens*.

Keywords: *Providencia alcalifaciens*, lipopolysaccharides, epithelial barrier dysfunction

\* Japan Food Safety Commission

<sup>\*1</sup> Azabu University

<sup>\*2</sup> Tokai University

Asakura H, Momose Y, Ryu CH, Kasuga F, Yamamoto S, Kumagai S\*, Igimi S: *Providencia alcalifaciens* causes barrier dysfunction and apoptosis in tissue cell culture: potent role of lipopolysaccharides on diarrheagenicity.

*Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo*

Asakura H, Taguchi M\*, Ekawa T, Yamamoto S, Igimi S: Continued widespread dissemination and increased poultry host fitness of *Campylobacter jejuni* ST-4526 and ST-4253 in Japan.

*J Appl Microbiol.* 2013;114:1529-38.

*Campylobacter jejuni* is a major cause of foodborne gastroenteritis. We previously reported the widespread Camp. jejuni sequence type (ST)-4526 in Japan from 2005 to 2006. This study assesses the potential for this

genotype to thrive thereafter. Fifty human *Camp. jejuni* isolates collected in 2010-2011 in Osaka, Japan, were genotyped by multilocus sequence typing (MLST). This approach identified 22 STs and 11 clonal complexes (CCs), including four novel STs. A comparative analysis to the previous data set showed the predominance of CC-21, in which ST-4526 and ST-4253 represented 39 and 63% in each of the two time frames, indicating their continued widespread presence. These two STs belong to close evolutionary lineages and are also isolated from chicken meat. The superior abilities of ST-4526/ST-4253 representatives to colonize chicken gut were demonstrated by coinfections with ST-21, ST-50 and ST-8 representatives. Data provide evidence for the continued widespread of ST-4526/ST-4253 among human clinical isolates in Japan. These STs showed adaptive fitness to chicken. This is the first evidence of the continued thriving of ST-4526/ST-4253 in Japan with their increased *in vivo* fitness. Our findings suggest that poultry mediates the microevolution of this pathogen, thereby enabling these STs to become widespread.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, Chicken colonization, Multilocus sequence typing

\* Osaka Prefectural Institute of Public Health

奥儀健太郎<sup>\*1</sup>, 大城直雅, 松田聖子<sup>\*1</sup>, 佐久川さつき, 松尾敏明<sup>\*2</sup>, 安元健<sup>\*3</sup>: 奄美大島・加計呂麻島におけるシガテラ原因魚の毒組成解析. *食品衛生学雑誌* 2013;54:385-91.

2008年に鹿児島県奄美群島で発生した魚類摂食に起因する食中毒シガテラの3事例について, 原因魚3試料および同時に漁獲された近海魚5種7試料のLC-MS/MSによるシガトキシン類 (CTXs) 一斉分析の検討を行った. 食中毒の原因となったイッテンフエダイ2試料およびバラハタ1試料のすべてからCTX1B, 54-deoxyCTX1B, 52-epi-54-deoxyCTX1Bが検出されたが, CTX3C類縁体は認められなかった. これら2魚種のCTXs組成比は, それぞれ沖縄海域の両種における組成と共通していた. 一方, 宮崎県での食中毒原因試料はCTX3C類縁体が主要毒であり, 毒組成の違いが示された. また, LC-MS/MSで測定した毒量はマウス毒性試験 (MBA) 結果 (0.1~0.8 MU/g) と同程度であったが, 比毒性が明確でない54-deoxyCTX1Bによる総毒力への影響も推察された. 一方, MBAで陰性 (<0.025 MU/g) を示した近海魚1試料からも微量のCTXsが検出された.

Keywords: シガテラ, シガトキシン, LC-MS/MS

\*<sup>1</sup> 沖縄県衛生環境研究所

\*<sup>2</sup> 加計呂麻徳洲会診療所

\*<sup>3</sup> (財)日本食品分析センター

Suzuki H, Machii K: Effects of Injection Speed of Test Samples on the Mouse Bioassay for Paralytic Shellfish Poisoning Toxins. *Ital J Food Saf.* 2013;2:70-3.

The mouse bioassay has been used as the official method for paralytic shellfish poisoning toxins detection in Japan since 1980. However, differences in the results of this assay, when performed by different investigators, have been noted despite the use of the same sample. This study was performed to examine the effect of the injection speed, a hypothetical cause of such differences, on the death time of mice. Speed-controlled injection of the toxin (at 12, 6, 3, and 1.5 mL/min) into mice was performed using a syringe pump, and the death times of mice were measured. No statistically significant differences were found among the groups, even between fast injection (5 s) and very slow injection (40 s), indicating that the injection speed may not be the crucial factor for this assay.

Keywords: mouse bioassay, paralytic shellfish poisoning toxin, injection speed

Suzuki H, Okada Y: Bacterial Translocation in Alymphoplasia (*aly/aly*) Mice. *Folia Biol.* 2014;62:9-12.

Bacterial translocation (BTL) is defined as the passage of viable bacteria from the gastrointestinal tract to the organs. This study was to elucidate the roles of Peyer's patches (PPs) and/or mesenteric lymph nodes (MLNs) in BTL. Alymphoplastic mutant mice and phenotypically normal heterozygous mice were dominantly colonized with streptomycin-resistant *Escherichia coli* and BTL was examined. In PP- and MLN-competent mice, BTL to MLNs was detected in 100% of mice, but BTL to organs was rare (25%). On the other hand, in PP- and MLN-deficient mice, BTL to organs was detected in 91% of mice. The results clearly indicate that PPs are not the only site for bacterial entry.

Keywords: bacterial translocation, alymphoplasia mouse, mesenteric lymph node (MLN)



Momose Y, Okada Y, Asakura H, Ekawa T, Masuda K, Matsuoka H<sup>\*1</sup>, Yokoyama K<sup>\*2</sup>, Kai A<sup>\*2</sup>, Saito S<sup>\*3</sup>, Hiramatsu R<sup>\*4</sup>, Taguchi M<sup>\*5</sup>, Ishimura K<sup>\*6</sup>, Tominaga K<sup>\*7</sup>, Yahiro S<sup>\*8</sup>, Fujita M<sup>\*9</sup>, Igimi S: Evaluation of the culture method NIHSJ-02 alternative to ISO 10272-1:2006 for the detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in chicken: collaborative study.

*J AOAC Int.* 2013;96:991-7.

For the surveillance of the prevalence of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in raw chicken products in Japan, a qualitative method, NIHSJ-02, has been developed alternative to ISO 10272-1:2006. A collaborative study revealed that NIHSJ-02 would work well with regard to the selective detection of *C. jejuni* and *C. coli* in chicken, which is usually contaminated with a high background level of non-campylobacters.

Keywords: Standard method, *Campylobacter*, Chicken

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

<sup>\*3</sup> Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

<sup>\*4</sup> Aichi Prefectural Institute of Public Health

<sup>\*5</sup> Osaka Prefectural Institute of Public Health

<sup>\*6</sup> Hiroshima City Institute of Public Health

<sup>\*7</sup> Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment

<sup>\*8</sup> Kumamoto Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

<sup>\*9</sup> Gunma Meat Inspection Center

Ohira T<sup>\*</sup>, Ando R<sup>\*</sup>, Okada Y, Suzuki H, Saito T<sup>\*</sup>, Nakazawa T<sup>\*</sup>, Nishihara K<sup>\*</sup>, Yamamoto S<sup>\*</sup>, Nakamura N<sup>\*</sup>, Tamura K<sup>\*</sup>: Sequence of busulfan-induced neural progenitor cell damage in the fetal rat brain.

*Exp Toxicol Pathol.* 2013;65:523-30.

The sequence of neural progenitor cell (NPC) damage induced in fetal rat brain by transplacental exposure to busulfan, an antineoplastic bifunctional-alkylating agent, on gestational day 13 was examined by immunohistochemical and real-time RT-PCR analyses. Following busulfan treatment, pyknotic NPCs first appeared in the medial layer and then extended to the dorsal layer of the ventricular zone (VZ) of the

telencephalon. Pyknotic NPCs that were immunohistochemically positive for cleaved caspase-3, i.e. apoptotic NPCs, began to increase at 24 hours after treatment (HAT), peaked at 48 HAT, and returned to the control levels at 96 HAT. On the other hand, the numbers of phospho-histone H3-positive NPCs, i.e. mitotic NPCs, and of BrdU-positive NPCs, i.e. S-phase cells, decreased in accordance with the increase in the number of apoptotic NPCs. Prior to the peak time of apoptotic NPCs, the numbers of p53- and p21-positive NPCs peaked at 36 HAT. In addition, the expression levels of *p21* and *Puma* (p53-target genes) mRNAs were elevated in real-time RT-PCR analysis. These findings indicated that busulfan not only induced apoptosis through the p53-mediated intrinsic pathway but also inhibited cell proliferation in NPCs, resulting in a reduction of the width of the telencephalon. On the other hand, in spite of up-regulation of *p21* expression, the expression of *cyclin D1*, part of the cell cycle machinery of the G1/S transition, and the expression levels of *Cdc20* and *cyclin B1* which are involved in G2/M transition, showed no changes, giving no possible information of busulfan-induced cell cycle arrest in NPCs.

Keywords: Busulfan, Fetal rat brain, Neural progenitor cell damage

<sup>\*</sup> Biology and Zoology Research Center Inc.

Okada Y, Ohnuki I<sup>\*</sup>, Suzuki H, Igimi S: Growth of *Listeria monocytogenes* in refrigerated ready-to-eat foods in Japan.

*Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2013;30:1446-9.

We tested the ability *L. monocytogenes* to grow in a series of Japanese ready-to-eat (RTE) foods, including boiled baby sardine and Japanese pickle, at two different refrigeration temperatures. In RTE foods in which *L. monocytogenes* can grow, growth was significantly higher at 10°C than that at 4°C during their shelf lives and growth patterns varied extensively among the different types of foods. However, growth did not occur at 4°C within the shelf life of certain RTE foods, such as broiled squid. The patterns of growth were varied extensively with different sample types. These results suggest that some types of traditional Japanese RTE foods stored at

10°C may be potential sources of listeriosis. To reduce the risk of food-borne listeriosis, studies to determine the contamination levels in RTE foods and the effects of storage temperature on their shelf lives are needed.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, refrigerating, growth

\* 栃木県県南食肉衛生検査所

原田誠也<sup>\*1</sup>, 大迫英夫<sup>\*1</sup>, 吉岡健太<sup>\*1</sup>, 西村浩一<sup>\*1</sup>, 清田正憲<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: イノシシ, シカおよびブタのE型肝炎ウイルス感染状況調査-熊本県.

病原微生物検出情報 2014;35:9-10.

イノシシ, シカおよびブタのE型肝炎ウイルス (HEV) 保有状況を把握することを目的として, 2006年~2013年に熊本県でと畜されたそれらの獣畜から採取された肝臓, 血液・血清, 筋肉を対象としたHEVの遺伝子検出をRT-PCR法で, 抗HEV抗体保有状況をELISA法で調べた. その結果, イノシシは253頭中17頭 (6.7%), シカは63頭中0頭, 豚は1,634頭中15頭 (0.9%) からHEV遺伝子が検出された. イノシシから検出されたHEVの遺伝子型はG3及びG4であったが, ブタからはG3のみが検出された. 系統樹解析の結果, イノシシから検出されたHEVは地域毎に, ブタから検出されたHEVは豚舎毎にクラスターを形成した. ブタの抗HEV IgG抗体の平均保有率は79.0%であり, 豚舎間で抗体保有率は0~100%と大きな差がみられた.

Keyword: hepatitis E virus, pig, boar

<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

Nidaira M\*, Taira K\*, Kato T\*, Arakaki E\*, Kyan H\*, Takara T\*, Okano S\*, Kuba Y\*, Kudaka J\*, Noda M: Phylogenetic Analysis of Sapovirus Detected from an Outbreak of Acute Gastroenteritis on Ishigaki Island (Okinawa Prefecture, Japan) in 2012.

*Jpn J Infect Dis.* 2014;67:141-3.

From December 21 to 25, 2012, an outbreak of acute gastroenteritis occurred among adult residents of a social welfare facility on Ishigaki Island. Ten of the 50 residents of the facility and 3 of the 50 staff members exhibited symptoms of gastroenteritis. To investigate the viral agent, we collected stool samples from 3 of the symptomatic adult residents (age range, 56–75 years).

Three SaV strains were detected in the 3 samples by real-time PCR. Based on phylogenetic analysis of partial nucleotide sequences of the capsid and polymerase regions, the strains were classified into GI/2. No Recombination event was detected between the capsid and polymerase regions. The partial nucleotide sequences of the capsid and polymerase regions of the present strains showed nucleotide and amino-acid identity levels and *p*-distance values were >98%, >99%, and <0.02, respectively, compared to those of GI/2 reference strains isolated in Japan, Brazil, and Hungary since 2008. This is the first report of detection of SaV in Okinawa Prefecture in Japan.

Keywords: sapovirus, outbreak, social welfare facility

\* 沖縄県衛生環境研究所

Ohnishi T, Furusawa H, Yoshinari T, Yamazaki A, Horikawa K\*, Kamata Y, Sugita-Konishi Y: Electron microscopic study of *Kudoa septempunctata* infecting *Paralichthys olivaceus* (Olive Flounder).

*Jpn J Infect Dis.* 2013;66:348-50.

*Kudoa septempunctata* is a myxosporean parasite of *Paralichthys olivaceus* (olive flounder) that causes more than 50 cases of foodborne illness in Japan each year. For quantitatively assessing the presence of *K. septempunctata* spores in the causative fish at food poisoning outbreaks, both a direct observation method using microscopy and a quantitative real-time PCR (qRT-PCR) method are officially accepted in Japan. However, lower correlations have been often noticed between the number of spores counted using the direct observation method and the DNA amount determined using the qRT-PCR method. To elucidate the cause of this discrepancy, we observed muscle tissues of infected olive flounders with *K. septempunctata* by transmission electron microscopy. The images demonstrated unsynchronized development of *K. septempunctata* spores in plasmodia found within myofibers; in other words, the plasmodium contained not only developed spores with completed shell valves but also developing spores (sporoblasts) composed of spore-forming cells without shell valves. Furthermore, the ratio between developed spores and sporoblasts varied at different parts of muscles. The direct microscopic observation method could count developed spores, whereas the qRT-PCR method could quantify

the amount of not only spores but also sporoblastic cells regardless of the cellular development and differentiation. Considering that the food toxicity caused by *K. septempunctata* is induced by viable spores passing through the gastric environment, the direct observation method counting only developed spores is better than the qRT-PCR method for assessing the cause of foodborne illness at the outbreak as well as the risk of human illness in monitoring surveys of aquacultured or natural-water fish.

Keywords: Parasite, Food-borne disease, *Kudoa*

\* 福岡県保健環境研究所

Ohnishi T, Oyama R, Furusawa H, Ohba N, Kamata Y, Sugita-Konishi Y: *Kudoa septempunctata* was recognized by Toll-like receptor 2 on a RAW 264 macrophage-like cell line.

*Food Additives & Contaminants*. 2013;30:1365-69.

*Kudoa septempunctata* is a myxosporean parasite that infects *Paralichthys olivaceus* (olive flounder). Previously, we reported that the consumption of raw *P. olivaceus* meat containing a high concentration of *K. septempunctata* spores induces transient but severe diarrhoea and emesis. In this study, we investigated the cytokine production of mouse macrophage-like RAW 264 cells stimulated with *K. septempunctata*. When the RAW 264 cells were incubated with the spores of *K. septempunctata* for 24 h, they secreted tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and several chemokines, such as IP-10, MIP-1 $\beta$ , and MIP-2. The secretion of TNF- $\alpha$  was induced in a dose-dependent manner in a bioassay using L929 cells and mouse TNF- $\alpha$ -specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). To identify the macrophage receptor of *K. septempunctata*, activation of HEK 293 cells expressing one of the Toll-like receptors (TLR) was measured using an NF- $\kappa$ B-dependent reporter assay. TLR2-expressing HEK 293 cells were strongly activated following stimulation with the spores. These results suggested that *K. septempunctata* was recognised by TLR2 on the macrophages, which were then activated and produced TNF- $\alpha$ .

Keywords: *Kudoa*, Toll-like receptor, Food-borne disease

Kamata Y, Sugita-Konishi Y: Characterization of the ribosomal RNA gene of *Kudoa neothunni* (Myxosporea: Multivalvulida) in tunas (*Thunnus* spp.) and *Kudoa scomberi* n. sp. in a chub mackerel (*Scomber japonicus*).

*Parasitol Res*. 2013;112:1991-2003.

*Kudoa neothunni* is the first described *Kudoa* species having six shell valves and polar capsules, previously assigned to the genus *Hexacapsula* Arai and Matsumoto, 1953. Since its genetic analyses remain to be conducted, the present study characterizes the ribosomal RNA gene (rDNA) using two isolates from a yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) with post-harvest myoliquefaction and a northern bluefin tuna (*Thunnus thynnus*) without tissue degradation. Spores of the two isolates localized in the myofiber of trunk muscles, forming pseudocysts, and showed typical morphology of *K. neothunni* with six equal-sized shell valves radially arranged in apical view: spores (n = 15) measuring 9.5-11.4  $\mu$ m in width, 7.3-8.6  $\mu$ m in suture width, 8.9-10.9  $\mu$ m in thickness, and 7.3-7.7  $\mu$ m in length; and polar capsules measuring 3.6-4.1  $\mu$ m by 1.8-2.3  $\mu$ m. In lateral view, the spores were pyramidal in shape without apical protrusions. Their 18S and 5.8S rDNA sequences were essentially identical, but variations in the ITS1 (62.4 % similarity across 757-bp length), ITS2 (66.9 % similarity across 599-bp length), and 28S (99.0 % similarity across 2,245-bp length) rDNA regions existed between the two isolates. On phylogenetic trees based on the 18S or 28S rDNA sequence, *K. neothunni* formed a clade with *Kudoa* spp. with more than four shell valves and polar capsules, particularly *K. grammatorcyni* and *K. scomberomori*. Semiquadrate spores of a kudoid species with four shell valves and polar capsules were detected from minute cysts (0.30-0.75 mm by 0.20-0.40 mm) embedded in the trunk muscle of a chub mackerel (*Scomber japonicus*) fished in the Sea of Japan. Morphologically, it resembled *K. caudata* described from a chub mackerel fished in the southeastern Pacific Ocean off Peru; however, it lacked filamentous projections on the shell valves of spores. Additionally, it morphologically resembled *K. thunni* described from a yellowfin tuna also fished in the Pacific Ocean; spores (n = 30) measuring 8.2-10.5  $\mu$ m in width, 7.0-8.8  $\mu$ m in thickness, and 6.1-6.8  $\mu$ m in length; and polar capsule measuring 2.5-3.4  $\mu$ m by 1.3-2.0  $\mu$ m. The similarities of

Ying-Chun Li\*, Sato H\*, Tanaka S\*, Ohnishi T,

the 18S and 28S rDNA sequences between these two species were 98.5 % and 96.3 %, respectively. Simultaneously, the dimensions of cysts in the trunk muscle formed by *K. thunni* are clearly larger than those of the present species from a chub mackerel: 1.3-2.0 mm by 1.1-1.4 mm (n=14) vs. 0.30-0.75 mm by 0.20-0.40 mm (n=7), respectively. Thus, *Kudoa scomberi* n. sp. is proposed for this multivalvulid species found in the chub mackerel.

Keywords: *Kudoa*, Parasite, Food-borne disease

\* Yamaguchi University

大西貴弘, 古沢博子, 佐古浩<sup>\*1</sup>, 乙竹充<sup>\*1</sup>, 福田謙<sup>\*2</sup>, 吉成知也, 山崎朗子, 鎌田洋一, 小西良子: クドア食中毒および *Kudoa septempunctata* の季節による特徴. 日本食品微生物学会雑誌 2013;30:125-31.

Our surveillance indicated the food-borne disease associated with *Kudoa septempunctata* has occurred on summer season. To elucidate the reasons of that, we investigated the temperature effect of food-borne disease associated with *K. septempunctata*. We continually purchased olive flounders in the same lot from the fish farm that was infected with *K. septempunctata* partly and determined the number of spores in olive flounder muscle. Both the positive ratio of *K. septempunctata* in olive flounder and the number of spores did not show the seasonal change from January to August. We discovered that the temperature of seawater in summer season was over 20°C. However, the positive ratio of *K. septempunctata*, the number of spores and the toxicity of *K. septempunctata* were not affected by high temperature of seawater. These results demonstrated that the temperature rise of sea water was not a reason why the frequency of the food-borne disease increases in summer season.

Keywords: クドア, 寄生虫, 食中毒

<sup>\*1</sup> (独)水産総合研究センター増養殖研究所

<sup>\*2</sup> 大分県農林水産研究指導センター

Yoshinari T, Sakuda S<sup>\*1</sup>, Watanabe M, Kamata Y<sup>\*2</sup>, Ohnishi T, Sugita-Konishi Y<sup>\*3</sup>: New Metabolic Pathway for Converting Blastocidin S in *Aspergillus flavus* and Inhibitory Activity of Aflatoxin Production by Blastocidin S Metabolites.

*J Agric Food Chem.* 2013;61:7925-31.

Blasticidin S (BcS), a protein synthesis inhibitor, inhibits aflatoxin production of *Aspergillus flavus* without affecting fungal growth. Analysis of metabolites in BcS-treated *A. flavus* using quadrupole time-of-flight liquid chromatography-mass spectrometry showed that BcS was metabolized into a novel metabolite, *N*-acetyldeaminohydroxyblasticidin S (AcDahBcS).

Conversion of BcS to AcDahBcS via deaminohydroxyblasticidin S (DahBcS) or *N*-acetylblasticidin S (AcBcS) was observed in in vivo and in vitro *A. flavus* systems. BcS and AcBcS inhibited the growth of *Aspergillus niger* strongly and weakly, respectively, but DahBcS and AcDahBcS did not inhibit its growth. On the other hand, DahBcS sustained the inhibition of aflatoxin production whereas AcBcS and AcDahBcS did not. These results suggest that the free amino group at C-13 of blasticidin S and DahBcS may be important for the inhibitory activity of aflatoxin production.

Keywords: Aflatoxin, Blastocidin S, Metabolome

<sup>\*1</sup> The University of Tokyo

<sup>\*2</sup> Iwate University

<sup>\*3</sup> Azabu 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 fumonisin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and B<sub>3</sub> in corn.

*Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2013;54:266-76.

To validate an LC-MS/MS method using a strong anion exchange cartridge for simultaneous determination of fumonisin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and B<sub>3</sub> in corn, an inter-laboratory study was performed in 9 laboratories using one fumonisin-negative corn sample, three spiked corn samples and two naturally contaminated corn samples. The recoveries were in the ranges of 79.7-87.2% for FB<sub>1</sub>, 78.6-103.2% for FB<sub>2</sub> and 80.1-92.8% for FB<sub>3</sub>. Surveillance for fumonisins in corn grits was performed using the validated method. These results indicated that the method for simultaneous determination of FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub> and FB<sub>3</sub> in corn was successfully developed and validated.

Keywords: Fumonisin, Inter-laboratory study, Corn

\*<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

Yoshinari T, Sakuda S<sup>\*1</sup>, Furihata K<sup>\*1</sup>, Furusawa H, Ohnishi T, Sugita-Konishi Y<sup>\*2</sup>, Ishizaki N<sup>\*2</sup>, Terajima J: Structural determination of a nivalenol glucoside and development of an analytical method for the simultaneous determination of nivalenol and deoxynivalenol, and their glucosides, in wheat.

*J Agric Food Chem.* 2014;62:1174-80.

Trichothecene mycotoxins such as nivalenol (NIV) and deoxynivalenol (DON) frequently contaminate foodstuffs. Recently, several trichothecene glucosides have been found in trichothecene-contaminated foods, and information about their chemistry, toxicity, and occurrence is required. In this study, a glucoside of NIV was isolated from NIV-contaminated wheat and was identified as nivalenol-3-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (N3G). Analytical methods using an immunoaffinity column have been developed for the simultaneous determination of NIV, N3G, DON, and deoxynivalenol-3-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside in wheat. The methods were validated in a single laboratory, and recovery from wheat samples spiked at four levels ranged between 86.4 and 103.5%. These mycotoxins in contaminated wheat samples were quantitated by the validated method. N3G was detected in the NIV-contaminated wheat, and the percentage of N3G to NIV ranged from 12 to 27%. This result indicates that the analytical method developed in this study is useful for obtaining data concerning the state and level of food contamination by NIV, DON, and their glucosides.

Keywords: Nivalenol, Glucoside, Wheat

\*<sup>1</sup> The University of Tokyo

\*<sup>2</sup> Azabu University

Sakuma H, Watanabe Y, Furusawa H, Yoshinari T, Akashi H<sup>\*1</sup>, Kawakami H<sup>\*2</sup>, Saito S<sup>\*3</sup>, Sugita-Konishi Y: Estimated dietary exposure to mycotoxins after taking into account the cooking of staple foods in Japan.

*Toxins (Basel).* 2013;21:1032-42.

This study examined the retention of aflatoxin (AFL) and ochratoxin A (OTA) during the cooking of rice and pasta. AFL was retained at 83%-89% the initial level after the cooking of steamed rice. In pasta noodles, more than 60% of the OTA was retained. These results show that AFL and OTA are relatively stable during the cooking process, suggesting that a major reduction in the exposure to these mycotoxins cannot be expected to occur by cooking rice and pasta. The estimated exposure assessment at the high consumer level (95th percentile) and the mycotoxin contamination level determined by taking into account these reductions in the present study should be useful for the establishment of practical regulations for mycotoxins in staple foods.

Keywords: Ochratoxin A, Exposure

\*<sup>1</sup> Nisshin Seifun Group Inc.

\*<sup>2</sup> Kyoritsu Women's University

\*<sup>3</sup> The University of Tokyo

Sakamoto N<sup>\*</sup>, Tsuyuki R<sup>\*</sup>, Yoshinari T, Usuma J<sup>\*</sup>, Furukawa T<sup>\*</sup>, Nagasawa H<sup>\*</sup>, Sakuda S<sup>\*</sup>: Correlation of ATP citrate lyase and acetyl CoA levels with trichothecene production in *Fusarium graminearum*. *Toxins (Basel).* 2013;5:2258-69.

The correlation of ATP citrate lyase (ACL) and acetyl CoA levels with trichothecene production in *Fusarium graminearum* was investigated using an inhibitor (precocene II) and an enhancer (cobalt chloride) of trichothecene production by changing carbon sources in liquid medium. The results suggest that ACL expression is activated in the presence of sucrose and that acetyl CoA produced by the increased ALC level may be used for trichothecene production in the fungus. These findings also suggest that sucrose is important for the action of cobalt chloride in activating trichothecene production and that precocene II may affect a step down-stream of the target of cobalt chloride.

Keywords: Deoxynivalenol, ATP citrate lyase

\* The University of Tokyo

Matsutani S: Evolution of the B-block binding subunit of TFIIC that binds to the internal promoter for RNA polymerase III.

*Int J Evol Biol.* 2014;2014:609865.

Eukaryotic RNA polymerase III transcribes tRNA genes, and this requires the transcription factor TFIIC. Promoters are within genes, with which the B-block binding subunit of TFIIC associates to initiate transcription. The binding subunits are more than 1000 amino acids in length in various eukaryotic species. There are four regions with conserved sequence similarities in the subunits. The helix-turn-helix motif is included in one of these regions and has been characterized as the B-block\_TFIIC family in the Pfam database. In the NCBI and EMBL translated protein databases, there are archaeal proteins (approximately 100 amino acids in length) referred to as B-block binding subunits. Most of them contain a B-block\_TFIIC motif. DELTA-BLAST searches using these archaeal proteins as queries showed significant multiple blast hits for many eukaryotic B-block binding subunits on the same proteins. This result suggests that eukaryotic B-block binding subunits were constituted by repeating a small unit of B-block\_TFIIC over a long evolutionary period. Bacterial proteins have also been annotated as B-block binding subunits in the databases. Here, some of them were confirmed to have significant similarities to B-block\_TFIIC. These results may imply that part of the RNAP III transcription machinery existed in the common ancestry of prokaryotes and eukaryotes.

Keywords: RNA polymerase III transcription machinery, Evolution, Common ancestry of prokaryotes and eukaryotes

Hara-Kudo Y, Kumagai S<sup>\*1</sup>, Konuma H<sup>\*2</sup>, Miwa N<sup>\*3</sup>, Masuda T<sup>\*4</sup>, Ozawa K<sup>\*5</sup>, Nishina T<sup>\*3</sup>: Decontamination of *Vibrio parahaemolyticus* in fish by washing with hygienic seawater and impacts of the high level contamination in the gills and viscera. *J Vet Med Sci.* 2013;75:589-96.

The effect of washing in *Vibrio parahaemolyticus* contaminated and hygienic seawater on fish, and the frequency and level of natural *V. parahaemolyticus* contamination in fish were investigated. In the first experiment, live horse mackerel was experimentally kept in seawater artificially contaminated with *V. parahaemolyticus*. After washing in contaminated and hygienic seawater, the contamination in fish was quantitatively analyzed. Washing fish in the seawater

contaminated with *V. parahaemolyticus* increases the contamination level on the surface and in the gills of the fish. Washing in hygienic seawater was effective in reducing the contamination in fish and cooking board surfaces, but not in the gills or viscera. In the second experiment, natural *V. parahaemolyticus* contamination in various fish caught by us was analyzed. *V. parahaemolyticus* was detected in 6 of 28 gill samples and 10 of 28 viscera samples of naturally contaminated fish. The means of *V. parahaemolyticus* level on gills were 3.3 and 3.9 log cfu/g, and those in viscera were 2.6 and 4.4 log cfu/g by culture method and a real-time PCR assay, respectively. These results indicate that the gills and viscera are able to spread the pathogens to fish meat as well as fish surface contamination by washing in the contaminated seawater. Washing with hygienic seawater and control of contamination from gills and viscera are critically important to prevent *V. parahaemolyticus* infections.

Keywords: fish, *Vibrio parahaemolyticus*, washing

\*<sup>1</sup> The University of Tokyo

\*<sup>2</sup> Tokai University

\*<sup>3</sup> Tokai University Junior College

\*<sup>4</sup> Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

\*<sup>5</sup> Chubu Food and Environmental Safety Center

Hara-Kudo Y, Konuma H<sup>\*1</sup>, Kamata K, Miyahara M, Takatori K<sup>\*2</sup>, Onoue Y<sup>\*3</sup>, Sugita-Konishi Y, Ohnishi T: Prevalence of main foodborne pathogens in retail food under the National Food Surveillance System in Japan.

*Food Addit Contam Part A, Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2013;30(8):1450-58.

The National Food Surveillance System in Japan was formed in 1998 to monitor contamination of retail foods with bacterial pathogens. Approximately 2,000-3,000 samples were tested annually, and the data from food categories which more than 400 samples were collected during 1998-2008 were analyzed. With regard to meat, the frequency of positive samples for *Salmonella* in chicken for raw consumption and ground chicken were 12.7% and 33.5%, respectively. Moreover, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC O157) was found in ground meat, organ meat and processed meat, although at low frequency (0.1%). The prevalence of *Campylobacter jejuni/coli* was 13.3% and 20.9% in

chicken for raw consumption and ground chicken, respectively. In vegetables and fruits, *Salmonella* was detected in cucumber, lettuce, sprout and tomato samples at a frequency of around 0.1%-0.2%. With regard to seafood, *Salmonella* was found in 0.5% of oysters for raw consumption. Seafood was not contaminated with STEC O157 or *Shigella*. Serotype Infantis was the most frequently detected serotype of *Salmonella* in seafood, followed by the serotypes Typhimurium, Schwarzengrund and Manhattan. In ground chicken, 72.2% of the strains were identified as the serotype Infantis. *E. coli*, as an indicator of food hygiene, was detected in all food categories. The results show the prevalence of the above-mentioned pathogens in the retail food supplied in Japan; further, they indicate that consumption of raw food carries the risk of contracting foodborne infections.

Keywords: *Salmonella*, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157, *Campylobacter*

\*<sup>1</sup> Tokai University

\*<sup>2</sup> NPO Center for Fungal Consultation

\*<sup>3</sup> Hana Professional Training College of Nutrition

Wang L<sup>\*1</sup>, Wakushima M<sup>\*1</sup>, Aota T<sup>\*1</sup>, Yoshida Y<sup>\*1</sup>, Kita T<sup>\*2</sup>, Maehara T<sup>\*3</sup>, Ogasawara J<sup>\*4</sup>, Choi C<sup>\*5</sup>, Kamata Y, Hara-Kudo Y, Nishikawa Y<sup>\*1</sup>: Specific properties of enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from diarrheal patients: comparison between strains from foods, and fecal specimens from cattle, swine and healthy carriers in Osaka City, Japan.

*Appl Environ Microbiol.* 2013;79:1232-40.

For exhaustive detection of diarrheagenic *Escherichia coli*, we previously developed a colony-hybridization method using hydrophobic grid-membrane filters in combination with multiplex real-time PCR. To assess the role of domestic animals as the source of atypical enteropathogenic *E. coli* (aEPEC), a total of 679 samples (333 from foods, fecal samples from 227 domestic animals, and 119 from healthy people) were examined. Combining 48 strains previously isolated from patients and carriers, 159 aEPEC strains were classified by phylogroup, virulence profile, and intimin typing. Phylogroup B1 was significantly more prevalent among aEPEC from patients (50%) and bovine samples (79%) than from

healthy carriers (16%) and swine strains (23%), respectively. Intimin type  $\beta 1$  was predominant in phylogroup B1; B1- $\beta 1$  strains comprised 26% of bovine strains and 25% of patient strains. The virulence profile groups Ia and Ib were also observed more frequently among bovine strains than among porcine strains. Similarly, virulence group Ia was detected more frequently among patient strains than strains of healthy carriers. A total of 85 strains belonged to virulence group I, and 63 of these strains (74%) belonged to phylogroup B1. The present study suggests that the etiologically important aEPEC in diarrheal patients could be distinguished from aEPEC strains indigenous to humans based on type, such as B1, Ia, and  $\beta 1/\gamma 1$ , which are shared with bovine strains, while the aEPEC strains in healthy humans are different, and some of these were also present in porcine samples.

Keywords: Enteropathogenic *Escherichia coli*, diarrheal patients, Osaka City

\*<sup>1</sup> Osaka City University Graduate School of Human Life Science

\*<sup>2</sup> Osaka Municipal Meat Inspection Center

\*<sup>3</sup> Food Sanitation Inspection Laboratory of Osaka Municipal Central Wholesale Market

\*<sup>4</sup> Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

\*<sup>5</sup> Chung-Ang University

Hasegawa A<sup>\*1</sup>, Hara-Kudo Y, Ogata K<sup>\*2</sup>, Saito S<sup>\*3</sup>, Sugita-Konishi Y, Kumagai S<sup>\*4</sup>: Differences in the stress tolerances of *Vibrio parahaemolyticus* strains due to their source and harboring of virulence genes. *J Food Prot.* 2013;76:1456-62.

To investigate the diversity of stress tolerance levels in *Vibrio parahaemolyticus*, 200 *V. parahaemolyticus* strains isolated from various coastal environments, seafood and patients were exposed to acid, low osmolality, freezing/thawing, and heat stresses. Tolerance against acid stress was higher in the virulent (*tdh*- and/or *trh*-positive) strains than in the avirulent (*tdh*- and *trh*-negative) strains. Tolerance against low osmolality, freezing/thawing, and heat stresses was higher in the clinical strains of *tdh*- and/or *trh*-positive *V. parahaemolyticus* than in the coastal environment/seafood-originated strains of *tdh*- and/or

*trh*-positive *V. parahaemolyticus*. Tolerance against acid stress was higher in the strains isolated from coastal seawater at  $\leq 15^{\circ}\text{C}$  than in the strains isolated at  $\geq 20^{\circ}\text{C}$ . Tolerance against heat stress was higher in the avirulent strains than the virulent strains and in the strains isolated from coastal seawater at  $\geq 20^{\circ}\text{C}$  than the strains isolated from coastal seawater at  $\leq 15^{\circ}\text{C}$ . Therefore, this study demonstrated that the diversity of stress tolerance levels in *V. parahaemolyticus* strains depended on their source and whether they harbored virulence genes. In particular, there was significantly greater tolerance against acid in the virulence gene-harboring strains and strains isolated from low temperature seawater. Because the stress tolerances of *V. parahaemolyticus* have direct influences for the survival in environment and food, it is important for the prevention of foodborne infection to control the stress tolerant strains.

Keywords: acid, osmolality, *Vibrio parahaemolyticus*

\*<sup>1</sup> The University of Tokyo

\*<sup>2</sup> Oita Prefectural Institute of Health and Environment

\*<sup>3</sup> Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

\*<sup>4</sup> Research Center for Food Safety, University of Tokyo

Kobayashi N, Lee K<sup>\*1</sup>, Yamazaki A, Saito S<sup>\*2</sup>, Furukawa I<sup>\*3</sup>, Kono T<sup>\*4</sup>, Maeda E<sup>\*5</sup>, Isobe J<sup>\*6</sup>, Sugita-Konishi Y, Hara-Kudo Y: Virulence gene profiles and population genetic analysis for exploration of pathogenic serogroups of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

*J Clin Microbiol.* 2013;51:4022-28.

Infection with Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) is a serious public health concern, causing severe diarrhea and hemolytic-uremic syndrome. Patient symptoms are varied among STEC strains, potentially implying the presence of additional markers for STEC virulence other than Stx. To reveal the genotypic traits responsible for STEC virulence, we investigated 282 strains of various serogroups for the presence of 17 major virulence genes: *stx1*, *stx2a*, *stx2c*, *stx2d*, *stx2e*, *stx2f*, *eae*, *tir*, *espB*, *espD*, *iha*, *saa*, *subA*, *ehxA*, *espP*, *katP*, and *stcE*. Next, we examined the prevalence of virulence genes according to the seropathotypes in which serotypes were classified into

5 groups (A through E) based on the reported frequencies in human illness, as well as known associations with outbreaks and with severe disease. Our result demonstrated that the harboring of both *katP* and *stcE* in STEC, in addition to the genes located in locus of enterocyte effacement (LEE), including *eae*, *tir*, *espB*, and *espD*, may represent the most pathogenic genotype of STECs. A population structure analysis of the profile of virulence genes statistically supported the pathogenic genotype and, furthermore, revealed that there are potentially higher pathogenic serogroups than previously thought. A segment of serogroups O26, O145, and O165 strains may have high a virulence equivalent to serogroup O157. Several serogroups, including the serogroups O14, O16, O45, O63, O74, 119, O128, and O untypable, also may be potentially pathogenic, although rarely in humans.

Keywords: Virulence gene, genetic analysis, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*

\*<sup>1</sup> The University of Tokyo

\*<sup>2</sup> Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

\*<sup>3</sup> Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>4</sup> Shiga Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>5</sup> Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

\*<sup>6</sup> Toyama Institute of Health

Jones JL\*, Benner RA\*, DePaola A\*, Hara-Kudo Y: *Vibrio* densities in the intestinal contents of finfish from coastal Alabama.

*Agric Food Anal Bacteriol.* 2013;3:186-94.

*Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio cholerae*, are human pathogens ubiquitous in the marine and estuarine environments. Correlation between abundance of these pathogens and increased water temperature is well established, but little is known about their environmental persistence. Previous studies have identified finfish intestines as a potential reservoir of *V. vulnificus*; however, the data for other pathogenic *Vibrios* is sparse. The objective of this study was to simultaneously enumerate the three *Vibrio* spp. of greatest human health concern in finfish intestines collected from the Gulf of Mexico and estuarine sites in Mobile Bay, Alabama. *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, and *V. cholerae* levels in fish



intestines were enumerated using a microtiter plate most probable number (MPN)-real-time polymerase chain reaction (Rti-PCR) method. Of the 21 finfish samples examined, 62%, 76%, and 19% had detectable levels ( $\geq 3$  MPN/g) of *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus* and *V. cholerae*, respectively. The highest levels of *V. vulnificus* (7.63 log MPN/g), *V. parahaemolyticus* (7.97 log MPN/g), and *V. cholerae* (4.58 log MPN/g) were found in sheepshead (*Archosargus probatocephalus*) collected from estuarine sites. There was a greater detection frequency of all three organisms in the estuarine samples, compared to the Gulf of Mexico samples; *V. cholerae* was only detected in the estuarine samples. Additionally, the levels of *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus* were significantly higher in the estuarine samples. This is the first report for simultaneous enumeration of *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, and *V. cholerae* in their environmental reservoir of finfish intestines.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio cholerae*

\* FDA, Division of Seafood Science and Technology

早川亮太<sup>\*1</sup>, 小林直樹, 加藤登<sup>\*1</sup>, 工藤由起子, 荒木恵美子<sup>\*2</sup>: 日本産海産魚におけるヒスタミン生成魚種および凍結保存によるヒスタミン生成の低減の検討. 食品衛生学雑誌 2013;54(6):402-9.

日本産海産魚におけるヒスタミンが生成される魚種を明らかにするために、ヒスタミン生成モデルを構築し検討したところ、73魚種中35種においてヒスタミン生成が認められた。また、凍結がヒスタミン生成に及ぼす影響を検討したところ、-45℃で1カ月の凍結保存にてヒスタミン生成が低下することが判明した。さらに、凍結しても生残し、ヒスタミンを生成する菌として*P. damsela*および*P. iliopiscarium*が分離された。本研究の結果から、日本で流通する多種の日本産海産魚はヒスタミン食中毒の原因となる可能性があることが明らかになった。また、ヒスタミン生成菌の生残はあるものの水産食品製造に凍結原料を用いることによってヒスタミン生成を低減させることが考えられた。今後、ヒスタミン食中毒の予防のために、さらに凍結温度および凍結時間を詳細に解析することが必要であると思われる。

Keywords: Japanese marine fish, histamine forming bacterium, frozen storage

\*<sup>1</sup> 東海大学大学院

\*<sup>2</sup> 東海大学海洋学部

Kikuchi Y, Ohnishi T, Furusawa H, Kawai T<sup>\*1</sup>, Fukuda Y<sup>\*2</sup>, Yokoyama H<sup>\*3</sup>, Sugita-Konishi Y: ELISA Detection of *Kudoa septempunctata* in Raw *Paralichthys olivaceus* (Olive Flounder) using a Chicken Anti-*Kudoa* Antiserum. *Biocontrol Sci.* 2013;18:193-7.

*Kudoa septempunctata* is the causative agent of a foodborne disease associated with the consumption of raw *Paralichthys olivaceus* (olive flounder). Chickens were used to establish specific antibodies against *K. septempunctata* spores. A specific antiserum, CS#3, raised against sonicated spores, also recognized intact spores. The CS#3 antiserum showed high titers for sonicated and intact *K. septempunctata* spores and was suitable for both ELISA and immunohistochemical staining. Using homogenated raw olive flounder meat, the ELISA system detected more than  $5.0 \times 10^5$  spores in 1 g of tissue, which was consistent with the number determined by microscopic examination. The preparation of rapid detection kits for *K. septempunctata* spores in *P. olivaceus* muscle tissue using immunochromatography with CS#3 antiserum should be useful for preventing the foodborne disease in the field.

Keywords: *Kudoa septempunctata*, *Paralichthys olivaceus*, Chicken serum

\*<sup>1</sup> Osaka Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>2</sup> Forestry and Fisheries Research, Oita Prefectural Agriculture

\*<sup>3</sup> The University of Tokyo

Tamura C, Nakamura M<sup>\*1</sup>, Furusawa H, Kadota T<sup>\*2</sup>, Kamata Y, Nishijima M<sup>\*3</sup>, Itoh S<sup>\*4</sup>, Sugita-Konishi Y: Formulation of a pectin gel that efficiently traps mycotoxin deoxynivalenol and reduces its bioavailability. *Carbohydr Polym.* 2013;93:747-52.

We aimed to develop a new food-processing approach using pectin to reduce gastrointestinal absorption of mycotoxins. When Ca<sup>2+</sup> is added to low-methoxyl pectin, a gel resembling an egg box-like structure forms that is able to trap certain molecules. We examined whether or not low-methoxyl amidated pectin (LMA) and low-methoxyl non-amidated pectin

(LMNA) trapped the mycotoxin deoxynivalenol (DON) after being ingested. We first determined the trapping effects of LMA and LMNA on DON in vitro under conditions similar to those in the human stomach, with results showing that LMA gel trapped DON to a greater extent than the LMNA gel. We then performed in vivo experiments and demonstrated that the LMA gel containing DON reduced DON's absorption from the gastrointestinal tract. This new food-processing technique holds great promise for reducing the bioavailability of DON in contaminated food and may be useful in mitigating the effects of other mycotoxins.

Keywords: Low-methoxyl amidated pectin, Low-methoxyl non-amidated pectin, Deoxynivalenol

\*<sup>1</sup> San-Ei Gen F.F.I., Inc.

\*<sup>2</sup> Kirin Holdings Company, Ltd.

\*<sup>3</sup> Jissen Women's University

\*<sup>4</sup> Azabu University

Wu W<sup>\*1</sup>, Bates MA<sup>\*2</sup>, Bursian SJ<sup>\*3,4</sup>, Flannery BM<sup>\*2,3</sup>, Sugita-Konishi Y, Watanabe M, Zhang H<sup>\*1</sup>, Pestka HJ<sup>\*2,3,5</sup>: Comparison of Emetic Potencies of the 8-Ketotrichothecenes Deoxynivalenol, 15-Acetyldeoxynivalenol, 3-Acetyldeoxynivalenol, Fusarenon X and Nivalenol. *Toxicol Sci.* 2013;131:279-91.

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. The effective doses resulting in emetic events in 50% of the animals for ip 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: emesis, trichothecene, vomitoxin

\*<sup>1</sup> Department of Preventive Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University

\*<sup>2</sup> Department of Food Science and Human Nutrition Michigan State University

\*<sup>3</sup> Center for Integrative Toxicology, Michigan State University

\*<sup>4</sup> Department of Animal Science, Michigan State University

\*<sup>5</sup> Department of Microbiology and Molecular Genetics, Michigan State University

青木佳代<sup>\*1</sup>, 石川和彦<sup>\*1</sup>, 林賢一<sup>\*1</sup>, 齊藤守弘<sup>\*2</sup>, 小西良子, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一: シカ肉中の *Sarcocystis* が原因として疑われた有症苦情.

*日本食品微生物学会雑誌* 2013;30:28-32.

平成23年12月2日に滋賀県内の飲食店で食事をしたグループの中に、食中毒様症状を呈している者が複数名いるとの連絡があった。調査を行ったところ、1グループの18名中4名が食後5時間から16時間後に下痢や嘔吐などの食中毒様症状を呈していることが判明した。すべての検体で、既知の食中毒原因菌およびノロウイルスは検出されなかった。患者便を対象に、*Sarcocystis*属の遺伝子の増幅を試みたが、確認できなかった。シカ肉より抽出したDNAから定性PCRを行ったところ、3ブロックすべてから、約1,100 bpの位置に*Sarcocystis*属の遺伝子の増幅を確認し、PCR陽性となった。光学顕微鏡下でシストおよびブラディゾイトを探索したところ、シストおよびブラディゾイトを検出することができた。光学顕微鏡による生鮮シストおよび組織標本の形態的特徴から、*S. sybillensis*, *S. wapiti*および新種と推察される*Sarcocystis*属のシストと同定された。*S. fayeri*の15 kDa蛋白質に対するウサギ抗血清による免疫組織化学染色を行ったところ、シカ肉中の*S. sybillensis*および*S. wapiti*のブラディゾイトが染色され、*S. fayeri*と同様の病原性を担っている15 kDa蛋白質の存在が確認された。肝炎ウイルスや*Sarcocystis*属を含めた寄生虫の感染防止および食肉としての安全性を保つためには、肉の生食を避け、十分に加熱調理することが重要であると考えられる。

Keywords: *Sarcocystis*, deer meat, food poisoning

\*<sup>1</sup> 滋賀県衛生科学センター

\*<sup>2</sup> 埼玉県食肉衛生検査センター

Oshikata C<sup>\*1</sup>, Tsurikisawa N<sup>\*1</sup>, Saito A<sup>\*1</sup>, Watanabe M, Kamata Y, Tanaka M<sup>\*2</sup>, Tsuburai T<sup>\*1</sup>, Mitomi H<sup>\*1</sup>, Takatori K<sup>\*2</sup>, Yasueda H, Akiyama K: Fatal pneumonia caused by *Penicillium digitatum*: a case report.

*BMC Pul Med.* 2013;13:16.

*Penicillium digitatum* is a plant pathogen that commonly causes a postharvest fungal disease of citrus called green mould; it very rarely causes systemic mycosis in humans. A cavity was found in the left upper lung on routine chest X-ray in a 78-year-old undernourished male who had been diagnosed at age 66 with bronchial asthma and pulmonary emphysema. The patient was treated over a period of months with itraconazole, micafungin, voriconazole, amphotericin B, and antibacterials. However, the cavity enlarged, the pleural effusion increased, and the patient began producing purulent sputum. He died from progressive renal failure. From sputum culture only one fungus was isolated repeatedly on potato-dextrose agar in large quantities. This fungus was confirmed to be *P. digitatum* by molecular identification. To our knowledge, this is the first report of pulmonary infection with *P. digitatum*. In his case, antimycotics were ineffective in treating the lung involvement. Although human infection with *P. digitatum* is considered rare, it appears that this organism can be very virulent and resistant to antimycotics.

Keywords: *Penicillium digitatum*, Immunocompromised host, Pulmonary emphysema

<sup>\*1</sup>Clinical Research Centre for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization, Sagami Hospital

<sup>\*2</sup>Centre for Fungal Consultation

原田誠也<sup>\*1</sup>, 古川真斗<sup>\*1</sup>, 徳岡英亮<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, 渡辺麻衣子, 入倉大祐, 松本博<sup>\*1</sup>, 小西良子: 馬肉中に含まれる住肉胞子虫の危害性消失条件の検討による生食用馬肉を共通食とする食中毒事例の発生防止対策に関する研究.

*食品衛生学雑誌* 2013;54:198-203.

熊本県では、馬刺しを共通食とする原因不明の一過性嘔吐下痢症事例が最近3年間で毎年27件以上発生していた。同事例の原因は*Sarcocystis fayeri*住肉胞子虫で、本研究では一定時間の冷凍処理で住肉胞子虫のシストがベ

プシンにより消化されその毒性を失うことを見いだした。同胞子虫シストを含んだ馬肉を-20℃で48時間以上冷凍したところ、シスト由来の毒性タンパク質の消失も確認された。本研究で確立した冷凍条件を用いての冷凍処理の普及により、平成23年10月以降、馬刺しが原因と考えられる食中毒の発生報告はなく、この冷凍処理基準が、馬刺しによる食中毒防止対策として有効であることが示唆された。

Keywords: *Sarcocystis fayeri*, 冷凍処理, 馬肉

<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

Watanabe M, Yonezawa T<sup>\*</sup>, Sugita-Konishi Y, Kamata Y: Utility of phylogenic relationships among trichothecene-producing *Fusarium* species to the prediction about the potential mycotoxin-productivity.

*Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2013;30:1370-81.

There is a need to understand the mechanisms of mycotoxin production by *Fusarium* species and to predict which produce mycotoxins. In this study, the *Fusarium* phylogenetic tree was first inferred among trichothecene producers and related species. We reconstructed the maximum likelihood (ML) tree based on the combined data from nucleotide sequences of several genetic regions. Second, based on this tree topology, the ancestral states of the producing potential of TriA and TriB, ZEN, MON, BEA and ENN were reconstructed using the maximum parsimony method based on the observed production by extant species as reported in the literature. Finally, the species having the potential to produce each of these six mycotoxins was predicted on the basis of the parsimonious analysis. The parsimony reconstruction suggested that the potential for producing MON and ZEN was gained or lost only once, and that the producing potential for TriA and TriB, BEA and ENN was repeatedly gained and lost during the evolutionary history of the *Fusarium* species analysed in this study. The results showed the possibility that several species, about which reports were scarce with regard to mycotoxin production, have the potential to produce one or more

of the six evaluated in this study. The phylogenetic information therefore helps one to predict the mycotoxin-producing potential by *Fusarium* species.

Keywords: *Fusarium*, phylotoxigenic relationship, mycotoxin production

---

\* Fudan University

Kamata Y, Saito M<sup>\*1</sup>, Irikura D, Yahata Y<sup>\*2</sup>, Ohnishi T, Bessho T<sup>\*3</sup>, Inui T<sup>\*3</sup>, Watanabe M, Sugita-Konishi Y: A Toxin Isolated from *Sarcocystis fayeri* Following the Consumption of Raw Horsemeat Causes Food Poisoning.

*J Food Prot.* 2014;77:814-9.

Food poisoning has been reported after the consumption of raw horsemeat in Japan. Diarrhea with a short incubation period is a common symptom in such cases of food poisoning. Cysts found in horsemeat ingested by patients have been identified as *Sarcocystis fayeri* based on morphological and genetic evaluation and findings from experimental feeding of cysts to dogs, which resulted in the excretion of sporocysts. The extracts of the horsemeat containing the cysts produced a positive enterotoxic response in the rabbit ileal loop test. Intravenous injection of a 15-kDa protein isolated from the cysts induced diarrhea and lethal toxicity in rabbits, and the protein produced enterotoxicity in the ileal loop test as did the extracts of the horsemeat containing the cysts. The partial amino acid sequence of the 15-kDa protein was homologous to the actin-depolymerizing factor of *Toxoplasma gondii* and *Eimeria tenella*. These findings indicate that the 15-kDa protein of *S. fayeri* is a toxin that causes food poisoning after consumption of parasitized horsemeat.

Keywords: horse meat, *Sarcocystis fayeri*, 15-kDa protein

---

\*<sup>1</sup> Saitama Meat Inspection Center

\*<sup>2</sup> National Institute of Infectious Diseases

\*<sup>3</sup> Osaka Prefecture University

Watanabe M, Ohnishi T, Araki E<sup>\*1</sup>, Kanda T<sup>\*2</sup>, Tomita A<sup>\*3</sup>, Ozawa K<sup>\*4</sup>, Goto K<sup>\*5</sup>, Sugiyama K<sup>\*2</sup>, Konuma H<sup>\*1</sup>, Hara-Kudo Y: Characteristics of bacterial and fungal growth in plastic bottled beverages under a consuming condition model.

*J Environ Sci Health A.* 2014;49:819-26.

In this study, we elucidated the characteristics of microorganism growth in bottled beverages under consuming condition models. Furthermore, we provide insight into the safety of partially consumed bottled beverages with respect to food hygiene. We inoculated microorganisms, including foodborne pathogens, into various plastic bottled beverages and analysed the dynamic growth of microorganisms as well as bacterial toxin production in the beverages. Eight bottled beverage types were tested in this study, namely green tea, apple juice drink, tomato juice, carbonated drink, sport drink, coffee with milk, isotonic water and mineral water, and in these beverages several microorganism types were used: nine bacteria including three toxin producers, three yeasts, and five moulds. Following inoculation, the bottles were incubated. During the incubation period, the number of bacteria and yeasts and visible changes in mould-growth were determined over time. Our results indicated that combinations of the beverage types and microorganism species correlated with the degree of growth. Our results suggest that various types of unfinished beverages have microorganism growth and can include food borne pathogens and bacterial toxins. Therefore, our results indicate that in terms of food hygiene it is necessary to consume beverages immediately after opening the bottle.

Keywords: Beverage, microorganism, plastic bottle

---

\*<sup>1</sup> Tokai University

\*<sup>2</sup> Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

\*<sup>3</sup> Shizuoka City Institute of Environmental Sciences and Public Health

\*<sup>4</sup> Chubu Food & Environmental Safety Center

\*<sup>5</sup> Food Research Laboratories, Mitsui Norin Co., Ltd.

Wu W<sup>\*1,2</sup>, Zhou H R<sup>\*2</sup>, He K<sup>\*3,4</sup>, Pan X<sup>\*3</sup>, Sugita-Konishi Y, Watanabe M, Zhang H<sup>\*1</sup>, Pestka JJ<sup>\*2-5</sup>: Role of Cholecystikinin in Anorexia Induction Following Oral Exposure to the 8-Ketotrichothecenes Deoxynivalenol, 15Acetyldeoxynivalenol, 3Acetyldeoxynivalenol, Fusarenon X and Nivalenol. *Toxicol Sci.* 2014;138:278-89.

The head blight fungus *Fusarium graminearum* elaborates five closely related 8-ketotrichothecene congeners: (1) deoxynivalenol (DON), (2)

3-acetyldeoxynivalenol (3-ADON), (3) 15-acetyldeoxynivalenol (15-ADON), (4) fusarenon X (FX), and (5) nivalenol (NIV). The purpose of this study was to (1) compare the anorectic responses to the aforementioned 8-ketotrichothecenes following oral gavage at a common dose (2.5 mg/kg bw) and (2) relate these effects to changes plasma CCK and PYY<sub>3-36</sub> concentrations. Elevation of plasma CCK markedly corresponded to anorexia induction by DON and all other 8-ketotrichothecenes tested. Furthermore, the CCK1 receptor antagonist SR 27897 and the CCK2 receptor antagonist L-365,260 dose-dependently attenuated both CCK- and DON-induced anorexia, which was consistent with this gut satiety hormone being an important mediator of 8-ketotrichothecene-induced food refusal. In contrast to CCK, PYY<sub>3-36</sub> was moderately elevated by oral gavage with DON and NIV but not by 3-ADON, 15-ADON, or FX. Taken together, the results suggest that CCK plays a major role in anorexia induction following oral exposure to 8-ketotrichothecenes, whereas PYY<sub>3-36</sub> might play a lesser, congener-dependent role in this response.

Keywords: cholecystokinin, anorexia, trichothecene

\*<sup>1</sup> Nanjing Agricultural University

\*<sup>2</sup> Department of Food Science and Human Nutrition, Michigan State University

\*<sup>3</sup> Center for Integrative Toxicology, Michigan State University

\*<sup>4</sup> Department of Microbiology and Molecular Genetics, Michigan State University

\*<sup>5</sup> Department of Food and Life Sciences, Azabu University.

Sakakibara N<sup>\*1</sup>, Hamasaki T<sup>\*2</sup>, Baba M<sup>\*2</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Irie K<sup>\*1</sup>, Iwai M<sup>\*1</sup>, Asada R<sup>\*1</sup>, Kato Y<sup>\*1</sup>, Maruyama T<sup>\*1</sup>: Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents.

*Bioorg Med Chem.* 2013;21:5900-6.

A novel series of uracil derivatives with a 3,5-dimethylbenzyl group at the N<sup>3</sup>-position were synthesized and evaluated as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Some of these compounds showed good-to-moderate activity with EC<sub>50</sub> values in the submicromolar range. Among them, compound 10c showed significant potency against

HIV-1 activity with an EC<sub>50</sub> value of 0.03 μM and a high selectivity index of 2863. Preliminary structure-activity relationships and molecular modeling analyses were used to explore the major interactions between HIV-1 reverse transcriptase and the potent inhibitor 10c, which may serve as an important lead for further optimization.

Keywords: anti-HIV-1 agents, uracil analogs, HIV-1RT

\*<sup>1</sup> 徳島文理大学香川薬学部

\*<sup>2</sup> 鹿児島大学医学部

Demizu Y, Nagoya S, Shirakawa M, Kawamura M, Yamagata N, Sato Y, Doi M<sup>\*</sup>, Kurihara M: Development of stapled short helical peptides capable of inhibiting vitamin D receptor (VDR)-coactivator interactions.

*Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23:4292-6.

We synthesized stapled helical leucine-based peptides (DPI-01-07) containing 2-aminoisobutyric acid and a covalent cross-linked unit as inhibitors of vitamin D receptor (VDR)-coactivator interactions. The effects of these peptides on the human VDR were examined in an inhibition assay based on the receptor cofactor assay system, and one of them, DPI-07, exhibited potent inhibitory activity (IC<sub>50</sub>: 3.2 μM).

Keywords: vitamin D receptor, VDR-coactivator interaction inhibitor, stapled helical peptide

\* 大阪薬科大学

Yamazaki N, Demizu Y, Sato Y, Doi M<sup>\*</sup>, Kurihara M: Helical foldamer containing a combination of cyclopentane-1,2-diamine and 2,2-dimethylmalonic acid.

*J Org Chem.* 2013;78:9991-4.

We have developed new helical oligomers using a combination of (1S,2S)-cyclopentane-1,2-diamine [(S,S)-CPDA] and 2,2-dimethylmalonic acid (DMM) residues as building blocks. In solution, the preferred secondary structure of the (S,S) tetramer 6 was a right-handed (P) helix, and that of the (R,R) tetramer ent-6 was a left-handed (M) helix. In the crystalline state, both 6 and the (S,S) pentamer 7 folded into (P) 11-helices, and ent-6 folded into an (M) 11-helix with hydrogen bonds that were oriented in alternating directions.

Keywords: helical foldamer, diamine, dicarboxylic acid

---

\* 大阪薬科大学

Oba M<sup>\*1</sup>, Ishikawa N<sup>\*2</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Suemune H<sup>\*2</sup>, Tanaka M<sup>\*1</sup>: Helical oligomer with changeable chiral acetal moiety.

*Eur J Org Chem.* 2013;7679-82.

(*R,R*)-Ac<sub>6</sub>C<sup>4BD</sup>homopeptides form helical structures with slight control of the helical screw sense to the right-handed form. The chiral acetal moieties in (*R,R*)-Ac<sub>6</sub>C<sup>4BD</sup> are changeable in the peptide state.

Keywords: amino acid, chirality, helical structure

---

\*<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

Demizu Y, Yamashita H, Yamazaki N, Sato Y, Doi M<sup>\*1</sup>, Tanaka M<sup>\*2</sup>, Kurihara M: Oligopeptides with equal amounts of L- and D-amino acids may prefer a helix screw sense.

*J Org Chem.* 2013;78:12106-13.

We investigated the preferred conformations of two nonapeptides, Boc-(L-Leu-D-Leu-Aib)<sub>3</sub>-OMe (2) and its enantiomer Boc-(D-Leu-L-Leu-Aib)<sub>3</sub>-OMe (ent-2), four dodecapeptides, Boc-(L-Leu-D-Leu-Aib)<sub>4</sub>-OMe (3), Boc-(L-Leu-Aib-D-Leu)<sub>4</sub>-OMe (4), Boc-(Aib-L-Leu-D-Leu)<sub>4</sub>-OMe (5), and Boc-(L-Leu-Aib-D-Leu-Aib)<sub>3</sub>-OMe (6), and a decapeptide, Boc-L-Leu-(D-Leu-L-Leu-Aib)<sub>3</sub>-OMe (7), in solution and in the crystalline state. The nonapeptide 2 formed a right-handed (*P*)  $\alpha$ -helix, and its enantiomer ent-2 formed a left-handed (*M*)  $\alpha$ -helix. The dodecapeptides 3 and 5 were folded into (*P*) helices, and 4 formed an (*M*) helical structure. As for 6, roughly equivalent amounts of (*P*) and (*M*) helices were observed in solution, and two (*M*)  $\alpha$ -helices were detected in the crystalline state. Furthermore, the decapeptide 7, which possesses four L-Leu residues and three D-Leu residues, was folded into an (*M*)  $\alpha$ -helix.

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

Fukuhara K, Ohno A, Ota Y, Senoo Y, Maekawa K, Okuda H, Kurihara M, Okuno A<sup>\*</sup>, Niida S<sup>\*</sup>, Saito Y, Takikawa O<sup>\*</sup>: NMR-based metabolomics of urine in a

mouse model of Alzheimer's disease: identification of oxidative stress biomarkers.

*J Clin Biochem Nutr.* 2013;52:133-8.

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of neurodegenerative dementia among elderly patients. A biomarker for the disease could make diagnosis easier and more accurate, and accelerate drug discovery. In this study, NMR-based metabolomics analysis in conjunction with multivariate statistics was applied to examine changes in urinary metabolites in transgenic AD mice expressing mutant tau and  $\beta$ -amyloid precursor protein. These mice showed significant changes in urinary metabolites throughout the progress of the disease. Levels of 3-hydroxykynurenine, homogentisate and allantoin were significantly higher compared to control mice in 4 months (prior to onset of AD symptoms) and reverted to control values by 10 months of age (early/middle stage of AD), which highlights the relevance of oxidative stress to this neurodegenerative disorder even prior the onset of dementia. The level of these changed metabolites at very early period may provide an indication of disease risk at asymptomatic stage.

Keywords: Alzheimer's disease, metabolomics, NMR

---

\* 国立長寿医療センター

Zaima K, Wakana D, Demizu Y, Kumeta Y, Kamakura H, Maruyama T, Kurihara M, Goda Y: Isoheleproline: a new amino acid-sesquiterpene adduct from *Inula helenium*.

*J Nat Med.* 2014;68:432-5.

A new amino acid-sesquiterpene adduct, isoheleproline (1), was isolated from the roots of *Inula helenium* (elecampane), together with four known sesquiterpene lactones (2-5). The planar configuration of 1 was elucidated on the basis of spectroscopic data analysis, and the relative configuration of 1 was determined by performing a detailed analysis of NOESY correlations and comparing its physicochemical data with the D- and L-proline adducts of 2 obtained by Michael addition. This is the first report of a new amino acid-sesquiterpene adduct from *Inula* plants.

Keywords: *Inula helenium*, asteraceae, amino acid-sesquiterpene adduct

Shoda T, Okuhira K, Kato M, Demizu Y, Inoue H\*, Naito M, Kurihara M: Design and synthesis of a tamoxifen derivative of selective estrogen receptor down-regulator.

*Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24:87-9.

We designed and synthesized an estrogen receptor (ER) down-regulator (5), which is a derivative of tamoxifen with a long alkyl side chain. Compound 5 effectively reduced ER protein levels in MCF-7 cells and had an antagonistic effect.

Keywords: Breast cancer, Estrogen receptor, Tamoxifen.

---

\* 東京薬科大学

Yamashita H, Demizu Y, Shoda T, Sato Y, Oba M\*, Tanaka M\*, Kurihara M: Amphipathic short helix-stabilized peptides with cell-membrane penetration.

*Bioorg Med Chem.* 2014;22:2403-8.

We synthesized four types of arginine-based amphipathic nonapeptides, including two homochiral peptides, R-(L-Arg-L-Arg-Aib)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub> (R = 6-FAM-β-Ala: FAM-1; R = Ac: Ac-1) and R-(D-Arg-D-Arg-Aib)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub> (R = 6-FAM-β-Ala: ent-FAM-1; R = Ac: ent-Ac-1); a heterochiral peptide, R-(L-Arg-D-Arg-Aib)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub> (R = 6-FAM-β-Ala: FAM-2; R = Ac: Ac-2); and a racemic mixture of diastereomeric peptides, R-(rac-Arg-rac-Arg-Aib)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub> (R = 6-FAM-β-Ala: FAM-3; R = Ac: Ac-3), and then investigated the relationship between their secondary structures and their ability to pass through cell membranes. Peptides 1 and ent-1 formed stable one-handed α-helical structures and were more effective at penetrating HeLa cells than the non-helical peptides 2 and 3.

Keywords: cell-penetrating peptide, helical structure, DDS carrier.

---

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

栗原正明: 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.

*YAKUGAKU ZASSHI* 2013;133:13-6.

Prediction method of biological activities of chemicals has been developed as drug discovery technology. In recent years, a wide distribution of non-controlled psychotropic substances has become a serious problem in Japan. It takes a long time to evaluate their

bioactivity in vitro and in vivo. Computer simulation could regulate new designer drugs in a short time. Prediction of biological activities of these drugs was performed by QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) and pharmacophore-fingerprint method. Demonstration to predict the bioactivity of 4-methcathinone, one of cathinone derivatives which have been widely distributed by two methods was described.

Keywords: designer drugs, pharmacophore-fingerprint, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)

Okuhira K, Demizu Y, Hattori T, Ohoka N, Shibata N, Nishimaki-Mogami T, Okuda H, Kurihara M, Naito M: Development of hybrid small molecules that induce degradation of estrogen receptor-α and necrotic cell death in breast cancer cells.

*Cancer Sci.* 2013;104:1492-8.

Manipulation of protein stability with small molecules has a great potential for both basic research and clinical therapy. Recently, we have developed a series of hybrid small molecules named SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein ERaser) that induces degradation of target proteins via ubiquitin-proteasome system. Here we report the activities of SNIPER(ER) that targets estrogen receptor α (ERα) for degradation. SNIPER(ER) induced degradation of ERα and inhibited estrogen-dependent expression of pS2 gene in an estrogen-dependent breast cancer cell line MCF-7. A proteasome inhibitor MG132 and siRNA-mediated downregulation of cIAP1 abrogated the SNIPER(ER)-induced ERα degradation, suggesting that the ERα is degraded by proteasome subsequent to cIAP1-mediated ubiquitylation. Intriguingly, after the ERα degradation, the SNIPER(ER)-treated MCF-7 cells undergo rapid cell death. Detailed analysis indicated that SNIPER(ER) caused necrotic cell death accompanied by a release of HMGB1, a marker of necrosis, from the cells. Following the ERα degradation, reactive oxygen species (ROS) was produced in the SNIPER(ER)-treated MCF-7 cells, and an anti-oxidant N-acetylcysteine inhibited the necrotic cell death. These results indicate that SNIPER(ER) induces ERα degradation, ROS production and necrotic cell death, implying a therapeutic potential of SNIPER(ER) as a lead for the treatment of ERα-positive breast cancers.

Keywords: estrogen receptor alpha, IAP, breast cancer

Shibata N, Carlin AF<sup>\*1</sup>, Spann NJ<sup>\*1</sup>, Saijo K<sup>\*1</sup>, Morello CS<sup>\*1</sup>, McDonald JG<sup>\*2</sup>, Romanoski CE<sup>\*1</sup>, Maurya MR<sup>\*1</sup>, Kaikkonen MU<sup>\*1</sup>, Lam MT<sup>\*1</sup>, Crotti A<sup>\*1</sup>, Reichart D<sup>\*1</sup>, Fox JN<sup>\*1</sup>, Quehenberger O<sup>\*1</sup>, Raetz CR<sup>\*3</sup>, Sullards MC<sup>\*4</sup>, Murphy RC<sup>\*5</sup>, Merrill AH Jr<sup>\*4</sup>, Brown HA<sup>\*6</sup>, Dennis EA<sup>\*1</sup>, Fahy E<sup>\*1</sup>, Subramaniam S<sup>\*1</sup>, Cavener DR<sup>\*7</sup>, Spector DH<sup>\*1</sup>, Russell DW<sup>\*2</sup>, Glass CK<sup>\*1</sup>: 25-Hydroxycholesterol activates the integrated stress response to reprogram transcription and translation in macrophages.

*J Biol Chem.* 2013;288:35812-23.

25-Hydroxycholesterol (25OHC) is an enzymatically derived oxidation product of cholesterol that modulates lipid metabolism and immunity. 25OHC is synthesized in response to interferons and exerts broad antiviral activity by as yet poorly characterized mechanisms. To gain further insights into the basis for antiviral activity, we evaluated time-dependent responses of the macrophage lipidome and transcriptome to 25OHC treatment. In addition to altering specific aspects of cholesterol and sphingolipid metabolism, we found that 25OHC activates integrated stress response (ISR) genes and reprograms protein translation. Effects of 25OHC on ISR gene expression were independent of liver X receptors and sterol-response element-binding proteins and instead primarily resulted from activation of the GCN2/eIF2 $\alpha$ /ATF4 branch of the ISR pathway. These studies reveal that 25OHC activates the integrated stress response, which may contribute to its antiviral activity.

Keywords: macrophages, stress response, 25-Hydroxycholesterol

\*<sup>1</sup> カリフォルニア大学サンディエゴ校

\*<sup>2</sup> テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター

\*<sup>3</sup> デューク大学

\*<sup>4</sup> ジョージア工科大学

\*<sup>5</sup> コロラド大学デンバー校

\*<sup>6</sup> バンダービルト大学

\*<sup>7</sup> ペンシルベニア州立大学

Hattori T, Uchida C<sup>\*1</sup>, Takahashi H<sup>\*2</sup>, Yamamoto N<sup>\*3</sup>, Naito M, Taya Y<sup>\*3</sup>: Distinct and Site-Specific Phosphorylation of the Retinoblastoma Protein at

Serine 612 in Differentiated Cells.

*PLOS ONE.* 2014;9:e80769.

The retinoblastoma susceptibility protein (pRB) is a phosphoprotein that regulates cell cycle progression at the G1/S transition. In quiescent and early G1 cells, pRB predominantly exists in the active hypophosphorylated form. The cyclin/cyclin-dependent protein kinase complexes phosphorylate pRB at the late G1 phase to inactivate pRB. This event leads to the dissociation and activation of E2F family transcriptional factors. At least 12 serine/threonine residues in pRB are phosphorylated *in vivo*. Although there have been many reports describing bulk phosphorylation of pRB, detail research describing the function of each phosphorylation site remains unknown. Besides its G1/S inhibitory function, pRB is involved in differentiation, prevention of cell death and control of tissue fate. To uncover the function of phosphorylation of pRB in various cellular conditions, we have been investigating phosphorylation of each serine/threonine residue in pRB with site-specific phospho-serine/threonine antibodies. Here we demonstrate that pRB is specifically phosphorylated at Ser612 in differentiated cells in a known kinase-independent manner. We also found that pRB phosphorylated at Ser612 still associates with E2F-1 and tightly binds to nuclear structures including chromatin. Moreover, expression of the Ser612Ala mutant pRB failed to induce differentiation. The findings suggest that phosphorylation of Ser612 provides a distinct function that differs from the function of phosphorylation of other serine/threonine residues in pRB.

Keywords: pRB, phosphorylation, differentiation

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学

\*<sup>2</sup> 愛媛大学

\*<sup>3</sup> 国立シンガポール大学

Uchida C<sup>\*1</sup>, Hattori T, Takahashi H<sup>\*2</sup>, Yamamoto N<sup>\*3</sup>, Kitagawa M<sup>\*1</sup>, Taya Y<sup>\*3</sup>: Distinct and Site-Specific Interaction between RB protein and NuMA is required for proper alignment of spindle microtubules.

*Genes to Cells.* 2014;19:89-96.

Retinoblastoma protein (pRB) controls cell cycle progression and cell cycle exit through interactions with cellular proteins. Many pRB-binding proteins,



which function in gene transcription or modulation of chromatin structure, harbor LXCXE motifs in their binding domain for pRB. In this study, we found that nuclear mitotic apparatus protein (NuMA), a mitotic spindle organizer, interacts with pRB through LSCEE sequences located in its C-terminal region. siRNA-mediated down-regulation of pRB caused aberrant distribution of NuMA and alignment of spindle microtubules in mitotic cells. Abnormal organization of spindle microtubules was also accompanied by misalignment of an over-expressed NuMA mutant (mut-NuMA) with a defect in pRB binding caused by an LSGEK mutation. The mut-NuMA-over-expressing cells showed lower potency for survival than wild-type NuMA (wt-NuMA)-over-expressing cells during 2 weeks of culture. Interestingly, knockdown of pRB reduced the population of wt-NuMA-over-expressing cells to the same level as mut-NuMA cells after 2 weeks. Taken together, pRB may have a novel function in regulating the mitotic function of NuMA and spindle organization, which are required for proper cell cycle progression.

Keywords: pRB, NuMA, mitosis

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学

\*<sup>2</sup> 愛媛大学

\*<sup>3</sup> 国立シンガポール大学

Kikuchi R<sup>\*1</sup>, Ohata H<sup>\*2</sup>, Ohoka N, Kawabata A<sup>\*1</sup>, Naito M: APOLLON protein promotes early mitotic CYCLIN A degradation independent of the spindle assembly checkpoint.

*J Biol Chem.* 2014;289:3457-67.

In the mammalian cell cycle, both CYCLIN A and CYCLIN B are required for entry into mitosis, and their elimination is also essential to complete the process. During mitosis, CYCLIN A and CYCLIN B are ubiquitinated by the anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) and then subjected to proteasomal degradation. However, CYCLIN A, but not CYCLIN B, begins to be degraded in the prometaphase when APC/C is inactivated by the spindle assembly checkpoint (SAC). Here, we show that APOLLON (also known as BRUCE or BIRC6) plays a role in SAC-independent degradation of CYCLIN A in early mitosis. APOLLON interacts with CYCLIN A that is not associated with cyclin-dependent kinases. APOLLON

also interacts with APC/C, and it facilitates CYCLIN A ubiquitylation. In APOLLON-deficient cells, mitotic degradation of CYCLIN A is delayed, and the total, but not the cyclin-dependent kinase-bound, CYCLIN A level was increased. We propose APOLLON to be a novel regulator of mitotic CYCLIN A degradation independent of SAC.

Keywords: Apollon, cyclin A, ubiquitin

\*<sup>1</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

\*<sup>2</sup> 国立がんセンター研究所

Nakajima O, Nakamura K, Kondo K, Akiyama H, Teshima R: Method of detecting genetically modified chicken containing human erythropoietin gene. *Biol Pharm Bull.* 2013;36:1454-9.

Genetically modified (GM) chickens carrying the human erythropoietin (hEpo) gene have been developed to produce recombinant hEpo protein in eggs. However, such animals have not been approved as food sources in Japan. We developed a method for detecting the hEpo gene in chicken meat using a real-time polymerase chain reaction (real-time PCR). The hEpo gene was clearly detected in genomic DNA extracted from magnum and heart of a chimeric chicken containing the hEpo gene. A plasmid containing the hEpo gene was used as a standard reference molecule as well. The results clearly showed that our method was capable of detecting the hEpo gene contained in the plasmid in the presence of genomic DNA extracted from a raw chicken meat sample. We successfully used this method to test six samples of raw chicken meat and six samples of chicken meat in processed foods. This method will be useful for monitoring chicken meat that might have originated from GM chickens carrying the hEpo gene to assure food safety.

Keywords: genetically modified chicken, erythropoietin, real-time polymerase chain reaction

Kurokawa S<sup>\*1,4</sup>, Kuroda M<sup>\*2</sup>, Mejima M<sup>\*1</sup>, Nakamura R, Takahashi Y<sup>\*1</sup>, Sagara H<sup>\*3</sup>, Takeyama N<sup>\*1</sup>, Satoh S<sup>\*4</sup>, Kiyono H<sup>\*1,5</sup>, Teshima R, Masumura T<sup>\*4</sup>, Yuki Y<sup>\*1,5</sup>: RNAi-mediated suppression of endogenous storage proteins leads to a change in localization of overexpressed cholera toxin B-subunit and the allergen protein RAG2 in rice seeds.

*Plant Cell Rep.* 2014;33:75-87.

A purification-free rice-based oral cholera vaccine (MucoRice-CTB) was previously developed by our laboratories using a cholera toxin B-subunit (CTB) overexpression system. Recently, an advanced version of MucoRice-CTB was developed (MucoRice-CTB-RNAi) through the use of RNAi to suppress the production of the endogenous storage proteins 13-kDa prolamin and glutelin, so as to increase CTB expression. The level of the  $\alpha$ -amylase/trypsin inhibitor-like protein RAG2 (a major rice allergen) was reduced in MucoRice-CTB-RNAi seeds in comparison with wild-type (WT) rice. To investigate whether RNAi-mediated suppression of storage proteins affects the localization of overexpressed CTB and major rice allergens, we generated an RNAi line without CTB (MucoRice-RNAi) and investigated gene expression, and protein production and localization of two storage proteins, CTB, and five major allergens in MucoRice-CTB, MucoRice-CTB-RNAi, MucoRice-RNAi, and WT rice. In all lines, glyoxalase I was detected in the cytoplasm, and 52- and 63-kDa globulin-like proteins were found in the aleurone particles. In WT, RAG2 and 19-kDa globulin were localized mainly in protein bodies II (PB-II) of the endosperm cells. Knockdown of glutelin A led to a partial destruction of PB-II and was accompanied by RAG2 relocation to the plasma membrane/cell wall and cytoplasm. In MucoRice-CTB, CTB was localized in the cytoplasm and PB-II. In MucoRice-CTB-RNAi, CTB was produced at a level six times that in MucoRice-CTB and was localized, similar to RAG2, in the plasma membrane/cell wall and cytoplasm. Our findings indicate that the relocation of CTB in MucoRice-CTB-RNAi may contribute to down-regulation of RAG2.

Keywords: allergen, localization, MucoRice

R, Yuki Y\*<sup>1,6</sup>: MucoRice-cholera toxin B-subunit, a rice-based oral cholera vaccine, down-regulates the expression of  $\alpha$ -amylase/trypsin inhibitor-like protein family as major rice allergens.

*J Proteome Res.* 2013;12:3372-82.

To develop a cold chain- and needle/syringe-free rice-based cholera vaccine (MucoRice-CTB) for human use, we previously advanced the MucoRice system by introducing antisense genes specific for endogenous rice storage proteins and produced a molecularly uniform, human-applicable, high-yield MucoRice-CTB devoid of plant-associated sugar. To maintain the cold chain-free property of this vaccine for clinical application, we wanted to use a polished rice powder preparation of MucoRice-CTB without further purification but wondered whether this might cause an unexpected increase in rice allergen protein expression levels in MucoRice-CTB and prompt safety concerns. Therefore, we used two-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis and shotgun MS/MS proteomics to compare rice allergen protein expression levels in MucoRice-CTB and wild-type (WT) rice. Both proteomics analyses showed that the only notable change in the expression levels of rice allergen protein in MucoRice-CTB, compared with those in WT rice, was a decrease in the expression levels of  $\alpha$ -amylase/trypsin inhibitor-like protein family such as the seed allergen protein RAG2. Real-time PCR analysis showed mRNA of RAG2 reduced in MucoRice-CTB seed. These results demonstrate that no known rice allergens appear to be up-reregulated by genetic modification of MucoRice-CTB, suggesting that MucoRice-CTB has potential as a safe oral cholera vaccine for clinical application.

Keywords: proteomics, 2D-DIGE, MucoRice

\*<sup>1</sup> 東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野

\*<sup>2</sup> 京都府立大学

\*<sup>3</sup> 中央農業総合研究センター

\*<sup>4</sup> 京都府農林水産技術センター

\*<sup>5</sup> 東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター

\*<sup>1</sup> 東京大学医科学研究所炎症免疫学分野

\*<sup>2</sup> 京都府立大学

\*<sup>3</sup> 東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー

\*<sup>4</sup> 中央農業総合研究センター

\*<sup>5</sup> 京都府農林水産技術センター

\*<sup>6</sup> 東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター

Kurokawa S\*<sup>1,2</sup>, Nakamura R, Mejima M\*<sup>1</sup>, Kozuka-Hata H\*<sup>3</sup>, Kuroda M\*<sup>4</sup>, Takeyama N\*<sup>1</sup>, Oyama M\*<sup>3</sup>, Satoh S\*<sup>2, \*5</sup>, Kiyono H\*<sup>1,6</sup>, Masumura T\*<sup>2,5</sup>, Teshima

Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Hachisuka A, Yamada A\*, Ozeki Y\*, Teshima R: Differential

analysis of protein expression in RNA-binding-protein transgenic and parental rice seeds cultivated under salt stress.

*J Proteome Res.* 2014;13:489-95.

Transgenic plants tolerant to various environmental stresses are being developed to ensure a consistent food supply. We used a transgenic rice cultivar with high saline tolerance by introducing an RNA-binding protein (RBP) from the ice plant (*Mesembryanthemum crystallinum*); differences in salt-soluble protein expression between nontransgenic (NT) and RBP rice seeds were analyzed by 2D difference gel electrophoresis (2D-DIGE), a gel-based proteomic method. To identify RBP-related changes in protein expression under salt stress, NT and RBP rice were cultured with or without 200 mM sodium chloride. Only two protein spots differed between NT and RBP rice seeds cultured under normal conditions, one of which was identified as a putative abscisic acid-induced protein. In NT rice seeds, 91 spots significantly differed between normal and salt-stress conditions. Two allergenic proteins of NT rice seeds, RAG1 and RAG2, were induced by high salt. In contrast, RBP rice seeds yielded seven spots and no allergen spots with significant differences in protein expression between normal and salt-stress conditions. Therefore, expression of fewer proteins was altered in RBP rice seeds by high salt than those in NT rice seeds.

Keywords: proteomics, RNA binding protein, transgenic rice

\* 東京農工大学

Nakamura K, Maeda Y\*, Morimoto K\*, Katayama S\*, Kondo K, Nakamura S\*: Functional expression of amyloidogenic human stefins A and B in *Pichia pastoris* using codon optimization.

*Biotech Appl Biochem.* 2013;60:283-8.

Complementary DNAs encoding human stefins A (HSA) and B (HSB) were synthesized using *Pichia*-preferred codons by overlap extension PCR. The full-length genes were ligated downstream of the *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* promoter in the *Pichia* expression vector pGAPZ<sub>α</sub>C and successfully expressed in *Pichia pastoris* strain X-33. Functional recombinant HSA and HSB proteins were purified from culture medium at yields of  $121.3 \pm 13.5$

( $n = 3$ ) and  $95.4 \pm 4.1$  ( $n = 3$ ) mg/L, respectively. Using this expression strategy, we demonstrated that high levels of bioactive recombinant HSA and HSB can be produced by fermentation in *P. pastoris*.

Keywords: human stefins, molecular stability, papain-inhibitory activity

\* 信州大学大学院

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>, Ohmori K<sup>\*3</sup>, Noguchi A, Kondo K, Teshima R: Evaluation of real-time PCR detection methods for detecting rice products contaminated by rice genetically modified with a CpTI-KDEL-T-nos transgenic construct.

*Food Chem.* 2013;141:2618-24.

Genetically modified (GM) rice (*Oryza sativa*) lines, such as insecticidal Kefeng and Kemingdao, have been developed and found unauthorised in processed rice products in many countries. Therefore, qualitative detection methods for the GM rice are required for the GM food regulation. A transgenic construct for expressing cowpea (*Vigna unguiculata*) trypsin inhibitor (CpTI) was detected in some imported processed rice products contaminated with Kemingdao. The 3' terminal sequence of the identified transgenic construct for expression of CpTI included an endoplasmic reticulum retention signal coding sequence (KDEL) and nopaline synthase terminator (T-nos). The sequence was identical to that in a report on Kefeng. A novel construct-specific real-time polymerase chain reaction (PCR) detection method for detecting the junction region sequence between the CpTI-KDEL and T-nos was developed. The imported processed rice products were evaluated for the contamination of the GM rice using the developed construct-specific real-time PCR methods, and detection frequency was compared with five event-specific detection methods. The construct-specific detection methods detected the GM rice at higher frequency than the event-specific detection methods. Therefore, we propose that the construct-specific detection method is a beneficial tool for screening the contamination of GM rice lines, such as Kefeng, in processed rice products for the GM food regulation.

Keywords: genetically modified rice, detection method, trypsin inhibitor

\*<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

\*<sup>3</sup> 神奈川県衛生研究所

Mano J<sup>\*1</sup>, Hatano S<sup>\*2</sup>, Futo S<sup>\*2</sup>, Minegishi Y<sup>\*3</sup>, Ninomiya K<sup>\*4</sup>, Nakamura K, Kondo K, Teshima R, Takabatake R<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Development of direct real-time PCR system applicable to a wide range of foods and agricultural products.

*Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2014;55:25-33.

To improve the efficiency of DNA analysis of foods and agricultural products, we investigated a direct real-time PCR based on the real-time monitoring of DNA amplification directly from crude cell lysates of analytical samples. We established a direct real-time PCR system comprising sample pretreatment with a specified lysis buffer and real-time PCR using the developed master mix reagent. No PCR inhibition was observed in the analysis of crude cell lysates from 50 types of samples, indicating that the direct real-time PCR system is applicable to a wide range of materials. The specificity of the direct real-time PCR was evaluated by means of a model assay system for single nucleotide discrimination. Even when crude cell lysates coexisted in the reaction mixtures, the primer selectivity was not affected, suggesting that the sequence specificity of the direct real-time PCR was equivalent to that of PCR from purified DNA templates. We evaluated the sensitivity and quantitative performance of the direct real-time PCR using soybean flour samples including various amounts of genetically modified organisms. The results clearly showed that the direct real-time PCR system provides sensitive detection and precise quantitation.

Keywords: PCR, direct real-time PCR, crude cell lysate

\*<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) 鳥津製作所

Nakamura K, Kondo K, Kobayashi T, Noguchi A, Ohmori K<sup>\*1</sup>, Takabatake R<sup>\*2</sup>, Kitta K<sup>\*2</sup>, Akiyama H, Teshima R, Nishimaki-Mogami T: Identification and detection of genetically modified papaya resistant to papaya ringspot virus strains in Thailand.

*Biol Pharm Bull*. 2014;37:1-5.

Many lines of genetically modified (GM) papaya (*Carica papaya Linnaeus*) have been developed worldwide to resist infection from various strains of papaya ringspot virus (PRSV). We found an unidentified and unauthorized GM papaya in imported processed papaya food. Transgenic vector construct that provides resistance to the PRSV strains isolated in Thailand was detected. An original and specific real-time polymerase chain reaction method was generated to qualitatively detect the PRSV-Thailand-resistant GM papaya.

Keywords: genetically modified organism, papaya, polymerase chain reaction

\*<sup>1</sup> 神奈川県衛生研究所

\*<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

Noguchi A, Nakamura K, Sakata K, Kobayashi T, Ohmori K<sup>\*1</sup>, Kasahara M<sup>\*2</sup>, Takabatake R<sup>\*3</sup>, Kitta K<sup>\*3</sup>, Akiyama H, Kondo K, Teshima R: Interlaboratory validation study of an event-specific real-time polymerase chain reaction detection method for genetically modified 55-1 papaya.

*JAOAC Int*. 2013;96:1054-8.

Genetically modified (GM) papaya line 55-1 (55-1) is resistant to papaya ringspot virus infection, and is commercially available in several countries. A specific detection method for 55-1 is required for mandatory labeling regulations. An event-specific real-time PCR method was developed by our laboratory. To validate the method, interlaboratory validation of event-specific qualitative real-time PCR analysis for 55-1 was performed in collaboration with 12 laboratories. DNA extraction and real-time PCR reaction methods were evaluated using 12 blind samples: six non-GM papayas and six GM papayas in each laboratory. Genomic DNA was highly purified from all papayas using an ion-exchange column, and the resulting DNA sample was analyzed using real-time PCR. Papaya endogenous reference gene chymopapain (CHY) and the event-specific 55-1 targeted sequence were detected in GM papayas whereas CHY alone was detected in non-GM papayas in all laboratories. The cycle threshold values of CHY and the 55-1 targeted sequence showed high repeatability (RSD, 0.6-0.8%) and reproducibility (RSDR 2.2-3.6%). This study demonstrates that the

55-1 real-time PCR detection method is a useful and reliable method to monitor 55-1 papaya in foods.

Keywords: food composition, polymerase chain reaction

\*<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

Takabatake R<sup>\*1</sup>, Noritake H<sup>\*2</sup>, Noguchi A, Nakamura K, Kondo K, Akiyama H, Teshima R, Mano J<sup>\*1</sup>, Kitta K<sup>\*1</sup>: Comparison of DNA extraction methods for sweet corn and processed sweet corns. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2013;54:309-15.

DNA was extracted from sweet corn and its processed products using four DNA extraction methods: the CTAB method, the DNeasy Plant Maxi kit, GM Quicker 3, and Genomic-tip 20/G. DNA was successfully extracted from raw sweet corn and baby corn samples using all four methods. Meanwhile, from frozen, canned, and dry pack products, DNA was well extracted using the DNeasy Plant Maxi kit, GM Quicker 3, and Genomic-tip 20/G, but not enough with the CTAB method. The highest yield of DNA was obtained with Genomic-tip 20/G. The degree of degradation of extracted DNA was observed to increase in the order of raw, frozen, canned, dry pack, and baby corn samples. To evaluate the quality of extracted DNA, real-time PCR analyses were conducted using three maize endogenous genes. The DNAs extracted using GM Quicker 3 had high purity, suggesting that GM Quicker 3 would be the most suitable method for DNA extraction from processed sweet corn products.

Keywords: sweet corn, DNA extraction, real-time PCR

\*<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

Obitsu S, Sakata K, Teshima R, Kondo K: Eleostearic acid induces RIP1-mediated atypical apoptosis in a kinase-independent manner via ERK phosphorylation, ROS generation and mitochondrial dysfunction. *Cell Death Dis*. 2013;4:e674.

RIP1 is a serine/threonine kinase, which is involved in apoptosis and necroptosis. In apoptosis, caspase-8 and FADD have an important role. On the other hand,

RIP3 is a key molecule in necroptosis. Recently, we reported that eleostearic acid (ESA) elicits caspase-3- and PARP-1-independent cell death, although ESA-treated cells mediate typical apoptotic morphology such as chromatin condensation, plasma membrane blebbing and apoptotic body formation. The activation of caspases, Bax and PARP-1, the cleavage of AIF and the phosphorylation of histone H2AX, all of which are characteristics of typical apoptosis, do not occur in ESA-treated cells. However, the underlying mechanism remains unclear. To clarify the signaling pathways in ESA-mediated apoptosis, we investigated the functions of RIP1, MEK, ERK, as well as AIF. Using an extensive study based on molecular biology, we identified the alternative role of RIP1 in ESA-mediated apoptosis. ESA mediates RIP1-dependent apoptosis in a kinase independent manner. ESA activates serine/threonine phosphatases such as calcineurin, which induces RIP1 dephosphorylation, thereby ERK pathway is activated. Consequently, localization of AIF and ERK in the nucleus, ROS generation and ATP reduction in mitochondria are induced to disrupt mitochondrial cristae, which leads to cell death. Necrostatin (Nec)-1 blocked MEK/ERK phosphorylation and ESA-mediated apoptosis. Nec-1 inactive form (Nec1i) also impaired ESA-mediated apoptosis. Nec1 blocked the interaction of MEK with ERK upon ESA stimulation. Together, these findings provide a new finding that ERK and kinase-independent RIP1 proteins are implicated in atypical ESA-mediated apoptosis.

Keywords: apoptosis, AIF, RIP1

Ohmori K<sup>\*1</sup>, Nakamura K, Kasahara M<sup>\*2</sup>, Takabatake R<sup>\*3</sup>, Kitta K<sup>\*3</sup>, Fujimaki T<sup>\*1</sup>, Kondo K, Teshima R, Akiyama H: A novel DNA extraction and purification method using an ion-exchange resin type kit for the detection of genetically modified papaya in processed papaya products. *Food Control*. 2013;32:728-35.

A method for the extraction and purification of genomic DNA from processed papaya products is essential for the detection of approved genetically modified (GM) papaya, according to GM labeling regulations, and unapproved GM papaya, to restrict the import or sale of products containing it. Here, we investigated methods for the extraction of DNA from processed papaya products, including dried papaya,

canned papaya and papaya jam. The extraction of DNA from dried papaya and canned papaya required a pre-digestion step, using RNase, cellulase and proteinase K. In the case of papaya jam,  $\alpha$ -amylase was found to be indispensable to obtain DNA with high yield and purity. The DNA yield was considerably higher when an ion-exchange resin type kit (IER-100G) was used, compared with other five methods (IER-20G, QIAamp DNA Stool Mini Kit, DNeasy Plant Maxi Kit, GM Quicker 3 Kit and Wizard Cleanup Resin System). We developed a suitable method for the extraction and purification of DNA from processed papaya products, which could be used to detect GM papaya.

Keywords: genetically modified (GM) papaya, real-time PCR, DNA extraction

\*<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

Nakamura K, Minamitake Y\*<sup>1</sup>, Nakamura K, Kobayashi T, Noguchi A, Takabatake R\*<sup>2</sup>, Kitta K\*<sup>2</sup>, Hashimoto H\*<sup>3</sup>, Kawakami H\*<sup>1</sup>, Kondo K, Teshima R, Akiyama H: Development of PCR primers designed for sensitive detection of genetically modified potato DNA in processed foods.

*Jpn J Food Chem Safety*. 2013;20:161-9.

The degree of DNA fragmentation in commercially processed potato products was investigated using qualitative polymerase chain reaction (PCR) with primers designed to amplify amplicons of different lengths. The PCR amplified the amplicons up to 301 bp using 25 ng of the DNA purified from snack foods, frozen potatoes, dried potatoes and pre-cooked potatoes. In contrast, the DNA from potato starch and processed potato products, such as vermicelli, were amplifiable up to 51-101 bp. The amplicons with 63 bp using the real-time PCR from the DNA extracted from all processed potato products were detected. The study suggests that the primers that are designed to produce amplicons less than 51-101 bp are required for detecting genetically modified potatoes in processed potato products.

Keywords: processed potato products, genetically modified potato, amplicon length

\*<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

\*<sup>3</sup> 千葉県衛生研究所

Nakamura K, Sakagami H\*<sup>1</sup>, Asanuma-Date K\*<sup>1</sup>, Nagasawa N\*<sup>1</sup>, Nakahara Y\*<sup>2</sup>, Akiyama H, Ogawa H\*<sup>1</sup>: Immobilized glycosylated Fmoc-amino acid for SPR: comparative studies of lectin-binding to linear or biantennary diLacNAc structures.

*Carbohydr Res*. 2013;382:77-85.

A method to immobilize glycan-linked amino acids with protected  $\alpha$ -amino groups to a Biacore sensor chip and their utility for interaction analyses were demonstrated. Two types of diN-acetyllactosamine (diLacNAc)-containing glycans, a core 2 hexasaccharide involving linear diLacNAc that is O-linked to N-(9-fluorenyl)methoxycarbonyl (Fmoc)-Thr and a biantennary diLacNAc that is N-linked to Fmoc-Asn, were used as ligands. For immobilization, the free carboxyl groups of the amino acid residues were activated with EDC/NHS, then reacted with the ethylenediamine-derivatized carboxymethyl dextran sensor chip to obtain the desired ligand concentrations. Interactions of the ligands with five plant lectins were analyzed by surface plasmon resonance and bindings were compared. The resonance unit of each lectin was corrected by subtracting that of the reference cell at which the core 1-Thr-Fmoc or Asn-Fmoc was immobilized as a ligand. The carbohydrate-specific interactions were verified by preincubating lectins with their respective inhibitory sugar before injection. By steady state analysis, *Lycopersicon esculentum* lectin showed 27-fold higher affinities to linear diLacNAc than to biantennary diLacNAc, while *Datura stramonium* lectin and *Solanum tuberosum* lectin showed similarly low  $K_{a,app}$ s of  $10^6 M^{-1}$  for the two ligands. In contrast, *Ricinus communis* agglutinin-120 showed 3.2-fold higher  $K_{a,app}$  to the biantennary LacNAc than to the linear diLacNAc. A lectin purified from *Pleurocybella porrigens* mushroom interacted at equally high affinity of  $10^8 M^{-1}$  with linear and biantennary diLacNAcs, which revealed it as a unique probe. This method provides a useful and sensitive system to analyze interactions by simulating the glycans on the cell surface.

Keywords: N-acetyllactosamine-binding lectin, polylactosaminoglycan, glycosyl Fmoc-amino acid

---

\*<sup>1</sup> お茶の水女子大学

\*<sup>2</sup> 東海大学

Igarashi N\*, Takeguchi A\*, Sakai S, Akiyama H, Higashi K\*, Toida T\*: Effect of molecular sizes of chondroitin sulfate on interaction with L-selectin.

*Int J Carbohydr Chem.* 2013;2013:1-9. article ID 856142.

Chondroitin sulfate (CS) is a glycosaminoglycan (GAG) side chain of proteoglycans (PGs) which are widely distributed in the extracellular matrix and at cell surface. CS shows a highly structural diversity in not only molecular weight (MW) but sulfonation pattern. CS has been reported to exert anti-inflammatory activity by having effects on cytokine production by helper T cells. In this study, we focused on the structures of CS chains, especially MW of CS, and investigated effect of the different MW of CS on binding affinity with L-selectin and cytokine production by murine splenocytes. Firstly, we fractionated CS by employing gel filtration chromatography and obtained several CS fractions with different MW. Then the interaction between fractionated CS and L-selectin was analyzed by surface plasmon resonance (SPR). Finally, the influence of MW of CS on cytokine production by murine splenocytes was investigated in vitro. The results showed that interferon-gamma production was significantly increased by mouse splenocytes cocultivated with CS. On the contrary, CS inhibited interleukin 5 production by murine splenocytes depending on MW of the cocultivated CS. These results strongly indicate the existence of the optimal molecular size for an anti-inflammatory effect of CS through cytokine production by murine splenocytes.

Keywords: Chondroitin sulfate, L-Selectin, splenocytes

---

\* Chiba University

Sakai S, Adachi R, Akiyama H, Teshima R: Validation of Quantitative and Qualitative Methods for Detecting Allergenic Ingredients in Processed Foods in Japan.

*J Agric Food Chem.* 2013;61:5675-80.

A labeling system for food allergenic ingredients was established in Japan in April 2002. To monitor the labeling, the Japanese government announced official

methods for detecting allergens in processed foods in November 2002. The official methods consist of quantitative screening tests using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) and qualitative confirmation tests using Western blotting or polymerase chain reactions (PCR). In addition, the Japanese government designated 10 µg protein/g food (the corresponding allergenic ingredient soluble protein weight/food weight), determined by ELISA, as the labeling threshold. To standardize the official methods, the criteria for the validation protocol were described in the official guidelines. This paper, which was presented at the Advances in Food Allergen Detection Symposium, ACS National Meeting and Expo, San Diego, CA, Spring 2012, describes the validation protocol outlined in the official Japanese guidelines, the results of interlaboratory studies for the quantitative detection method (ELISA for crustacean proteins) and the qualitative detection method (PCR for shrimp and crab DNAs), and the reliability of the detection methods.

Keywords: food allergy, detection method, validation

Shimizu Y\*<sup>1</sup>, Kishimura H\*<sup>1</sup>, Kanno G\*<sup>1</sup>, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K\*<sup>2</sup>, Hara A\*<sup>1</sup>, Ebisawa M\*<sup>3</sup>, Saeki H\*<sup>1</sup>: Molecular and immunological characterization of  $\beta'$ -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe.

*Int Immunol.* 2014;26:139-47.

Salmon roe has a high allergic potency and often causes anaphylaxis in Japan. The major allergic protein of salmon roe is  $\beta'$ -component, which is a 35kDa vitellogenin fragment consisting of two subunits. To elucidate structural information and immunological characteristics,  $\beta'$ -component and the subunit components were purified from chum salmon (*Onchorhincus keta*) roe and vitellogenin-encoding mRNA was used to prepare  $\beta'$ -component subunit-encoding cDNA. This was PCR-amplified, cloned and sequenced and the deduced amino acid sequence compared with partial sequences of  $\beta'$ -component obtained by peptide mapping. The recombinant  $\beta'$ -component subunit was produced by bacterial expression in *Escherichia coli* and its IgE-binding ability was measured by ELISA using the sera of a patient allergic to salmon roe. This was then compared

with that of the native  $\beta'$ -component with and without carboxymethylation. Following successful cloning of the cDNA encoding the  $\beta'$ -component subunit, 170 amino acid residues were deduced and matched with the amino acid sequences of 121 and 88 residues in the 16kDa and 18kDa subunits, respectively. The sequences of both  $\beta'$ -component subunits were almost identical, and the predicted secondary structure of the  $\beta'$ -component showed a high content of  $\beta$ -pleated sheets and no  $\alpha$ -helices. There was no difference in IgE-binding ability between the native and recombinant  $\beta'$ -component subunits at the same protein concentration, regardless of carboxymethylation. In conclusion,  $\beta'$ -component is a homodimer protein composed of two isoform subunits having the same level of IgE-binding ability and, therefore, allergenic identity.

Keywords:  $\beta'$ -component, IgE-binding ability, vitellogenin

\*<sup>1</sup> 北海道大学大学院水産科学研究院

\*<sup>2</sup> 渡辺一彦小児科医院

\*<sup>3</sup> 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

登田美桜, 畝山智香子, 春日文子: 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.

食品衛生学雑誌 2014;55:55-63.

厚生労働省 (旧厚労省) 監修の「全国食中毒事件録」をもとに, 昭和36年~平成22年に日本国内で発生した高等植物による食中毒事例の傾向を分析した. 発生件数では, チョウセンアサガオ類, バイケイソウ類及びトリカブト類が多かった. 主な原因施設は「家庭」であり, 事例の多くは患者が自ら採取した原因植物を摂取していた. さらに, 発生件数の推移で最近10年間に顕著な増加が見られた原因植物, 近年の主な特徴, リスク管理上の今後の課題などについて考察した.

Keywords: plant toxin, food poisoning, descriptive epidemiology

Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H<sup>\*1</sup>, Ikeda H<sup>\*2</sup>, Takahashi Y<sup>\*2</sup>, Muramatsu M<sup>\*3</sup>, Tohkin M<sup>\*4</sup>, Ozeki T<sup>\*5</sup>, Mushiroda T<sup>\*5</sup>, Kubo M, Kamatani N<sup>\*5</sup>, Abe M<sup>\*6</sup>, Yagami A<sup>\*6</sup>, Ueta M<sup>\*7</sup>, Sotozono C<sup>\*7</sup>, Kinoshita S<sup>\*7</sup>, Ikezawa Z<sup>\*8</sup>, Matsunaga K<sup>\*6</sup>, Aihara M<sup>\*9</sup>, Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium: Specific HLA types are associated with antiepileptic

drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects.

*Pharmacogenomics*. 2013;14:1821-31.

AIM: This preliminary study investigated genomic biomarkers for Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), related to three antiepileptic drugs, zonisamide, phenobarbital and phenytoin. PATIENTS & METHODS: HLA class I and HLA-DRB1 loci were genotyped for Japanese patients with zonisamide-, phenobarbital- or phenytoin-induced SJS/TEN (n = 12, 8 and 9, respectively) and for healthy Japanese volunteers (n = 2878). RESULTS: Carrier frequencies of HLA-A\*02:07 in patients with zonisamide-induced SJS/TEN and in the general Japanese population were 41.7 and 6.81%, respectively. Carrier frequencies of HLA-B\*51:01 in patients with phenobarbital- and phenytoin-induced SJS/TEN and in controls were 75.0, 55.6 and 15.2%, respectively. HLA-A\*02:07 and HLA-B\*51:01, in a dominant model, were significantly associated with zonisamide- and phenobarbital-induced SJS/TEN, respectively (Pc = 0.0176 and 0.0042, respectively). CONCLUSION: Our data suggest that HLA-A\*02:07 and HLA-B\*51:01 are potential biomarkers for zonisamide- and phenobarbital-induced SJS/TEN, respectively, in Japanese individuals.

Keywords: phenobarbital, zonisamide, SJS/TEN

\*<sup>1</sup> 国立病院機構大牟田病院

\*<sup>2</sup> 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

\*<sup>3</sup> 東京医科歯科大学

\*<sup>4</sup> 名古屋市立大学

\*<sup>5</sup> 理化学研究所

\*<sup>6</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>7</sup> 京都府立医科大学

\*<sup>8</sup> 国際医療福祉大学

\*<sup>9</sup> 横浜市立大学

Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M<sup>\*1</sup>, Omatsu H<sup>\*2</sup>, Makimoto H<sup>\*2</sup>, Hirai M<sup>\*2</sup>, Saito Y: Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:230-5.

Statin-induced myopathy (SIM) is a clinically important ADE, but pharmacoepidemiological methodology for detecting this ADE with high predictability has not yet been established. The



current study aimed to develop a detection algorithm, highly selective for SIM using electronic medical records (EMRs). We collected EMRs on prescriptions, laboratory tests, diagnoses and medical practices from the hospital information system of Kobe University Hospital (Japan) for a total of 5,109 patients who received prescription of statins from April 2006 to March 2009. Our developed algorithm for extracting SIM-suspected patients consisted of three steps: 1) event detection: increase of creatine kinase (CK) and subsequent statin discontinuation, 2) filtration by exclusion factors (disease diagnosis/medical practices), and 3) judgment on the time course of CK values (baseline, event and recovery). A causal relationship between the event and statin prescription (probable/possible/unlikely) was judged by review of patient medical charts. Among 5,109 statin-treated patients, five SIM-suspected subjects were identified by the current algorithm at a frequency of 0.1%. Review of the medical charts revealed that the causality of statin use for SIM for all five suspected patients was judged as "Likely (probable/possible)"; thus, positive predictive value was estimated as 100% (95% confidential interval: 56.6-100%). We successfully developed a detection algorithm for SIM with high PPV. Further study is needed to confirm the utility of the current algorithm and its applicability to PV in a larger population.

Keywords: electronic medical records, statin, myopathy

\*<sup>1</sup> Nagoya City University

\*<sup>2</sup> Kobe University Hospital

Hanatani T, Sai K, Tohkin M<sup>\*1</sup>, Segawa K, Kimura M<sup>\*2</sup>, Hori K<sup>\*2</sup>, Kawakami J<sup>\*2</sup>, Saito Y: An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database.

*J Clin Pharm Ther.* 2013;38:423-8.

The current study was aimed to develop and validate a novel algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia (HIT) using a medical information database (MID) and to identify possible risk-factors for HIT. We developed a new HIT-detecting algorithm based on platelet-count at distinct time-points and diagnostic information from patients treated with unfractionated heparin (UFH) from April

2008 through March 2012 at Hospital of Hamamatsu University School of Medicine, Japan. Definitive diagnoses of HIT were made through reviews of the medical records by a skilled hematologist. This algorithm detected 47 patients with suspected HIT in the source population (n = 2 875). Of these, 41 were identified as definitive HIT patients after review of the medical records. The positive predictive value for the algorithm was 87.2%, and the frequency of definitive HIT was 1.4%. Multivariate logistic regression analysis revealed that longer-term treatment (>4 days) with UFH was a risk factor for HIT, with an odds ratio of 5.38 (95% CI: 2.35 to 12.32) for definitive HIT. We developed a novel, high-PPV detection algorithm for HIT and identified longer-term treatment with UFH as a risk-factor for HIT. Our results support the utility of MIDs for improving pharmacovigilance.

Keywords: Pharmacovigilance, medical information database, heparin-induced thrombocytopenia

\*<sup>1</sup> Nagoya City University

\*<sup>2</sup> Hamamatsu University School of Medicine

Sai K, Kurose K, Koizumi T, Katori N, Sawada J<sup>\*1</sup>, Matsumura Y<sup>\*2</sup>, Saijo N<sup>\*2</sup>, Yamamoto N<sup>\*3</sup>, Tamura T<sup>\*3</sup>, Okuda H, Saito Y: Distal promoter regions are responsible for differential regulation of human orosomucoid-1 and -2 gene expression and acute phase responses.

*Biol Pharm Bull.* 2014;37(1):164-8.

Human orosomucoid (ORM), a major acute-phase plasma protein, is encoded by 2 highly homologous genes, *ORM1* and *ORM2*. Human *ORM* induction is regulated by each proximal promoter region, where putative glucocorticoid responsive elements and C/EBP $\beta$  binding sites are located. However, the details of the differential regulation of these genes remain unknown. In this study, we assessed the role of the distal promoter region of each *ORM* in HeLa cells. Luciferase-reporter activities of full constructs, containing approximately 1.1 kbp (FULL), and those of deletion constructs, containing up to 188 bp region (DEL) upstream of the transcription start sites of *ORM1* and *ORM2* were compared under both basal and inducer-treated conditions. For *ORM1* and *ORM2* DEL constructs, significantly increased activities after dexamethasone (DEX) treatments (alone and

combined with IL-1 $\beta$  were observed. Significantly higher FULL construct activities than DEL construct activities were observed for *ORM1* after IL-1 $\beta$  treatment, while those for *ORM2* were significantly lower at basal level and after DEX treatments. Upon C/EBP $\beta$  overexpression, FULL construct activities were significantly higher than those of DEL constructs at basal level and after IL-1 $\beta$  treatment for *ORM1*, and at basal level and after inducer-treatments for *ORM2*. Higher transcription-induction activity in the distal promoter region was evident for *ORM1* in the absence of C/EBP $\beta$  overexpression, and for *ORM2* under C/EBP $\beta$  overexpression conditions. These findings suggest that the *ORM* distal promoter region differentially regulates expression of *ORM* genes at basal level and in acute phase responses.

Keywords: orosomucoid, alpha 1 acid glycoprotein, distal promoter region

---

\*<sup>1</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

\*<sup>2</sup> National Cancer Center Hospital East

\*<sup>3</sup> National Cancer Center Hospital

Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A<sup>\*1</sup>, Fukutomi Y<sup>\*2</sup>, Teshima R: Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE.

*J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1436-8.

Patients sensitized with hydrolyzed wheat protein (HWP)-containing facial soap present with an exercise-induced systemic allergic reaction after ingestion of HWP-free wheat. Tissue transglutaminase can generate deamidated epitopes on gluten, which are cross-reactive with HWP.

Keywords: Hydrolyzed wheat protein, Wheat gluten, Tissue transglutaminase

---

\*<sup>1</sup> Fujita Health University

\*<sup>2</sup> Sagamihara Hospital

Kamemura N<sup>\*1</sup>, Kawamoto N<sup>\*2</sup>, Nakamura R, Teshima R, Fukao T<sup>\*2</sup>, Kido H<sup>\*1</sup>: Low-affinity allergen-specific IgE in cord blood and affinity maturation after birth.

*J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:904-5.

The low-affinity allergen-specific IgEs in the cord

blood and affinity maturation of them in the peripheral blood of 6- and 14-month-old infants were identified. We also describe here the methods for detection of low- and high-affinity allergen-specific IgE, using a diamond-like-carbon-coated chip and a luciferase reporter system.

Keywords: IgE, affinity maturation, diamond-like-carbon-coated chip

---

\*<sup>1</sup> Tokushima University

\*<sup>2</sup> Gifu University

Hino M<sup>\*1</sup>, Shimojo N<sup>\*1</sup>, Ochiai H<sup>\*1</sup>, Inoue Y<sup>\*1</sup>, Ando K<sup>\*1</sup>, Chikaraishi K<sup>\*1</sup>, Ota S<sup>\*2</sup>, Okimoto Y<sup>\*3</sup>, Sunami S<sup>\*4</sup>, Nakamura R, Teshima R, Sato Y<sup>\*5</sup>, Kohno Y<sup>\*1</sup>: Expression of CD203c on basophils as a marker of immunoglobulin E-mediated l-asparaginase allergy.

*Leuk Lymphoma.* 2014;55:92-6.

Immediate allergy to L -asparaginase (ASP) is a major obstacle in treating lymphoid malignancies. ASP-specific immunoglobulin G (ASP-IgG) has been used as a surrogate marker. Recently, the CD203c-basophil activation test (BAT) was found to be useful in diagnosing IgE-mediated allergies. We compared the diagnostic utility of the CD203c-BAT to that of ASP-IgG levels in determining ASP allergies in children. Eight ASP allergic reactions occurred over 75 ASP treatment courses. The sensitivity, specificity and area under the receiver operating characteristic curve of CD203c-BAT were similar to the ASP-IgG levels (0.75 vs. 0.85, 0.82 vs. 0.78 and 0.81 vs. 0.85, respectively). Positive skin prick test results in patients with ASP allergy suggested that ASP-IgE was one of the key players in ASP allergy. A combination of the BAT with the ASP-IgG level had the highest specificity (0.95) and positive predictive value (0.62), which permitted us to identify ASP allergy more effectively.

Keywords: L -asparaginase, IgE-mediated allergy, basophil activation test

---

\*<sup>1</sup> Chiba University

\*<sup>2</sup> Teikyo University Chiba Medical Center

\*<sup>3</sup> Chiba Children's Hospital

\*<sup>4</sup> Narita Red Cross Hospital

\*<sup>5</sup> Chiba University Hospital

Ishikawa M, Tajima Y, Murayama M, Senoo Y,

Maekawa K, Saito Y: Plasma and serum from nonfasting men and women differ in their lipidomic profiles.

*Biol Pharm Bull.* 2013;36:682-5.

Biomarkers will play important roles in disease diagnosis, drug development, and the proper use of drugs. Blood is considered the best biofluid for biomarker research because it is easy to access and a wealth of data are available. However, previous studies revealed that several ionic metabolites showed different levels (including presence or absence) in plasma and serum. Thus, attention should be paid to selecting the best biofluid for biomarker exploration. Many lipid molecules have biological significance and thus would be candidate biomarkers. However, no comprehensive study revealing differences in lipid metabolite levels between plasma and serum has been undertaken. Furthermore, gender differences have not been reported. To clarify the difference in the levels of lipid metabolites between human plasma and serum from both genders, we performed lipid metabolomic analysis using liquid chromatography-mass spectrometry-based systems for phospholipids (PLs), lysoPLs, sphingomyelins, ceramides and oxidative fatty acids. Our results revealed that most of the lipid metabolites were present at similar levels in plasma and serum and in males and females. However, several oxidative fatty acid metabolites showed differences. Of the metabolites related to clotting processes, three showed higher levels in serum than in plasma, and three were detected only in serum. Furthermore, four metabolites were present at different levels between males and females, and two were detected only in males. Thus, attention should be paid to the selection of plasma or serum when utilizing these lipid metabolites as biomarkers.

Keywords: Lipid metabolites, Biomarker, Plasma and Serum

Tajima Y, Ishikawa M, Maekawa K, Murayama M, Senoo Y, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H<sup>\*1</sup>, Ikeda, K<sup>\*2</sup>, Arita M<sup>\*3</sup>, Taguchi R<sup>\*4</sup>, Okuno A<sup>\*5</sup>, Mikawa R<sup>\*5</sup>, Niida S<sup>\*5</sup>, Takikawa O<sup>\*5</sup>, Saito Y: Lipidomic analysis of brain tissues and plasma in a mouse model expressing mutated human amyloid precursor protein/tau for Alzheimer's disease.

*Lipids in Health and Disease.* 2013;12:68.

Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia among neurodegenerative diseases, afflicts millions of elderly people worldwide. In addition to amyloid-beta ( $A\beta$ ) peptide and phosphorylated tau, lipid dysregulation is suggested to participate in AD pathogenesis. However, alterations in individual lipid species and their role in AD disease progression remain unclear. We performed a lipidomic analysis using brain tissues and plasma obtained from mice expressing mutated human amyloid precursor protein (APP) and tau protein (Tg2576  $\times$  JNPL3) (APP/tau mice) at 4 (pre-symptomatic phase), 10 (early symptomatic) and 15 months (late symptomatic). Levels of docosahexaenoyl (22:6) cholesterol ester (ChE) were markedly increased in APP/tau mice compared to controls at all stages examined. Several species of ethanolamine plasmalogens (pPEs) and sphingomyelins (SMs) showed different levels between brains from APP/tau and control mice at various stages of AD. Increased levels of 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) during the early symptomatic phase were consistent with previous reports using human AD brain tissue. In addition, 19,20-dihydroxy-docosapentaenoic acid (19,20-diHDoPE) and 17,18-dihydroxy-eicosatetraenoic acid (17,18-diHETE), which are produced from docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid via 19,20-epoxy-docosapentaenoic acid (19,20-EpDPE) and 17,18-epoxy-eicosatetraenoic acid (17,18-EpETE), respectively, were significantly increased in APP/tau brains during the pre-symptomatic phase, and concomitant increases occurred in plasma. Several arachidonic acid metabolites such as prostaglandin D2 (PGD2) and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE), which have potential deteriorating and protective actions, respectively, were decreased in the early symptomatic phase of APP/tau mice. Significant decreases in phosphatidylcholines and PEs with polyunsaturated fatty acids were also detected in the late symptomatic phase, indicating a perturbation of membrane properties. Our results provide fundamental information on lipid dysregulation during various stages of human AD.

Keywords: Lipidomic analysis, Alzheimer's disease, Mice model

<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

Ishikawa M, Maekawa K, Saito K, Senoo Y, Urata M, Murayama M, Tajima Y, Kumagai Y\*, Saito Y: Plasma and Serum Lipidomics of Healthy White Adults Shows Characteristic Profiles by Subjects' Gender and Age.

*PLOS One*. 2014;9:e91806.

Blood is a commonly used biofluid for biomarker discovery. Although blood lipid metabolites are considered to be potential biomarker candidates, their fundamental properties are not well characterized. We aimed to (1) investigate the matrix type (serum vs. plasma) that may be preferable for lipid biomarker exploration, (2) elucidate age- and gender-associated differences in lipid metabolite levels, and (3) examine the stability of lipid metabolites in matrix samples subjected to repeated freeze-thaw cycles. Using liquid chromatography-mass spectrometry, we performed lipidomic analyses for fasting plasma and serum samples for four groups (15 subjects/group) of young and elderly (25-34 and 55-64 years old, respectively) males and females and for an additional aliquot of samples from young males, which were subjected to repeated freeze-thaw cycles. Lysophosphatidylcholine and diacylglycerol levels were higher in serum than in plasma samples, suggesting that the clotting process influences serum lipid metabolite levels. Gender-associated differences highlighted that the levels of many sphingomyelin species were significantly higher in females than in males, irrespective of age and matrix (plasma and serum). Age-associated differences were more prominent in females than in males, and in both matrices, levels of many triacylglycerols were significantly higher in elderly females than in young females. Plasma and serum levels of most lipid metabolites were reduced by freeze-thawing. Our results indicate that plasma is an optimal matrix for exploring lipid biomarkers because it represents the original properties of an individual's blood sample. In addition, the levels of some blood lipid species of healthy adults showed gender- and age-associated differences; thus, this should be considered during biomarker exploration and its application in

diagnostics. Our fundamental findings on sample selection and handling procedures for measuring blood lipid metabolites is important for ensuring the quality of biomarkers identified and its qualification process.

Keywords: Lipid metabolites, Biomarker, Plasma

\* Kitazato University

Maekawa K, Futagami T\*<sup>1</sup>, Kusunoki Y\*<sup>1</sup>, Matsuzaki Y\*<sup>2</sup>, Takikawa H\*<sup>3</sup>: Identification of a novel HLA-B allele *HLA-B\*07:185* in a Japanese individual.

*Tissue Antigens*. 2013;82:434-6.

*HLA-B\*07:185* differs from *B\*07:02:01* by one nucleotide substitution in exon 2 at position 300G>C.

Keywords: Human leukocyte antigen-B, Novel allele, Sequence-based typing

\*<sup>1</sup> LA Foundation Laboratory

\*<sup>2</sup> Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

\*<sup>3</sup> Teikyo University School of Medicine

Watanabe C\*<sup>1</sup>, Fukuzawa K\*<sup>2</sup>, Okiyama Y\*<sup>1</sup>, Tsukamoto T\*<sup>2</sup>, Kato A\*<sup>2</sup>, Tanaka S\*<sup>3</sup>, Mochizuki Y\*<sup>4</sup>, Nakano T: Three- and four-body corrected fragment molecular orbital calculations with a novel subdividing fragmentation method applicable to structure-based drug design.

*J Mol Gr Mod*. 2013;41:31-42.

3体および4体効果を考慮した、フラグメント分子軌道法に基づいたstructure-based drug designについて検討した。

Keywords: Three- and four-body corrected, fragment molecular orbital calculation, structure-based drug design

\*<sup>1</sup> 東京大学

\*<sup>2</sup> みずほ情報総研

\*<sup>3</sup> 神戸大学

\*<sup>4</sup> 立教大学

Fukuzawa K\*<sup>1</sup>, Watanabe C\*<sup>2</sup>, Kurisaki I\*<sup>3</sup>, Taguchi N\*<sup>4</sup>, Mochizuki Y\*<sup>3</sup>, Nakano T, Tanaka S\*<sup>5</sup>, Komeiji Y\*<sup>6</sup>: Accuracy of the fragment molecular orbital (FMO) calculations for DNA: Total energy, molecular orbital, and inter-fragment interaction energy.

*Comp Theor Chem*. 2014;1034:7-16.

フラグメント分子軌道法を用いたDNAのベンチマーク計算を行った。

Keywords: Fragment molecular orbital method, DNA, benchmark

\*<sup>1</sup> みずほ情報総研

\*<sup>2</sup> 東京大学

\*<sup>3</sup> 名古屋大学

\*<sup>4</sup> 立教大学

\*<sup>5</sup> 神戸大学

\*<sup>6</sup> 産総研

Takahashi H<sup>\*1</sup>, Kaniwa N, Saito Y, Sai K, Hamaguchi T<sup>\*1</sup>, Shirao K<sup>\*1</sup>, Shimada Y<sup>\*1</sup>, Matsumura Y<sup>\*1</sup>, Ohtsu A<sup>\*1</sup>, Yoshino T<sup>\*1</sup>, Takahashi A<sup>\*2</sup>, Odaka Y<sup>\*1</sup>, Okuyama M<sup>\*1</sup>, Sawada J, Sakamoto H<sup>\*1</sup>, Yoshida T<sup>\*1</sup>: Identification of a candidate single-nucleotide polymorphism related to chemotherapeutic response through a combination of knowledge-based algorithm and hypothesis-free genomic data.

*J Biosci Bioengineering*. 2013;116:768-73.

Inter-individual variations in drug responses among patients are known to cause serious problems in medicine. Genome-wide association study (GWAS) is powerful for examining single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and their relationships with drug response variations. However, no significant SNP has been identified using GWAS due to multiple testing problems. Therefore, we propose a combination method consisting of knowledge-based algorithm, two stages of screening, and permutation test for identifying SNPs in the present study. We applied this method to a genome-wide pharmacogenomics study for which 109,365 SNPs had been genotyped using Illumina Human-1 BeadChip for 119 gastric cancer patients treated with fluoropyrimidine. We identified rs2293347 in epidermal growth factor receptor (EGFR) is as a candidate SNP related to chemotherapeutic response. The p value for the rs2293347 was  $2.19 \times 10^{-5}$  for Fisher's exact test, and the p value was 0.00360 for the permutation test (multiple testing problems are corrected). Additionally, rs2293347 was clearly superior to clinical parameters and showed a sensitivity value of 55.0% and specificity value of 94.4% in the evaluation by using multiple regression models. Recent studies have shown that combination chemotherapy of fluoropyrimidine and EGFR-targeting agents is

effective for gastric cancer patients highly expressing EGFR. These results suggest that rs2293347 is a potential predictive factor for selecting chemotherapies, such as fluoropyrimidine alone or combination chemotherapies.

Keywords: Genome-wide association study, Bioinformatics, Gastric cancer

\*<sup>1</sup> 国立がんセンター

\*<sup>2</sup> 中部大学

Knights J<sup>\*1</sup>, Sato Y<sup>\*2</sup>, Kaniwa N, Saito Y, Ueno H<sup>\*3</sup>, Ramanathan M<sup>\*1</sup>: Genetic factors associated with gemcitabine pharmacokinetics, disposition, and toxicity.

*Pharmacogenet Genomics*. 2014;24:15-25.

The goal of this work was to investigate the associations of genetic and environmental factors with gemcitabine disposition and toxicity from genome-wide data using a novel information theoretic approach. We utilized the information theoretic K-way interaction information (KWII) metric to detect gene-gene and gene-environment interactions associated with gemcitabine disposition and gemcitabine-induced neutropenia in genomic and clinical data from Japanese cancer patients. The information theoretic KWII analyses identified age and four genes - DMD, HEXDC, CNTN4, and ALOX5AP - to be associated with gemcitabine pharmacokinetics (PK). The rs4769060 single-nucleotide polymorphism in the ALOX5AP gene was associated with all PK parameters studied. For gemcitabine-induced neutropenia, multiple associations with long intergenic noncoding RNA regions were detected. Pathway analysis identified leukotriene and eoxin synthesis, platelet homeostasis, and LICAM interactions as potential pathways associated with gemcitabine disposition. The KWII analyses detected novel associations with gemcitabine PK and toxicity. These results could be used to inform future investigations involving gemcitabine efficacy in clinical settings.

Keywords: Bioinformatics, Gemcitabine, Genome-wide association study

\*<sup>1</sup> The State University of New York at Buffalo

\*<sup>2</sup> 千葉大学

\*<sup>3</sup> 国立がんセンター

Ohba T<sup>\*1</sup>, Xu J<sup>\*2</sup>, Alexander DB<sup>\*2</sup>, Yamada A<sup>\*1</sup>, Kanno J, Hirose A, Tsuda H<sup>\*2</sup>, Imaizumi Y<sup>\*1</sup>: MWCNT causes extensive damage to the ciliated epithelium of the trachea of rodents.

*J Toxicol Sci.* 2014;39(3):499-505.

The ciliated tracheobronchial epithelium plays an important role in the excretion of inhaled dust. While many reports indicate that inhaled multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) induce inflammation and proliferative changes in the lung and pleura, their effects on the upper airway have not been reported. Two different types of MWCNTs, MWCNT-L (8  $\mu\text{m}$  in length and 150 nm in diameter) and MWCNT-S (3  $\mu\text{m}$  in length and 15 nm in diameter), were examined for their effect on the trachea as well as the bronchus and lung. In vitro, the movement of the cilia of primary tracheal epithelial cells was impaired by treatment with the 2 MWCNTs. Rats were treated with 0.3 ml of a 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  suspension of MWCNTs on days 1, 4, and 7, and sacrificed on day 8. Extensive loss of ciliated cells and replacement by flat cells without cilia was observed in the trachea. Deposition of MWCNTs and occasional squamous cell metaplasia were found in the regenerative granulation tissue. The proportion of the lesion to the transverse section of the trachea was vehicle, 0; MWCNT-L,  $27.2 \pm 10.5$ ; MWCNT-S,  $32.1 \pm 15.8$  (both MWCNTs,  $p < 0.001$  vs vehicle). The amount of cilia showed significant decrease in the MWCNT-L treated rats ( $p < 0.05$ ). In contrast to the trachea lesions, the number of inflammatory foci in the lung was greater in the MWCNT-S than in the MWCNT-L treated rats. Our results indicate that both MWCNTs caused extensive damage to the ciliated epithelium of the trachea. This damage may prolong the deposition of inhaled MWNCT in the lung.

Keywords: MWCNT, Tracheal damage, Rat

<sup>\*1</sup>Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

<sup>\*2</sup>Laboratory of Nanotoxicology, Nagoya City University

Janesick A<sup>\*1</sup>, Nguyen TT<sup>\*1</sup>, Aisaki K, Igarashi K, Kitajima S, Chandraratna RA<sup>\*2</sup>, Kanno J, Blumberg B<sup>\*3</sup>: Active repression by RAR $\gamma$  signaling is required for vertebrate axial elongation.

*Development.* 2014;141(11):2260-70.

Retinoic acid receptor gamma 2 (RAR $\gamma$ 2) is the major RAR isoform expressed throughout the caudal axial progenitor domain in vertebrates. During a microarray screen to identify RAR targets, we identified a subset of genes that pattern caudal structures or promote axial elongation and are upregulated by increased RAR-mediated repression. Previous studies have suggested that RAR is present in the caudal domain, but is quiescent until its activation in late stage embryos terminates axial elongation. By contrast, we show here that RAR $\gamma$ 2 is engaged in all stages of axial elongation, not solely as a terminator of axial growth. In the absence of RA, RAR $\gamma$ 2 represses transcriptional activity in vivo and maintains the pool of caudal progenitor cells and presomitic mesoderm. In the presence of RA, RAR $\gamma$ 2 serves as an activator, facilitating somite differentiation. Treatment with an RAR $\gamma$ -selective inverse agonist (NRX205099) or overexpression of dominant-negative RAR $\gamma$  increases the expression of posterior Hox genes and that of marker genes for presomitic mesoderm and the chordoneural hinge. Conversely, when RAR-mediated repression is reduced by overexpressing a dominant-negative co-repressor (c-SMRT), a constitutively active RAR (VP16-RAR $\gamma$ 2), or by treatment with an RAR $\gamma$ -selective agonist (NRX204647), expression of caudal genes is diminished and extension of the body axis is prematurely terminated. Hence, gene repression mediated by the unliganded RAR $\gamma$ 2-co-repressor complex constitutes a novel mechanism to regulate and facilitate the correct expression levels and spatial restriction of key genes that maintain the caudal progenitor pool during axial elongation in *Xenopus* embryos.

Keywords: Active repression, Posterior Hox, Retinoic acid receptor

<sup>\*1</sup>Department of Developmental and Cell Biology, 2011 Biological Sciences 3, University of California, Irvine

<sup>\*2</sup>IO Therapeutics Inc.

<sup>\*3</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of California, Irvine

Numano T<sup>\*1,3</sup>, Xu J<sup>\*2</sup>, Futakuchi M<sup>\*1</sup>, Fukamachi K<sup>\*1</sup>, Alexander DB<sup>\*2</sup>, Furukawa F<sup>\*3</sup>, Kanno J,

Hirose A, Tsuda H<sup>\*2</sup>, Suzu, M<sup>\*1</sup>: Comparative Study of Toxic Effects of Anatase and Rutile Type Nanosized Titanium Dioxide Particles *in vivo* and *in vitro*.

*Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):929-35.

Two types of nanosized titanium dioxide, anatase (anTiO<sub>2</sub>) and rutile (rnTiO<sub>2</sub>), are widely used in industry, commercial products and biosystems. TiO<sub>2</sub> has been evaluated as a Group 2B carcinogen. Previous reports indicated that anTiO<sub>2</sub> is less toxic than rnTiO<sub>2</sub>, however, under ultraviolet irradiation anTiO<sub>2</sub> is more toxic than rnTiO<sub>2</sub> *in vitro* because of differences in their crystal structures. In the present study, we compared the *in vivo* and *in vitro* toxic effects induced by anTiO<sub>2</sub> and rnTiO<sub>2</sub>. Female SD rats were treated with 500 µg/ml of anTiO<sub>2</sub> or rnTiO<sub>2</sub> suspensions by intra-pulmonary spraying 8 times over a two week period. In the lung, treatment with anTiO<sub>2</sub> or rnTiO<sub>2</sub> increased alveolar macrophage numbers and levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG); these increases tended to be lower in the anTiO<sub>2</sub> treated group compared to the rnTiO<sub>2</sub> treated group. Expression of MIP1α mRNA and protein in lung tissues treated with anTiO<sub>2</sub> and rnTiO<sub>2</sub> was also significantly up-regulated, with MIP1α mRNA and protein expression significantly lower in the anTiO<sub>2</sub> group than in the rnTiO<sub>2</sub> group. In cell culture of primary alveolar macrophages (PAM) treated with anTiO<sub>2</sub> and rnTiO<sub>2</sub>, expression of MIP1α mRNA in the PAM and protein in the culture media was significantly higher than in control cultures. Similarly to the *in vivo* results, MIP1α mRNA and protein expression was significantly lower in the anTiO<sub>2</sub> treated cultures compared to the rnTiO<sub>2</sub> treated cultures. Furthermore, conditioned cell culture media from PAM cultures treated with anTiO<sub>2</sub> had less effect on A549 cell proliferation compared to conditioned media from cultures treated with rnTiO<sub>2</sub>. However, no significant difference was found in the toxicological effects on cell viability of ultra violet irradiated anTiO<sub>2</sub> and rnTiO<sub>2</sub>. In conclusion, our results indicate that anTiO<sub>2</sub> is less potent in induction of alveolar macrophage infiltration, 8-OHdG and MIP1α expression in the lung, and growth stimulation of A549 cells *in vitro* than rnTiO<sub>2</sub>.

Keywords: Nanosized titanium dioxide, lung toxicity, MIP1α

<sup>\*1</sup>Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences and Medical School

<sup>\*2</sup>Laboratory of Nanotoxicology Project, Nagoya City University

<sup>\*3</sup>DIMS Institute of Medical Science

Kondoh S<sup>\*1</sup>, Inoue K<sup>\*1-3</sup>, Igarashi K, Sugizaki H<sup>\*4</sup>, Shirode-Fukuda Y<sup>\*1</sup>, Inoue E<sup>\*1</sup>, Yu T<sup>\*1,2</sup>, Takeuchi JK<sup>\*4,5</sup>, Kanno J, Bonewald LF<sup>\*6</sup>, Imai Y<sup>\*1,2</sup>: Estrogen receptor  $\alpha$  in osteocytes regulates trabecular bone formation in female mice.

*Bone.* 2014;60:68-77.

Estrogens are well known steroid hormones necessary to maintain bone health. In addition, mechanical loading, in which estrogen signaling may intersect with the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, is essential for bone maintenance. As osteocytes are known as the major mechanosensory cells embedded in mineralized bone matrix, osteocyte ER $\alpha$  deletion mice (ER $\alpha^{\Delta Ocy/\Delta Ocy}$ ) were generated by mating ER $\alpha$  floxed mice with Dmpl-Cre mice to determine the role of ER $\alpha$  in osteocytes. Trabecular bone mineral density of female, but not male ER $\alpha^{\Delta Ocy/\Delta Ocy}$  mice was significantly decreased. Bone formation parameters in ER $\alpha^{\Delta Ocy/\Delta Ocy}$  were significantly decreased while osteoclast parameters were unchanged. This suggests that ER $\alpha$  in osteocytes exerts osteoprotective function by positively controlling bone formation. To identify potential targets of ER $\alpha$ , gene array analysis of Dmpl-GFP osteocytes sorted by FACS from ER $\alpha^{\Delta Ocy/\Delta Ocy}$  and control mice was performed. Gene expression microarray followed by gene ontology analyses revealed that osteocytes from ER $\alpha^{\Delta Ocy/\Delta Ocy}$  highly expressed genes categorized in 'Secreted' when compared to control osteocytes. Among them, expression of Mdk and Sostdc1, both of which are Wnt inhibitors, was significantly increased without alteration of expression of the mature osteocyte markers such as Sost and  $\beta$ -catenin. Moreover, hindlimb suspension experiments showed that trabecular bone loss due to unloading was greater in ER $\alpha^{\Delta Ocy/\Delta Ocy}$  mice without cortical bone loss. These data suggest that ER $\alpha$  in osteocytes has osteoprotective functions in trabecular bone formation through regulating expression of Wnt antagonists, but conversely plays a negative role in cortical bone loss

due to unloading.

Keywords: Estrogen receptor  $\alpha$ , Osteocyte, Wnt signaling

\*<sup>1</sup>Laboratory of Epigenetic Skeletal Diseases, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo

\*<sup>2</sup>Division of Integrative Pathophysiology, Proteo-Science Center, Graduate School of Medicine, Ehime University

\*<sup>3</sup>Department of Biological Resources, Integrated Center for Science, Ehime University

\*<sup>4</sup>Division of Cardiovascular Regeneration, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo

\*<sup>5</sup>JST PRESTO

\*<sup>6</sup>Department of Oral Biology, School of Dentistry, University of Missouri

Xu J<sup>\*1,2</sup>, Futakuchi M<sup>\*2</sup>, Alexander DB<sup>\*1</sup>, Fukamachi K<sup>\*2</sup>, Numano T<sup>\*2</sup>, Suzui M<sup>\*2</sup>, Shimizu H<sup>\*3</sup>, Omori T<sup>\*4</sup>, Kanno J, Hirose A, Tsuda H<sup>\*1</sup>: Nanosized zinc oxide particles do not promote DHPN-induced lung carcinogenesis but cause reversible epithelial hyperplasia of terminal bronchioles.

*Arch Toxicol.* 2014;88(1):65-75.

Zinc oxide (ZnO) is known to induce lung toxicity, including terminal bronchiolar epithelial hyperplasia, which gives rise to concerns that nanosized ZnO (nZnO) might lead to lung carcinogenesis. We studied the tumor promoting activity of nZnO by an initiation-promotion protocol using human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats (Hras128 rats). The rats were given 0.2 % N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine (DHPN) in the drinking water for 2 weeks and then treated with 0.5 ml of 250 or 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  nZnO suspension by intra-pulmonary spraying once every 2 weeks for a total of 7 times. Treatment with nZnO particles did not promote DHPN-induced lung carcinogenesis. However, nZnO dose-dependently caused epithelial hyperplasia of terminal bronchioles (EHTB) and fibrosis-associated interstitial pneumonitis (FAIP) that were independent of DHPN treatment. Tracing the fate of EHTB lesions in wild-type rats indicated that the hyperplastic lesions almost completely disappeared within 12 weeks after the last nZnO treatment. Since nZnO particles were not found

in the lung and ZnCl<sub>2</sub> solution induced similar lung lesions and gene expression profiles, the observed lesions were most likely caused by dissolved Zn<sup>2+</sup>. In summary, nZnO did not promote carcinogenesis in the lung and induced EHTB and FAIP lesions that regressed rapidly, probably due to clearance of surplus Zn<sup>2+</sup> from the lung.

Keywords: Nanosized zinc oxide particles, Lung toxicity, Interstitial pneumonitis

\*<sup>1</sup>Laboratory of Nanotoxicology Project, Nagoya City University

\*<sup>2</sup>Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences

\*<sup>3</sup>Core Laboratory, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

\*<sup>4</sup>Department of Health Care Policy and Management, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Hirabayashi Y: Radiation-induced, cell cycle-related gene expression in aging hematopoietic stem cells: enigma of their recovery.

*Annals of the New York Academy of Sciences.* 2014;1310:69-73.

This paper reviews quantitative and qualitative studies conducted to identify changes in the characteristics of hematopoietic stem/progenitor cells (HSCs/HPCs) with or without radiation exposure. The numerical recovery of HSCs/HPCs after radiation exposure is lower than for other types of cells, an effect that may depend on hierarchical ordering of generation age during blood cell differentiation, from primitive HSCs to various differentiated HPCs. Studies are in progress to evaluate gene expression in bone marrow cells and cells in the lineage-negative, c-kit (+), stem cell antigen (+) (LKS) fraction from 21-month-old mice, with or without radiation exposure. Preliminary data suggest that cell cycle-related genes, that is, cyclin D1 (Cnd1), phosphatidylinositol 3 kinase regulatory subunit polypeptide 1 (PiK3r1), and Fyn, are upregulated solely in the LKS fraction from 21-month-old mice irradiated at 6 weeks of age, compared with the LKS fraction from age-matched nonirradiated control mice. Additional studies may provide evidence that the aging phenotype is exaggerated following exposure to ionizing radiation,



specifically in the LKS fraction.

Keywords: Radiation late effects, LKS fraction, PiK3r1

Taquahashi Y, Ogawa Y, Takagi A, Tsuji M, Morita K, Kanno J: An improved dispersion method of multi-wall carbon nanotube for inhalation toxicity studies of experimental animals.

*J Toxicol Sci.* 2013;38(4):619-28.

A multiwall carbon nanotube (MWCNT) product Mitsui MWNT-7 is a mixture of singular fibers, their agglomerates and aggregates. In the rodent lungs, it has been experienced that the administration of MWCNT as a mixture induced inflammatory lesions triggered predominantly by the aggregates and agglomerates at the level of terminal bronchiole. In case of human, because of two reasons below, pulmonary toxicity induced by singular fibers that reached the lung alveoli is most important to assess; Human respiratory tract is longer than the rodents and the aggregates/agglomerates are likely to be trapped before they reach the lung alveoli, and in the human ambient conditions, the air flow is generally milder than in the animal inhalation chamber and therefore the aggregates and agglomerates are likely to precipitate faster than the singular fibers. Therefore, for the precise assessment of human inhalation toxicity of the MWCNT, it is important to develop a method to generate aerosol predominantly consisting of singular fibers without changing the length and width. Here, we report a method to effectively remove the aggregate/agglomerates and disperse Mitsui MCWNT-7 into single fibers in dry condition without dispersant and without significant selection/changes in fiber length and width of the singular fibers. The MCWNT-7 was suspended in Tert-butyl alcohol, freeze-and-thawed, filtered by a vibrating 25  $\mu\text{m}$  mesh Metallic Sieve, snap-frozen by liquid nitrogen, and vacuum-dried in order to avoid re-aggregation of the singular fibers by surface tension during drying.

Keywords: Multiwall carbon nanotube, dispersion, Sublimation drying.

Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Kitajima S, Matsuda N, Morita K, Tsuji M, Moriyama N, Furukawa Y, Otsuka M, Tachihara E, Nakatsu N\*, Kodama Y: Oral administration of pentachlorophenol induces interferon signaling mRNAs in C57BL/6 male mouse

liver.

*J Toxicol Sci.* 2013;38(4):643-54.

Pentachlorophenol (PCP) was monitored for transcriptome responses in adult mouse liver at 2, 4, 8 and 24 hr after a single oral administration at four dose levels, 0, 10, 30 and 100 mg/kg. The expression data obtained using Affymetrix GeneChip MOE430 2.0 were absolutized by the Percellome method and expressed as three dimensional (3D) surface graphs with axes of time, dose and copy numbers of mRNA per cell. We developed the programs RSort, for comprehensive screening of the 3D surface data and PercellomeExploror for cross-referencing and confirmed the significant responses by visual inspection. In the first 8 hr, approximately 100 probe sets (PSs) related to PXR/SXR and Cyp2a4 and other metabolic enzymes were induced whereas Fos and JunB were suppressed. At 24 hr, about 1,200 PSs were strongly induced. We cross-referenced the Percellome database consisting of 111 chemicals on the liver transcriptome and found that about half of the PSs belonged to the metabolic pathways including Nrf2-mediated oxidative stress response networks shared with some of the 111 chemicals. The other half of the induced genes were interferon signaling network genes (ISG) and their induction was unique to PCP. Toll like receptors and other pattern recognition receptors, interferon regulatory factors and interferon alpha itself were included but inflammatory cytokines were not induced. In summary, these data indicated that functional symptoms of PCP treatment, such as hyperthermia and profuse sweating might be mediated by the ISG rather than the previously documented mitochondrial uncoupling mechanism. PCP might become a hint for developing low molecular weight orally available interferon mimetic drugs following imiquimod and RO4948191 as agonists of toll-like receptor and interferon receptor.

Keywords: Pentachlorophenol, Interferon signaling genes, Percellome toxicogenomics

\* (独)医薬基盤研究所トキシコゲノミクスインフォマティクスプロジェクト

Okuno Y\*<sup>1</sup>, Ohtake F\*<sup>1</sup>, Igarashi K, Kanno J, Matsumoto T\*<sup>1</sup>, Takada I\*<sup>1</sup>, Kato S\*<sup>2</sup>, Imai Y\*<sup>1</sup>: Epigenetic Regulation of Adipogenesis by PHF2

Histone Demethylase.

*Diabetes*. 2013;62(5):1426-1434.

PHF2 is a JmjC family histone demethylase that removes the methyl group from H3K9me2 and works as a coactivator for several metabolism-related transcription factors. In this study, we examined the *in vivo* role of PHF2 in mice. We generated Phf2 floxed mice, systemic Phf2 null mice by crossing Phf2 floxed mice with CMV-Cre transgenic mice, and tamoxifen-inducible Phf2 knockout mice by crossing Phf2 floxed mice with Cre-ERT2 transgenic mice. Systemic Phf2 null mice had partial neonatal death and growth retardation and exhibited less adipose tissue and reduced adipocyte numbers compared with control littermates. Tamoxifen-induced conditional knockout of PHF2 resulted in impaired adipogenesis in stromal vascular cells from the adipose tissue of tamoxifen-inducible Phf2 knockout mice as well as of Phf2 knocked-down 3T3-L1 cells. PHF2 interacts with CEBPA and demethylates H3K9me2 in the promoters of CEBPA-regulated adipogenic genes. These findings suggest that PHF2 histone demethylase potentiates adipogenesis through interaction with CEBPA *in vivo*. Taken together, PHF2 may be a novel therapeutic target in the treatment of obesity and the metabolic syndrome.

Keywords: Adipogenesis, PHF2, Epigenetic

\*<sup>1</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

\*<sup>2</sup> 相馬中央病院

Si Y<sup>\*1</sup>, Inoue K<sup>\*1,2,3</sup>, Igarashi K, Kanno J, Imai Y<sup>\*1,3</sup>: Autoimmune regulator, Aire, is a novel regulator of chondrocyte differentiation.

*Biochem Biophys Res Commun*. 2013;437(4):579-84.

Chondrocyte differentiation is controlled by various regulators, such as Sox9 and Runx2, but the process is complex. To further understand the precise underlying molecular mechanisms of chondrocyte differentiation, we aimed to identify a novel regulatory factor of chondrocyte differentiation using gene expression profiles of micromass-cultured chondrocytes at different differentiation stages. From the results of microarray analysis, the autoimmune regulator, Aire, was identified as a novel regulator. Aire stable knockdown cells, and primary cultured chondrocytes obtained from Aire(-/-) mice, showed reduced mRNA

expression levels of chondrocyte-related genes. Overexpression of Aire induced the early stages of chondrocyte differentiation by facilitating expression of Bmp2. A ChIP assay revealed that Aire was recruited on an Airebinding site (T box) in the Bmp2 promoter region in the early stages of chondrocyte differentiation and histone methylation was modified. These results suggest that Aire can facilitate early chondrocyte differentiation by expression of Bmp2 through altering the histone modification status of the promoter region of Bmp2. Taken together, Aire might play a role as an active regulator of chondrocyte differentiation, which leads to new insights into the regulatory mechanisms of chondrocyte differentiation.

Keywords: Aire, BMP2, Histone modification

\*<sup>1</sup> 東京大学分子細胞生物学研究所

\*<sup>2</sup> 愛媛大学総合科学研究支援センター

\*<sup>3</sup> 愛媛大学プロテオサイエンスセンター

Takahashi Y, Yasuhiko Y, Takahashi J<sup>\*1</sup>, Takada S<sup>\*1</sup>, Johnson RL<sup>\*2</sup>, Saga Y<sup>\*3</sup>, Kanno J: Metameric pattern of intervertebral disc/vertebral body is generated independently of Mesp2/Ripply-mediated rostro-caudal patterning of somites in the mouse embryo.

*Developmental Biology*. 2013;380:172-84.

The vertebrae are derived from the sclerotome of somites. Formation of the vertebral body involves a process called resegmentation, by which the caudal half of a sclerotome is combined with the rostral half of the next sclerotome. To elucidate the relationship between resegmentation and rostro-caudal patterning of somite, we used the *Uncx4.1-LacZ* transgene to characterize the resegmentation process. Our observations suggested that in the thoracic and lumbar vertebrae, the *Uncx4.1*-expressing caudal sclerotome gave rise to the intervertebral disc (IVD) and rostral portion of the vertebral body (VB). In the cervical vertebrae, the *Uncx4.1*-expressing caudal sclerotome appeared to contribute to the IVD and both caudal and rostral ends of the VB. This finding suggests that the rostro-caudal gene expression boundary does not necessarily coincide with the resegmentation boundary. This conclusion was supported by analyses of *Mesp2* KO and *Ripply1/2* double KO embryos lacking rostral and caudal properties, respectively. Resegmentation

was not observed in *Mesp2* KO embryos, but both the IVD and whole VB were formed from the caudalized sclerotome. Expression analysis of IVD marker genes including *Pax1* in the wild-type, *Mesp2* KO, and *Ripply1/2* DKO embryos also supported the idea that a metameric pattern of IVD/VB is generated independently of *Mesp2*/*Ripply*-mediated rostro-caudal patterning of somite. However, in the lumbar region, IVD differentiation appeared to be stimulated by the caudal property and suppressed by the rostral property. Therefore, we propose that rostro-caudal patterning of somites is required to stimulate IVD differentiation in the caudal half of the sclerotome.

Keywords: *Uncx4.1*, vertebra, resegmentation

\*<sup>1</sup> 岡崎統合バイオサイエンスセンター

\*<sup>2</sup> テキサス大学

\*<sup>3</sup> 国立遺伝学研究所

Mizui T, Sekino Y, Yamazaki Y, Ishizuka H, Takahashi H, Kojima N, Kojima M, Shirao T: Myosin II ATPase activity mediates the long-term potentiation-induced exodus of stable F-actin bound by drebrin A from dendritic spines.

*PLOS ONE*. 2014;9(1):e8536722.

The neuronal actin-binding protein drebrin A forms a stable structure with F-actin in dendritic spines. NMDA receptor activation causes an exodus of F-actin bound by drebrin A (DA-actin) from dendritic spines, suggesting a pivotal role for DA-actin exodus in synaptic plasticity. We quantitatively assessed the extent of DA-actin localization to spines using the spine-dendrite ratio of drebrin A in cultured hippocampal neurons, and found that (1) chemical long-term potentiation (LTP) stimulation induces rapid DA-actin exodus and subsequent DA-actin re-entry in dendritic spines, (2) Ca<sup>2+</sup> influx through NMDA receptors regulates the exodus and the basal accumulation of DA-actin, and (3) the DA-actin exodus is blocked by myosin II ATPase inhibitor, but is not blocked by myosin light chain kinase (MLCK) or Rho-associated kinase (ROCK) inhibitors. These results indicate that myosin II mediates the interaction between NMDA receptor activation and DA-actin exodus in LTP induction. Furthermore, myosin II seems to be activated by a rapid actin-linked mechanism rather than slow MLC phosphorylation.

Thus the myosin-II mediated DA-actin exodus might be an initial event in LTP induction, triggering actin polymerization and spine enlargement.

Keywords: drebrin, myosin II ATPase, myosin light chain kinase

Yamazaki H, Kojima N, Kato K, Hirose H, Iwasaki T, Mizui T, Takahashi H, Hanamura K, Roppongi R.T, Koibuchi N, Sekino Y, Mori N, Shirao T: Spikar, a novel drebrin-binding protein, regulates the formation and stabilization of dendritic spines.

*J Neurochem*. 2014;128(4):507-22.

Dendritic spines are small, actin-rich protrusions on dendrites, the development of which is fundamental for the formation of neural circuits. The actin cytoskeleton is central to dendritic spine morphogenesis. Drebrin is an actin-binding protein that is thought to initiate spine formation through a unique drebrin-actin complex at postsynaptic sites. However drebrin overexpression in neurons does not increase the final density of dendritic spines. In this study, we have identified and characterized a novel drebrin-binding protein, spikar. Spikar is localized in cell nuclei and dendritic spines, and accumulation of spikar in dendritic spines directly correlates with spine density. A reporter gene assay demonstrated that spikar acts as a transcriptional co-activator for nuclear receptors. We found that dendritic spine, but not nuclear, localization of spikar requires drebrin. RNA-interference knockdown and overexpression experiments demonstrated that extranuclear spikar regulates dendritic spine density by modulating de novo spine formation and retraction of existing spines. Unlike drebrin, spikar does not affect either the morphology or function of dendritic spines. These findings indicate that drebrin-mediated postsynaptic accumulation of spikar regulates spine density, but is not involved in regulation of spine morphology.

Keywords: drebrin, spiker, dendritic spines

Ishikawa M, Shiota J, Ishibashi Y, Hakamata T, Shoji S, Fukuchi M, Tsuda M, Shirao T, Sekino Y, Ohtsuka T, Baraban J.M, Tabuchi A: Identification, expression and characterization of rat isoforms of the SRF coactivator MKL1.

*FEBS Open Bio*. 2013;3:387-93.

Megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) is a member

of the MKL family of serum response factor (SRF) coactivators. Here we have identified three rat MKL1 transcripts: two are homologues of mouse MKL1 transcripts, full-length MKL1 (FLMKL1) and basic, SAP, and coiled-coil domains (BSAC), the third is a novel transcript, MKL1-elongated derivative of yield (MELODY). These rat MKL1 transcripts are differentially expressed in a wide variety of tissues with highest levels in testis and brain. During brain development, these transcripts display differential patterns of expression. The FLMKL1 transcript encodes two isoforms that utilize distinct translation start sites. The longer form possesses three actin-binding RPXXXEL (RPEL) motifs and the shorter form, MKL1met only has two RPEL motifs. All four rat MKL1 isoforms, FLMKL1, BSAC, MKL1met and MELODY increased SRF-mediated transcription, but not CREB-mediated transcription. Accordingly, the differential expression of MKL1 isoforms may help fine-tune gene expression during brain development.

Keywords: Megakaryoblastic leukemia 1, serum response factor, coiled-coil domains

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE\*, Sekino Y, Sato K: Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone.

*J Neurosci.* 2014;34(5):2231-43.

Although microglia have long been considered as brain resident immune cells, increasing evidence suggests that they also have physiological roles in the development of the normal central nervous system (CNS). In this study, we found large numbers of activated microglia in the forebrain subventricular zone (SVZ) of the rat from P1 to P10. Pharmacological suppression of the activation, which produces a decrease in levels of a number of proinflammatory cytokines, i.e., IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$ , significantly inhibited neurogenesis and oligodendrogenesis in the SVZ. In vitro neurosphere assays reproduced the enhancement of neurogenesis and oligodendrogenesis by activated microglia and showed that the cytokines revealed the effects complementarily. These results suggest that activated microglia accumulate in the early postnatal SVZ and that they enhance neurogenesis and oligodendrogenesis via released cytokines.

Keywords: microglia, subventricular zone, neurogenesis

---

\* Columbia University

Takahashi K, Ishii-Nozawa R\*, Takeuchi K\*, Nakazawa K, Sekino Y, Sato K: Niflumic acid activates additional currents of the human glial L-glutamate transporter EAAT1 in a substrate-dependent manner.

*Biol Pharm Bull.* 2013;36(12):1996-2004.

The astrocytic L-glutamate (L-Glu) transporter EAAT1 participates in the removal of L-Glu from the synaptic cleft and maintenance of non-toxic concentrations in the extracellular fluid. We have shown that niflumic acid (NFA), a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), alters L-Glu-induced EAAT1 currents in a voltage-dependent manner using the two-electrode voltage clamp technique in *Xenopus* oocytes expressing EAAT1. In this study, we characterised the effects of NFA on each type of ion-flux through EAAT1. NFA modulated currents induced by both L-Glu and L-aspartate (L-Asp) in a voltage-dependent manner. Ion-substitution experiments revealed that the activation of additional H<sup>+</sup> conductance was involved in the modulation of currents induced by L-Asp and L-Glu, but Cl<sup>-</sup> was involved only with the L-Asp currents. NFA activated additional currents of EAAT1 in a substrate-dependent manner.

Keywords: astrocytic L-glutamate transporter, niflumic acid

---

\* Meiji Pharmaceutical University

Oguchi-Katayama A, Monma A\*, Sekino Y, Moriguchi T\*, 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(3):381-402.

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

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.* 2013;33(1):47-58.

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, little 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, Nucleotide-sugar, MMP-9

---

\* Yamanashi University

Yamada S, Kotake Y\*, Sekino Y, Kanda Y: AMP-activated protein kinase-mediated glucose transport as a novel target of tributyltin in human embryonic carcinoma cells.

*Metallomics.* 2013;5:484-91.

Organotin compounds such as tributyltin (TBT) are known to cause various forms of cytotoxicity, including developmental toxicity and neurotoxicity. However, the molecular target of the toxicity induced by nanomolar levels of TBT has not been identified. In the present study, we found that exposure to 100 nM TBT induced growth arrest in human pluripotent embryonic carcinoma cell line NT2/D1. Since glucose provides metabolic energy, we focused on the glycolytic system. We found that exposure to TBT reduced the levels of both glucose-6-phosphate and fructose-6-phosphate. To investigate the effect of TBT exposure on glycolysis, we examined glucose transporter (GLUT) activity. TBT exposure inhibited glucose uptake via a decrease in the level of cell surface-bound GLUT1. Furthermore, we examined the effect of AMP-activated protein kinase (AMPK), which is known to regulate glucose transport by facilitating GLUT translocation. Treatment with the potent AMPK activator, AICAR, restored the TBT-induced reduction in cell surface-bound GLUT1 and glucose uptake. In conclusion, these results suggest that exposure to nanomolar levels of TBT causes growth arrest by targeting glycolytic systems in human embryonic carcinoma cells. Thus, understanding the energy metabolism may provide new insights into the mechanisms of metal-induced cytotoxicity.

Keywords: Tin compound, Metallomics, Neurotoxicity

---

\* Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

Ishida K\*, Kotake Y\*, Miyara M\*, Aoki K\*, Sanoh S\*, Kanda Y, Ohta S\*: Involvement of GluR2 decrease in lead-induced neuronal cell death.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:513-21.

Lead is known to induce neurotoxicity, particularly in young children, and GluR2, an AMPA-type glutamate receptor subunit, plays an important role in neuronal cell survival. Therefore, we hypothesized that altered GluR2 expression plays a role in lead-induced neuronal cell death. To test this idea, we investigated the effect of exposure to 5 and 20  $\mu$ M lead for 1-9 days on the viability and GluR2 expression of primary-cultured rat cortical neurons. The number of trypan-blue stained cells was increased by exposure to 5  $\mu$ M lead for 9 days or 20  $\mu$ M lead for 7-9 days, and LDH release was increased after exposure to 20  $\mu$ M lead for 9 days. GluR2 expression was reduced by exposure to 5-100  $\mu$ M lead, but not 0.1-1  $\mu$ M lead, for 9 days. Immunocytochemistry also confirmed that GluR2 expression was decreased in the presence of lead. Application of 50 ng/ml brain-derived neurotrophic factor (BDNF) led to a recovery of lead-induced neuronal cell death, accompanied with increased GluR2 expression. Our results suggest that long-term exposure to lead induces neuronal cell death, in association with a decrease of GluR2 expression.

Keywords: Lead, GluR2, Neurotoxicity

\* Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

Usami M, Mitsunaga K\*<sup>1</sup>, Irie T, Miyajima A, Doi O\*<sup>2</sup>: Proteomic analysis of ethanol-induced embryotoxicity in cultured post-implantation rat embryos.

*J Toxicol Sci.* 2014;39(2):285-92.

Protein expression changes were examined in day 10.5 rat embryos cultured for 24 hr in the presence of ethanol by using two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. Exposure to ethanol resulted in quantitative changes in many embryonic protein spots (16 decreased and 28 increased) at in vitro embryotoxic concentrations (130 and 195 mM); most changes occurred in a concentration-dependent

manner. For these protein spots, 17 proteins were identified, including protein disulfide isomerase A3, alpha-fetoprotein, phosphorylated cofilin-1, and serum albumin. From the gene ontology classification and pathway mapping of the identified proteins, it was found that ethanol affected several biological processes involving oxidative stress and retinoid metabolism.

Keywords: Ethanol, Embryotoxicity, Proteomics

\*<sup>1</sup> Toho University

\*<sup>2</sup> Gifu University

Irie T, Matsuzaki Y\*, Sekino Y, Hirai H\*: Kv3.3 channels harbouring a mutation of spinocerebellar ataxia type 13 alter excitability and induce cell death in cultured cerebellar Purkinje cells.

*J Physiol.* 2014;592:229-47.

The cerebellum plays crucial roles in controlling sensorimotor functions. The neural output from the cerebellar cortex is transmitted solely by Purkinje cells (PCs), whose impairment causes cerebellar ataxia. Spinocerebellar ataxia type 13 (SCA13) is an autosomal dominant disease, and SCA13 patients exhibit cerebellar atrophy and cerebellar symptoms. Recent studies have shown that missense mutations in the voltage-gated K<sup>+</sup> channel Kv3.3 are responsible for SCA13. In the rodent brain, Kv3.3 mRNAs are expressed most strongly in PCs, suggesting that the mutations severely affect PCs in SCA13 patients. Nevertheless, how these mutations affect the function of Kv3.3 in PCs and, consequently, the morphology and neuronal excitability of PCs remains unclear. To address these questions, we used lentiviral vectors to express mutant mouse Kv3.3 (mKv3.3) channels harbouring an R424H missense mutation, which corresponds to the R423H mutation in the Kv3.3 channels of SCA13 patients, in mouse cerebellar cultures. The R424H mutant-expressing PCs showed decreased outward current density, broadened action potentials and elevated basal [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> compared with PCs expressing wild-type mKv3.3 subunits or those expressing green fluorescent protein alone. Moreover, expression of R424H mutant subunits induced impaired dendrite development and cell death selectively in PCs, both of which were rescued by blocking P/Q-type Ca<sup>2+</sup> channels in the culture conditions. We therefore concluded that expression of R424H mutant subunits in

PCs markedly affects the function of endogenous Kv3 channels, neuronal excitability and, eventually, basal [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, leading to cell death. These results suggest that PCs in SCA13 patients also exhibit similar defects in PC excitability and induced cell death, which may explain the pathology of SCA13.

Keywords: Cerebellum, Purkinje cells, SCA13

\* Gunma University

Kanto H<sup>\*1</sup>, Washizaki K<sup>\*1</sup>, Ito M<sup>\*1</sup>, Matsunaga K<sup>\*2</sup>, Akamatsu H<sup>\*2</sup>, Kawai K<sup>\*3</sup>, Katoh N<sup>\*4</sup>, Natsuaki M<sup>\*5</sup>, Yoshimura I<sup>\*6</sup>, Kojima H, Okamoto Y<sup>\*7</sup>, Okuda M<sup>\*8</sup>, Kuwahara H<sup>\*9</sup>, Sugiyama M<sup>\*10</sup>, Kinoshita S<sup>\*11</sup>, Mori F<sup>\*11</sup>: Optimal patch application time in the evaluation of skin irritation.

*J Dermatol.* 2013;40(5):363-9.

We investigated the optimum application for evaluating skin irritation response by using samples of irritants commonly used as additives in cosmetics and other common household products. We studied 47 volunteers (16 men and 31 women). We selected three types of surfactant, one moisturizer, one anti-infective agent and one oil solution. Using Finn chambers on Scanpor tape, we performed the patch test. A total of 0.015 mL of each sample was applied to the Finn chamber. For liquids, circular filter paper was soaked in 0.015 mL of the sample. Samples were placed on the upper back of participants, and closed for 4, 24 or 48 h. A patch application time of 24 h is sufficient to detect primary skin irritation from irritants in cosmetics and other common household products. In addition, we found that skin irritation reactions were strongest at 24 h after patch removal and that the reaction tended to be weaker at 48 h after patch removal. Patch testing to evaluate irritants should be performed by means of a 24-h patch test with a follow-up reading at 24 h after patch removal. An application time of 24 h places less of a burden on patients than a 48-h patch test.

Keywords: Patch test, Skin irritation, Application time

<sup>\*1</sup> Toho University School of Medicine

<sup>\*2</sup> Fujita Health University School of Medicine

<sup>\*3</sup> Keiichi Kawai Skin Clinic

<sup>\*4</sup> Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>\*5</sup> Hyogo College of Medicine

<sup>\*6</sup> Tokyo University of Science

<sup>\*7</sup> Kose Corporation

<sup>\*8</sup> Kao Corporation

<sup>\*9</sup> Kanebo Cosmetics Inc.

<sup>\*10</sup> Shiseido Co., Ltd.

<sup>\*11</sup> Pola Chemical Industries Inc.

Kojima H, Hayashi K<sup>\*1</sup>, Sakaguchi H<sup>\*1</sup>, Omori T<sup>\*2</sup>, Otoizumi T<sup>\*2</sup>, Sozu T<sup>\*3</sup>, Kuwahara H<sup>\*4</sup>, Hayashi T<sup>\*4</sup>, Sakaguchi M<sup>\*5</sup>, Toyoda A<sup>\*5</sup>, Goto H<sup>\*5</sup>, Watanabe S<sup>\*6</sup>, Ahiko K<sup>\*6</sup>, Nakamura T<sup>\*6</sup>, Morimoto T<sup>\*7</sup>: Second-phase validation study of short time exposure test for assessment of eye irritation potency of chemicals. *Toxicol In Vitro.* 2013;27(6):1855-69.

A Short Time Exposure (STE) test is a cytotoxicity test that uses SIRC cells (rabbit corneal cell line) to assess eye irritation potency following a 5-min chemical exposure. This second-phase validation study assessed the predictive capacity of the STE test using 40 coded test substances at three laboratories. A Validation Management Team (VMT) then evaluated the predictivity of the STE test for United Nation (UN) Globally Harmonized System (GHS) categories using 63 test substances including the results of the first-phase validation study. The STE test can assess not only the severe or corrosive ocular irritants (corresponding to the UN GHS Category 1) but also non-irritant (corresponding to UN GHS Non Category) from other toxicity classes, especially for limited types of test substances. The predictivity by STE test, however, was insufficient for identification of UN GHS categories (Category 1, Category 2, or Non Category). These results suggest that the STE test can be recommended as an initial step in a top-down approach to identification of severe irritants and test substances that require classification for eye irritation (UN GHS Category 1) as well as an initial step in a bottom-up approach to identification of test substances that do not require classification for eye irritation (UN GHS Non Category) from other toxicity classes, especially for limited types of test substances. On the other hand, the STE test is not considered adequate for the identification of mild or moderate irritants (i.e., UN GHS Categories 2A and 2B) and severe irritants (UN GHS Category 1).

Keywords: Alternative method, Eye irritation, Validation

\*<sup>1</sup> Kao Corporation

\*<sup>2</sup> Doshisha University

\*<sup>3</sup> Kyoto University

\*<sup>4</sup> Kanebo Cosmetics Inc.

\*<sup>5</sup> Pola Chemical Industries Inc.

\*<sup>6</sup> Lion Corporation

\*<sup>7</sup> Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Yamaguchi H<sup>\*1,2</sup>, Kojima H, Takezawa T<sup>\*1</sup>: Vitrigel-Eye Irritation Test Method using HCE-T cells.

*Toxicological Sciences*. 2013;135(2):347-55.

A previous multi-center validation study demonstrated high transferability and reliability of reactive oxygen species (ROS) assay for photosafety evaluation. The present validation study was undertaken to verify further the applicability of different solar simulators and assay performance. In 7 participating laboratories, 2 standards and 42 coded chemicals, including 23 phototoxins and 19 non-phototoxic drugs/chemicals, were assessed by the ROS assay using two different solar simulators (Atlas Suntest CPS series, 3 labs; and Seric SXL-2500V2, 4 labs). Irradiation conditions could be optimized using quinine and sulisobenzone as positive and negative standards to offer consistent assay outcomes. In both solar simulators, the intra- and inter-day precisions (coefficient of variation; CV) for quinine were found to be below 10%. The inter-laboratory CV for quinine averaged 15.4% (Atlas Suntest CPS) and 13.2% (Seric SXL-2500V2) for singlet oxygen and 17.0% (Atlas Suntest CPS) and 7.1% (Seric SXL-2500V2) for superoxide, suggesting high inter-laboratory reproducibility even though different solar simulators were employed for the ROS assay. In the ROS assay on 42 coded chemicals, some chemicals (ca. 19-29%) were unevaluable because of limited solubility and spectral interference. Although several false positives appeared with positive predictivity of ca. 76-92% (Atlas Suntest CPS) and ca. 75-84% (Seric SXL-2500V2), there were no false negative predictions in both solar simulators. A multi-center validation study on the ROS assay demonstrated satisfactory transferability, accuracy, precision, and predictivity, as well as the availability of other solar simulators.

Keywords: collagen vitrigel membrane, corneal epithelium, eye irritation test

\*<sup>1</sup> National Institute of Agrobiological Sciences (NIAS)

\*<sup>2</sup> Kanto Chemical Co., Inc.

Stokes W<sup>\*1,2</sup>, Srinivas G<sup>\*2</sup>, McFarland R<sup>\*3</sup>, Kulpa-Eddy J<sup>\*4</sup>, Casey W<sup>\*1</sup>, Walker A<sup>\*2</sup>, Draayer H<sup>\*5</sup>, Sebring R<sup>\*6</sup>, Brown K<sup>\*7</sup>, Balks E<sup>\*8</sup>, Stirling C<sup>\*9</sup>, Klaasen E<sup>\*10</sup>, Hill R<sup>\*2</sup>, Rippke B<sup>\*2</sup>, Ruby K<sup>\*2</sup>, Alt D<sup>\*11</sup>, Mukhopadhyay S<sup>\*12</sup>, Kojima H, Johnson N<sup>\*13</sup>, Rinckel L<sup>\*13</sup>, Doelling V<sup>\*13</sup>, Jones B<sup>\*13</sup>: Report on the international workshop on alternative methods for *Leptospira* vaccine potency testing: state of the science and the way forward.

*Biologicals*. 2013;41(5):279-94.

Routine potency testing of *Leptospira* vaccines is mostly conducted using a vaccination-challenge test that involves large numbers of hamsters and unrelieved pain and distress. NICEATM, ICCVAM, and their international partners organized a workshop to review the state of the science of alternative methods that might replace, reduce, and refine the use of animals for veterinary *Leptospira* vaccine potency testing and to identify ways to advance improved alternative methods. Vaccine manufacturers were encouraged to initiate or continue product-specific validation using in vitro enzyme-linked immunosorbent assays as replacements for potency testing of four common *Leptospira* serogroups. Participants discussed the potential for eliminating the back-titration procedure in the hamster challenge assay, which could reduce animal use by 50% for each individual potency test. Further animal reduction may also be possible by using cryopreserved *Leptospira* stock to replace continual passaging through hamsters. Serology assays were identified as a way to further reduce and refine animal use but should be considered only after attempting in vitro assays. Workshop participants encouraged consideration of analgesics and use of earlier humane endpoints when the hamster vaccination-challenge potency assay is used. International harmonization of alternative potency methods was recommended to avoid duplicative potency testing to meet regionally different requirements.

Keywords: Alternative methods, *Leptospira* vaccines, Potency

---

\*<sup>1</sup> National Institutes of Health



- \*<sup>2</sup> U.S. Department of Agriculture (USDA)  
 \*<sup>3</sup> U.S. Food and Drug Administration  
 \*<sup>4</sup> USDA Animal and Plant Health Inspection Service  
 \*<sup>5</sup> Gourneck View Consulting, LLC  
 \*<sup>6</sup> Colorado Serum Company  
 \*<sup>7</sup> Pair O'Docs Consultants  
 \*<sup>8</sup> Paul-Ehrlich-Institut  
 \*<sup>9</sup> Pfizer Ltd.  
 \*<sup>10</sup> MSD Animal Health  
 \*<sup>11</sup> USDA Agricultural Research Service  
 \*<sup>12</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases  
 \*<sup>13</sup> Integrated Laboratory Systems Inc.

Ogawa K, Murasaki T\*, Sugiura S\*, Nakanishi M\*, Shirai T\*: Organ differences in the impact of p27<sup>kip1</sup> deficiency on carcinogenesis induced by *N*-methyl-*N*-nitrosourea.

*J Appl Toxicol.* 2013;33:471-9.

To evaluate the impact of p27 on carcinogenesis in various organs, *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU), a direct-acting alkylating agent, was given to p27 knock-out mice. Groups of 20-40 male and female mice with null, hetero- or wild-type p27 alleles were given drinking water containing 240 ppm MNU or distilled water every other week for five cycles. The incidence and multiplicity of the induced proliferative lesions were then histologically evaluated at weeks 14 and 20. MNU treatment induced various lesions including squamous hyperplasia and squamous cell carcinoma in the forestomach, atypical hyperplasia and adenocarcinomas in the fundic and pyloric glands, adenomas and adenocarcinomas in the duodenum, malignant lymphomas in the thymus, liver, kidney and spleen and alveolar hyperplasia, adenomas, adenocarcinomas and malignant lymphomas in the lung. Although the incidences of the lesions in the forestomach, fundic and pyloric glands did not differ among the p27 genotypes, those of alveolar hyperplasia of the lung and malignant lymphoma of the thymus were significantly increased in p27-null males as compared with both wild- and hetero-type animals. Moreover, in both p27<sup>+/+</sup> and p27<sup>+/-</sup> cases, the rates for p27-positive cells were obviously increased in proliferative lesions of the pyloric gland and the lung. However, an increased rate of p27-positive cells was not observed in malignant lymphoma of the thymus. These findings suggest that p27 does not control the

cell cycle equally in all organs affected by MNU-induced carcinogenesis.

Keywords: p27, MNU, stomach

\* Nagoya City University

Tasaki M, Kuroiwa Y, Inoue T, Hibi D, Matsushita K, Ishii Y, Maruyama S\*, Nohmi T, Nishikawa A, Umemura T: Oxidative DNA damage and *in vivo* mutagenicity caused by reactive oxygen species generated in the livers of p53-proficient or -deficient *gpt* delta mice treated with non-genotoxic hepatocarcinogens.

*J Appl Toxicol.* 2013;33:1433-41.

Oxidative stress is thought to participate in chemical carcinogenesis and may trigger gene mutations. To accurately assess the carcinogenesis risk posed to humans by chemical exposure, it is important to understand the pathways by which reactive oxygen species (ROS) are generated and the effects of the resulting oxidative stress. In the present study, p53-proficient and -deficient *gpt* delta mice were given pentachlorophenol (PCP), phenobarbital (PhB) or piperonyl butoxide (PBO), which are classified as non-genotoxic hepatocarcinogens in rodents, at the respective carcinogenic doses for 13 weeks. Exposure to PCP or PBO, but not PhB, invoked significant increases in liver DNA 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels. Treatment with PCP significantly increased mRNA levels of the gene encoding NAD(P):quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the liver, suggesting that redox cycling of the PCP metabolite tetrachlorohydroquinone gave rise to ROS. Exposure to PhB or PBO significantly elevated CYP 2B10 mRNA levels while NQO1 levels were also significantly increased in PBO-treated mice. Therefore, in addition to involvement of the CYP catalytic pathway in the ROS-generated system of PBO, catechol derivatives produced from the opening of the PBO functional group methylenedioxy ring probably resulted in ROS generation. However, PCP, PBO and PhB failed to increase *gpt* and red/gam gene mutations in the liver independently of p53. Overall, the action of oxidative stress by ROS derived from the metabolism of these carcinogens might be limited to cancer-promoting activity, which supports the previous classification of these carcinogens as non-genotoxic.

Keywords: non-genotoxic hepatocarcinogen, reactive oxygen species, oxidative DNA damage

\* Nihon University

Niwa T<sup>\*1</sup>, Toyoda T, Tsukamoto T<sup>\*2</sup>, Mori A<sup>\*1</sup>, Tatematsu M<sup>\*3</sup>, Ushijima T<sup>\*1</sup>: Prevention of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancers in gerbils by a DNA demethylating agent.

*Cancer Prev Res.* 2013;6:263-70.

Suppression of aberrant DNA methylation is a novel approach to cancer prevention, but, so far, the efficacy of the strategy has not been evaluated in cancers associated with chronic inflammation. Gastric cancers induced by *Helicobacter pylori* infection are known to involve aberrant DNA methylation and associated with severe chronic inflammation in their early stages. Here, we aimed to clarify whether suppression of aberrant DNA methylation can prevent *H. pylori*-induced gastric cancers using a Mongolian gerbil model. Administration of a DNA demethylating agent, 5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC), to gerbils (0.125 mg/kg for 50-55 weeks) decreased the incidence of gastric cancers induced by *H. pylori* infection and *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) treatment from 55.2% to 23.3% ( $P < 0.05$ ). In gastric epithelial cells, DNA methylation levels of six CpG islands (HE6, HG2, SB1, SB5, SF12, and SH6) decreased to 46% to 68% ( $P < 0.05$ ) of gerbils without 5-aza-dC treatment. Also, the global DNA methylation level decreased from  $83.0\% \pm 4.5\%$  to  $80.3\% \pm 4.4\%$  (mean  $\pm$  SD) by 5-aza-dC treatment ( $P < 0.05$ ). By 5-aza-dC treatment, *Ilf1b* and *Nos2* were downregulated (42% and 58% of gerbils without, respectively) but *Tnf* was upregulated (187%), suggesting that 5-aza-dC treatment induced dysregulation of inflammatory responses. No obvious adverse effect of 5-aza-dC treatment was observed, besides testicular atrophy. These results showed that 5-aza-dC treatment can prevent *H. pylori*-induced gastric cancers and suggested that removal of induced DNA methylation and/or suppression of DNA methylation induction can become a target for prevention of chronic inflammation-associated cancers.

Keywords: *Helicobacter pylori*, DNA methylation, epigenetics

<sup>\*1</sup> National Cancer Center Research Institute

<sup>\*2</sup> Fujita Health University

<sup>\*3</sup> Japan Bioassay Research Center

Matsushita K, Kijima A, Ishii Y, Takasu S, Jin M, Kuroda K, Kawaguchi H<sup>\*</sup>, Miyoshi N<sup>\*</sup>, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Development of a medium-term animal model using *gpt* delta rats to evaluate chemical carcinogenicity and genotoxicity.

*J Toxicol Pathol.* 2013;26:19-27.

In this study, the potential for development of an animal model (GPG46) capable of rapidly detecting chemical carcinogenicity and the underlying mechanisms of action were examined in *gpt* delta rats using a reporter gene assay to detect mutations and a medium-term rat liver bioassay to detect tumor promotion. The tentative protocol for the GPG46 model was developed based on the results of dose-response exposure to diethylnitrosamine (DEN) and treatment with phenobarbital over time following DEN administration. Briefly, *gpt* delta rats were exposed to various chemicals for 4 weeks, followed by a partial hepatectomy (PH) to collect samples for an *in vivo* mutation assay. The mutant frequencies (MFs) of the reporter genes were examined as an indication of tumor initiation. A single intraperitoneal (ip) injection of 10 mg/kg DEN was administered to rats 18 h after the PH to initiate hepatocytes. Tumor-promoting activity was evaluated based on the development of glutathione S-transferase placental form (GST-P)-positive foci at week 10. The genotoxic carcinogens 2-acetylaminofluorene (2-AAF), 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinolone (IQ) and safrole (SF), the non-genotoxic carcinogens piperonyl butoxide (PBO) and phenytoin (PHE), the non-carcinogen acetaminophen (APAP) and the genotoxic non-hepatocarcinogen aristolochic acid (AA) were tested to validate the GPG46 model. The validation results indicate that the GPG46 model could be a powerful tool in understanding chemical carcinogenesis and provide valuable information regarding human risk hazards.

Keywords: medium-term animal model, *gpt* delta rats, *in vivo* genotoxicity

\* Kagoshima University

Fujimoto H, Woo GH, Morita R<sup>\*</sup>, Itahashi M<sup>\*</sup>, Akane H<sup>\*</sup>, Nishikawa A, Shibutani M<sup>\*</sup>: Increased cellular

distribution of vimentin and Ret in the cingulum of rat offspring after developmental exposure to decabromodiphenyl ether or 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane.

*J Toxicol Pathol.* 2013;26:119-29.

To determine effects of developmental exposure to brominated flame retardants (BFRs), weak thyroid hormone disruptors, on white matter development, white matter-specific global gene expression analysis was performed using microdissection techniques and microarrays in male rats exposed maternally to decabromodiphenyl ether (DBDE), one of the representative BFRs, at 10, 100 or 1000 ppm. Based on previous gene expression profiles of developmental hypothyroidism and DBDE-exposed cases, vimentin<sup>+</sup> immature astrocytes and ret proto-oncogene (Ret)<sup>+</sup> oligodendrocytes were immunohistochemically examined after developmental exposure to representative BFRs, i.e., DBDE, 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD; 100, 1000 or 10,000 ppm) and tetrabromobisphenol A (TBBPA; 100, 1000 or 10,000 ppm). Vimentin<sup>+</sup> and Ret<sup>+</sup> cell populations increased at  $\geq 100$  ppm and  $\geq 10$  ppm DBDE, respectively. Vimentin<sup>+</sup> and Ret<sup>+</sup> cells increased at  $\geq 1000$  ppm HBCD, with no effect of TBBPA. The highest dose of DBDE and HBCD revealed subtle fluctuations in serum thyroid-related hormone concentrations. Thus, DBDE and HBCD may exert direct effects on glial cell development at  $\geq$  middle doses. At high doses, hypothyroidism may additionally be an inducing mechanism, although its contribution is rather minor. Keywords: BFRs, glial development, hypothyroidism

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Toyoda T, Akagi J, Cho YM, Mizuta Y, Onami S, Suzuki I, Ogawa K: Detection of  $\gamma$ -H2AX, a biomarker for DNA double-strand breaks, in urinary bladders of *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN)-treated rats.

*J Toxicol Pathol.* 2013;26:215-21.

To evaluate the potential role of DNA repair in bladder carcinogenesis, we performed an immunohistochemical analysis of expression of various DNA repair enzymes and  $\gamma$ -H2AX, a high-sensitivity marker of DNA double-strand breaks, in the urothelium of male F344 rats treated with *N*-butyl-*N*-

(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN), a bladder-specific carcinogen. Our results clearly demonstrated that  $\gamma$ -H2AX aggregation was foci were specifically generated in nuclei of bladder epithelial cells of BBN-treated rats, not being found in untreated controls or mesenchymal cells.  $\gamma$ -H2AX-positive cells were detected not only in hyperplastic and neoplastic areas but also in normal-like urothelium after BBN treatment. These data indicate that  $\gamma$ -H2AX has potential as a useful biomarker for early detection of genotoxicity in the rat urinary bladder. To the best of our knowledge, this is the first report demonstrating expression of  $\gamma$ -H2AX during bladder carcinogenesis.

Keywords: urinary bladder,  $\gamma$ -H2AX, DNA repair

Ohmachi Y\*, Yoshida M, Ogiu T\*: Two cases of metastatic parathyroid carcinoma in male C3H mice following irradiation.

*J Toxicol Pathol.* 2013;26:413-7.

White nodules were observed in the thyroid in two male C3H mice (at 99 and 122 weeks of age) exposed to fast neutrons at the age of 8 weeks. Histopathologically, in both cases, tumors were developed in the region corresponding to the parathyroid gland, and the tumor cells were arranged in a solid sheet or nest-like structures. Necrosis, cell debris and/or hemorrhage were sometimes seen in the center of the tumor structures. Tumor cells were small and uniform with scanty cytoplasm, cell margins were indistinct, and basally located tumor cells were aligned along the vascular stroma. Mitotic figures were frequently observed. Metastasis to the renal cortex was observed in both cases. These cases were diagnosed as parathyroid carcinoma. A parathyroid tumor is an extremely rare endocrine tumor in mice, regardless of whether the tumor is spontaneous or experimentally induced. These cases may have been induced by neutron-exposure; however, how radiation induces parathyroid carcinoma in mice is not clear.

Keywords: parathyroid carcinoma, neutron, metastasis

\* National Institute of Radiological Sciences

Okamura T, Umemura T, Inoue T, Tasaki M, Ishii Y, Nakamura Y\*<sup>1</sup>, Park EY\*<sup>1</sup>, Sato K\*<sup>1</sup>, Matsuo T\*<sup>2</sup>, Okamoto S\*<sup>2</sup>, Nishikawa A, Ogawa K: Chemopreventive effects of 4-methylthio-3-butenyl

isothiocyanate (raphasatin) but not curcumin against pancreatic carcinogenesis in hamsters.

*J Agric Food Chem.* 2013;61:2103-8.

The modifying effects of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) and curcumin were investigated in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP)-initiated hamsters. Male 6-week-old Syrian hamsters were subcutaneously injected with 10 mg/kg body weight (b.w.) of BOP four times a week, and fed a diet supplemented with 80 mg/kg diet of MTBITC, equivalent to 4.6 mg/kg b.w./day for the initiation stage or 3.8 mg/kg b.w./day for the post-initiation stage administration, respectively or 2000 mg/kg diet of curcumin, equivalent to 118.8 mg/kg b.w./day for the initiation stage or 100.8 mg/kg b.w./day for the post-initiation stage administration, respectively. The incidence of combined pancreatic lesions, including atypical hyperplasias and adenocarcinomas, was significantly decreased to 55% ( $P < 0.05$ ) by the 80 mg/kg diet MTBITC given during the initiation stage as compared to the BOP alone group (80%) but not by the curcumin administration at 16 weeks after the BOP-treatment. In the second study, the multiplicity of combined pancreatic lesions was also significantly decreased to  $0.50 \pm 0.51$  ( $P < 0.05$ ) by 700 mg/kg diet MTBITC given in the initiation stage (equivalent to 59.0 mg/kg b.w./day) as compared to the BOP alone group ( $1.10 \pm 1.02$ ). Our results indicate that the naturally occurring isothiocyanate MTBITC may exert preventive effects against BOP-initiation of hamster pancreatic carcinogenesis.

Keywords: isothiocyanate, chemoprevention, pancreatic cancer

(+/+). Rats with both genotypes were given a single DMBA administration and divided into two groups, one group was fed on basal diet mixed with 10% corn oil and the other was fed on basal diet alone. The minimum latency period of palpable carcinomas in +/fa rats of both groups was 8 weeks following DMBA treatment, in contrast to the 11-12 weeks in +/+. The incidence and multiplicity of carcinomas increased or showed a tendency for increase in the early stages in +/fa rats of both groups as compared to the +/+ counterparts. The volumes of carcinomas showed a tendency to increase in the corn oil diet groups of both genotypes. The major histopathological phenotype of carcinomas in all groups was well-differentiated without distinct atypia (multiplicity, 0.69-1.09/rat), but moderately/poorly differentiated carcinomas with atypia were also found, predominantly in +/fa rats (0.09-0.21). These latter tumors were characterized by elevated ERK activity but not estrogen receptor expression. Serum leptin concentrations in +/fa rats at 7 weeks of age were higher than those in +/+ and were elevated by the corn oil diet; however, no obvious change was detected in other serum parameters examined. In conclusion, +/fa rats proved more susceptible to DMBA-induced mammary carcinogenesis than +/+ controls, and hyperleptinemia was suggested to contribute to tumor growth as well as to susceptibility to tumorigenesis and more aggressive phenotypes in Zucker lean rats.

Keywords: Zucker rat, DMBA, mammary carcinogenesis

\*<sup>1</sup> Kyoto Prefectural University

\*<sup>2</sup> Kagoshima University

Imai T\*, Cho YM, Takahashi M\*, Kitahashi T\*, Takami S, Nishikawa A, Ogawa K: High susceptibility of heterozygous (+/fa) lean Zucker rats to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis.

*Oncol Rep.* 2013;29:1914-22.

Susceptibility to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary carcinogenesis was investigated in lean Zucker (+/fa) rats carrying one mutated leptin receptor gene and wild-type controls

\* National Cancer Center Research Institute

Toyoda T, Takami S<sup>\*1</sup>, Imai T<sup>\*2</sup>, Cho YM, Hasumura M, Mizuta Y, Onami S, Suzuki I, Hirose M, Nishikawa A, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of garden balsam extract in F344 rats.

*Jpn J Food Chem Safety.* 2013;20:52-60.

A subchronic toxicity study of garden balsam (*Impatiens balsamina* L.) extract (GBE) was performed in male and female F344 rats with oral administration in their drinking water at concentrations of 0%, 1.25%, 2.5%, and 5.0% for 13 weeks. No chemical-related clinical signs and changes of body weights, food intake, and water consumption were observed in any groups during the experiment.

Regarding serum biochemistry, in males, significant increase of Na was observed in 2.5% and 5.0% group and that of Cl was seen in all treated groups. In females, significant increase of Cl and decrease of inorganic phosphorus (IP) were detected at 2.5% and 5.0%. However, no related histopathological lesions were observed in the kidney, intestine and bone tissue. Therefore, it is considered that the changes in serum electrolyte levels were not associated with any meaningful toxicological effects. There were no significant differences in hematological data, organ weights and histopathological findings among the groups. Based on the results, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for GBE in male and female F344 rats was estimated to be more than 5.0% (3997 and 4577 mg/kg bw/day, respectively).

Keywords: garden balsam extract, *Impatiens balsamina*, subchronic toxicity

\*<sup>1</sup>Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

\*<sup>2</sup>National Cancer Center Research Institute

Pitchakarn P<sup>\*1</sup>, Chewonarin T<sup>\*1</sup>, Ogawa K, Suzuki S<sup>\*2</sup>, Asamoto M<sup>\*2</sup>, Takahashi S<sup>\*2</sup>, Shirai T<sup>\*2</sup>, Limtrakul P<sup>\*1</sup>: Ellagic Acid inhibits migration and invasion by prostate cancer cell lines.

*Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:2859-63.

Polyphenolic compounds from pomegranate fruit extracts (PFEs) have been reported to possess antiproliferative, pro-apoptotic, anti-inflammatory and anti-invasion effects in prostate and other cancers. However, the mechanisms responsible for the inhibition of cancer invasion remain to be clarified. In the present study, we investigated anti-invasive effects of ellagic acid (EA) in androgen-independent human (PC-3) and rat (PLS10) prostate cancer cell lines *in vitro*. The results indicated that non-toxic concentrations of EA significantly inhibited the motility and invasion of cells examined in migration and invasion assays. The EA treatment slightly decreased secretion of matrix metalloproteinase (MMP)-2 but not MMP-9 from both cell lines. We further found that EA significantly reduced proteolytic activity of collagenase/gelatinase secreted from the PLS-10 cell line. Collagenase IV activity was also concentration-dependently inhibited by EA. These results demonstrated that EA has an

ability to inhibit invasive potential of prostate cancer cells through action on protease activity.

Keywords: ellagic acid, invasion, metastasis

\*<sup>1</sup>Chiang Mai University

\*<sup>2</sup>Nagoya City University

Nojiri A<sup>\*1</sup>, Toyoda T, Tanaka T<sup>\*2</sup>, Yoshida T<sup>\*1</sup>, Tatematsu M<sup>\*3</sup>, Tsukamoto T<sup>\*4</sup>: Inflammation enhanced X-irradiation-induced colonic tumorigenesis in the Min mouse.

*Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:4135-9.

Inflammation is potential risk factor of various human malignancies. Inflammatory bowel syndromes such as ulcerative colitis are well known as risk factors for colon cancer. Here, we examined enhancing effects of dextran sulfate sodium (DSS)-associated inflammation on X-irradiation induced colonic tumorigenesis in Min and wild-type (WT) mice. Animals were X-irradiated at 1.5 Gy at 5 weeks of age (at 0 experimental week) and 2% DSS in drinking water was administered at 5 or 11 experimental weeks. Mice were sacrificed at 16 weeks and incidence and multiplicity of colonic tumors were assessed. Incidence of colonic tumors in Min mouse was increased from 33.3% to 100% ( $p < 0.05$ ) with X-irradiation alone, whereas no tumors were developed in WT mice. In DSS-treated Min mice, X-irradiation increased the number of colonic tumors. Total number of colonic tumors was increased 1.57 times to  $30.7 \pm 3.83$  tumors/mouse with X-irradiation+DSS at 5 weeks compared to  $19.6 \pm 2.9$  in corresponding DSS alone group ( $p < 0.05$ ). When the duration of inflammation was compared, longer period of DSS effect promoted more colonic tumorigenesis. Collectively, we conclude that X-irradiation and DSS-induced inflammation act synergistically for colonic tumorigenesis.

Keywords: Min mouse, X-irradiation, colon

\*<sup>1</sup>Mie University

\*<sup>2</sup>The Tohkai Cytopathology Institute

\*<sup>3</sup>Aichi Cancer Center Research Institute

\*<sup>4</sup>Fujita Health University

Toyoda T, Tsukamoto T<sup>\*1</sup>, Yamamoto M<sup>\*2</sup>, Ban H<sup>\*1</sup>, Saito N<sup>\*1</sup>, Takasu S, Shi L<sup>\*3</sup>, Saito A<sup>\*4</sup>, Ito S<sup>\*5</sup>, Yamamura Y<sup>\*5</sup>, Nishikawa A, Ogawa K, Tanaka T<sup>\*6</sup>,

Tatematsu M<sup>\*7</sup>: Gene expression analysis of a *Helicobacter pylori*-infected and high-salt diet-treated mouse gastric tumor model: identification of CD177 as a novel prognostic factor in patients with gastric cancer.

*BMC Gastroenterol.* 2013;13:122.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and excessive salt intake are known as important risk factors for stomach cancer in humans. In the present study, we investigated the global gene expression associated with stomach carcinogenesis and prognosis of human gastric cancer using a mouse model. To find candidate genes involved in stomach carcinogenesis, we firstly constructed a carcinogen-induced mouse gastric tumor model combined with *H. pylori* infection and high-salt diet. Gene expression profiles in glandular stomach of the mice were investigated by oligonucleotide microarray. In the microarray analysis, 35 and 31 more than two-fold up-regulated and down-regulated genes, respectively, were detected in the *H. pylori*-infection and high-salt diet combined group compared with the other groups. On immunohistochemical analysis of CD177, one of the up-regulated genes, in human advanced gastric cancer specimens, over-expression was evident in 33 of 55 cases, significantly correlating with a favorable prognosis. Multivariate analysis including clinicopathological factors as covariates revealed high expression of CD177 to be an independent prognostic factor for overall survival. These results suggest that our mouse model combined with *H. pylori* infection and high-salt diet is useful for gene expression profiling in gastric carcinogenesis, providing evidence that CD177 is a novel prognostic factor for stomach cancer.

Keywords: Cd177, gastric cancer, *Helicobacter pylori*

\*<sup>1</sup> Fujita Health University

\*<sup>2</sup> Nippon Veterinary and Life Science University

\*<sup>3</sup> Mitsui Chemicals Inc.

\*<sup>4</sup> Mie University

\*<sup>5</sup> Aichi Cancer Center Hospital

\*<sup>6</sup> The Tohkai Cytopathology Institute

\*<sup>7</sup> Japan Bioassay Research Center

Jin M, Kijima A, Hibi D, Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kuroda K, Nohmi T, Nishikawa A, Umemura T: *In vivo* genotoxicity of methyleugenol

in *gpt* delta transgenic rats following medium-term exposure.

*Toxicol Sci.* 2013;131:387-94.

Methyleugenol (MEG) is commonly used as a fragrance and flavoring agent, but MEG has been shown to induce hepatocellular tumors in rodents, the role of genotoxicity in the mode of action is not able to be fully understood in spite of the DNA reactive metabolite from MEG being identified. In this study, a *gpt* delta transgenic rat model was used to clarify whether genotoxic mechanisms are involved in MEG-induced hepatocarcinogenesis following medium-term exposure. F344 *gpt* delta rats were subjected to repeated oral administration of MEG at dosages of 0, 10, 30, or 100 mg/kg (a carcinogenic dose) for 13 weeks. The relative weight of the liver in the male and female rats that received 100 mg/kg and the absolute weight of the liver in the male rats that received 100 mg/kg of MEG were significantly increased. In addition, the number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P) positive foci and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) positive cell ratios in the hepatocytes were significantly increased in the male and female rats that received 100 mg/kg compared to the control animals. In the *in vivo* mutation assays, a significant increase in the *gpt* and Spi mutant frequencies (MFs) was observed in both sexes at the carcinogenic dose. These results suggest a possible participation of genotoxic mechanisms in MEG-induced hepatocarcinogenesis.

Keywords: methyleugenol, *gpt* delta rat, medium-term exposure

Hibi D, Kijima A, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, Sugita-Konishi Y, Yanai T\*, Nishikawa A, Umemura T: Effects of p53 knockout on ochratoxin A-induced genotoxicity in p53-deficient *gpt* delta mice.

*Toxicology.* 2013;304:92-9.

Ochratoxin A (OTA) is a mycotoxin produced by fungal species and is carcinogenic targeting the S3 segment of the renal proximal tubules in rodents. We previously reported that exposure of *gpt* delta rats to OTA induced both mutations in the red/gam gene (Spi), suggesting large deletion mutations, and fluctuations in genes transcribed by p53 in the kidneys, which were associated with DNA double-strand break (DSB) repair, particularly homologous recombination

(HR) repair. In the present study, to investigate the effects of p53 knockout on OTA-induced mutagenicity, apoptosis, and karyomegaly in renal tubular cells, p53-proficient and p53-deficient *gpt* delta mice were given 1 and 5mg/kg of OTA for 4 weeks. Significant increases in Spi mutant frequencies (MFs) were observed in the kidneys of p53-deficient *gpt* delta mice given 5mg/kg of OTA, but not in the kidneys of p53-proficient *gpt* delta mice given the same dose. There were no changes in *gpt* MFs in both genotypes of mice treated with OTA. Western blotting analysis demonstrated that p53 protein levels in the kidneys of p53-proficient mice given OTA were significantly increased compared with the control. Incidences of apoptosis and karyomegaly in not only the outer stripe of outer medulla but also the cortex were significantly higher in p53-deficient at 5mg/kg than in p53-proficient *gpt* delta mice at same dose, which had no change in the cortex, the inner stripe of outer stripe, and the inner medulla. Given that p53 regulates HR repair in DSBs, these results suggest that OTA may promote large deletion mutations in the process of HR repair for DSBs. Additionally, the lower incidence of karyomegaly and apoptosis found in the p53-proficient *gpt* delta mice suggests that these phenomena may arise from OTA-induced DNA damage.

Keywords: ochratoxin, *gpt* delta mice, p53

\* Gifu University

Fujii Y<sup>\*1</sup>, Kimura M<sup>\*1</sup>, Ishii Y, Yamamoto R<sup>\*1</sup>, Morita R<sup>\*1</sup>, Hayashi SM<sup>\*2</sup>, Suzuki K<sup>\*1</sup>, Shibutani M<sup>\*1</sup>: Effect of enzymatically modified isoquercitrin on preneoplastic liver cell lesions induced by thioacetamide promotion in a two-stage hepatocarcinogenesis model using rats.

*Toxicology*. 2013;305:30-40.

To investigate the protective effect of enzymatically modified isoquercitrin (EMIQ) on the hepatocarcinogenic process, we used a two-stage hepatocarcinogenesis model in *N*-diethylnitrosamine-initiated and thioacetamide (TAA)-promoted rats. We examined the modifying effect of co-administration with EMIQ on the liver tissue environment including hepatic macrophages and lymphocytes and on the induction mechanism of preneoplastic cell apoptosis during early stages of hepatocellular tumor promotion. TAA

increased the number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P)<sup>+</sup> liver cell foci and the numbers of proliferating and apoptotic cells in randomly selected areas in liver sections. Co-administration with EMIQ suppressed these effects. TAA also increased the numbers of ED2<sup>+</sup>, cyclooxygenase-2<sup>+</sup>, and heme oxygenase-1<sup>+</sup> liver cells, as well as the number of CD3<sup>+</sup> lymphocytes. These effects were also suppressed by EMIQ. EMIQ increased liver levels of thiobarbituric acid-reactive substance and 8-hydroxydeoxyguanosine, and TUNEL<sup>+</sup> apoptotic cells, death receptor 5 (DR5)<sup>+</sup> cells and 4-hydroxy-2-nonenal<sup>+</sup> cells within GST-P<sup>+</sup> foci. Outside the GST-P<sup>+</sup> foci, EMIQ decreased the numbers of apoptotic cells and DR5<sup>+</sup> cells. These results suggest that TAA-induced tumor promotion involves activation of hepatic macrophages producing proinflammatory factors. EMIQ may suppress the TAA-induced tumor-promoting activity by an anti-inflammatory mechanism mediated by suppressing the activation of these macrophages. Furthermore, EMIQ may suppress tumor-promoting activity differentially between the inside and outside of GST-P<sup>+</sup> foci. Within GST-P<sup>+</sup> foci, EMIQ facilitates the apoptosis of preneoplastic cells through the upregulation of DR5. Outside the GST-P<sup>+</sup> foci, EMIQ suppresses apoptosis and the subsequent regeneration of non-transformed liver cells.

Keywords: death receptor 5, enzymatically modified isoquercitrin, thioacetamide

<sup>\*1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

<sup>\*2</sup> San-Ei Gen F.F.I.

Suzuki S<sup>\*</sup>, Pitchakarn P<sup>\*</sup>, Ogawa K, Naiki-Ito A<sup>\*</sup>, Chewonarin T<sup>\*</sup>, Punfa W<sup>\*</sup>, Asamoto M<sup>\*</sup>, Shirai T<sup>\*</sup>, Takahashi S<sup>\*</sup>: Expression of glutathione peroxidase 2 is associated with not only early hepatocarcinogenesis but also late stage metastasis.

*Toxicology*. 2013;311:115-23.

Understanding of mechanisms of cancer progression is very important for reduction of cancer mortality. Of six rat hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines, differing in their metastatic potential to the lung after inoculation into the tail vein of nude mice, the most metastatic featured particular overexpression of glutathione peroxidase 2 (GPX2). Therefore, we analyzed the influence of interference in highly

metastatic L2 cells by siRNA transfection. Gpx2 siRNA significantly inhibited cell proliferation at 24 and 48h time points with induction of apoptosis but not cell cycle arrest. High expression of mutated p53 was detected in all HCC cell lines, with reduction in Gpx2 siRNA-transfected cells. Migration and invasion *in vitro* were also suppressed as compared to control siRNA-transfected cells and secretion of matrix metalloproteinase 9 was reduced. *In vivo*, the numbers and areas of metastatic nodules per area in the lungs were significantly reduced in the mice inoculated with Gpx2 siRNA-transfected cells as compared to control siRNA-transfected cells. In conclusion, expression of GPX2 is associated with cancer metastasis from rat HCCs both *in vitro* and *in vivo*. Together with immunohistochemical findings of elevated expression in rat and also human liver lesions, the results point to important roles in hepatocarcinogenesis.

Keywords: glutathione peroxidase 2, hepatocellular carcinoma, carcinogenesis

---

\* Nagoya City University

Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Matsushita K, Watanabe M, Takahashi H, Sugita-Konishi Y, Sakai H\*, Yanai T\*, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Cell cycle progression, but not genotoxic activity, mainly contributes to citrinin-induced renal carcinogenesis. *Toxicology*. 2013;311:216-24.

Citrinin (CTN) is a food-contaminating mycotoxin that efficiently induces renal tumors in rats. However, the modes of carcinogenic action are still unknown, preventing assessment of the risks of CTN in humans. In the present study, the proliferative effects of CTN and its causal factors were investigated in the kidneys of *gpt* delta rats. In addition, three *in vivo* genotoxicity assays (reporter gene mutation using *gpt* delta rats and comet and micronucleus assays using F344 rats) were performed to clarify whether CTN was genotoxic *in vivo*. CTN was administered at 20 and 40mg/kg/day, the higher dose being the maximal tolerated dose and a nearly carcinogenic dose. In the kidney cortex of *gpt* delta rats, significant increases in the labeling indices of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive cells were observed at all doses of CTN. Increases in the mRNA expression levels of *Ccna2*, *Ccnb1*, *Ccne1*, and its transcription factor *E2f1* were

also detected, suggesting induction of cell cycle progression at all tested doses of CTN. However, histopathological changes were found only in rats treated with the higher dose of CTN, which was consistent with increases in the mRNA expression levels of mitogenic factors associated with tissue damage/regeneration, such as *Hgf* and *Lcn2*, at the same dose. Thus, the proliferative effects of CTN may result not only from compensatory reactions, but also from direct mitogenic action. Western blot analysis showed that ERK phosphorylation was increased at all doses, implying that cell cycle progression may be mediated by activation of the ERK pathway. On the other hand, *in vivo* genotoxicity analyses were negative, implying that CTN did not have the potential for inducing DNA damage, gene mutations, or chromosomal aberrations. The overall data clearly demonstrated the molecular events underlying CTN-induced cell cycle progression, which could be helpful to understand CTN-induced renal carcinogenesis.

Keywords: citrinin, cell proliferation, renal carcinogenesis

---

\* Gifu University

Yamamoto R\*, Shimamoto K\*, Ishii Y, Kimura M\*, Fujii Y\*, Morita R\*, Suzuki K\*, Shibutani M\*, Mitsumori K\*: Involvement of PTEN/Akt signaling and oxidative stress on indole-3-carbinol (I3C)-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2013;65:845-52.

We previously reported that indole-3-carbinol (I3C) had hepatocellular tumor-promoting activity in a short-term (8 weeks) two-stage liver carcinogenesis model in rats. It was suggested that this effect was related to the production of reactive oxygen species (ROS) caused by cytochrome P450 1A (CYP1A) induction. In the present study, 0.5% I3C was administered to DEN-initiated rats for 26 weeks to examine the effect of prolonged administration of I3C and to clarify the possible mechanisms of I3C-induced hepatocarcinogenesis. The number and area of GST-P positive foci, ROS production, TBARS level, 8-OHdG content and mRNA levels of *Ahr* and *Nrf2* gene batteries significantly increased in the DEN-I3C group compared with the DEN-alone group. Furthermore, some GST-P positive preneoplastic foci progressed to



hepatocellular adenomas with the prolongation of I3C administration. Lack of PTEN and phospho-Smad2/3 expression and translocations of PDPK1 and phospho-Akt substrates to underneath the cell membrane were observed in the majority of hepatocellular adenomas. In addition, the number of Ki-67 positive cells increased in adenomas compared with the preneoplastic foci. These results suggest that the administration of I3C for 26 weeks in DEN-initiated rats induces tumor progression from hepatocellular altered foci to hepatocellular adenomas by ROS-mediated Akt activation that inhibits the TGF- $\beta$ /Smad signaling and results in the increased cell proliferation.

Keywords: indole-3-carbinol, hepatocarcinogenesis, reactive oxygen species

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Matsuo S, Takahashi M, Inoue K, Tamura K, Irie K, Kodama Y, Nishikawa A, Yoshida M: Thickened area of external granular layer and Ki-67 positive focus are early events of medulloblastoma in *Ptch1*(+/-) mice.

*Exp Toxicol Pathol.* 2013;65:863-73.

Patched1 (*Ptch1*) encodes a receptor for Sonic hedgehog (Shh) and is major gene related to human medulloblastoma (MB) in the Shh subgroup. MB is thought to arise from residual granule cell precursors (GCPs) located in the external granular layer (EGL) of the developing cerebellum. As the detailed preneoplastic changes of MB remain obscure, we immunohistochemically clarified the derived cell, early events of MBs, and the cerebellar developmental processes of *Ptch1*(+/-) (*Ptch1*) mice, an animal model of human MB of the Shh subgroup. In *Ptch1* mice, the earliest proliferative lesions were detected at PND10 as focal thickened areas of outer layer of the EGL. This area was composed of GCP-like cells with atypia and nuclei disarrangement. In the latter cerebellar developmental period, GCP-like cell foci were detected at high incidence in the outermost area of the cerebellum. Their localization and morphological similarities indicated that the foci were derived from GCPs in the EGL. There were two types of the foci. A Ki-67-positive focus was found in *Ptch1* mice only. This type resembled the GCPs in the outer layer of EGL characterized by having proliferating activity and a

lack of neuronal differentiation. Another type of focus, Ki-67-negative, was observed in both genotypes and exhibited many of the same features of mature internal granule cells, suggesting that the focus had no preneoplastic potential. Due to morphological, immunohistochemical characteristics, our results indicate that the focal thickened area of EGL and Ki-67-positive foci are preneoplastic lesions of MB.

Keywords: cerebellar development, medulloblastoma, sonic hedgehog

Tasaki M, Kuroiwa Y, Inoue T, Hibi D, Matsushita K, Kijima A, Maruyama S\*, Nishikawa A, Umemura T: Lack of *nrf2* results in progression of proliferative lesions to neoplasms induced by long-term exposure to non-genotoxic hepatocarcinogens involving oxidative stress.

*Exp Toxicol Pathol.* 2014;66:19-26.

To explore the role of oxidative stress in chemical carcinogenesis driven by non-genotoxic mechanisms, *nrf2*-deficient (*nrf2*<sup>-/-</sup>) and *nrf2*-wild-type (*nrf2*<sup>+/+</sup>) mice were exposed to pentachlorophenol (PCP) at concentrations of 600 or 1200ppm for 60 weeks, or piperonyl butoxide (PBO) at concentrations of 3000 or 6000ppm in the diet for 52 weeks, respectively. Additional studies were performed to examine 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels in liver DNA and hepatotoxicological parameters in serum following 8 weeks of exposure of each group to PBO at the same doses as in the long-term study. Exposure to 600ppm PCP caused cholangiofibrosis (CF) only in *nrf2*<sup>-/-</sup> mice, while 1200ppm PCP induced CF in both genotypes. Moreover, cholangiocarcinomas were found with significant incidence only in *nrf2*<sup>-/-</sup> mice treated with 1200ppm PCP. Short-term exposure to 6000ppm PBO caused significant elevation of 8-OHdG levels in both genotypes, while exposure to 3000ppm caused a significant increase in 8-OHdG only in *nrf2*<sup>-/-</sup> mice. There were no inter-genotype changes in the incidences of regenerative hepatocellular hyperplasia (RHH) following long-term exposure to PBO. However, the incidence and multiplicity of hepatocellular adenomas, especially those observed in RHH, were much higher in *nrf2*<sup>-/-</sup> mice treated with 6000ppm PBO than in *nrf2*<sup>+/+</sup> mice treated with 6000ppm PBO. Therefore, oxidative stress generated through PCP or PBO metabolism may promote the proliferation and

progression of preneoplastic lesions to neoplasms.

Keywords: *nrf2*-deficient mice, cholangiofibrosis, regenerative hepatocellular hyperplasia

---

\* Nihon University

Hibi D, Kijima A, Kuroda K, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, Nakajima M\*, Sugita-Konishi Y, Yanai T\*, Nohmi T, Nishikawa A, Umemura T: Molecular mechanisms underlying ochratoxin A-induced genotoxicity: global gene expression analysis suggests induction of DNA double-strand breaks and cell cycle progression.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:57-69.

Ochratoxin A (OTA) is a renal carcinogen primarily affecting the S3 segment of proximal tubules in rodents. In our previous study, we reported that OTA induces reporter gene mutations, primarily deletion mutations, in the renal outer medulla (OM), specifically in the S3 segment. In the present study, to identify genes involved in OTA-induced genotoxicity, we conducted a comparative analysis of global gene expression in the renal cortex (COR) and OM of kidneys from *gpt* delta rats administered OTA at a carcinogenic dose for 4 weeks. Genes associated with DNA damage and DNA damage repair, and cell cycle regulation were site-specifically changed in the OM. Interestingly, genes that were deregulated in the OM possessed molecular functions such as DNA double-strand break (DSB) repair (Rad18, Brip1, and Brcc3), cell cycle progression (Cycl1, Ccna2, and Ccnb1), G(2)/M arrest in response to DNA damage (Chek1 and Wee1), and p53-associated factors (Phlda3 and Ccng1). Significant increases in the mRNA levels of many of these genes were observed in the OM using real-time RT-PCR. However, genes related to oxidative stress exhibited no differences in either the number or function of altered genes in both the OM and COR. These results suggested that OTA induced DSB and cell cycle progression at the target site. These events other than oxidative stress could trigger genotoxicity leading to OTA-induced renal tumorigenicity.

Keywords: DNA damage, karyomegaly, mycotoxin

---

\* Gifu University

Yoshida M, Suzuki D, Matsumoto K\*<sup>1</sup>, Shirota M\*<sup>2</sup>, Inoue K, Takahashi M, Morita T, Ono A: Simulation

of acute reference dose (ARfD) settings for pesticides in Japan.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:205-14.

In order to develop guidelines for setting acute reference doses (ARfDs) for pesticides in Japan, we conducted simulations of ARfD settings based on evaluation reports for 201 pesticides assessed by the Food Safety Commission (FSC) in Japan over the last 8 years. Our conceptual principles were based on the concepts written by Solecki et al. (2005) and were adapted for toxicological data required in Japan. Through this process, we were able to set the ARfDs for over 90% of the 201 pesticides tested. The studies that provided the rationale for ARfD setting were primarily reproductive and developmental toxicity studies, acute neurotoxicity studies, and pharmacology studies. For approximately 30% of the pesticides simulated in the present study, it was not necessary to establish ARfDs. Some of the simulated ARfDs resulting from their endpoints may be conservative estimates, because the evaluation reports were written for acceptable daily intake settings. Thus, it was sometimes difficult to distinguish acute toxic alerts from repeated toxicities. We were unable to set an ARfD for 14 pesticides because of insufficient data on acute toxicities. This could be improved by more complete recordkeeping. Furthermore, we categorized the 201 pesticides by mechanism of action or chemical structure. Our simulation indicates that the conceptual framework presented here can be used as a basis for the development of guidelines on ARfD settings for pesticides in Japan.

Keywords: acute reference dose, pesticide, evaluation report

---

\*<sup>1</sup> Shinshu University

\*<sup>2</sup> Azabu University

Morita R\*, Yafune A\*, Shiraki A\*, Itahashi M\*, Ishii Y, Akane H\*, Nakane F\*, Suzuki K\*, Shibutani M\*, Mitsumori K\*: Liver tumor promoting effect of orphenadrine in rats and its possible mechanism of action including CAR activation and oxidative stress. *J Toxicol Sci.* 2013;38:403-13.

Orphenadrine (ORPH), an anticholinergic agent, is a cytochrome P450 (CYP) 2B inducer. CYP2B inducers are known to have liver tumor-promoting effects in

rats. In this study, we performed a rat two-stage liver carcinogenesis bioassay to examine the tumor-promoting effect of ORPH and to clarify its possible mechanism of action. Male rats were given a single intraperitoneal injection of N-diethylnitrosamine (DEN) as an initiation treatment. Two weeks after DEN administration, rats were fed a diet containing ORPH (0, 750, or 1,500 ppm) for 6 weeks. One week after the ORPH-administration rats were subjected to two-thirds partial hepatectomy for the acceleration of hepatocellular proliferation. The number and area of glutathione S-transferase placental form-positive foci significantly increased in the DEN-ORPH groups. Real-time RT-PCR revealed increased mRNA expression levels of Cyp2b1/2, Mrp2 and Cyclin D1 in the DEN-ORPH groups and of Gpx2 and Gstm3 in the DEN-High ORPH group. Microsomal reactive oxygen species (ROS) production and oxidative stress markers such as thiobarbituric acid-reactive substances and 8-hydroxydeoxyguanosine were increased in the DEN-High ORPH group. Immunohistochemically, constitutively active/androstane receptor (CAR) were clearly localized in the nuclei of hepatocytes in the DEN-ORPH groups. These results suggest that ORPH causes nuclear translocation of CAR resulting in the induction of the liver tumor-promoting activity. Furthermore, oxidative stress resulting from ROS production is also involved in the liver tumor-promoting activity of ORPH.

Keywords: orphenadrine, constitutive active/androstane receptor, reactive oxygen species

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Yoshida M, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of grape skin extract in F344 rats.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:559-70.

A 13-week repeated oral dose toxicity study of grape skin extract (GSE) was performed using F344 rats. Four groups of animals, each consisting of ten males and ten females, were fed a diet containing 0%, 0.2%, 1.0% or 5.0% GSE for 13 weeks. Throughout the experiment, there were no treatment-related changes in clinical signs, body weight or mean food intake in any of the treated groups of either gender. Hematological studies and serum biochemical analyses

revealed no treatment-related changes in all groups in both genders. In the glandular epithelial cells of the parotid glands, diffuse hypertrophy and basophilia was observed in all animals in both 5.0% groups. Hypertrophy of the parotid glands was not detected in the 0.2% or the 1.0% dose groups. In female kidneys, slight calcification in the renal proximal tubules of the cortex and medulla was observed in all groups including controls. This is a common spontaneous change in female rats, and the incidence was comparable between controls and treated groups. However, the number of tubules with calcification was higher in the 5.0% group based on a semi-morphometric analysis. Based on the histopathology of the parotid glands and the minor change in the kidneys, the no observed adverse effect level (NOAEL) of GSE in the present study was a 1.0% treatment dose in both genders (males:  $0.6 \pm 0.2$  g/kg body weight/day; females:  $0.7 \pm 0.1$  g/kg body weight/day).

Keywords: grape skin extract, subchronic toxicity, F344 rats

Nemoto K<sup>\*1</sup>, Ikeda A<sup>\*1</sup>, Tanaka T<sup>\*1</sup>, Inoue K, Yoshida M, Nishikawa A, Gamou T<sup>\*2</sup>, Habano W<sup>\*2</sup>, Ozawa S<sup>\*2</sup>, Degawa M<sup>\*1</sup>: Change in the gene expression of the N-methyl-D-aspartate receptor 2C subunit by dietary  $\beta$ -naphthoflavone, indole-3-carbinol, or acetaminophen in the rat liver.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:611-7.

We have previously demonstrated super-induced expression of the Grin2c gene encoding the N-methyl-D-aspartate receptor 2C subunit during the process of liver enlargement induced by phenobarbital, clofibrate, piperonyl butoxide, or lead nitrate. In the present study, hepatic Grin2c gene expression levels were assessed by real-time RT-PCR in male F344 rats fed for 3 days, 4 weeks, and 13 weeks a diet containing either  $\beta$ -naphthoflavone (BNF) (5,000 ppm), indole-3-carbinol (I3C) (2,000 ppm), or acetaminophen (AA) (12,500 ppm until the first 14 days; 10,000 ppm from 15 days on), each of which is capable of inducing hepatocellular hypertrophy. Especially, either the 4-week or the 13-week treatment with each chemical, except for BNF, resulted in a drastic increase in the expression level of the Grin2c gene. DNA microarray analysis using RNAs of 13-week-treated rats showed

that in the I3C- and AA-treated rats, the fold-increase rates of the Grin2c gene ranked second and first, respectively, among the genes analyzed. Histopathological analyses indicated that the slight hepatocellular hypertrophy in the periportal area and the hepatocellular necrosis in a portion of the centrilobular area developed in the BNF-treated and AA-treated rats, respectively. In addition, relative liver weight was significantly higher in the rats treated with BNF and I3C than in the control rats. The present findings suggest the possibility that the induction of Grin2c gene expression is not necessarily dependent on only the development of liver enlargement, although the significance of this induction remains unclear.

Keywords: hepatocellular hypertrophy, NMDA receptor, gene expression

---

\*<sup>1</sup> University of Shizuoka

\*<sup>2</sup> Iwate Medical University

Hayashi S, Taketa Y, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Irie K, Watanabe G\*, Yoshida M: Effects of piperonyl butoxide on the female reproductive tract in rats.

*J Toxicol Sci.* 2013;38:891-902.

This study was investigated the effects of piperonyl butoxide (PBO) on the female reproductive tract. Female Crj:Donryu rats were fed a basal diet containing 5,000, 10,000 or 20,000 ppm PBO for 28 days, and compared with food-restricted rats of comparable body weights to those in the PBO 10,000 or 20,000 ppm groups. Although treatment with 20,000 ppm PBO for 28 days depressed body weight gain, the abnormal estrous cyclicity, mainly prolonged diestrus, was also induced by the PBO treatment which was not correlated with body weight change. 20,000 ppm PBO treatment markedly decreased uterine weights and slightly decreased ovarian weights. 10,000 and 20,000 ppm PBO treatment increased liver weights. These cycle and organ weight changes were linked to atrophic uterus and increased atretic follicles in the ovary. In hormone assays, PBO at both doses reduced serum E2 levels, but did not affect corticosterone levels. An anti-uterotrophic assay showed a slight but significant decrease in absolute uterine weight and a reduction of endometrial epithelium height in the 20,000 ppm group. PBO was positive in an ER  $\alpha$

antagonist reporter gene assay, although the activity was much weaker than that of 4-hydroxytamoxifen. These results indicate that high-dose PBO treatment directly induces atrophic changes in the female reproductive tract in rats, and these effects are likely the result of a hypoestrogenic state and the anti-estrogenic activity of PBO.

Keywords: piperonyl butoxide, female reproductive tract, anti-uterotrophic assay

---

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Nishikawa A, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of sodium iron chlorophyllin in F344 rats. *J Toxicol Sci.* 2014;39:109-19.

Sodium iron chlorophyllin (SIC), a water-soluble chlorophyll derivative, has been used as a food additive for green coloration. In the present study, a subchronic toxicity study of SIC was performed in male and female F344 rats with oral administration in diet at concentrations of 0%, 0.2%, 1.0%, and 5.0% for 13 weeks. No mortalities, abnormal clinical signs, and hematological changes were observed in any of the groups during the experiment. Significant reduction of body weight gain was noted in 5.0% males. In serum biochemistry, serum transferrin levels were significantly increased in 5.0% males and females. Relative spleen weights of both sexes were markedly reduced with 5.0% SIC as compared to the controls, and absolute weights of spleen were also significantly decreased in males. On histopathological assessment, diffuse hypertrophy of acinar cells in the parotid gland was observed in all examined 5.0% males and females, but not in the other groups. Based on the histopathology of the parotid glands, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of SIC in the present study was estimated to be 1.0% (609 mg/kg bw/day for males and 678 mg/kg bw/day for females).

Keywords: sodium iron chlorophyllin, subchronic toxicity, salivary glands

Fujii Y\*, Segawa R\*, Kimura M\*, Wang L\*, Ishii Y, Yamamoto R\*, Morita R\*, Mitsumori K\*, Shibutani M\*: Inhibitory effect of  $\alpha$ -lipoic acid on thioacetamide-induced tumor promotion through suppression of inflammatory cell responses in a two-

stage hepatocarcinogenesis model in rats.

*Chem Biol Interact.* 2013;205:108-18.

To investigate the protective effect of  $\alpha$ -lipoic acid (a-LA) on the hepatocarcinogenic process promoted by thioacetamide (TAA), we used a two-stage liver carcinogenesis model in N-diethylnitrosamine (DEN)-initiated and TAA-promoted rats. We examined the modifying effect of co-administered a-LA on the liver tissue environment surrounding preneoplastic hepatocellular lesions, with particular focus on hepatic macrophages and the mechanism behind the decrease in apoptosis of cells surrounding preneoplastic hepatocellular lesions during the early stages of hepatocellular tumor promotion. TAA increased the number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P)<sup>+</sup> liver cell foci and the numbers of proliferating and apoptotic cells in the liver. Co-administration with a-LA suppressed these effects. TAA also increased the numbers of ED2<sup>+</sup>, cyclooxygenase-2<sup>+</sup>, and heme oxygenase-1<sup>+</sup> hepatic macrophages as well as the number of CD3<sup>+</sup> lymphocytes. These effects were also suppressed by a-LA. Transcript levels of some inflammation-related genes were upregulated by TAA and downregulated by a-LA in real-time RT-PCR analysis. Outside the GST-P<sup>+</sup> foci, a-LA reduced the numbers of apoptotic cells, active caspase-8<sup>+</sup> cells and death receptor (DR)-5<sup>+</sup> cells. These results suggest that hepatic macrophages producing proinflammatory factors may be activated in TAA-induced tumor promotion. a-LA may suppress tumor-promoting activity by suppressing the activation of these macrophages and the subsequent inflammatory responses. Furthermore, a-LA may suppress tumor-promoting activity by suppressing the DR5-mediated extrinsic pathway of apoptosis and the subsequent regeneration of liver cells outside GST-P<sup>+</sup> foci.

Keywords:  $\alpha$ -lipoic acid, thioacetamide, hepatocarcinogenesis

*Food Chem Toxicol.* 2013;55:476-83.

Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies of ozokerite (OZK), a natural wax substance used as a food additive for a gum base, were performed in male and female F344 rats. Dietary concentrations of 0, 0.05, 0.1 and 0.2% OZK were applied in a 52-week chronic toxicity study and 0, 0.1 and 0.2% in a 104-week carcinogenicity study. In the chronic toxicity study, treatment with OZK caused a xenobiotic reaction against absorbed OZK, including formation of histiocytosis and granulomas with crystalline material in many organs in all of the treated males and females. Particularly in the liver, granulomatous inflammation was accompanied by hepatocellular vacuolation and changes in the serum biochemical parameters indicative of hepatic disorder. The number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P) positive foci were increased in all of the treated groups of both sexes, suggesting the proliferative effect of OZK. In the carcinogenicity study, the incidence of hepatocellular adenoma and the total tumor incidence in the liver of all of the treated males were significantly increased compared with the controls. In conclusion, long-term exposure to OZK caused systemic chronic inflammation due to a foreign body response. OZK was weakly carcinogenic in the liver of male F344 rats.

Keywords: ozokerite, chronic toxicity and carcinogenicity studies, food additive

Taketa Y, Inoue K, Takahashi M, Yamate J\*, Yoshida M: Differential morphological effects in rat corpora lutea among ethylene glycol monomethyl ether, atrazine, and bromocriptine.

*Toxicol Pathol.* 2013;41:736-43.

Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) or atrazine induces luteal cell hypertrophy in rats. Our previous study suggested that EGME stimulates both new and old corpora lutea (CL), while atrazine stimulates new CL. Bromocriptine (BRC) is known to suppress the luteolysis in rats. This study investigated the light- and electron-microscopic luteal changes induced by EGME, atrazine, or BRC. Female rats were treated with EGME (300 mg/kg/day), BRC (2 mg/kg/day), EGME and BRC (EGME + BRC), or atrazine (300 mg/kg/day) for 7 days. Luteal cell hypertrophy induced by EGME, EGME + BRC, and atrazine was

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Kuroda K, Kijima A, Jin M, Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Nishikawa A, Umemura T: The effects of long-term exposure to ozokerite mainly consisting of an aliphatic series of hydrocarbons using F344 rats.

subclassified into the following two types: CL hypertrophy, vacuolated type (CL-V) characterized by intracytoplasmic fine vacuoles, and CL hypertrophy, eosinophilic type (CL-E) characterized by eosinophilic and abundant cytoplasm. The proportions of CL-V and CL-E were different among the treatments. BRC-treated old CL showed lower proportion of endothelial cells and fibroblasts than normal old CL. Ultrastructural observation revealed that the luteal cells of CL-V contained abundant lipid droplets, whereas those of CL-E in EGME and EGME + BRC groups showed uniformly well-developed smooth endoplasmic reticulum. No clear ultrastructural difference was observed between the control CL and atrazine-treated CL-E. These results indicate that EGME, atrazine, and BRC have differential luteal morphological effects.

Keywords: ethylene glycol monomethyl ether, atrazine, bromocriptine

---

\* Osaka Prefecture University

Sakamoto Y, Inoue K, Takahashi M, Taketa Y, Kodama Y, Nemoto K<sup>\*1</sup>, Degawa M<sup>\*1</sup>, Gamou T<sup>\*2</sup>, Ozawa S<sup>\*2</sup>, Nishikawa A, Yoshida M: Different pathways of constitutive androstane receptor-mediated liver hypertrophy and hepatocarcinogenesis in mice treated with piperonyl butoxide or decabromodiphenyl ether.

*Toxicol Pathol.* 2013;41:1078-92.

The constitutive androstane receptor (CAR) is essential for Cyp2b induction, liver hypertrophy, and hepatocarcinogenesis in response to phenobarbital (PB). Liver hypertrophy with Cyp2b induction is a major mode of action of hepatocarcinogenesis in rodents. However, it remains unclear whether CAR is involved in the response to many other nongenotoxic hepatocarcinogens besides PB. In this study, we investigated CAR involvement in liver hypertrophy and hepatocarcinogenesis of Cyp2b-inducing nongenotoxic hepatocarcinogens, piperonyl butoxide (PBO), and decabromodiphenyl ether (DBDE), using wild-type and CAR knockout (CARKO) male mice. PB was used as the positive control. In the wild-type mice, 4-week treatment with PBO, DBDE, or PB induced hepatocellular hypertrophy with increased Cyp2b10 messenger RNA and Cyp2b protein expression. In

CARKO mice, only PBO showed liver hypertrophy with Cyp2b10 and Cyp3a11 induction. After 27-week treatment following diethylnitrosamine initiation, PBO and PB generated many eosinophilic altered foci/adenomas in wild-type mice; however, the lesions were far less frequent in CARKO mice. DBDE increased the multiplicity of basophilic altered foci/adenomas in wild-type and CARKO mice. Our findings indicate that murine CAR plays major roles in hepatocarcinogenesis but not in liver hypertrophy of PBO. DBDE may act via CAR-independent pathways during hepatocarcinogenesis.

Keywords: hepatocarcinogenesis, piperonyl butoxide, decabromodiphenyl ether

---

\*<sup>1</sup> University of Shizuoka

\*<sup>2</sup> Iwate Medical University

Takahashi M, Inoue K, Morikawa T, Matsuo S, Hayashi S, Tamura K, Watanabe G\*, Taya K\*, Yoshida M: Delayed effects of neonatal exposure to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol on the estrous cycle and uterine carcinogenesis in Wistar Hannover GALAS rats.

*Reprod Toxicol.* 2013;40:16-23.

We investigated the delayed effects of neonatal exposure to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE) on the female reproductive tract using Wistar Hannover GALAS rats. Female pups received single injections of EE (0, 0.02, 0.2, 2, 20, or 200  $\mu$ g/kg) within 24 hours after birth and estrous cyclicity was observed until 10 months of age. All animals were treated at 9 weeks of age with the uterine carcinogen, N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Although the vaginal opening was not affected, abnormal cycles were significantly increased from 0.2  $\mu$ g/kg. Persistent estrus was prominent and the incidence increased age- and dose-dependently. Severity of atypical hyperplasia of the uterus tended to increase from 2  $\mu$ g/kg. In these groups, serum progesterone level was lowered relative to estradiol level. In conclusion, estrous cyclicity was a sensitive indicator reflecting delayed effects on the female reproductive tract. Early onset of anovulation leading to prolonged estrogen exposure might be a risk factor for uterine carcinogenesis.

Keywords: 17 $\alpha$ -ethynylestradiol, neonatal exposure, uterine carcinogenesis

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Shigematsu Y<sup>\*1</sup>, Niwa T<sup>\*1</sup>, Rehnberg E<sup>\*1</sup>, Toyoda T, Yoshida S<sup>\*1</sup>, Mori A<sup>\*1</sup>, Wakabayashi M<sup>\*1</sup>, Iwakura Y<sup>\*2</sup>, Ichinose M<sup>\*3</sup>, Kim YJ<sup>\*4</sup>, Ushijima T<sup>\*1</sup>: Interleukin-1 $\beta$  induced by *Helicobacter pylori* infection enhances mouse gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2013;340:141-7.

Interleukin-1 $\beta$  (*Il1b*) is considered to be involved in *Helicobacter pylori* (*HP*)-induced human gastric carcinogenesis, while the role of its polymorphisms in gastric cancer susceptibility remains controversial. Here, we aimed to clarify the role of *HP* infection-induced IL1B in gastric inflammation and carcinogenesis using *Il1b*<sup>-/-</sup> (*Il1b*-null) mice. In gastric mucosa of the *Il1b*<sup>+/+</sup> (WT) mice, *HP* infection induced *Il1b* expression and severe inflammation. In contrast, in *Il1b*-null mice, recruitment of neutrophils and macrophages by *HP* infection was markedly suppressed. In a carcinogenicity test, the multiplicity of gastric tumors was significantly suppressed in the *Il1b*-null mice (58% of WT;  $P < 0.005$ ). Mechanistically, *HP* infection induced NF- $\kappa$ B activation both in the inflammatory and epithelial cells in gastric mucosae, and the activation was attenuated in the *Il1b*-null mice. Accordingly, increased proliferation and decreased apoptosis of gastric epithelial cells induced by *HP* infection in the WT mice were attenuated in the *Il1b*-null mice. These results demonstrated that the IL1B physiologically induced by *HP* infection enhanced gastric carcinogenesis by affecting both inflammatory and epithelial cells.

Keywords: interleukin-1 $\beta$ , gastric cancer, *Helicobacter pylori*

<sup>\*1</sup> National Cancer Center Research Institute

<sup>\*2</sup> Tokyo University of Science

<sup>\*3</sup> Wakayama Medical University

<sup>\*4</sup> Yonsei University

Tamura K, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Irie K, Kodama Y, Ozawa S<sup>\*</sup>, Nishikawa A, Yoshida M: Dose-response involvement of constitutive androstane receptor in mouse liver hypertrophy induced by triazole fungicides. *Toxicol Lett.* 2013;221:47-56.

To clarify the dose-response relationship between constitutive androstane receptor (CAR) activity and induction of cytochrome P450 2B (CYP2B) expression and hypertrophy by triazole fungicides in mouse liver, three dose levels of cyproconazole (Cypro), tebuconazole (Teb), fluconazole (Flu), and phenobarbital (PB), a typical CYP2B inducer, were administered in diet to male wild-type (WT) and CAR-knockout (CARKO) mice for one week. In WT mice, all compounds dose-dependently induced liver weight increases and hepatocellular hypertrophy accompanied by CYP2B expression. In CARKO mice, these effects were not induced by PB, while Cypro or Flu induced these effects only at the highest dose. Dose-dependent liver hypertrophy was detected in CARKO mice treated with Teb, but at the lowest dose the intensity was weakened compared to WT mice. The present results indicate that Cypro and Flu mainly induced CAR-mediated liver hypertrophy, while Teb slightly involved CAR. The involvement of CAR in triazole-induced liver hypertrophy was dose-responsive. In addition, all three triazoles have non-CAR-mediated liver hypertrophy pathways, indicating that the hypertrophy induced by these triazoles differs from that of PB.

Keywords: triazole, CAR, liver hypertrophy

\* Iwate Medical University

Kuroda K, Kijima A, Ishii Y, Takasu S, Jin M, Matsushita K, Kodama Y, Umemura T: Flumequine enhances the *in vivo* mutagenicity of MeIQx in the mouse liver.

*Arch Toxicol.* 2013;87:1609-19.

The combined effects of various carcinogens found in food products are a concern for human health. In the present study, the effects of flumequine (FL) on the *in vivo* mutagenicity of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) in the liver were investigated. Additionally, we attempted to clarify the underlying mechanisms through comprehensive gene analysis using a cDNA microarray. Male *gpt* delta mice were fed a diet of 0.03 % MeIQx, 0.4 % FL, or 0.03 % MeIQx + 0.4 % FL for 13 weeks. The effects of cotreatment with phenobarbital (PB) were also examined. Treatment with MeIQx alone increased *gpt* and Spi mutant frequencies, and cotreatment with FL,

but not with PB, further exacerbated these effects, despite the lack of *in vivo* genotoxicity in mice treated with FL alone. FL caused an increase in Cyp1a2 mRNA levels and a decrease in Ugt1b1 mRNA levels, suggesting that the enhancing effects of FL may be due in part to modification of MeIQx metabolism by FL. Moreover, FL induced an increase in hepatocyte proliferation accompanied by hepatocellular injury. Increases in the mRNA levels of genes encoding cytokines derived from Kupffer cells, such as Il1b and Tnf, and cell cycle-related genes, such as Ccnd1 and Ccne1, suggested that FL treatment increases compensatory cell proliferation. Thus, the present study clearly demonstrated the combined effects of 2 different types of carcinogens known as contaminants in foods.

Keywords: MeIQx, flumequine, *gpt* delta mouse

Yoshida M, Suzuki D, Matsumoto K<sup>\*1</sup>, Shirota M<sup>\*2</sup>, Inoue K, Takahashi M, Morita T, Ono A: Basic Principles for Setting Acute Reference Dose, ARfD in Japan.

*Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2013;54:331-4.

Basic principles for simulation of acute reference dose (ARfD) setting were defined based on the work of Solecki et al. (2005). The principles are: (1) Appearance of acute toxicity within 24 h after oral administration. (2) Rationale for setting toxicity that appears or could appear after single oral administration. (3) ARfD setting is assumed to be necessary for all pesticides. (4) ARfD setting is not necessary when the value is at or above the cutoff level. (5) The setting basically applies to the general population. (6) ARfD is set based on the lowest NOAEL among all the available study data concerning endpoints for acute effects. (7) Effects of exposure during critical periods should be considered as endpoints for ARfD setting. (8) The approach for the safety coefficient is the same as that for acceptable daily intake. (9) If available, human data are acceptable as an endpoint for ARfD setting.

Keywords: ARfD, pesticide, JMPR

<sup>\*1</sup> Shinshu University

<sup>\*2</sup> Azabu University

Kuroda K, Hibi D, Ishii Y, Takasu S, Kijima A,

Matsushita K, Masumura K, Watanabe M, Sugita-Konishi Y<sup>\*1</sup>, Sakai H<sup>\*2</sup>, Yanai T<sup>\*2</sup>, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Ochratoxin A induces DNA double-strand breaks and large deletion mutations in the carcinogenic target site of *gpt* delta rats.

*Mutagenesis*. 2014;29:27-36.

Ochratoxin A (OTA) is a carcinogen targeting proximal tubules at the renal outer medulla (ROM) in rodents. We previously reported that OTA increased mutant frequencies of the red/gam gene (Spi<sup>i</sup>), primarily deletion mutations. In the present study, Spi<sup>i</sup> assays and mutation spectrum analyses in the Spi<sup>i</sup> mutants were performed using additional samples collected in our previous study. Spi<sup>i</sup> assay results were similar to those in our previous study, revealing large (>1kb) deletion mutations in the red/gam gene. To clarify the molecular progression from DNA damage to gene mutations, *in vivo* comet assays and analysis of DNA damage/repair-related mRNA and/or protein expression was performed using the ROM of *gpt* delta rats treated with OTA at 70, 210 or 630 µg/kg/day by gavage for 4 weeks. Western blotting and immunohistochemical staining demonstrated that OTA increased γ-H2AX expression specifically at the carcinogenic target site. In view of the results of comet assays, we suspected that OTA was capable of inducing double-strand breaks (DSBs) at the target sites. mRNA and/or protein expression levels of homologous recombination (HR) repair-related genes (Rad51, Rad18 and Brip1), but not nonhomologous end joining-related genes, were increased in response to OTA in a dose-dependent manner. Moreover, dramatic increases in the expression of genes involved in G<sub>2</sub>/M arrest (Chek1 and Wee1) and S/G<sub>2</sub> phase (Cna2 and Cdk1) were observed, suggesting that DSBs induced by OTA were repaired predominantly by HR repair, possibly due to OTA-specific cell cycle regulation, consequently producing large deletion mutations at the carcinogenic target site.

Keywords: ochratoxin A, double-strand breaks, *gpt* delta rat

<sup>\*1</sup> Azabu University

<sup>\*2</sup> Gifu University

Matsuda T<sup>\*</sup>, Takamune M, Matsuda Y<sup>\*</sup>, Yamada M: A pilot study for the mutation assay using a



highthroughput DNA sequencer.

*Genes and Environ.* 2013;35:53-6.

We present here a mutation assay with little bias which incorporates high-throughput DNA sequencing technology. Our strategy is simple: 1) expose cells to a test compound, 2) isolate colonies, and 3) carry out whole-genome sequencing of the clones. In this pilot study, we used *Salmonella typhimurium* TA100 as a tester strain and successfully detected mutations induced by the mutagen 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide (AF-2). We believe that this new mutation assay will be a very useful tool in hazard assessment of chemicals.

Keywords: whole-genome sequencing, Ames test, mutation assay

---

\* 京都大学

Bétous R<sup>\*1</sup>, Pillaire MJ<sup>\*1</sup>, Pierini L<sup>\*1</sup>, van der Laan S<sup>\*1</sup>, Recolin B<sup>\*1</sup>, Ohl-Séguy E<sup>\*1</sup>, Guo C<sup>\*2</sup>, Niimi N, Grúz P, Nohmi T, Friedberg E<sup>\*2</sup>, Cazaux C<sup>\*1</sup>, Maiorano D<sup>\*1</sup>, Hoffmann JS<sup>\*1</sup>: DNA polymerase  $\kappa$ -dependent DNA synthesis at stalled replication forks is important for CHK1 activation.

*EMBO J.* 2013;32:2172-85.

Formation of primed single-stranded DNA at stalled replication forks triggers activation of the replication checkpoint signalling cascade resulting in the ATR-mediated phosphorylation of the Chk1 protein kinase, thus preventing genomic instability. By using siRNA-mediated depletion in human cells and immunodepletion and reconstitution experiments in *Xenopus* egg extracts, we report that the Y-family translesion (TLS) DNA polymerase kappa (Pol  $\kappa$ ) contributes to the replication checkpoint response and is required for recovery after replication stress. We found that Pol  $\kappa$  is implicated in the synthesis of short DNA intermediates at stalled forks, facilitating the recruitment of the 9-1-1 checkpoint clamp. Furthermore, we show that Pol  $\kappa$  interacts with the Rad9 subunit of the 9-1-1 complex. Finally, we show that this novel checkpoint function of Pol  $\kappa$  is required for the maintenance of genomic stability and cell proliferation in unstressed human cells.

Keywords: DNA polymerase  $\kappa$ , replication checkpoint

---

\*<sup>1</sup> CNRS

\*<sup>2</sup> The University of Texas

Kimoto T<sup>\*1</sup>, Horibata K, Chikura S<sup>\*1</sup>, Hashimoto K<sup>\*2</sup>, Itoh S<sup>\*2</sup>, Sanada H<sup>\*3</sup>, Muto S<sup>\*4</sup>, Uno Y<sup>\*4</sup>, Yamada M, Honma M: Interlaboratory trial of the rat *Pig-a* mutation assay using an erythroid marker HIS49 antibody.

*Mutat Res.* 2013;755:126-34.

The peripheral blood *Pig-a* assay has shown promise as a tool for evaluating *in vivo* mutagenicity. In this study five laboratories participated in a collaborative trial that evaluated the transferability and reproducibility of a rat *Pig-a* assay that uses a HIS49 antibody reacts with an antigen found on erythrocytes and erythroid progenitors. Four of the laboratories (the in-life labs) treated male rats with a single oral dose of *N*-nitroso-*N*-ethylurea, 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene, or 4-nitroquinoline-1-oxide. The results indicate that rat *Pig-a* assays using a HIS49 antibody were transferable between laboratories and that data generated by the assays were reproducible. The findings also suggest that the PIGRET assay may detect the *in vivo* mutagenicity of test compounds earlier than the RBC *Pig-a* assay.

Keywords: reticulocyte, *Pig-a* assay, *in vivo* mutagenicity

---

\*<sup>1</sup> 帝人ファーマ(株)

\*<sup>2</sup> 第一三共(株)

\*<sup>3</sup> 科研製薬(株)

\*<sup>4</sup> 田辺三菱製薬(株)

Shah N<sup>\*1</sup>, de Oca MM<sup>\*1</sup>, Jover-Cobos M<sup>\*1</sup>, Tanamoto K<sup>\*2</sup>, Muroi M<sup>\*2</sup>, Sugiyama K, Davies NA<sup>\*1</sup>, Mookerjee RP<sup>\*1</sup>, Dhar DK<sup>\*1</sup>, Jalan R<sup>\*1</sup>: Role of toll-like receptor 4 in mediating multiorgan dysfunction in mice with acetaminophen induced acute liver failure.

*Liver Transpl.* 2013;19:751-61.

Strategies for the prevention of multiorgan dysfunction (MOD) in acetaminophen (APAP)-induced acute liver failure (ALF) are an unmet need. Our study tested the hypothesis that sterile inflammation induced by APAP in a mouse model would activate toll-like receptor 4 (TLR4) in the liver and extrahepatic organs and lead to the progression of ALF and MOD and that the administration of the

novel TLR4 antagonist STM28 (a peptide formed of 17 amino-acids) would prevent liver injury and associated MOD. In conclusion, this study provides evidence for an important role of the TLR4 antagonist in the prevention of the progression of APAP-induced ALF and MOD.

Keywords: toll-like receptor 4, liver failure

---

\*<sup>1</sup> ロンドン大学

\*<sup>2</sup> 武蔵野大学

Kimura A<sup>\*1</sup>, Miyata A<sup>\*2</sup>, Honma M: A combination of *in vitro* comet assay and micronucleus test using human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutagenesis*. 2013;28:583-90.

The comet assay has been widely used as a genotoxicity test for detecting primary DNA damage in individual cells. The micronucleus (MN) test is also a well-established assay for detecting clastogenicity and aneugenicity. A combination of the comet assay (COM) and MN test is capable of detecting a variety of genotoxic potentials as an *in vitro* screening system. Although the *in vitro* MN test has a robust protocol and Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) test guideline, the *in vitro* COM does not. To establish a robust protocol for the COM and to compare its sensitivity with that of the MN, we conducted COM and MN concurrently for five genotoxic agents (ethyl methanesulfonate, methyl methanesulfonate, hydrogen peroxide, gamma-rays and mitomycin C) and one non-genotoxic agent (triton X-100), using human lymphoblastoid TK6 cells. Relative cell count (RCC), relative population doubling (RPD), relative increase in cell count (RICC) and relative cell viability determined by trypan blue dye-exclusion assay (TBDE) were employed as cytotoxic measurements. However, the relative cell viability determined by TBDE just after the treatment was not an appropriate parameter of cytotoxicity for the genotoxic agents because it remained constant even at the highest doses, which showed severe cytotoxicity by RCC, RPD and RICC. The results of the COM showed qualitative agreement (positive or negative) with those of the MN except for mitomycin C, which is an interstrand cross-linker. The COM always required higher doses than the MN to detect the genotoxic potential of the genotoxic agents under the test

conditions applied here. The doses that induced a comet tail always yielded <50% RICC, and do not accord to the OECD test guideline for MN because of their high cytotoxicity. These results are helpful for interpreting the results of the COM and MN in *in vitro* genotoxic hazard assessments. Further investigation is required to standardise the COM.

Keywords: *in vitro* comet assay, *in vitro* micronucleus assay, TK6 cells

---

\*<sup>1</sup> 新日本科学

\*<sup>2</sup> 鹿児島大学

Sugiyama K, Yamazaki R<sup>\*1</sup>, Kinoshita M<sup>\*2</sup>, Kamata Y, Tani F<sup>\*1</sup>, Minai Y<sup>\*2</sup>, Sugita-Konishi Y: Inhibitory effect of citrinin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells. *Mycotoxin Res*. 2013;29:229-34.

The present study evaluated the immunotoxicity of citrinin (CIT), a mycotoxin produced by several *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Monascus* species. Because nitric oxide (NO), a pro-inflammatory mediator, plays an important role in the protection from pathogens, we addressed the effect of CIT on NO production by a mouse macrophage-like cell line RAW264 activated with lipopolysaccharide (LPS). LPS-induced NO release from RAW264 cells was inhibited by CIT. Moreover, the transcription and expression of inducible NO synthase (iNOS) by LPS was suppressed by CIT. These results show that CIT suppressed the LPS-induced NO production and iNOS expression, which contribute to the host protection against invading pathogens. This suggests that CIT on LPS-induced NO release may exert adverse effects in macrophages, indicating immunotoxic effects of this toxin.

Keywords: citrinin, immunotoxicity

---

\*<sup>1</sup> 京都大学

\*<sup>2</sup> 玉川大学

Kawamura Y\*, Hayashi H\*, Kurata Y\*, Hiratsuka K\*, Masumura K, Nohmi T: Evaluation of the genotoxicity of tamoxifen in the liver and kidney of F344 *gpt* delta transgenic rat in 3-week and 13-week repeated dose studies.

*Toxicology*. 2013;312:56-62.

Transgenic rat gene mutation assays can be used to assess genotoxicity of chemicals in target organs for carcinogenicity. To examine the utility of the transgenic rat assays in repeated-dose studies, we treated female F344 *gpt* delta rats with tamoxifen (TAM) at 20 and 40 mg/kg, or toremifene (TOR) at 40 mg/kg by gavage daily for 3 weeks. We also fed *gpt* delta rats with TAM at either 250 ppm (15.4-17.6 mg/kg) or 500 ppm (30.0-32.9 mg/kg) for 13 weeks. TAM is carcinogenic in the rat liver and TOR is not carcinogenic. TAM administration significantly increased *gpt* (point mutations) and Spi(-) (deletions) mutant frequencies (MFs) in the liver, the target organ of carcinogenesis; MFs were higher after treatment for 13 weeks than after treatment for 3 weeks. The MFs in the kidney did not increase in any of the TAM treatment groups. TOR had no effect on MFs (*gpt* and Spi(-)) in either the liver or the kidney. We conclude that the *gpt* delta rat assay in the repeated-dose treatment paradigm is sensitive enough to detect gene mutations induced by TAM in the target organ for carcinogenesis. Furthermore, the assay can be integrated into a 13-week dose-finding study for a 2-year cancer bioassay.

Keywords: *gpt* delta rat, tamoxifen, genotoxicity

\* Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

Horibata K, Ukai A, Kimoto T\*, Suzuki T, Kamoshita N, Masumura K, Nohmi T, Honma M: Evaluation of *in vivo* genotoxicity induced by *N*-ethyl-*N*-nitrosourea, benzo[*a*]pyrene, and 4-nitroquinoline-1-oxide in the *Pig-a* and *gpt* assays.

*Environ Mol Mutagen.* 2013;54:747-54.

The recently developed *Pig-a* mutation assay is based on flow cytometric enumeration of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor-deficient red blood cells caused by a forward mutation in the *Pig-a* gene. Because the assay can be conducted in nontransgenic animals and the mutations accumulate with repeat dosing, we believe that the *Pig-a* assay could be integrated into repeat-dose toxicology studies and provides an alternative to transgenic rodent (TGR) mutation assays. The capacity and characteristics of the *Pig-a* assay relative to TGR mutation assays, however, are unclear. Here, using transgenic *gpt* delta mice, we compared the *in vivo*

genotoxicity of single oral doses of *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU, 40 mg/kg), benzo[*a*]pyrene (BP, 100 and 200 mg/kg), and 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO, 50 mg/kg) in the *Pig-a* (peripheral blood) and *gpt* (bone marrow and liver) gene mutation assays. *Pig-a* assays were conducted at 2, 4, and 7 weeks after the treatment, while *gpt* assays were conducted on tissues collected at the 7-week terminal sacrifice. ENU increased both *Pig-a* and *gpt* mutant frequencies (MFs) at all sampling times, and BP increased MFs in both assays but the *Pig-a* MFs peaked at 2 weeks and then decreased. Although 4NQO increased *gpt* MFs in the liver, only weak, nonsignificant increases (two- or threefold above control) were detected in the bone marrow in both the *Pig-a* and the *gpt* assay. These findings suggest that further studies are needed to elucidate the kinetics of the *Pig-a* mutation assay in order to use it as an alternative to the TGR mutation assay.

Keywords: *Pig-a* mutation assay, transgenic rodent mutation assay, *in vivo* genotoxicity

\* 帝人ファーマ(株)

Grúz P, Sassa A, Hosoda A<sup>\*1</sup>, Yamagishi H<sup>\*2</sup>, Usui Y<sup>\*1</sup>, Shimizu M<sup>\*1</sup>: Exclusive induction of G:C to A:T transitions by 3-azido-1,2-propanediol in yeast.

*Mutat Res.* 2014;760:73-6.

Sodium azide is a strong mutagen which has been successfully employed in mutation breeding of crop plants. In biological systems, it is metabolized to azidoalanine, but further bioactivation to a putative ultimate mutagen as well as the nature of the induced DNA modifications leading to mutations remain elusive. In this study, mutations induced in the CAN1 gene of yeast *Saccharomyces cerevisiae* by the representative mutagen 3-azido-1,2-propanediol (azidoglycerol, AZG) have been sequenced. Analysis of the forward mutation spectrum to canavanine resistance revealed that AZG induced nearly exclusively G:C to A:T transitions. AZG also induced reversions to tryptophan prototrophy by base-pair substitutions in a dose-dependent manner. This unusual mutational specificity may be shared by other organic azido compounds.

Keywords: azidoglycerol, mutation spectrum

\*<sup>1</sup> 東京医療保健大学

\*<sup>2</sup> 関東学院大学

Yasui M, Kanemaru Y<sup>\*1</sup>, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T<sup>\*2</sup>, Honma M: Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome.

*DNA Repair*. 2014;15:11-20.

We developed a system for tracing DNA adducts in targeted mutagenesis (TATAM) and investigated the prevalence and types of consequent mutations. Targeted mutagenesis methods site-specifically replace endogenous DNA bases with bases carrying synthetic adducts using targeting vectors. The TATAM system was enabled by introduction of site-specific DNA double strand breaks (DSB), which strongly enhanced targeting efficiency through homologous recombination (HR), and a new polymerase chain reaction-based technique, which gives high yields of the target vectors carrying DNA adducts. Human lymphoblastoid TSCER122 cells are compound heterozygous for the thymidine kinase gene (*TK*<sup>-/-</sup>), and have a homing endonuclease I-SceI site in intron 4 of the *TK* gene. The TATAM system enabled targeting of the *TK*-allele with the I-SceI site using a synthetic *TK*<sup>+</sup> allele containing an 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) adduct, a typical product of oxidative DNA damage. The targeted clones (*TK*<sup>+/-</sup>) were then isolated by drug selection. Site-specific HR for DSB induced by I-SceI improved targeted integration of the synthetic allele by five orders of magnitude (from 10<sup>-7</sup> to 10<sup>-2</sup>). Subsequent analyses of approximately 800 target clones revealed that 8-oxoG was restored to G in 86% clones, probably reflecting base excision repair or translesion synthesis without mutation. Lesions of the remaining clones (14%) were associated with mutations. The mutation spectrum corresponded closely with that of oxidative DNA damage inducers reported, in which G:C to T:A transversions (5.9%) were predominant. Over-expression of MutY homologs in cells, which prevents G:C to T:A transversions by removing 8-oxoG:A mispairing, significantly decreased the frequency of mutations to 2.6%, indicating that the 8-oxoG adducts introduced by the TATAM system are processed in the same manner as those generated by oxidative DNA damage.

Keywords: DNA adduct, DNA damage, gene targeting

\*<sup>1</sup> 昭和大学

\*<sup>2</sup> 北海道医療大学

Sassa A, Suzuki T, Kanemaru Y<sup>\*1</sup>, Niimi N, Fujimoto H<sup>\*2</sup>, Katafuchi A, Grúz P, Yasui M, Gupta RC<sup>\*3</sup>, Johnson F<sup>\*3</sup>, Ohta T<sup>\*4</sup>, Honma M, Adachi N<sup>\*5</sup>, Nohmi T: *In vivo* evidence that phenylalanine 171 acts as a molecular brake for translesion DNA synthesis across benzo[*a*]pyrene DNA adducts by human DNA polymerase  $\kappa$ .

*DNA Repair*. 2014;15:21-8.

Humans possess multiple specialized DNA polymerases that continue DNA replication beyond a variety of DNA lesions. DNA polymerase kappa (Pol  $\kappa$ ) bypasses benzo[*a*]pyrene diolepoxide-*N*<sup>2</sup>-deoxyguanine (BPDE-*N*<sup>2</sup>-dG) DNA adducts in an error-free manner. In the previous work, we changed the amino acids in the active site and examined the bypass efficiency. The substitution of alanine for phenylalanine 171 (F171A) enhanced by 18-fold *in vitro*, the efficiencies of dCMP incorporation opposite (-)- and (+)-*trans-anti*-BPDE-*N*<sup>2</sup>-dG. In this study, we generated cells that express wild-type Pol  $\kappa$  (*POLK*<sup>+/-</sup>), F171A (*POLK* F171A<sup>-/-</sup>) or lack expression of Pol  $\kappa$  (*POLK*<sup>-/-</sup>) from the human Nalm-6 pre-B cell line to examine the *in vivo* significance. Mutations were analyzed with shuttle vectors having (-)- or (+)-*trans-anti*-BPDE-*N*<sup>2</sup>-dG in the *supF* gene. The frequencies of mutations were in the order of *POLK*<sup>-/-</sup>→*POLK*<sup>+/-</sup>→*POLK* F171A<sup>-/-</sup> in BPDE-*N*<sup>2</sup>-dG adducts. These results suggest that F171 may function as a molecular brake for bypass across BPDE-*N*<sup>2</sup>-dG by Pol  $\kappa$  and raise the possibility that the cognate substrates for Pol  $\kappa$  are not BP adducts in DNA but may be lesions in DNA induced by endogenous mutagens.

Keywords: DNA polymerase  $\kappa$ , benzo[*a*]pyrene

\*<sup>1</sup> 昭和大学

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>3</sup> ニューヨーク州立大学

\*<sup>4</sup> 東京薬科大学

\*<sup>5</sup> 横浜市立大学

Matsumoto M, Yamaguchi M<sup>\*1</sup>, Yoshida Y<sup>\*2</sup>, Senuma M<sup>\*2</sup>, Takashima H<sup>\*2</sup>, Kawamura T, Kato H, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Yokoyama

K<sup>\*3</sup>, Hirose A: An antioxidant, N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine (DPPD), affects labor and delivery in rats: A 28-day repeated dose test and reproduction/developmental toxicity test.

*Food Chem Toxicol.* 2013;56:290-6.

A 28-day repeated dose toxicity test and reproduction/developmental toxicity test for N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine (DPPD) were conducted in [CrI:CD(SD)] SPF rats. Male and female rats were dosed with DPPD by gavage for 28 days at 0, 100, 300, or 1000 mg/kg bw/day or for a total of 42-46 days at 0, 8, 50, or 300 mg/kg bw/day. No significant adverse effects were observed in the repeated dose toxicity study up to 1000 mg/kg bw/day in both sexes. In the reproduction/developmental toxicity study, two females showed piloerection, hypothermia, and pale skin; one died and the other showed dystocia on day 23 of pregnancy at 300 mg/kg bw/day. Another female delivered only three live pups at 300 mg/kg bw/day. A significantly prolonged gestation period was observed at 50 and 300 mg/kg bw/day. The NOAELs of repeated dose toxicity and reproduction/developmental toxicity were considered to be 1000 and 8 mg/kg bw/day, respectively.

Keywords: N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine, Prostaglandin, Gestation period

by gavage to rats at 0 (vehicle: corn oil), 0.1, 0.3 or 1.0 mg/kg/day. At 1.0 mg/kg/day, body weight gain was inhibited in both sexes, and there was a decrease in fibrinogen in both sexes and shortening of the activated partial thromboplastin time in males. An increase in blood urea nitrogen and a decrease in total protein in both sexes and increases in alkaline phosphatase and alanine transaminase and a decrease in albumin in males were observed at 1.0 mg/kg/day. Liver weight was increased in males at 0.3 mg/kg/day and above and in females at 1.0 mg/kg/day, and this change was observed after a recovery period. In both sexes, centrilobular hypertrophy of hepatocytes was observed at 0.3 mg/kg/day and above and focal necrosis was observed at 1.0 mg/kg/day. In reproductive/developmental toxicity, body weight of pups at birth was lowered and body weight gain at 4 days after birth was inhibited at 1.0 mg/kg/day, while no dose-related changes were found in the other parameters. Based on these findings, the no observed adverse effect levels (NOAELs) for the repeated dose and reproductive/developmental toxicity were considered to be 0.1 mg/kg/day and 0.3 mg/kg/day, respectively.

Keywords: Perfluoroundecanoic acid, Repeated dose toxicity, Reproductive and developmental toxicity

\*<sup>1</sup>Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology

\*<sup>2</sup>Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

\*<sup>3</sup>Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University Faculty of Medicine

Takahashi M, Ishida S\*, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A: Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluoroundecanoic acid in rats.

*J Toxicol Sci.* 2014;39:97-108.

Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are environmental contaminants that have received attention because of their possible effects on wildlife and human health. In order to obtain initial risk information on the toxicity of perfluoroundecanoic acid (PFUA), we conducted a combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD test guideline 422). PFUA was administered

\* Gotemba Laboratory, Bozo Research Center

Mirokuji Y<sup>\*1</sup>, Abe H<sup>\*2</sup>, Okamura H<sup>\*1</sup>, Saito K<sup>\*1</sup>, Sekiya F<sup>\*1</sup>, Hayashi SM<sup>\*1</sup>, Maruyama S<sup>\*1</sup>, Ono A, Nakajima M<sup>\*3</sup>, Degawa M<sup>\*4</sup>, Ozawa S<sup>\*5</sup>, Shibutani M<sup>\*2</sup>, Maitani T<sup>\*4</sup>: The JFFMA assessment of flavoring substances structurally related to menthol and uniquely used in Japan.

*Food Chem Toxicol.* 2013;64:314-21.

Using the procedure devised by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), we performed safety evaluations on four flavoring substances structurally related to menthol (l-menthyl 2-methylbutyrate, dl-menthyl octanoate, dl-menthyl palmitate, and dl-menthyl stearate) uniquely used in Japan. While no genotoxicity study data were available in the literature, all four substances had no chemical structural alerts predictive of genotoxicity. Moreover, they all four are esters consisting of menthol and simple carboxylic acids that were assumed to be

immediately hydrolyzed after ingestion and metabolized into innocuous substances for excretion. As menthol and carboxylic acids have no known genotoxicity, it was judged that the JECFA procedure could be applied to these four substances. According to Cramer's classification, these substances were categorized as class I based on their chemical structures. The estimated daily intakes for all four substances were within the range of 1.54-4.71 $\mu$ g/person/day and 60-1250  $\mu$ g/person/day, using the methods of Maximized Survey-Derived Intake and Single Portion Exposure Technique, respectively, based on the annual usage data of 2001, 2005, and 2010 in Japan. As the daily intakes of these substances were below the threshold of concern applied to class I substances viz., 1800  $\mu$ g/person/day, it was concluded that all four substances raise no safety concerns when used for flavoring foods under the currently estimated intake levels.

Keywords: Japanese unique flavoring substances, Menthol, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

---

\*<sup>1</sup> Japan Flavor and Fragrance Materials Association

\*<sup>2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>3</sup> BioSafety Research Center

\*<sup>4</sup> University of Shizuoka

\*<sup>5</sup> Iwate Medical University

川西徹, 清原孝雄, 檜山行雄, 津田重城: 今後の日本薬局方の新しい流れ.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:790-801.

国際化を迎えた医薬品の品質基準書としての日局の今後のあり方について議論した.

Keywords: pharmacopoeia, internationalization, quality control

川西徹: 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の開発に向けたレギュラトリーサイエンス.

*ヒューマンサイエンス* 2013;24:5.

医療イノベーションにおけるレギュラトリーサイエンスの重要性について述べるとともに国立衛研の取組についてまとめた.

Keywords: regulatory science, innovation, medical product

川西徹: 国立医薬品食品衛生研究所の今とこれから. *公衆衛生情報* 2013;44:1.

国立医薬品食品衛生研究所におけるレギュラトリーサイエンス研究を紹介した.

Keywords: regulatory science, innovative drug, food safety

奥田晴宏, 高木和則<sup>\*1</sup>, 長山敏<sup>\*2</sup>: サクラミルS2モック: QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第1回 医薬品品質保証に関する国内外の最近の状況.

*Pharm Tech Japan* 2013;29:611-7.

サクラミルS2モックは平成20-22年厚生労働科学補助金「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス事業」は仮想原薬サクラミルのquality by design (QbD) 開発による開発レポートである. QbDの方法論による医薬品開発が推進された国際的な背景とわが国の状況, 及び本モックにおいても重要な要素になっている重要品質特性や重要工程パラメータに関する最近のICHにおける議論をまとめた.

Keywords: quality by design, drug substance, development report

<sup>\*1</sup> 医薬品医療機器総合機構

<sup>\*2</sup> ファイザー(株)

松村清利<sup>\*</sup>, 奥田晴宏: サクラミルS2モック: QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第2回 原薬の開発と製造における出発物質の選定とその妥当性.

*Pharm Tech Japan* 2013;29:1037-43.

サクラミルS2モックは平成20-22年厚生労働科学補助金「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス事業」は仮想原薬サクラミルのquality by design (QbD) 開発による開発レポートである. サクラミル原薬製造の出発物質の選定とその妥当性に関して解説した.

Keywords: quality by design, starting material, justification

<sup>\*</sup> 大塚化学(株)

長谷川隆<sup>\*1</sup>, 中村博英<sup>\*2</sup>, 奥田晴宏: サクラミルS2モック: QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第3回 サクラミル原薬のキラル管理戦略.

*Pharm Tech Japan* 2013;29:1375-80.

サクラミルS2モックは平成20-22年厚生労働科学補助金「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス事業」は仮想原薬サクラミルのquality by design (QbD) 開発による開発レポートである. サクラミル原薬のキラル管理戦略に関して解説した.

Keywords: quality by design, control strategy of chirality

<sup>\*1</sup> 大塚製薬(株)

<sup>\*2</sup> 合同酒精(株)

長谷川隆<sup>\*1</sup>, 中村博英<sup>\*2</sup>, 奥田晴宏: サクラミルS2モック: QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第4回 遺伝毒性不純物の管理戦略.

*Pharm Tech Japan* 2013;29:1763-9.

サクラミルS2モックは平成20-22年厚生労働科学補助金「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス事業」は仮想原薬サクラミルのquality by design (QbD) 開発による開発レポートである. サクラミル原薬の遺伝毒性不純物の管理戦略に関して解説した.

Keywords: quality by design, control strategy of genotoxic impurities

<sup>\*1</sup> 大塚製薬(株)

<sup>\*2</sup> 合同酒精(株)

長山敏<sup>\*</sup>, 山田純<sup>\*</sup>, 奥田晴宏: サクラミルS2モック: QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第5回 デザインスペースの設定(その1).

*Pharm Tech Japan* 2013;29:1981-5.

サクラミルS2モックは平成20-22年厚生労働科学補

助金「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス事業」は仮想原薬サクラミルのquality by design (QbD) 開発による開発レポートである。サクラミル原薬のデザインスペース設定の流れ等に関して解説した。

Keywords: quality by design, design space

\* ファイザー(株)

長山敏<sup>\*1</sup>, 山田純<sup>\*1</sup>, 高木和則<sup>\*2</sup>, 奥田晴宏: サクラミルS2モック: QbDの方法論による化学合成原薬開発モデル第6回 デザインスペースの設定 (その2).

*Pharm Tech Japan* 2013;29:2219-22.

サクラミルS2モックは平成20-22年厚生労働科学補助金「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス事業」は仮想原薬サクラミルのquality by design (QbD) 開発による開発レポートである。サクラミル原薬のデザインスペース設定の検証等に関して解説した。

Keywords: quality by design, design space

<sup>\*1</sup> ファイザー(株)

<sup>\*2</sup> 医薬品医療機器総合機構

Tanabe S: Role of mesenchymal stem cells in cell life and their signaling.

*World J Stem Cells.* 2014;6:24-32.

Mesenchymal stem cells (MSCs) have various roles in the body and cellular environment, and the cellular phenotypes of MSCs changes in different conditions. MSCs support the maintenance of other cells, and the capacity of MSCs to differentiate into several cell types makes the cells unique and full of possibilities. The involvement of MSCs in the epithelial-mesenchymal transition is an important property of these cells. In this review, the role of MSCs in cell life, including their application in therapy, is first described, and the signaling mechanism of MSCs is investigated for a further understanding of these cells.

Keywords: Differentiation, Mesenchymal stem cell, Self-renewal

Tanabe S: Perspectives of gene combinations in phenotype presentation.

*World J Stem Cells.* 2013;5:61-7.

Cells exhibit a variety of phenotypes in different stages and diseases. Although several markers for cellular phenotypes have been identified, gene combinations denoting cellular phenotypes have not

been completely elucidated. Recent advances in gene analysis have revealed that various gene expression patterns are observed in each cell species and status. In this review, the perspectives of gene combinations in cellular phenotype presentation are discussed. Gene expression profiles change during cellular processes, such as cell proliferation, cell differentiation, and cell death. In addition, epigenetic regulation increases the complexity of the gene expression profile. The role of gene combinations and panels of gene combinations in each cellular condition are also discussed.

Keywords: Cancer stem cell, Cellular phenotype, Gene combination

合田幸広: 定量NMRとレギュラトリーサイエンス分野への応用.

*化学と教育* 2013;61:300-5.

SI (国際単位系, The International System of Units) トレーサブルな定量分析法として, 定量NMR (quantitative NMR, qNMR) が注目され, 公的な分析法として取り入れられつつある. 本稿では, 同法の原理について概説の後, SIトレーサビリティとの関係を, クロマトグラフ法と比較して説明する. さらに, 食品や薬品, 環境化学物質等を, 国民にとって真の利益につながるように, 科学的に規制し, 調整するための科学であるレギュラトリーサイエンス分野での応用例について紹介した.

Keywords: 定量NMR, 日本薬局方, レギュラトリーサイエンス

合田幸広: 多成分系としての生薬・漢方製剤の特性と課題.

*薬局* 2013;64:2777-81.

医薬品としての生薬・漢方製剤の最大の特徴は, 多成分系であることである. 成分多様性の要因は, 遺伝的多様性に加え, 環境要因, 採取・栽培方法, 加工法の違い, 原処方の違いなどで生じる. しかし医薬品の有効性と安全性を保証するには, 多成分系であったとしても, 可能な手段をとりつつ標準化を推し進める必要がある. 現段階では, 漢方製剤の標準化は, 原則3成分の含量を3倍幅に落とし込むことでなされる. また, 漢方製剤の生物学的同等性確認は, 煎剤との比較で行われるべきであるが, 指標成分の選択が重要な課題である. 同等性確認を困難とする要因に, 分析感度, ヒト腸内細菌叢, 製剤内での関連成分の存在等がある. 多成分系である生薬・漢方製剤では, 医療の再現性の基本となる標準化は困難を極めるが, 継続的に実施すべきである.

Keywords: 生薬・漢方製剤, 標準化, 多成分系



合田幸広：国立医薬品食品衛生研究所における痩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。*薬学雑誌* 2014;134:197-202.

With the prefectural governments' aid of the purchase, the Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences (NIHS) successively has surveyed illegal constituents in health food products implicitly advertizing tonic or slimming effect since the fiscal year of 2002 (slimming type) or 2003 (tonic type). The average numbers of the analyzed products per year are about 100 (slimming type) and 150 (tonic type), respectively. We also continuously distribute standards of authentic samples of several illegal components such as *N*-nitrosfenfluramine (NFF) and sildenafil (SIL) to prefectural institutes and the average gross number per year is about 140. In the case of slimming type, the fact that the products containing NFF were widely sold in Japanese markets in 2002 is well known. In addition, phenolphthalein, fenfluramine, sibtramine, desdimethylsibtramine, orlistat, mazindol, Rhubarb, Senna Leaf, etc. have been found as illegal constituents. In the tonic type products, we have identified more than 20 synthetic compounds relating to the erectile dysfunction (ED) treatment drugs, SIL, vardenafil and tadalafil (TDF). Since 2005, their synthetic intermediates and the patented but non-approved PDE5 inhibitors also have been found. It should be noted that TDF was found in the shells of capsule in 2009 and that mutaprodanafil was found as pro-drug type illegal component in 2010. In this report identification method of these illegal constituents is briefly described and then analytical trend in this decade is reviewed.

Keywords: health food products, illegal constituents, analytical trend

合田幸広：定量NMRと日本薬局方試薬への定量NMRの適用。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:753-67.

定量NMRの原理と特徴を解説した後、定量NMRが天然物の試薬の定量値の値付けにどのように使われるか示し、今後の日本薬局方生薬分野における応用可能性を紹介した。

Keywords: 定量NMR, 日本薬局方試薬, 生薬各条

大竹聡敏<sup>\*1</sup>, 伊豆津健一, 津本浩平<sup>\*2</sup>: スプレードライ 製剤への応用。

*Pharm Tech Japan*. 2013;29:1381-9.

スプレードライ (噴霧乾燥) 法の粒子形成についての理論と、製剤処方および工程について、近年の動向を解説した。

Keywords: スプレードライ, 噴霧乾燥, ノズル設計

<sup>\*1</sup> Pfizer Inc.

<sup>\*2</sup> 東京大学医科学研究所

伊豆津健一, 四方田千佳子, 合田幸広, 奥田晴宏: 凍結乾燥医薬品の工程効率化に向けた熱処理と氷晶核形成誘導の製剤品質への影響。

*低温生物工学会誌* 2013;59:107-10.

凍結乾燥医薬品の品質および工程効率の向上技術として注目される熱処理と氷晶核形成誘導について、X線顕微CT解析を用いた微細構造評価の活用を紹介した。

Keywords: 凍結乾燥, 氷晶核形成誘導, X線顕微CT解析

大竹聡敏<sup>\*1</sup>, 伊豆津健一, 津本浩平<sup>\*2</sup>: 凍結乾燥 創薬への応用 (前後編)。

*Pharm Tech Japan*. 2014;30:235-46,469-72.

医薬品の凍結乾燥について、理論と一般的な応用を概説するとともに、製剤の品質向上と省エネルギー生産に向けた氷晶核形成制御やマイクロコラプス条件での乾燥など新規技術を解説した。また複雑な構造を持つ生体分子等を医薬品として活用するための創薬・創剤における寄与を紹介した。

Keywords: 凍結乾燥, マイクロコラプス, 氷晶核形成誘導

<sup>\*1</sup> Pfizer Inc.

<sup>\*2</sup> 東京大学医科学研究所

Izutsu K: Stabilization of Therapeutic Proteins in Aqueous Solutions and Freeze-Dried Solids.

*Methods in Molecular Biology*. 2014;1129:435-42.

タンパク質医薬品の処方およびダウンストリーム工程についての特集で、溶液と凍結乾燥製剤の安定化の観点から、単位操作の流れと注意点を示した。

Keywords: 凍結乾燥, タンパク質製剤, ダウンストリーム工程

阿曾幸男: 医薬品の発がん不純物の評価と管理に関するガイドライン。

*公衆衛生* 2014;78:125-29.

化学的に合成された医薬品中に混在し、発がんリスクを高める可能性がある。DNA反応性の不純物の評価と管理に関するガイダンス (ICH M7ガイドライン) のステップ2文書の概要について解説した。

Keywords: ICH, 変異原性不純物, 規制の国際調和

香取典子: バイオアナリシスフォーラム (JBF) の活動と日本における規制バイオアナリシス。

薬剤学 2013;73:296-301.

我が国におけるバイオアナリシス分析法バリデーションについてのこれまでの経緯と、バイオアナリシスフォーラム (JBF) の活動について述べた。

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

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ガイドラインについて。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2013;44:453-9.

我が国および海外におけるバイオアナリシス分析法バリデーションについてのこれまでの進展と、ガイドライン策定の経緯、国内での議論の牽引役として重要な役割を果たしたバイオアナリシスフォーラム (JBF) の活動について述べた。

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

坂本知昭, 村山広大<sup>\*1</sup>, 藤巻康人<sup>\*2</sup>, 小金井誠司<sup>\*2</sup>, 北川雅博<sup>\*3</sup>, 小宮山誠<sup>\*1</sup>, 香取典子, 合田幸広: 高速NIR分光器を活用した錠剤含量分析法 -PATの可能性を探る。

Pharm Tech Japan 2014;30:45-52.

高速高感度透過測定が可能な分散形NIR分光器を用いた錠剤中の主薬成分の迅速定量への適用性を検討した。工程中に導入することを想定し、装置の導入適格性の評価に必要な項目ならびに定量分析の妥当性を客観的に評価するための分析バリデーションについて、日本薬局方ならびにICH Q2で提唱されている分析能パラメータに基づく評価を行った。また、倍音領域において比較的吸収バンドのオーバーラップが少ない第二倍音領域の吸収に着目し、主薬成分に由来する特徴的な吸収を用いた単回帰解析と多変量解析による解析アプローチを比較した。

Keywords: NIR, PAT, Analytical validation

<sup>\*1</sup> 横河電機(株)イノベーション本部

<sup>\*2</sup> 東京都立産業技術研究センター

<sup>\*3</sup> エーザイ(株)

坂本知昭: OMCL認定及びPIC/S加盟に向けた国立医薬品食品衛生研究所の取り組み。

クリーンテクノロジー 2014;24:1-4.

わが国のPIC/S加盟に向けて国立医薬品食品衛生研究所が行った公的試験検査機関 (OMCL) 認定への取り組みについて、わが国の現状を踏まえたPIC/S加盟にあたっての検討課題、ならびにそれらの対策のための研究活動及びその成果も交えて紹介する。

Keywords: PIC/S, OMCL

山本佳久, 深水啓朗, 小出達夫: 液滴分散型軟膏の顕微ATR-IRイメージング。

製剤機械技術学会誌 2013;22:16-21.

我々は、顕微ATR-IR法を用いて軟膏製剤のイメージング解析を行い、主薬や添加剤の分布について評価を試みた。モデル製剤としてはAlclometasone dipropionate (ALC) を主成分とする液滴分散型軟膏であるアルメタを用いた。ALCのカルボニル基に由来すると考えられる1656 cm<sup>-1</sup>に吸収を持つドメインの存在が認められた。このドメインでは1040および3300 cm<sup>-1</sup>付近にも吸収が認められたことから、可溶化剤であるPropylene glycol (PG) がALCと共存していると考えられ、PG内にALCが溶解して基剤中に分散する液滴分散型軟膏であることを確認することができた。また、同じドメインにBenzyl alcoholも存在していることが示唆された。以上、我々は液滴分散型軟膏であるアルメタについて顕微ATR-IRによるイメージング解析を行い、軟膏製剤中における主薬および添加剤の分布状態を視覚的に評価する方法を確立した。

Keywords: alclometasone dipropionate, imaging analysis, ointments

小出達夫: 最近の医薬品品質保証の動き。

Pharmstage. 2013;13:1-2.

21世紀の初頭にFDA (米国食品医薬品局) より「Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century: A Risk-Based Approach」が出されたことをきっかけに医薬品品質保証は新たなパラダイムシフトを迎えることとなった。そして現在、その中核を担うのがQ-トリオといわれるICH Q8-10ガイドラインである。最近では日本でも実際に多くの企業が品質保証の向上を目指してQ-トリオガイドラインのコンセプトを採り入れるようになってきている。そこで本稿では、国内のQ-トリオガイドラインの導入を踏

まえた品質保証についての課題及び展望を記述した。

Keywords: ICH Q8-10, real time release tasting, validation

加藤くみ子：ナノ医薬品の評価に関する本邦および欧米の規制動向について。

製剤機械技術学会誌 2014;23:24-30.

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: リポソーム製剤、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

加藤くみ子：ナノ医薬品の機能と実用化に向けた課題。  
*Pharm Tech Japan* 2014;30:425-8.

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製剤（ナノDDS製剤）の機能を概説するとともに、本分野のレギュラトリーサイエンス研究の取り組みを紹介した。

Keywords: ブロック共重合体ミセル医薬品、リポソーム、レギュラトリーサイエンス

加藤くみ子、中西健<sup>\*1</sup>、小崎雅人<sup>\*2</sup>、松田嘉弘<sup>\*3</sup>、平野舞<sup>\*3</sup>、花田博幸<sup>\*4</sup>、久田茂<sup>\*5</sup>、小野寺博志<sup>\*3</sup>、西山伸宏<sup>\*6</sup>、原島秀吉<sup>\*7</sup>、松村保広<sup>\*8</sup>、片岡一則<sup>\*9,10</sup>、奥田晴宏、川西徹：ブロック共重合体ミセル医薬品の評価。  
*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:968-75.

ブロック共重合体ミセル医薬品の品質特性、製造工程管理、非臨床評価にあたっての留意点及び評価項目、さらにヒト初回投与試験に先立って確認しておくべき事項について解説した。

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

\*<sup>1</sup> 日本化薬(株)医薬開発本部

\*<sup>2</sup> 興和(株)富士研究所

\*<sup>3</sup> (独)医薬品医療機器総合機構

\*<sup>4</sup> ナノキャリア(株)

\*<sup>5</sup> あすか製薬(株)開発研究センター

\*<sup>6</sup> 東京工業大学資源化学研究所

\*<sup>7</sup> 北海道大学大学院薬学研究院

\*<sup>8</sup> 国立がん研究センター東病院

\*<sup>9</sup> 東京大学大学院工学系研究科

\*<sup>10</sup> 東京大学大学院医学系研究科

加藤くみ子：DDS製剤開発の活性化と実現に向けた取

り組みについて。

薬剤学 2013;73:187-8.

DDS製剤、特にナノ医薬品の開発の活性化と実現に向けた国際的、及び国内における取り組みについて紹介した。

Keywords: DDS, ナノテクノロジー、国際的な専門家会議

川崎ナナ：ジェネリック医薬品の現状と課題 11章  
バイオ後続品開発の現状と課題。

*Prog Med.* 2013;33(5):1131-6.

バイオ後続品には新有効成分含有医薬品以上の品質評価が求められる一方で、すでに有効性・安全性が確立された参照品と高い類似性を持つことを根拠として、非臨床・臨床試験が簡略化される可能性があること、また、今後、最新の情報・技術や安全性対策を導入したバイオ後続品が開発され、バイオ医薬品を必要としている患者さんに広く安価に届けられることが期待されることを解説した。

Keywords: バイオ後続品、バイオ医薬品、同等性/同質性

遊佐敬介、前田洋助<sup>\*</sup>、高林誠、小林哲、苑宇哲：CHO細胞が産生するレトロウイルス様粒子とウイルス安全性。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44(10):852-6

CHO細胞はバイオ医薬品製造用の培養ツールとして重要な位置を占めている。ここではウイルス安全性の観点からCHO細胞自身が産生する内在性レトロウイルスの性質とそのウイルス安全性がいかに確保されているかについて述べる。

Keywords: CHO細胞、ウイルス安全性、内在性レトロウイルス

\* 熊本大学大学院

石井明子：リガンド結合法を用いた生体試料中薬物濃度分析法に関するガイドラインの策定状況。

*Chromatography.* 2013;34(3):151-6.

医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析には、一連の分析過程を通して妥当性が適切に確認され、十分な信頼性を有する方法を用いることが必要である。2013年7月11日、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」が発出され、我が国においても、生体試料中薬物濃度分析法（バイオアナリシス）の信頼性確保の要件が明確化された。この

ガイドラインは、対象薬物の中心が低分子医薬品であり、主に液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、又はそれらと質量分析法を組み合わせた方法を対象としている。一方、近年、承認品目が増えているペプチド及びタンパク質医薬品等の高分子医薬品では、生体試料中薬物濃度分析において、リガンド結合法 (LBA: Ligand Binding Assay) が標準的な分析法として用いられている。本稿では、リガンド結合法を用いたバイオアナリシスの概要とそのガイドライン策定に関する最新動向を紹介した。

Keywords: リガンド結合法, バイオアナリシス, 高分子医薬品

石井明子, 鈴木琢雄, 多田稔, 川崎ナナ: 抗体医薬品の分子設計。

薬剤学 2014;74(1):1-8.

マウスモノクローナル抗体作製技術の開発を発端に、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体と進化した抗体医薬品は、IgGサブクラス置換、アミノ酸置換、糖鎖改変、薬物修飾、低分子化、PEG化等の分子設計技術の応用により、多様化している。抗体医薬品の分子設計では、目的とする適応疾患、剤形、投与経路等を念頭に、有効性・安全性を得るために必要な薬理作用、薬物動態、ならびに、製剤化を考え、構造の至適化が進められるが、その他に、有効性低下や有害反応発生につながる可能性のある免疫原性、さらには、製造工程や品質管理の効率についても考慮する必要がある。本稿では、IgGの構造と機能に基づき、抗体医薬品の薬理作用及び薬物動態に関して概説した上で、抗体医薬品の分子設計においてポイントと考えられる事項を述べ、生物薬剤学の観点で重要となる薬物動態の至適化を目的とした分子設計の例を紹介した。

Keywords: 抗体医薬品, 分子設計, 薬物動態

川崎ナナ, 石井明子: 第I部 新薬創出に向けた日本の戦略4. バイオ後続品の今後の動向。

医薬ジャーナル増刊号「新薬展望2014」2014;50 (S-1):36-42.

バイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の売上は依然として高い成長率を示しており、新たな治療法の提供、QOLの向上、医薬品産業の活性化などへの期待を背景として、一層の拡大が予想されている。その中で近年のバイオ医薬品開発の戦略は、新規な標的や作用機序をもつ画期的・革新的バイオ医薬品 (ファースト・イン・クラス医薬品)、既存の標的・作用機序に新たな価値を付与した医薬品 (ベスト・イン・クラス医薬品, バイオベター)、及びバイオ後続品 (バイオシミラー) の3つ

に集約されていると思われる。とりわけバイオ後続品は、増え続ける医療費・患者負担を軽減させる具体的解決策の一つとしても注目されている。本稿では、バイオ後続品の特徴、国内及び欧州の販売状況などを概説し、今後の動向と課題を考察した。

Keywords: バイオ後続品, バイオシミラー, 同等性/同質性

袴塚高志: 一般用漢方製剤承認基準の制定及び改正について。

日本薬剤師会雑誌 2013;65:371-5.

平成24年8月30日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出された一般用漢方製剤承認基準について、旧基準見直しの経緯及びその具体的な内容に触れながら、新基準の制定及び改正の意義について解説した。

Keywords: 漢方製剤, 承認基準, 一般用医薬品

袴塚高志: 「新一般用漢方処方の手引き」完成。

調剤と情報 2013;19:3-6.

平成24年8月30日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出された一般用漢方製剤承認基準の解説書「新一般用漢方処方の手引き」を出版したことを機に、新基準制定の意義、解説書の内容・使い方及び東洋伝統医学国際標準化との関係について解説した。

Keywords: 漢方製剤, 承認基準, 国際標準化

袴塚高志: ISO/TC249における生薬・薬用植物の国際標準化の現状。

特産種苗 2013;16:97-102.

ISO/TC249において生薬・薬用植物の国際標準化が進む中で、ISOで生薬・薬用植物の国際標準化を行う意義、ISO/TC249における国際標準化の日本への影響と日本の対応について解説した。

Keywords: 国際標準化, 生薬, 薬用植物

丸山卓郎, 河野徳昭<sup>\*1</sup>, 小松かつ子<sup>\*2</sup>: 遺伝子解析技術を用いた薬用植物基原種の鑑別。

特産種苗 2013;16:70-6.

遺伝子情報を用いた薬用植物の基原種鑑別技術の生薬行政への利用例を紹介した。新規収載候補生薬の基原種確認と純度試験法への応用の試みについて、生薬シゴカを例に紹介し、後者については、今後の課題を考察した。

Keywords: 薬用植物, 基原種鑑別, レギュラトリーサイエンス

<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

丸山卓郎：生薬の品質評価及び食薬区分。

月刊和漢薬 2013;719:1-3.

生薬部第一室の業務内容の紹介として、これまでに著者が行ってきた日本薬局方、日本薬局方外生薬規格（局外生規）の試験法作成や食薬区分についての取り組みを述べるとともに、生薬行政の将来展望に関する私見をまとめた。

Keywords: 生薬, レギュラトリーサイエンス, 食薬区分

袴塚高志：ISO/TC249における伝統医学国際標準化について。

月刊和漢薬 2013;720:11-5.

ISO/TC249における東洋伝統医学の国際標準化活動について、2009年のISO/TC249の設立より2013年の第4回総会（南アフリカ・ダーバン）に至る経緯について解説した。

Keywords: 伝統医学, 国際標準化, 生薬

花尻（木倉）瑠理：いわゆる“脱法ドラッグ（脱法ハーブ）”による健康被害を防ぐために。

月刊和漢薬 2013;721:4-7.

近年、“脱法ハーブ”という言葉がしばしば報道に登場するようになった。この“脱法ハーブ”と呼ばれる製品の実態は、乾燥した植物細片に麻薬様の強い作用を有する化学合成化合物を添加したものであり、主にお香やタバコのように煙を吸引して使用される。製品に使用されている植物自体は、西洋ではお茶などに使用されるふつうの“ハーブ”であることが多い。本稿では、国立衛研の“脱法ドラッグ（脱法ハーブ）”が起因する健康危害防止への取り組みを中心に、この10年間の“脱法ドラッグ”流通と国の監視指導行政の移り変わりについて論じた。

Keywords: 指定薬物, 脱法ハーブ, 合成カンナビノイド

桑田幸恵：国立医薬品食品衛生研究所での最初の仕事 - シャタバリの食薬区分について -。

月刊和漢薬 2013;722:10-2.

毒性アルカロイドの有無は、植物由来製品の食薬区分上の取り扱いにおいて重要な事項である。シャタバリ (*Asparagus racemosus*) の成分として、これまでに毒性アルカロイド asparagamine A の単離が報告されているが、*Asparagus* 属におけるアルカロイドの含有は一般的ではないことから、基原が確認されたシャタバリにおける asparagmine A の有無の検証を行った結果、シャタバリからは asparagamine A が検出されず、シャタバリからの asparagamine A の単離の報告は実験材料の誤同定によるものである可能性が高いことが明らかとなった。その検証実験について具体的に概説した。

Keywords: シャタバリ, 食薬区分, アルカロイド

内山奈穂子：違法ドラッグ（脱法ドラッグ）の正体は？。

月刊和漢薬 2013;723:10-1.

本稿は、2013年6月号（和漢薬No.721）掲載の「いわゆる“脱法ドラッグ（脱法ハーブ）”による健康被害を防ぐために：花尻（木倉）瑠理」に関連した内容である。花尻が示した通り、近年、いわゆる脱法ハーブなどを含めた脱法ドラッグ（公的には、違法ドラッグ。以後、違法ドラッグと記載）の乱用が問題となっており、これら違法ドラッグの摂取が原因と考えられる救急搬送事例や自動車事故等が多発している。その概要および現状、またこれらに関連した我々国立衛研生薬部第3室の違法ドラッグへの取り組みについては前報の通りであるが、本稿では、違法ドラッグの正体、つまり違法ドラッグ製品中に何が含まれているかについて紹介した。

Keywords: 違法ドラッグ, 脱法ハーブ, 合成カンナビノイド

渥美さやか：一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究。

月刊和漢薬 2013;727:1-3.

第2類医薬品である一般用漢方製剤の安全性確保を目的とした厚生労働指定研究の概要とともに、研究班が作成した「安全に使うための漢方処方確認票」を紹介した。

Keywords: 一般用漢方製剤, 第2類医薬品

佐藤陽治：ヒトiPS細胞由来移植細胞中に混入する造腫瘍性細胞／未分化細胞のin vitro検出法。

*Cytometry Research*. 2014;24:7-11.

ヒトiPS細胞由来移植細胞中に混入する造腫瘍性細胞／未分化細胞のin vitro検出法について解説した。

Keywords: 再生医療, iPS細胞, 造腫瘍性

村岡ひとみ, 佐藤陽治：再生医療・細胞治療の臨床研究から実用化までの道のり。

老年医学 2014;52:237-9.

再生医療・細胞治療の開発の道筋、再生医療の実用化の問題点と医師主導治験、「医療としての開発」と「製品としての開発」をつなぐ道について解説した。

Keywords: 再生医療, 臨床研究, 治験

田埜慶子, 佐藤陽治：再生医療製品の素材としての多能性幹細胞（ES/iPS細胞）の品質。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:71-7.

バイオリジクスの製造という観点から、ICH-Q5Dの考え方をもとに、再生医療製品のセルバンク／細胞基材としての多能性幹細胞の品質の意味合いとその設定のありかたについて概説した。

Keywords: pluripotent stem cells, cell bank, quality

佐藤陽治：ヒト人工多能性幹細胞由来移植細胞の製造管理のための*in vitro*造腫瘍性評価系の開発。

薬学雑誌 2013;133:1381-8.

ヒトiPS細胞由来移植細胞の品質・安全性の確保を目的とした試験法の概略とその開発について解説した。

Keywords: induced pluripotent stem cells, tumorigenicity, safety/quality control

草川森士, 佐藤陽治：再生医療・細胞治療のレギュレーション－日米欧三極の比較－。

再生医療 2013;12:145-9.

細胞・組織加工製品におけるリスクベースアプローチの考え方と、米国, EU, 日本の規制の枠組みについて概説した。

Keywords: risk based-approach, HCT/P, ATMP

五十嵐友香, 佐藤陽治：再生医療製品の造腫瘍性・悪性腫瘍形成能の評価。

医学のあゆみ 2013;246:1069-70.

ヒト体細胞・体性幹細胞由来製品およびヒトES/iPS細胞由来製品の造腫瘍性評価と、新技術による造腫瘍性評価の可能性について解説した。

Keywords: 再生医療製品, 造腫瘍性試験, 次世代シーケンサー

Suzuki T: "Scientific Considerations Regarding Radiation Risk" JEMS Open Symposium 2012.

*Genes and Environment*. 2013;35:57-62.

To understand the actual risk of radiation scientifically, the Open Symposium of Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) was held. Eight scientists and a special guest from Fukushima were invited to participate in this symposium. We understand that it is difficult to draw a proper conclusion scientifically concerning the actual (absolute) risk of low-dose and low-dose rate radiation from the available data. The risk of radiation exposure can only be estimated in a relative manner if we compare the risk to other confounding risk factors, such as smoking. Being unafraid and controlling risk factors in our lifestyle are important in helping us to

cope with the inevitable exposure to low-dose radiation that was caused by the Fukushima accident. It is critical to communicate and to advise people in the nearby environment regarding their risk of radiation exposure and the need to make a rational decision to avoid undue exposure and excess risk concerning radiation emerging from the accident site.

Keywords: radiation risk, Fukushima nuclear accident, Japanese Environmental Mutagen Society

中岡竜介：ISO/TC 150/SC 7の現状と課題。

セラミックス 2013;48(10):819-23.

ISO (International Organization for Standardization: 国際標準化機構) は様々な分野における国際標準化活動, すなわち国際的に使用される規格類の作成を行う非政府機関であり, その対象は多岐にわたる. 医療機器分野もその対象であり, ISOで作成された国際規格は我が国における医療機器の許認可に係る認証・承認基準や各種ガイドラインにも利用されてきているため, 医療機器の規制, 開発双方の関係者にとってそれらの作成に積極的に関わって行くことが非常に重要となってきた. そのような中, 2007年に日本主導で「再生医療機器」を扱うISO/TC 150/SC 7委員会が設立され, 再生医療分野における国際標準化が試みられている. その現在までの活動状況と問題点を紹介した。

Keywords: ISO, 国際標準化, 再生医療

五十嵐良明, 原俊太郎\*: 化粧品の機能性と安全性を支える科学。

薬学雑誌 2014;134:25-6.

日本薬学会第133年会において行われたシンポジウム「化粧品の機能性と安全性を支える科学」の誌上シンポジウムとして, 最近の化粧品を取り巻く状況およびシンポジウムの開催趣旨を説明するとともに, 各シンポジストの報告内容を紹介した。

Keywords: Cosmetics, Safety, Functionality

\* 昭和大学

大野泰雄, 金澤由基子<sup>\*1</sup>, 五十嵐良明, 高木弘毅<sup>\*2</sup>, 田中憲穂<sup>\*1</sup>, 筒井尚久<sup>\*3</sup>, 手島玲子, 萩野滋延<sup>\*4</sup>, 牧栄二<sup>\*5</sup>, 苗木修<sup>\*6</sup>: (財) 化学物質評価研究機構より提案のあった皮膚感作性試験代替法 (LLNA-BrdU法) の一次評価報告書。

*AATEX-JaCVAM* 2013;2:1-15.

皮膚感作性試験Local lymph node assay (LLNA) 法の放射性同位元素標識化合物を用いない (LLNA-BrdU法)

について、申請者データに基づいて日本動物実験代替法学会評価委員会感作性試験評価ワーキンググループで評価した結果を報告した。

Keywords: skin sensitization, alternative, local lymph node assay

\*<sup>1</sup> 食品薬品安全センター 秦野研究所

\*<sup>2</sup> サノフィ・アベンティス(株)

\*<sup>3</sup> 三菱ウェルファーマ(株)安全性研究所

\*<sup>4</sup> (株)資生堂リサーチセンター

\*<sup>5</sup> 食品農医薬品安全性評価センター

\*<sup>6</sup> 医薬品医療機器総合機構

田中憲穂<sup>\*1</sup>, 大野泰雄, 金澤由基子<sup>\*1</sup>, 五十嵐良明, 高木弘毅<sup>\*2</sup>, 筒井尚久<sup>\*3</sup>, 手島玲子, 萩野滋延<sup>\*4</sup>, 牧栄二<sup>\*5</sup>, 苗木修<sup>\*6</sup>: ダイセル化学工業(株)より提案のあった皮膚感作性試験代替法(LLNA-DA法)の一次評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2013;2:34-44.

皮膚感作性試験Local lymph node assay (LLNA) 法の放射性同位元素標識化合物を用いない(LLNA-DA法)について、申請者データに基づいて日本動物実験代替法学会評価委員会感作性試験評価ワーキンググループで評価した結果を報告した。

Keywords: skin sensitization, alternative, local lymph node assay

\*<sup>1</sup> 食品薬品安全センター 秦野研究所

\*<sup>2</sup> サノフィ・アベンティス(株)

\*<sup>3</sup> 三菱ウェルファーマ(株)安全性研究所

\*<sup>4</sup> (株)資生堂リサーチセンター

\*<sup>5</sup> 食品農医薬品安全性評価センター

\*<sup>6</sup> 医薬品医療機器総合機構

田中憲穂<sup>\*1</sup>, 大野泰雄, 金澤由基子<sup>\*1</sup>, 五十嵐良明, 高木弘毅<sup>\*2</sup>, 筒井尚久<sup>\*3</sup>, 手島玲子, 萩野滋延<sup>\*4</sup>, 牧栄二<sup>\*5</sup>, 苗木修<sup>\*6</sup>: ダイセル化学工業(株)より提案のあった皮膚感作性試験代替法(LLNA-DA法)の二次評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2013;2:45-55.

皮膚感作性試験Local lymph node assay (LLNA) 法の放射性同位元素標識化合物を用いない(LLNA-DA法)について、第一次評価後に実施された追加バリデーション試験結果からLLNA代替法としての妥当性を評価した。

Keywords: skin sensitization, alternative, local lymph node assay

\*<sup>1</sup> 食品薬品安全センター 秦野研究所

\*<sup>2</sup> サノフィ・アベンティス(株)

\*<sup>3</sup> 三菱ウェルファーマ(株)安全性研究所

\*<sup>4</sup> (株)資生堂リサーチセンター

\*<sup>5</sup> 食品農医薬品安全性評価センター

\*<sup>6</sup> 医薬品医療機器総合機構

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誌 2013;23:65-70.

We have identified the cause of the formaldehyde pollution that occurred in the Tonegawa River system in May, 2012. We analyzed 10 river water samples that were collected in the Edogawa River using a liquid chromatography/ tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) and a liquid chromatography/ ion-trap time-of-flight mass spectrometry (LC/IT-TOF-MS). As a result, hexamethylenetetramine was detected in all the water samples. Further, significant relationship was observed between the hexamethylenetetramine and the formaldehyde concentration in the same sample ( $r^2=0.9576$ ). Furthermore, formaldehyde concentration calculated by the reaction formula was very similar to the measured formaldehyde concentration in each sample. Therefore, we concluded that the cause of the formaldehyde pollution was the inflow of hexamethylenetetramines in the river system. Further, we focus the future issues on the management of unregulated chemicals in drinking water.

Keywords: formaldehyde, hexamethylenetetramine, disinfection byproducts

\* 北千葉広域水道企業団

手島玲子: 薬剤感作のスクリーニングに関して.  
アレルギー・免疫 2013;20(12):91-5.

OECDガイドライン収載(皮膚感作TG406, TG429)の感作性試験法(GPMT, Buehler法, LLNA法)に関して解説した. OECDガイドラインでは、動物を用いない方法はまだ提案されていないが、研究室間での妥当性試験の進んでいる2つの方法(DPRA法及びKeratinoSens法)については、近いうちに提案されるものと思われる. 薬物の感作性の非臨床段階での評価は、遅延型アレルギー以外はまだ、難しい点があるが、即時型アレルギーの評価法, in vitro代替法の更なる開発は今後も進んでゆくこ

とが期待される。

Keywords: drug hypersensitivity, hapten, contact allergens

堤智昭, 松田りえ子: 食品からのダイオキシン類摂取量推定.

食品衛生研究 2013;63(12):7-19.

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト調査を実施した結果, 平成24年度の国民平均のダイオキシン類 (DXNs) 一日摂取量は0.69 pg TEQ/kg体重/日と推定された. この値は日本の耐容一日摂取量の17%程度であった. 平成10年度のトータルダイエツト調査結果と比較するとDXNs摂取量は40%程度まで低下していた. また, モンテカルロシミュレーションによる魚介類からのDXNs摂取量を推定した結果, 平均値は1.3 pg TEQ/kg体重/日, 中央値は0.36 pg TEQ/kg体重/日であった. DXNs摂取量は行政施策の効果などもあり徐々に低下する傾向が示されている. しかし, 魚介類の一部は依然として比較的高いDXNsを含有することから, 一部の食品を過度に摂取するのではなく, バランスのとれた食生活がリスク低減化においても重要であると考えられる.

Keywords: ダイオキシン類, トータルダイエツト調査, モンテカルロシミュレーション

手島玲子: 化粧品に含まれる食物アレルギー.  
薬学雑誌 2014;134(1):33-38.

In Japan, two patients who had been primary sensitized to hydrolyzed wheat protein (HWP) present in facial soap and subsequently experienced wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA) after the ingestion of normal wheat products were reported in 2009 as first cases. Since that report, more than 1900 patients with such an allergy have been reported (through June 20, 2013) from various institutes all around Japan. Importantly, the majority of the patients used the same facial soap (Cha no Shizuku®) containing acid-hydrolyzed wheat protein (acid-HWP). The commercial acid-HWP contained in the facial soap (Glupearl 19S®, average molecular weight of 30-50 kDa) was produced from gluten after partial hydrolysis with hydrogen chloride at 95 °C for 40 minutes. In this presentation, I would like to summarize the mechanism of the induction of immediate hypersensitivity by HWP which has been reported by us and other European groups.

Keywords: cosmetics, food allergen, hydrolyzed wheat

protein

手島玲子: 食の安全を考える.  
食品衛生研究 2014;64(3):5.

食の安全は, 食の3要素の真ん中に位置し, 食糧の安定供給が基礎にあつてはじめて議論できるものであり, 食の安全体制 (安全管理と品質保証) が確保できれば, 意図的な危機である食の防衛体制の確保も可能となる. また, 食の安心 (信頼) のためには, これら3要素が満たされることが望まれる.

Keywords: food safety, food defence, food security

堤智昭: 食品に含まれる放射性物質の調査.  
公衆衛生 2014;78(3):208-12.

福島原発事故後, 食品に放射性物質の基準値 (2012年4月までは暫定規制値) が設定された. 平成23年度及び24年度に流通食品 (1400試料以上) を対象に放射性セシウムを検査した結果, 基準値を超過した試料数は0.3~0.4%程度で有り, 極めて低い値であった. また, 実際の食事から摂取する放射性セシウムの年間の預託実効線量についても推定した. 福島県近辺を含む全国15地域において調査を実施した結果, 福島近辺の地域の預託実効線量が高い傾向があつた. しかし推定された最大の預託実効線量は0.007 mSv/年であり, 基準値の根拠となつた1 mSv/年と比較すると1%以下であった.

Keywords: 放射性セシウム, トータルダイエツト調査, 流通食品

穂山浩: きのご毒の発生要因を考慮に入れたりリスク評価方法の開発.  
食品衛生研究 2013;63:27-30.

地域におけるスギヒラタケ, ツキヨタケ等におけるシアン配糖体及びillusin Sを分析法確立及び実態調査した. スギヒラタケに関してはスギヒラタケ中のシアン配糖体の構造解析を行った. また人工的にスギヒラタケを培養することを検討し, スギヒラタケのシアン配糖体の生産能に与える影響等を調べることにより発生要因を解析した. さらにスギヒラタケは塩漬けや加工によるシアン配糖体の変動を分析し, 摂取形態によるリスクを評価した.

Keywords: スギヒラタケ, シアン配糖体, リスク評価

佐藤恭子: マーケットバスケット方式によるアルミニウム摂取量推定.  
JAFAN. 2014;33:323-34.

JECFAにおいてアルミニウム (Al) の暫定耐容週間摂取量 (PTWI) が2 mg/kg体重/週に変更されたことに



加え、我が国では、国際的に汎用されている添加物としてAl含有添加物の指定に向けた検討が進められていることから、日本のAl摂取の実態を把握することが必要となった。そこで、食品添加物の摂取量の推定のために行われているマーケットバスケット (MB) 方式により、Alの一日摂取量調査を行った。いずれの年齢層でも、1群 (調味・嗜好飲料)、2群 (穀類) および6群 (砂糖・菓子類) のAl摂取量を合わせると、総Al摂取量の90%近くを占めていた。また、年齢が低い方が総Al摂取量のPTWIに対する割合が高いことが明らかとなった。さらに、加工食品からのアルミニウム高摂取者を推計したところ、小児では95パーセントイル値でPTWIの100%を超えていたが、1,2および6群の個別加工食品について調査した結果、アルミニウム含有量が高いのは、一部の食品であった。アルミニウムの摂取量 = Al含有量 × 食品喫食量であるため、摂取量を減らすには、喫食量の高い食品へのアルミニウム添加量の削減が有効と考えられた。

Keywords: daily intake of aluminum, market basket method

杉本直樹：NMRによる天然有機化合物の正確な定量法の開発とその応用。

和漢薬 2013;724:5-8.

天然物化学の分野の今後の発展において、最も基本的で重要な問題である測定対象の天然有機化合物の純度あるいは濃度が正確に決定できない問題、定量用標準品の供給問題を根本的に解消する方法として定量NMR (qNMR) が注目されている。qNMRが技術開発されるに至った背景、qNMRの原理を解説すると共に、定量分析値のSIへの計量トレーサビリティの確保の重要性を紹介した。

Keywords: 定量NMR, qNMR, 定量分析

杉本直樹, 穂山浩：コチニール色素とアレルギー。

公衆衛生 2013;7:833-7.

消費者庁から「コチニール色素に関する注意喚起」として、コチニール色素が添加された食品を摂取したとき、急性アレルギー反応 (アナフィラキシー) を引き起こした症例の研究情報の提供があったと報告された。アナフィラキシーを発症した場合、呼吸困難などの重篤な症状となる場合もあるため注意を必要とされる。コチニール色素は、赤色の着色を目的として食品添加物だけでなく医薬部外品や化粧品など様々な用途で使用されており、消費者へコチニール色素の種類や用途範囲の正確な情報を伝えることがリスク管理上重要である。我が国と諸外国の規格を元に、コチニール色素とそのアルミニウム結合物 (レーキ) のカルミンがどのようなものであるか、

コチニール色素とアレルギーの関係について解説した。

Keywords: コチニール, カルミン, アレルギー

多田敦子：天然由来食品添加物の成分組成に基づく基原推定。

和漢薬 2013;725:3-5.

既存添加物各品目の基原植物については、「既存添加物名簿」の定義や「既存添加物名簿収載品目リスト」の基原・製法・本質の項に、その記載がされている。基原植物の種類が異なれば、抽出物としての製品の主成分・不純物の成分組成も異なり、品質や有効性、安全性も異なる可能性がある。また、抽出物の場合、有効成分だけでなく不純物も濃縮される可能性がある。これらのことから、既存添加物の有効性と安全性を確保する上で、正しい原料植物種と部位を使用することは重要であり、そのため、既存添加物製品の基原の確認が必要とされる。本稿では、既存添加物品目につき、成分組成の比較や主成分分析 (多変量解析) を行い、基原植物を推定した研究例を紹介した。

Keywords: 既存添加物, 基原, 成分組成

河村葉子：国産及び輸入缶詰食品中のビスフェノールA。

ILSI JAPAN 2014;116:14-19.

ビスフェノールA (BPA) は主にポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料モノマーとして使用されるが、弱いエストロゲン活性を有することから内分泌攪乱候補物質に挙げられている。食品用金属缶は一般にビスフェノールAを原料とするエポキシ樹脂で内面をコーティングされている。そのため、コーティング中の未重合ビスフェノールAは、缶詰食品に移行することがある。2011~12年に国産缶詰100検体及び輸入缶詰60検体についてビスフェノールA含有量の調査を行った。国産缶詰ではビスフェノールA含有量の最大値はハヤシビーフの30 ng/gであり、平均値は3.7 ng/gであった。一方、輸入缶詰は高濃度のビスフェノールAを含有していた。最大値はデミグラソースの390 ng/gであり、ホワイトソース340 ng/g, グラタンソース及びワタリガニ320 ng/gと続いた。平均値は57 ng/gであり、国産缶詰の平均値の15倍以上であった。国産缶詰中のビスフェノールA含有量は、輸入缶詰だけでなく、これまでの調査と比較しても有意に低いことが示された。このビスフェノールAの大幅な減少は、日本の製缶業者が世界に先駆けて開発したビスフェノールA低減缶の普及によるものと推測される。

Keywords: bisphenol A, canned foods, BPA reduced can

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～生食肉の規格基準のもたらしたもの～。

月刊食品と開発 2013;48:5-8.

腸管出血性大腸菌対策として、生食用食肉の微生物基準が決まった。この生食用食肉の微生物基準は科学的な根拠に基づいて、codex (コーデックス) のガイドラインに則り、策定された。このような微生物基準の国際対応に合わせて、微生物試験法をこれからどのようにしなくてはならないかという考え方についてまとめた。

国際情勢から、国の規格基準を決めるルールが変わったという経緯も含め、新しくなった微生物基準に対応する試験法は、どういふものでなくてはいけないかということ、試験法のなかで迅速簡便法をどのように取り入れていけばよいのかについてまとめた。

Keywords: 微生物試験法, 国際対応, 規格基準

五十君静信他：UJNR有毒微生物専門部会第47回日米合同部会 科学会議セッション1.

食品衛生研究 2013;63:11-5.

日本で開催された、UJNR有毒微生物専門部会第47回日米合同部会の科学者会議で発表された内容について、紹介した。

Keywords: 日米会議, 有害微生物

五十君静信：リステリア・モノサイトゲネスによる乳・乳製品汚染制御への取り組み。

乳業技術 2013;63:79-88.

*Listeria monocytogenes*によるリステリア症は、健康成人では低い菌数で発症することはほとんどないため、ヒトからヒトへの感染は起こりにくいと考えられており、主な感染ルートは食品と考えられている。リステリア症は、発症した場合の致死率が約20%の重篤な感染症であり、海外では重要な食品媒介感染症として認識されている。本菌とリステリア症の特徴をまとめ、食品(特に乳・乳製品)における制御の取り組みについて解説した。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, 乳製品, リステリア症

Asakura H, Brueggemann H<sup>\*1</sup>, Makino S<sup>\*2</sup>, Sugita-Konishi Y<sup>\*3</sup>: Molecular approaches for the classification of microbial pathogens of public health significance.

*BioMed Res Int.* 2014:e725801.

公衆衛生上、重要となる病原細菌の分子生物学的分類法について記した。

Keywords: Bacterial pathogen, molecular typing

<sup>\*1</sup> Aarhus University, Denmark

<sup>\*2</sup> Kyoto Seibo College

<sup>\*3</sup> Azabu University

百瀬愛佳：食品のカンピロバクター標準試験法。

日本食品微生物学会雑誌 2013;30:93-7.

我が国の食品検査のための標準試験法策定の流れについて概説するとともに、日本における細菌性食中毒の病因物質として事件報告数の首位を占めるカンピロバクターの標準試験法の紹介をした。カンピロバクター標準試験法は、ISO法との整合性ももたせつつ損傷菌の回復や検査の合理化を考慮した最終案をまとめており、共同実験による検討結果も交えて解説を行った。

Keywords: Standard method, *Campylobacter*

大城直雅：質疑応答：我が国のシガテラ発症例とその予防法。

医事新報 2013;4673:64-5.

我が国におけるシガテラの発生状況と、その予防法について解説した。

Keywords: シガテラ, シガトキシン, 自然毒食中毒

大西貴弘：*Kudoa septempunctata*感染症。

化学療法の領域 2013;29:258-63.

近年、ヒラメを生食することによって一過性の下痢や嘔吐を発症する食中毒事例が増加している。患者の喫食残品からはこれまで知られている食中毒細菌やウイルス、化学物質などは検出されず、長い間原因物質が不明であった。その後の研究から、患者が喫食したヒラメから新種の粘液胞子虫*Kudoa septempunctata*が分離され、原因微生物として同定された。*K. septempunctata*の胞子原形質がヒト腸管上皮細胞層に侵入することが発症機序の1つと考えられている。*K. septempunctata*による食中毒発生を予防するために養殖場における防除対策や輸入ヒラメに対するモニタリングが開始されている。今後、ヒラメの肉質を変化させない*Kudoa*失活法の開発が更なる予防対策の鍵になると思われる。

Keywords: クドア, 寄生虫, 食中毒

小西良子, 鎌田洋一, 大西貴弘：新しい寄生虫性食中毒。感染症 2013;43:25-8.

平成15年ごろから、瀬戸内海周辺で新鮮な魚介類を喫食後に起こる一過性の食中毒が増加し始め、謎の食中毒とも報道された。その後、厚生労働省の研究機関、地方衛生研究所および大学との共同研究により、その病原物質の正体が明らかになった。それは、ヒラメに寄生する

クドアセプトンククタという新種の寄生虫であった。生食用馬肉でも同様の症状を呈する食中毒が報告されており、その病因物質も馬肉に寄生するフェイヤー住肉胞子虫という寄生虫であった。これらの食中毒起因寄生虫はヒトに食中毒食中毒症状を誘発するが、感染を起こしての症状発現ではない、新しい概念を持つ寄生虫性食中毒である。これらの食中毒の発症メカニズムが明らかにされ、検査法が確立された。今後、予防法の確立に重点を置く必要があると思われる。

Keywords: クドア, ザルコシステイス, 食中毒

飯島義雄<sup>\*1</sup>, 坂本裕美子<sup>\*2</sup>, 綿引正則<sup>\*3</sup>, 大西貴弘,  
五十君静信: 事例に学ぶ細菌学.  
*日本細菌学雑誌* 2014;69:349-55.

感染症や食中毒研究の原点は、様々な事例の解析にある。事例を学ぶことで、発症メカニズムの解明や予防対策の確立などが期待できる。ここでは、最近世間を騒がせた1) 北海道での白菜浅漬による腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic Escherichia coli, EHEC) O157食中毒事例, 2) 富山県を中心に発生したユッケによるEHEC O111/O157食中毒事例, 3) 西日本で多発したヒラメの喫食に伴う寄生虫性食中毒, 4) 鳥取県での真空パック食品によるボツリヌス食中毒事例およびこれらの事例から得られた知見を紹介する。

Keywords: 食中毒, クドア

<sup>\*1</sup> 神戸市環境保健研究所

<sup>\*2</sup> 札幌市衛生研究所

<sup>\*3</sup> 富山県衛生研究所

工藤由起子: 食品での腸管出血性大腸菌検査法の最新の動向について。

*日本食品微生物学会雑誌* 2013;30:89-92.

腸管出血性大腸菌の多血清群を対象とした検査法の確立が急速に海外で進展している。検出を迅速かつ高感度に、さらに経済的負担の軽減化および作業労力の効率化にも考慮し、遺伝子検出法の活用が積極的に行われているが、最終的には腸管出血性大腸菌の分離が最終的な試験結果判定になる。今後も、病原因子など腸管出血性大腸菌のマーカーとなる遺伝子の検出だけで結果を判定することは難しいと思われる。このため、大腸菌の一種類である腸管出血性大腸菌の多血清群を効果的に分離する選択分離培地の開発や既存の手法以外の技術を利用した効果的な分離法の確立が一層重要と思われる。日本においても、O26, O111およびO157以外の血清群について検査法の確立の必要性が問われている。海外の情報を参照しながらも、日本において食中毒防止に結びつく適切な

血清群を考慮し、効率的な検査法の確立を今後進めて行く必要がある。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 食中毒, 検査法

小林直樹, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌の分子生物学的研究と食品での検査法の発展。

*日本食品微生物学会雑誌* 2013;30(3):147-55.

近年の分子生物学の発展に伴い、STECの遺伝学的知見が急速に蓄積されてきた。本稿では、食品でのSTEC検査における遺伝子検出法でマーカー遺伝子として用いられる病原性遺伝子およびO抗原特異的遺伝子について分子生物学的視点からまとめた。今後、日本においてもより多くの血清群を対象とした食品でのSTEC検査が必要とされると考える。遺伝子検出法による高感度で効率的な検査が導入されることで、一層の食中毒防止につながることを期待したい。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, non-O157 STEC, O抗原合成遺伝子クラスター

工藤由起子: 腸炎ビブリオの魚介類での汚染実態の解明および生残性の解析に関する研究。

*食品衛生学雑誌* 2013;54:J351-3.

腸炎ビブリオは1950年に日本で発見された食中毒菌であり、例年多数の食中毒を引き起こしてきた。魚介類を対象とした腸炎ビブリオ食中毒対策が始まり、これまでに腸炎ビブリオ食中毒は急激に減少した。そこで、これら日本での腸炎ビブリオ食中毒の発生状況の変化の解明のために、流行時の魚介類汚染実態および急速な本食中毒減少時での魚介類汚染実態ならびに魚介類・患者から分離された菌株の解析などを行った。また、魚介類からの腸炎ビブリオの検出法について酵素基質培地や多様な遺伝子検出系を確立し評価を行った。さらにパンデミック株の食品中での生残・増殖性の特徴を解析した。研究の成果から、腸炎ビブリオ食中毒が現在日本では減少している要因として腸炎ビブリオ食中毒防止対策による効果であることが示された。これは関係する行政担当者および関係事業者の努力によって維持されていると考えられるため、魚介類の衛生管理の不備があれば腸炎ビブリオ食中毒が再び増加することも容易に考えられ、今後も十分な衛生管理が必要である。日本とは逆に海外では腸炎ビブリオ食中毒が増加の傾向にあり、食品の汚染の解明や制御に関する研究が一層に求められると考えられる。開発・評価した検出法が腸炎ビブリオの汚染の解明や食品の試験に広く応用され、食品中の腸炎ビブリオの制御に関する研究がさらに発展することに期待したい。

Keywords: 腸炎ビブリオ, 魚介類, 食中毒

工藤由起子：かびと細菌の融合から、

かびと生活 2013;6:109-10.

細菌ではMPN値がよく定量値として利用されるが、かびでは増菌培地での増殖ではかびかどうか判定するのが難しいこと、かびであったとしても種類もわからないことから、増菌培地に代えて平板培地を用いることが良いと思われた。リンゴ、レモン、ミカンなどを検体にして、一般的な塗抹培養法と平板MPN法を試したところ、両方法とも4日間培養で10日間培養とほぼ同等の定量値を得られ、両方法の定量値に大きな差はなかった。平板MPN法では統計学的手法によってより科学的な定量値が得られ、塗抹培養法では定量操作として簡便であった。また、菌種の同定ができ、寒天平板培地の種類を工夫することによってある程度は特定の菌種の定量ができる可能性もある。この試行の方法からの改良が必要だが、平板MPN法はかび定量方法として有意義に使える場面もあるのではないかと思われた。

Keywords: 真菌, 塗抹培養法, 平板MPN法

工藤由起子：日本における腸炎ビブリオ食中毒の急激な減少と対策効果の検証。

日本食品微生物学会雑誌 2013;30:177-85.

日本では1999年以降、腸炎ビブリオ食中毒は急激に減少している。この減少は、魚介類での腸炎ビブリオ汚染が減少したためではなく、科学的根拠にもとづく行政の食中毒防止対策による魚介類の生産から消費までの各段階での食品衛生上の改善が大きく貢献したためであることが、国、地方自治体、検査機関、大学など多機関の長期間にわたる細菌学的または疫学的調査研究によって示された。しかし、現在も血清型O3:K6のパンデミック株や他の血清型の病原性腸炎ビブリオに汚染された魚介類が日本で流通している。食品業界や行政などの日々の努力のもとに、腸炎ビブリオ食中毒の減少が維持されているが、今後も継続して衛生管理に努めることが求められている。

Keywords: 腸炎ビブリオ, 食中毒, 減少

小林直樹, 工藤由起子, 寺嶋淳：腸管出血性大腸菌感染症。

臨床と微生物 2014;41:27-31.

腸管出血性大腸菌は主に食品を介してヒトに下痢症を引き起こす病原性大腸菌の一種であり、感染者に溶血性尿毒症症候群などの重篤な症状を引き起こし、死に至るケースもある。本菌が引き起こす感染症の最近の動向について概説する。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 感染症, EHEC

渡辺麻衣子, 林健太郎, 鎌田洋一：津波被災地域における危害性真菌－災害時被災者住環境の衛生管理の重要性－。

クリーンテクノロジー 2013;23:27-31.

津波被災地域でみられる真菌とこれらが引き起こす健康危害について述べた。また、東日本大震災避難施設の室内真菌叢調査から危害性真菌の異常発育を示し、災害時被災者住環境の衛生管理の重要性について解説した。

Keywords: 東日本大震災, 室内真菌叢, 真菌関連疾患

手島玲子：食物アレルギーの話。

日本小児アレルギー学会誌 2013;27:15-9.

本総説では、食物アレルギーの話として、(1)平成13年4月よりアレルギー物質を含む食品に関する表示制度が始まったアレルギーを含む食品の原材料表示制度について、(2)主に2タイプに分類される食品中のアレルギーの性質について、(3)化粧品に含まれていた小麦加水分解物等による経口以外の経路からの食物アレルギーによるアレルギー症例について、の順番でその概要について説明を行った。

Keywords: labeling system, food allergens, hydrolyzed wheat proteins

蜂須賀暁子：食品中放射性物質の分析と検査。

食品衛生学雑誌 2013;54:102-10.

食品中の放射性物質が、平成24年4月より食品衛生法の6条規制から11条規制になり、新たに規格が設定されたことによって従前にも増して多くの検査が実行されている。また、検査に使用可能であることを標榜する多くの測定機器も販売されている。適切な測定機器の選定も含め正しい検査の実行には、検査の目的を明確に意識し、放射性物質の特性とその測定原理、検査における判定等を十分に理解していなければならない。本稿では、リスクマネジメントの一環として行われる食品中放射性物質検査に関する原理や原則について解説した。

Keywords: 検査, 放射線測定, 食品

Nakamura R, Teshima R: Proteomics-based allergen analysis in plants.

*J Proteomics*. 2013;93:40-9.

Plants may trigger hypersensitivity reactions when individuals with allergies consume foods derived from plant materials or inhale plant pollen. As each plant food or pollen contains multiple allergens, proteomics is a powerful tool to detect the allergens present. Allergen-targeted proteomics, termed allergenomics, has been used for comprehensive identification and/or

quantification of plant allergens, because it is a simple and inexpensive tool for rapid detection of proteins that bind to IgE. There are increasing numbers of reports on the applications of allergenomics.

In this review, we outline some of the applications of proteomics, including: (i) identification of novel allergens, (ii) allergic diagnoses, (iii) quantification of allergens, and (iv) natural diversity of allergens, and finally discuss (v) the use of allergenomics for safety assessment of genetically modified (GM) plants.

**BIOLOGICAL SIGNIFICANCE:** Recently, the number of allergic patients is increasing. Therefore, a comprehensive analysis of allergens (allergenomics) in plants is highly important for not only risk assessment of food plants but also diagnosis of allergic symptoms. In this manuscript, we reviewed the recent progress of allergenomics for identification, quantification and profiling of allergens. This article is part of a Special Issue entitled: Translational Plant Proteomics.

Keywords: allergenomics, IgE, hypersensitivity

近藤一成：健康食品中の有害物質。

*食品衛生研究* 2013;63:23-9.

健康食品として、植物成分を高度に濃縮した抽出エキスを錠剤やカプセルにした製品が販売されている。厚生省は健康食品の正しい利用法を示し、消費者の啓発に努めているが、消費者の理解も十分でないことから、健康被害もたびたび報告される。ここでは、最近起きた健康食品による健康被害事例を取り上げて、その特徴などを解説し今後の施策や方向性について考察した。

Keywords: 健康食品, イチョウ葉, アガリクス

安達玲子, 中村里香, 酒井信夫, 手島玲子：加水分解タンパク質の経皮感作能。

*臨床免疫・アレルギー科* 2013;59:598-602.

近年わが国では、加水分解小麦タンパク質を含有する洗顔石鹸の長期使用により、小麦製品を摂取した際にアレルギー症状を呈する事例が数多く報告されている。重篤な症例も多く、社会的に大きな問題となっている。洗顔石鹸の成分により感作される経路としては、皮膚から吸収される経皮感作、あるいは目や鼻の粘膜から吸収される経粘膜感作が考えられる。本稿では、加水分解タンパク質の経皮感作能について、筆者らが実施したマウスモデル実験系を用いた検討を中心に概説した。

Keywords: acid-hydrolyzed wheat protein, transdermal exposure, food allergy

天沼喜美子, 青木良子：欧米における医薬品リスク管理計画の状況。

*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2013;3(2):133-42.

欧州医薬品庁 (EMA) や米国FDAにおける医薬品リスク管理計画の実施状況について解説した。

Keywords: risk management plan, risk minimization, REMS

春日文子：公衆衛生目標に立脚した食品衛生研究-リスク評価と疫学からのアプローチ-企画趣旨ならびに国際的背景, 全体ビジョン。

*食品衛生研究* 2013;63(8):7-12.

公衆衛生目標を基にした研究のあり方に関する特集の趣旨説明を行った。

Keywords: public health objectives, risk assessment, epidemiology

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子：公衆衛生目標に立脚した食品衛生研究-リスク評価と疫学からのアプローチ II-食品由来疾患の疫学「日本における食中毒被害実態の疫学的手法による推定」。

*食品衛生研究* 2013;63(9):7-13.

日本国内における食中毒の被害実態把握研究に関してその疫学的推定手法等を解説した。

Keywords: burden of foodborne illness, FoodNet, telephone survey

春日文子：公衆衛生目標に立脚した食品衛生研究-リスク評価と疫学からのアプローチ III -体系的な食品検査と微生物規格基準のあり方。

*食品衛生研究* 2013;63(10):7-10.

食品微生物検査の理論に関する国際的動向について解説した。

Keywords: Codex Alimentarius Commission, ICMSF, microbiological criteria

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子：海外におけるボツリヌス食中毒アウトブレイク。

*食品衛生研究* 2013;63(12):21-33.

海外 (欧州, 米国, アジア) における最近のボツリヌス食中毒アウトブレイク事例に関してそれぞれの経緯, 疫学調査, 対応について解説した。

Keywords: foodborne botulism, olive, pruno

登田美桜：FAO/WHO合同食品規格計画 第7回汚染物質部会。

*食品衛生研究* 2013;63(9):47-62.

第7回コーデックス食品汚染物質部会における議論について、議題ごとに概要及び決定事項を解説した。また、我が国の食品安全行政にとって特に重要と考えられる議題については、今後の課題についてまとめた。

Keywords: Codex committee, contaminants, food

畝山智香子：食品を介した有害物質摂取のリスク～放射性物質摂取のリスク～。

日本食品衛生学雑誌 2013;54:83-8.

食品衛生学雑誌の食品の放射能汚染特集号の一環として、食品中の発がん物質のリスク評価について解説した。

Keywords: food, carcinogen, radiation risk

畝山智香子：食の安全とは。

日本食品安全協会会報 2013;8:47-51.

食品安全リスク分析における「安全」の意味と一般的に良く使われる「食品の安全性」という言葉の意味との違いについて解説した。

Keywords: food safety, risk analysis

畝山智香子：食品と放射線のリスクを考える。

日本原子力学会誌 2013;55:58-62.

放射線のリスクの考え方と食品中化学物質のリスクの考え方の類似点と違いについて概要を解説した。

Keywords: risk, carcinogen food

畝山智香子：食品中化学物質のリスク評価について。

イルシー 2013;115:15-20.

食品企業の品質管理の一環として、自社製品に含まれる可能性のある有害物質についてリスクプロファイルを作成することを薦める。カラメル色素中の意図しない副生成物を例に提示した。

Keywords: risk profiling, food, risk management

畝山智香子：食品中発がん物質のリスク評価について。

GGTニュースレター 2014;99:5-6.

水産物から検出される微量の放射性物質のリスクをどう考えるかについて簡単に解説した。

Keywords: seafood, radiation, chemicals

Kaniwa N, Saito Y: Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions and drug-induced liver injury.

*J Hum Genet.* 2013;58:317-26.

Rare but severe adverse drug reactions (ADRs) are an important issue in drug development and in the proper usage of drugs during the post-approval phase.

The ability to predict patient susceptibility to severe ADRs would prevent drug administration to high-risk patients. This would save lives and ensure the quality of life for these patients, but occurrence of idiosyncratic severe ADRs had been very difficult to predict for a long time. However, in this decade, genetic markers have been found for several ADRs, especially for severe cutaneous adverse reactions (SCARs) and drug-induced liver injury (DILI). In this review, we summarize recent progress in identifying genetic markers for SCARs and DILI, and discuss issues that remain unresolved. As for SCARs, associations of HLA-B\*15:02 or HLA-A\*31:01 and HLA-B\*58:01 have been revealed for carbamazepine- and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, respectively. HLA-B\*57:01 is strongly associated with abacavir-induced hypersensitivity syndrome. Several HLA alleles also demonstrate drug-specific associations with DILI, such as HLA-A\*33:03 for ticlopidine, HLA-B\*57:01 for flucloxacillin and HLA-DQA1\*02:01 for lapatinib. Efforts should be continued to find other genetic markers to achieve high predictability for ADRs, with the goal being development of genetic tests for use in clinical settings.

Keywords: HLA, pharmacogenomics, severe adverse reaction

Kaniwa N, Saito Y: The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A\* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review.

*Ther Advanc Drug Safety.* 2013;4:246-53.

Carbamazepine is a drug that is widely used for the treatment of epilepsy, trigeminal neuralgia and bipolar disorder. This drug is also known to cause cutaneous adverse drug reactions (cADRs) in up to 10% of patients. The recent progress in pharmacogenetics has revealed that human leukocyte antigen (HLA) genotypes are associated with a susceptibility to the cADRs caused by particular drugs. For carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, very strong associations with HLA-B\*15:02 have been found mainly in patients of Southeastern Asian origin. In some countries, prescreening HLA-B\*15:02 allele has already been put to practical use as a biomarker to avoid the life-threatening adverse drug reactions. In this review,

another risk factor for carbamazepine-induced cADRs is discussed, namely HLA-A\*31:01. We compare the strength of the association between HLA-A\*31:01 and carbamazepine-induced cADRs based on reports for various ethnic populations; discuss the difference between the HLA-A\*31:01 and HLA-B\*15:02 biomarkers and the usefulness of prescreening HLA-A\*31:01 to detect patients at high risk for carbamazepine-induced cADRs; and refer to points that remain to be resolved.  
Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, human leukocyte antigen (HLA)

斎藤嘉朗, 中村亮介, 黒瀬光一: 副作用バイオマーカーの探索と臨床応用研究の現状について.

臨床病理レビュー 2013;150:27-33.

医薬品の安全性に関する国民の関心は高い。これまで特異体質性と考えられ、予測不可能であった重篤副作用に関してもゲノムバイオマーカーの発見が続いている。特に重症薬疹であるスティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症については、高尿酸血症薬アロプリノール誘因性でHLA-B\*58:01との関連が、抗てんかん薬カルバマゼピン誘因性でHLA-B75 (HLA-B\*15:11等) とHLA-A\*31:01との関連が、日本人で認められており、比較的臨床感度も高い。本稿では他民族を含め、副作用バイオマーカー研究の現状を概説すると共に、臨床応用に向けた課題を提示した。

Keywords: Human leukocyte antigen, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

前川京子, 斎藤嘉朗: 薬物性肝障害の遺伝的素因-ゲノムバイオマーカーを用いた発症予測の可能性.

医学のあゆみ 2014;248:11-8.

薬物性肝障害 (drug-induced liver injury, DILI) は、非常に広範な種類の医薬品によって発症する DILI発症の高リスク患者を薬剤投与前に予測して投薬を回避できれば、重篤な症例を未然に防ぐとともに、真に有用な薬剤の市場からの撤退を阻止する可能性が拓け、さらには発症機序の解明を通じて、安全な新薬開発に貢献できる。しかしながら、DILIの発生率は非常に低く、均一の背景因子 (病態・人種・年齢・併用薬等) をもつ患者検体を収集し、再現性のある発症リスク因子を同定することは極めて困難である。このため、欧米を中心に検体収集・リスク因子同定のためのコンソーシアムが結成され、多施設での検体収集が進んでいる。本邦でもDILIの症例収集・検体収集が進行中である。この結果、薬剤別にDILIの発症・進展に関与する遺伝子多型が網羅的または候補的にスクリーニングされ、新規の知見が集積されつつあ

る。また、各種薬剤の臨床試験に参加した患者から収集されたゲノムDNAを用いたDILI発症のリスク因子の探索も行われ、キシメラガトラン、ラパチニブ、ルミラコキシブで成功を収めた。本稿では、DILIの遺伝的素因に関して、論文報告を中心に紹介しながら、発症機序に関する考察を加える。

Keywords: Drug-induced liver injury, Human leukocyte antigen, Genetic polymorphisms

Saito Y, Sai K, Kaniwa N, Tajima Y, Ishikawa M, Nishimaki-Mogami T, Maekawa K: Biomarker exploration and its clinical use.

*Yakugaku Zasshi*. 2013;133:1373-9.

Biomarkers are useful tools as indicators/predictors of disease severity and drug responsiveness, and thus, are expected to make drug development more efficient and to accelerate proper use of approved drugs. Many academic achievements on biomarkers have been reported, but only several biomarkers are used in drug development and clinical settings. We first show our results on the pharmacogenomic analysis of the anti-cancer drug irinotecan and of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). UGT1A1\*6 and \*28 were significantly associated with altered pharmacokinetics of an irinotecan metabolite, SN-38, and with increased frequency of severe neutropenia. HLA\* 58:01 and HLA-B\*15:11/HLA-A\*31:01 were associated with SJS/TEN by allopurinol and carbamazepine, respectively. Our papers have been cited in the package inserts of irinotecan and allopurinol. In addition to these genomic biomarkers, metabolomic biomarkers, which can reflect the disease phenotype and drug responsiveness, have been exploring for 12 major diseases in Japan, as a part of a multi-omics team with multi-national centers. In animal models of dilated cardiomyopathy and Alzheimer's disease, we found several changes in lipid metabolite levels in the diseased tissues. Moreover, two oxidized fatty acids were correlatively changed in the brain and plasma from Alzheimer's model mice before its onset, and thus, could be candidates for predictive biomarkers. Finally, we propose/discuss several key issues for academic researches on biomarker discovery and development, especially for newly coming researchers in the field of pharmaceutical sciences. We hope that this review would help novel biomarker identification and qualification in Japan.

Keywords: Biomarker, Pharmacogenomics, Metabolomics

Kanda Y: Cancer Stem Cells - Fact or Fiction?.

*Role of Cancer Stem Cells in Cancer Biology and Therapy*. 2013;1:22.

Growing evidence suggests that cancer stem cells (CSCs) play a key role in development of breast cancer. We established a breast CSC model by utilizing ALDH activity and found several factors that induce CSC expansion. Our finding may provide a new therapeutic approach for the treatment of breast cancer.

Keywords: Cancer stem cells, ALDH

Usami M, Mitsunaga K<sup>\*1</sup>, Irie T, Nakajima M<sup>\*2</sup>: Various definitions of reproductive indices: a proposal for combined use of brief definitions.

*Congenit Anom*. 2014;54:67-8.

We show various definitions of representative reproductive indices and propose their brief definitions. We found 14 reproductive indices with 23 definitions by a brief survey of toxicological reference books and contract research organizations' reports in a toxicological database. From these indices, we show 7 representative indices and 12 brief definitions as examples.

Keywords: Reproductive index, Definition, Toxicological database

<sup>\*1</sup>Toho University

<sup>\*2</sup>Asahi Kasei Pharma Corp.

Kojima H: Update from the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), *Altern Lab Anim*. 2013;41(6):435-41.

The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established in 2005 to promote the use of alternatives to animal testing in regulatory studies, thereby replacing, reducing, or refining the use of animals, according to the Three Rs principles. JaCVAM assesses the utility, limitations and suitability for use in regulatory studies, of test methods needed to determine the safety of chemicals and other materials. JaCVAM also organises and performs validation studies of new test methods, when necessary. In addition, JaCVAM co-operates and

collaborates with similar organisations in related fields, both in Japan and internationally, which also enables JaCVAM to provide input during the establishment of guidelines for new alternative experimental methods. These activities help facilitate application and approval processes for the manufacture and sale of pharmaceuticals, chemicals, pesticides, and other products, as well as for revisions to standards for cosmetic products. In this manner, JaCVAM plays a leadership role in the introduction of new alternative experimental methods for regulatory acceptance in Japan.

Keywords: alternative, JaCVAM, regulatory acceptance

小島肇：技術講座 安全性評価試験（18）遺伝毒性試験－組合せ.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(4):74-7.

化粧品の安全性試験の中で、遺伝毒性試験の組合せ評価について説明した。

Keywords: 化粧品, 遺伝毒性試験, バッテリー

小島肇：経皮吸収型製剤の安全性を考える。

*ファルマシア* 2013;49(5):415-9.

経皮吸収型製剤の安全性に関する問題を、昨今の動物実験の3Rsや国際規制、皮膚トラブルの状況を考慮した上でまとめた。

Keywords: 経皮吸収型製剤, 皮膚適用, 安全性

小島肇：技術講座 安全性評価試験（19）遺伝毒性試験－エイムス試験.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(5):82-5.

化粧品の安全性試験の中で、遺伝毒性試験であるエイムス試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 遺伝毒性試験, エイムス

小島肇：技術講座 安全性評価試験（20）遺伝毒性試験－哺乳類の培養細胞を用いる試験.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(6):72-7.

化粧品の安全性試験の中で、遺伝毒性試験である染色体異常試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 遺伝毒性試験, 染色体異常試験

小島肇：技術講座 安全性評価試験（21）遺伝毒性試験－げっ歯類を用いる小核試験.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(7):116-20.

化粧品の安全性試験の中で、遺伝毒性試験である小核



試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 遺伝毒性試験, 小核試験

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (22) ウサギを用いる眼刺激性試験。

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(8):67-71.

化粧品の安全性試験の中で, ウサギを用いる眼刺激性試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 眼刺激性試験, 実験動物

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (23) 実験動物を用いる皮膚刺激性試験。

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(9):81-4.

化粧品の安全性試験の中で, ウサギまたはモルモットを用いる皮膚刺激性試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 皮膚刺激性試験, 実験動物

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (24) 実験動物を用いる連続皮膚刺激性試験。

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(10):22-5.

化粧品の安全性試験の中で, モルモットを用いる連続皮膚刺激性試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 皮膚刺激性試験, 実験動物

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (25) 実験動物を用いない皮膚一次刺激性試験。

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(11):36-9.

化粧品の安全性試験の中で, 実験動物を用いない皮膚刺激性試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 皮膚刺激性試験, 動物実験代替法

小島肇: 日本動物実験代替法学会バリデーション委員会とJaCVAM。

*日本動物実験代替法学会第25回大会記念誌* 2013;27-34.

日本動物実験代替法学会バリデーション委員会と評価委員会の歴史をまとめた。

Keywords: バリデーション, JaCVAM, 動物実験代替法

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (26) 実験動物を用いない眼刺激性試験。

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(12):44-8.

化粧品の安全性試験の中で, 実験動物を用いない眼刺激性試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 眼刺激性試験, 動物実験代替法

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (27) 生殖毒性試

験。

*COSME TECH JAPAN* 2014;4(1):70-4.

化粧品の安全性試験の中で, 生殖毒性試験について説明した。

Keywords: 化粧品, 生殖毒性試験, 実験動物

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (28) 動物実験代替法を巡る動向2013年。

*COSME TECH JAPAN* 2014;4(3):36-41.

動物実験代替法に関する2013年の動向をまとめた。

Keywords: 化粧品, JaCVAM, 実験動物代替法

小島肇: 動物実験代替法を用いた「これからの化粧品・医薬部外品の安全性評価とその根拠の示し方」。

*COSMETIC STAGE* 2014;8(3):1-8.

化粧品・医薬部外品の成分規制とそのために必要な安全性試験について言及した後, 動物実験の3Rsを考慮した安全性評価とその根拠の示したについて述べた。

Keywords: 化粧品, 医薬部外品, 安全性評価

小島肇: 代替試験法の重要性とJaCVAMの貢献および代替法の推進のための問題。

*消費者法ニュース* 2014;98:186-7.

動物福祉が叫ばれる中, 動物実験代替法の重要性とJaCVAMの貢献および動物実験代替法の推進のための問題点について考察した。

Keywords: 動物実験の3Rs, JaCVAM, 実験動物代替法

小島肇: 技術講座 安全性評価試験 (29) 再び化粧品の安全性を考える。

*COSME TECH JAPAN* 2014;4(3):62-5.

ロドデノールと茶のしづく石鹸, 動物実験の禁止に関する経緯など昨今の化粧品の安全性に関わる動向をまとめた。

Keywords: 化粧品, 安全性, 実験動物代替法

小島肇: 動物実験を用いないで医薬部外品の承認申請を取ることは可能か?。

*H皮協ジャーナル* 2014;36(2):1-7.

動物実験代替法のみで医薬部外品の承認申請が可能な条件について考察した。

Keywords: 化粧品, 医薬部外品, 承認申請

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24年度報告書。

*AATEX-JaCVAM* 2014;3(1):46-53.

During 2012, the JaCVAM Regulatory Acceptance

Board accepted five test methods, including 1) the reduced local lymph node assay (rLLNA), 2) the LLNA:DA, a non-radioactive modification of the LLNA, which quantifies adenosine triphosphate (ATP) content via bio-luminescence as an indicator of lymphocyte proliferation, 3) the LLNA:BrdU enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), a non-radioactive modification of the LLNA test method, which utilizes non-radiolabelled 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) in an ELISA-based test system to measure lymphocyte proliferation, 4) the fluorescein leakage assay for eye irritation testing, and 5) the reconstructed human epidermis test method, EpiDerm and SkinEthics for *in vitro* skin irritation testing.

JaCVAM also contributed to the establishment of four Test Guidelines (TG) for the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), including 1) TG No. 457, BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists, 2) Revised TG No. 455, Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists Test, 3) Revised TG No. 405, Acute Eye Irritation/Corrosion, and 4) TG No. 460, Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants.

JaCVAM is currently coordinating and supporting the validation studies and peer review of several tests in accordance with the ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) framework. Methods currently undergoing international peer review include the Bhas 42 cell transformation assay, the short time exposure (STE) assay for eye irritation testing, *in vivo* comet assay for genotoxicity testing, and the reactive oxygen species (ROS) assay for phototoxicity testing. Additionally, JaCVAM is currently collaborating with other international organizations in ongoing validation studies, which include the human cell line activation test (h-CLAT), the stably transfected transactivation assay (STTA) antagonist test for screening of endocrine disruptors, the IL-8 Luc assay for the skin sensitization, and the Statens Seruminstitut rabbit cornea (SIRC) crystal violet staining (CVS) for eye irritation.

Keywords: alternative, JaCVAM, validation

Tsukamoto T<sup>\*1</sup>, Toyoda T, Mizoshita T<sup>\*2</sup>,

Tatematsu M<sup>\*3</sup>: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis in rodent models.

*Semin Immunopathol.* 2013;35:177-90.

*Helicobacter pylori* infection is an important factor for gastric carcinogenesis in human. In carcinogen-treated Mongolian gerbils, *H. pylori* infection enhances stomach carcinogenesis, while infection alone induced severe hyperplasia called heterotopic proliferative glands. A high-salt diet or early acquisition of the bacteria exacerbates inflammation and carcinogenesis. Oxygen radical scavengers or anti-inflammatory chemicals as well as eradication of *H. pylori* are effective to prevent carcinogenesis. *H. pylori*-associated inflammation induces intestinal metaplasia and intestinalization of stomach cancers independently. It is necessary to control cancer development not only in *H. pylori*-positive cases but also in *H. pylori*-negative metaplastic gastritis.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Mongolian gerbil, chemoprevention

\*<sup>1</sup> Fujita Health University

\*<sup>2</sup> Nagoya City University

\*<sup>3</sup> Japan Bioassay Research Center

梅村隆志, 日比大介: オクラトキシンAの腎発がん機序の解明 (カビ毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発).

*食品衛生研究* 2013;63:19-26.

オクラトキシンA (OTA) は *Penicillium* 属や *Aspergillus* 属のカビが産生するカビ毒の一種であり, 穀類等から検出される食品汚染物質として広く知られている. げっ歯類において, OTAは高頻度に腎細胞腺腫/癌を誘発するが, 従来の各種遺伝毒性試験で明らかな陽性結果を示さず, その発がん機序は未だ明らかにされていない. 本研究では, レポーター遺伝子導入動物である *gpt delta* ラットあるいはマウスを用いた標的臓器腎臓での *in vivo* 変異原性評価, 病理組織学的検索ならびに網羅的遺伝子発現解析による分子病理学的解析結果から, OTAが誘発する腎発がん機序の解明を目指した. その結果, OTAの腎臓内標的部位であるS3セグメントを含む髓質外帯より抽出したDNA中で, 欠失変異の上昇を示唆するSpi変異頻度が上昇し, DNA二重鎖切断修復, 細胞周期促進, DNA損傷応答を介したG2/M arrest誘発, *Bcl-2* family (*Bak1* および *Bik1*), がん抑制遺伝子 *p53* に関わる遺伝子群の転写レベルの変動が認められ, 同部位においてアポトーシスおよびカリオメガリーの高頻度な出現が観察された.

また、*p53*欠損*gpt delta*マウスを用いた実験より、これらの事象には*p53*が抑制的に働いていることが明らかとなった。以上より、OTA腎発がん機序には、二重鎖切断修復過程で生じる欠失変異を主とした遺伝毒性メカニズムの関与の可能性が示唆された。

Keywords: オクラトキシンA, *gpt delta*動物, 腎発がん

Pfuhler S<sup>\*1</sup>, Elespuru R<sup>\*2</sup>, Aardema MJ<sup>\*3</sup>, Doak SH<sup>\*4</sup>, Donner EM<sup>\*5</sup>, Honma M, Kirsch-Volders M<sup>\*6</sup>, Landsiedel R<sup>\*7</sup>, Manjanatha M<sup>\*8</sup>, Singer T<sup>\*9</sup>, Kim JH<sup>\*10</sup>: Genotoxicity of nanomaterials: Refining strategies and tests for hazard identification.

*Environ Mol Mutagen.* 2013;54:229-39.

A workshop addressing strategies for the genotoxicity assessment of nanomaterials (NMs) was held on October 23, 2010 in Fort Worth Texas, USA. The workshop was organized by the Environmental Mutagen Society and the International Life Sciences Institute (ILSI) Health and Environmental Sciences Institute. The workshop was attended by more than 80 participants from academia, regulatory agencies, and industry from North America, Europe and Japan. A plenary session featured summaries of the current status and issues related to the testing of NMs for genotoxic properties, as well as an update on international activities and regulatory approaches. This was followed by breakout sessions and a plenary session devoted to independent discussions of in vitro assays, in vivo assays, and the need for new assays or new approaches to develop a testing strategy for NMs. Each of the standard assays was critiqued as a resource for evaluation of NMs, and it became apparent that none was appropriate without special considerations or modifications. The need for nanospecific positive controls was questioned, as was the utility of bacterial assays. The latter was thought to increase the importance of including mammalian cell gene mutation assays into the test battery. For in-vivo testing, to inform the selection of appropriate tests or protocols, it was suggested to run repeated dose studies first to learn about disposition, potential accumulation, and possible tissue damage. It was acknowledged that mechanisms may be at play that a standard genotoxicity battery may not be able to capture.

Keywords: nanomaterials, workshop, genotoxicity

<sup>\*1</sup> Procter and Gamble Co.

<sup>\*2</sup> U.S. Food and Drug Administration

<sup>\*3</sup> BioReliance

<sup>\*4</sup> Swansea University

<sup>\*5</sup> DuPont

<sup>\*6</sup> Vrije Universiteit Brussel

<sup>\*7</sup> BASF SE

<sup>\*8</sup> National Center for Toxicological Research

<sup>\*9</sup> Health Canada

<sup>\*10</sup> ILSI-HESI

Hayashi M<sup>\*1</sup>, Honma M, Takahashi M<sup>\*2</sup>, Horibe A<sup>\*3</sup>, Tanaka J<sup>\*1</sup>, Tsuchiya M<sup>\*1</sup>, Morita T: Identification and evaluation of potentially genotoxic agricultural and food-related chemicals.

*Food Safety.* 2014;1:2013003.

The Food Safety Commission (FSC) was founded in 2003 to conduct the risk assessment of chemicals in food and food products and also residues of agricultural chemicals. Genotoxicity assessment is one component of the overall risk assessment process. Historically, genotoxicity assessment has been limited mainly to qualitative hazard identification. We are proposing a strategy for when the chemical is classified as a genotoxic carcinogen and the acceptable daily intake (ADI) cannot be set because a worldwide consensus has not been obtained on the existence of threshold for DNA direct-acting genotoxicity. To evaluate the mechanism (s) of carcinogenicity, it is important to make judgment whether genotoxicity, especially genotoxicity/mutagenicity resulting from direct reaction with DNA, is a key event or not in the carcinogenic process. Here, we focus on the residues of agricultural chemicals and discuss the strategy of how to evaluate and interpret genotoxicity, and provide guidance that we can use at the site of assessment. This paper presents the authors' personal opinion and it does not necessarily represent the official opinion of the FSC. There are four independent expert working groups in the Expert Committee for evaluation of agricultural chemicals and the authors hope this paper will help to make evaluation fair and transparent across the working groups. Of course, other strategies to evaluate genotoxicity of food and food related chemicals, including residues of agricultural chemicals may also exist, and they should also be appreciated. The goal is scientifically sound, transparent, and fair

evaluation and interpretation of genotoxicity, as an integral part of the risk assessment.

Keywords: pesticide and agricultural chemicals, risk assessment on mutagenicity, evaluation and interpretation

\*<sup>1</sup> (公財) 食品農薬品安全性評価センター

\*<sup>2</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター

\*<sup>3</sup> 食品安全委員会

松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*2</sup>, 広瀬明彦: OECD化学物質共同評価プログラム: 第1回化学物質共同評価会議概要.

化学生物総合管理 2013;9:92-9.

第1回OECD化学物質共同評価会議が, 2011年10月10-12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1,3-propanediol 2- (hydroxymethyl)-2-methyl- (CAS: 77-85-0) およびthiophene (CAS: 110-02-1) の計2物質の初期評価文書と, octadecanamide N,N'-12-ethanediylbis- (CAS: 110-30-5) およびsodium m-nitrobenzenesulfonate (CAS: 127-68-4) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し, また, 米国/ICCAとともに物質カテゴリー: C8-C12 Aliphatic Thiols (CAS: 112-55-0, 111-88-6, 25103-58-6, 25360-10-5) を提出した. 本稿では, 第1回化学物質共同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, 化学物質共同評価会議, 有害性評価

\*<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>, 長谷川隆一<sup>\*3</sup>, 広瀬明彦: OECD化学物質共同評価プログラム: 第2回化学物質共同評価会議概要.

化学生物総合管理 2013;9:100-11.

第2回OECD化学物質共同評価会議が, 2012年4月17-19日にフランスのパリで開催された. この会議では計17物質 (初期評価: 14物質; 選択的初期評価: 3物質) について審議され, 16物質 (初期評価: 13物質; 選択的初期評価: 3物質) に合意が得られた. 日本は政府が作成した2-sec-butylphenol (CAS: 89-72-5) および2-vinylpyridine (CAS: 100-69-6) の計2物質の初期評価文書と, 2,3-dibromobutanedioic acid (CAS: 526-78-3) およびtriisobutylene (CAS: 7756-94-7) の計2物質の選択的

初期評価文書を提出し合意された. 本稿では, 第2回化学物質共同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, 化学物質共同評価会議, 有害性評価

\*<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

\*<sup>3</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構

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>, 平田陸子, 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22報) - 第1回OECD化学物質共同評価会議 (2011年パリ) 化学生物総合管理 2013;9:112-8.

第1回OECD化学物質共同評価会議 (CoCAM-1) が2011年10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) (1,1,1-トリス (ヒドロキシメチル) エタン: CAS番号77-85-0, チオフェン: CAS番号110-02-1) および2物質の選択的初期評価プロファイル (ITAP) (1,2-ビス (ステアロイルアミノ) エタン: CAS番号110-30-5, 3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム: CAS番号127-68-4) 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, SIDS初期評価会議, 化学物質共同評価会議

\*<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, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*2</sup>, 長谷川隆一, 小野敦, 広瀬明彦: OECD化学物質共同評価プログラム: 第3回化学物質共同評価会議概要.

化学生物総合管理 2013;10:222-31.

第3回OECD化学物質共同評価会議が, 2012年10月16-18日にスイスのルツェルンで開催された. この会議では計48物質 (初期評価: 46物質; 選択的初期評価: 2物質) について審議され, 47物質 (初期評価: 45物質; 選択的初期評価: 2物質) に合意が得られた. 日本は, 政府作成の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, 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) として計6物質の初期評価文書, 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

書を提出し合意された。本稿では、第3回化学物質共同評価会議の討議の概要を報告する。

Keywords: 経済協力開発機構, 化学物質共同評価会議, 有害性評価

\*<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, 大久保貴之\*<sup>1</sup>, 宮地繁樹\*<sup>2</sup>, 菅谷芳雄\*<sup>3</sup>, 広瀬明彦: OECD化学物質共同評価プログラム: 第4回化学物質共同評価会議概要。

化学生物総合管理 2013;10:232-40.

第4回OECD化学物質共同評価会議が, 2013年4月16-18日にフランスのパリで開催された。この会議では計22物質(初期評価: 19物質; 選択的初期評価: 3物質)について審議され, 全ての物質に合意が得られた。日本は, 政府作成の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, また7-amino-4-hydroxy-2-naphthalenesulphonic acid (CAS: 87-02-5) および2,6-di-tert-butyl-4-ethylphenol (CAS: 4130-42-1) 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4回化学物質共同評価会議の討議の概要を報告する。

Keywords: 経済協力開発機構, 化学物質共同評価会議, 有害性評価

\*<sup>1</sup> 厚生労働省医薬品食品局審査管理課化学物質安全対策室

\*<sup>2</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

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>, 長谷川隆一, 平田陸子, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向(第23報) - 第2回OECD化学物質共同評価会議(2012年パリ)。化学生物総合管理 2013;10:241-7.

第2回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-2)が2012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-sec-ブチルフェノール: CAS番号89-72-5, 2-ビニルピリジン: CAS番号100-69-6) および2物質の選択的初期評価プロファイル(ITAP)(23-ジプロモコハク酸: CAS番号526-78-3, トリイソプチレン: CAS番号7756-94-7) 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, SIDS初期評価会議, 化学物質共同評価会議

\*<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

小野敦: 化学物質の安全性評価におけるin silico評価手法の利用について。

*ILSI Japan*. 2013;115:8-14.

Chemicals provide humans with many conveniences and improve our lives in many ways. Safety information on chemicals is necessary for the proper use and management of chemical substances or the products containing them. Many types of toxicity tests, including animal tests, are necessary for safety assessment of chemicals. However, due to animal welfare concerns, cost and long times necessary for testing, the development of new, reliable and efficient methods is badly needed. The in silico approach, which involves structure-activity relationships, is considered to be one promising method and is currently being studied for possible future practical applications. Although in limited scope, in silico methods are already used for safety assessment for risk assessment by authorities, such as the EPA in the United States. In this paper, the current state of the use of in silico methods in chemical safety assessment will be introduced and will include studies from our laboratory on human health risk assessment.

Keywords: in silico, risk assessment, industrial chemical

- Tanabe S and Yamaguchi T: "Advances in Physical Therapy Research", 1. PPARs and their roles in the molecular network and diseases, eds., Belluci F and Baudo N, Nova Science Publishers, Inc., New York, pp.1-43 (2014)
- 坂本知昭: "医薬品倉庫管理と物流・輸送品質の留意点 - GDP, PIC/S GMP, GMP適合性調査を踏まえた-", (株)情報機構, 東京, pp.125-30 (2013)
- 坂本知昭: "実験者/試験検査員の誤ったデータの取り扱い・試験誤操作防止策", 第11章 産業ごとの研究室, 試験室での留意点, 第1節 医薬品試験検査施設における業務運用の留意点と管理, (株)技術情報協会, 東京, pp.390-5 (2014)
- 小出達夫: "バリデーション全集-基礎~実務まで-", 第1章 日本におけるプロセスバリデーションの定義と考え方, (株)情報機構, 東京, pp.3-7 (2013)
- 小出達夫: "新GMP工場のレイアウト図と設備バリデーション", 第1部 国内外規制動向と日本での対応 第3章 PATによるRTRT採用時の試験規格の取扱い, (株)技術情報協会, 東京, pp.17-20 (2013)
- 多田稔, 石井明子, 川崎ナナ: "新薬開発にむけた臨床試験(第I~III相臨床試験)での適切な投与量設定と有効性/安全性評価", サイエンス&テクノロジー(株), 東京, pp.72-86 (2013)
- 西島正弘, 川崎ナナ: "バイオ医薬品 開発の基礎から次世代医薬品まで", (株)化学同人, 東京, (2013)
- 奥田晴宏, 川崎ナナ: "第7版化学便覧 応用化学編", 日本化学会編, 丸善出版(株), 東京, pp.1079-84 (2014)
- 合田幸広, 袴塚高志 (監修): "新一般用漢方処方の手引き", 日本漢方生薬製剤協会編集, (株)じほう, 東京, pp.1-360 (2013)
- 局外生規2012出版検討会 (合田幸広, 丸山卓郎): "和英対訳 日本薬局方外生薬規格2012", 局外生規2012出版検討会編集, (株)薬事日報社, 東京, pp.1-287 (2013)
- Goda Y, Anjiki N, Kawahara N: "Biochemical Sensors: Mimicking Olfactory and Gustatory Senses", Chapter 12: Herbal Medicines: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., Singapore, pp.205-30 (2013)
- 井上貴雄, 西島正弘 (共同翻訳): "グッドマン・ギルマン薬理書-薬物治療の基礎と臨床-", 第12版, 第48章, 「抗微生物療法の一般的原則」翻訳, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, (株)廣川書店, 東京, pp.1751-72 (2013)
- 内田恵理子: "バイオ医薬品", 25章 遺伝子治療薬, 西島正弘・川崎ナナ編, (株)化学同人, 京都, pp.235-44 (2013)
- 中島啓行, 安田智, 佐藤陽治: "実験医学別冊 ES・iPS細胞実験スタンダード ヒトES・iPS細胞に由来する再生医療製品の造腫瘍性をどう見るか?", (株)羊土社, 東京, pp.61-9 (2014)
- 鈴木孝昌: "実験医学別冊 原理からよくわかるリアルタイムPCR完全実験ガイド 網羅的な発現をみる マイクロアレイ解析との比較を例に", (株)羊土社, 東京, pp.111-21 (2013)
- 野村祐介, 坂本泰一: "タンパク質結晶の最前線", 第5章 RNAアプタマーの立体構造と創薬, 杉山成監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.230-7 (2013)
- 迫田秀行: "薬事承認の迅速化に向けた厚生労働省の取り組み", 未来型人工関節を目指して -その歴史から将来展望まで-, 吉川秀樹, 中野貴由, 松岡厚子, 中島義雄編集, (株)日本医学館, 東京, pp.378-81 (2013)
- 澤田留美: "生化学", 第11章 3節ペントースリン酸回路, 第11章 4節クエン酸回路, 第11章 5節電子伝達系と酸化的リン酸化, 大塚讓, 脊山洋右, 藤原葉子, 本田善一郎監修, (株)東京化学同人, 東京, pp.100-14 (2014)
- 中岡竜介: "医療用ポリマーの生体適合性評価", 体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能・デザインの要件, (株)技術情報協会, 東京, pp.254-8 (2013)
- 新見伸吾: "バイオ医薬品 開発の基礎から次世代医薬品まで", 第19章モノクローナル抗体, 西島正弘, 川崎ナナ編集, (株)化学同人, 京都, pp.161-75 (2013)
- 五十嵐良明: "動物実験代替安全性試験プロトコル集", 第3章 Local Lymph Node Assay (LLNA), 小島肇夫

- 監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.45-54 (2013)
- 小林憲弘:“伊東毒性病理学”, 5.10ナノマテリアル, 高橋道人・福島昭治 編, 丸善出版(株), 東京, pp.159-61 (2013)
- 伊佐間和郎:“体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能・デザインの要件”, 第4章 金属系材料・セラミックスの開発とその高機能化, 第3節 金属系材料の細胞毒性の評価, 佐藤章弘企画編集, (株)技術情報協会, 東京, pp.303-7 (2013)
- 内田滋夫, 川本伸一, 濱松潮香, 田上恵子, 田野井慶太郎, 松田りえ子, 吉岡邦雄, 等々力節子, 八戸真弓, 中谷操子, 松岡洋子, 鍋師裕美, 丹治克男, 関澤春仁, 後藤奈美:“環境パラメーター・シリーズ4増補版(2013年)食品の調理・加工による放射性核種の除去率-我が国の放射性セシウムの除去率データを中心に-”, 第2章 2.7 きのご類, 2.8 魚介類, 2.9 肉類, (公財)原子力環境整備促進・資金管理センター, pp.73-8, pp.82-7 (2013)
- 飛山浩:“症例を通して学ぶ食物アレルギーのすべて”, (株)南山堂, 東京, pp.22-5, pp.238-40 (2013)
- Pascoe B, Lappin-Scott H, Sheppard SK, Asakura H:“*Campylobacter* Ecology and Evolution”, Does biofilm formation aid colonization and infection in *Campylobacter*?, eds., Sheppard SK and Meric G. Caister Academic Press, England, pp.177-88 (2014)
- 野田衛:“ノロウイルス食中毒・感染症からまもる-その知識と対策”, (公益)日本食品衛生協会, 東京, pp.1-107 (2013)
- 野田衛, 上間匡:“微生物の簡易迅速検査法”, 第3章・第1節 ウイルス, (株)テクノシステム, 東京, pp.133-41 (2013)
- 野田衛, 福田伸治:“微生物の簡易迅速検査法”, 第10章・第1節 感染症 4. ウイルスの簡易迅速検査法, (株)テクノシステム, 東京, pp.539-48 (2013)
- Okada Y, Asakura H, Igimi S:“*Listeria monocytogenes*. Food sources, prevalence and management strategies”, Prevalence, antimicrobial resistance and growth kinetics of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat (RTE) foods, ed., Hambrick EC., Nova Science Publishers, USA, pp.191-203 (2014)
- 大西貴弘:“微生物の簡易迅速検査法”, 寄生虫性食中毒と検査法, 高鳥浩介編, (株)テクノシステム, 東京, pp.549-54 (2013)
- 大西貴弘:“獣医公衆衛生学 I”, 寄生虫および原虫による食中毒(クドアセプトンブククタタ・ザルコシステイスフェイヤー), 獣医公衆衛生学教育研修協議会編, 文永堂出版(株), 東京, pp.198-200 (2014)
- 吉成知也:“微生物の簡易迅速検査法”, マイコトキシンの簡易迅速検査法, 高鳥浩介編, (株)テクノシステム, 東京, pp.531-37 (2013)
- 荒川英二, 宮原美知子:“腸炎ビブリオ第IV集”, V-2. 食品・環境からの検出, 編集者名 監修 本田武司, 編集者 篠田純男, 甲斐明美, 山本重雄, 土屋友房, 西淵光昭, 荒川英二, 飯田哲也, (株)近代出版, 東京, pp.197-201 (2013)
- 工藤由起子:“腸炎ビブリオ第IV集”, V-1 1) 分離培養技術の進歩と遺伝子検出法の応用, V-1培養・検出法の進歩, V検出, 同定, タイピング, 本田武司監修, (株)近代出版, 東京, pp.152-165 (2013)
- 工藤由起子:“生食のおいしさとリスク”, 第3章 生食のリスクとは, 第2節 生肉のリスク, 原因菌と食中毒事件, 一色賢司監修, (株)エヌ・ティー・エス, 東京, pp.329-337 (2013)
- 小西良子, 渡辺麻衣子:“カビのはなし-ミクロな隣人のサイエンス”, 第六章 カビによる被害, 6.2.3. 中毒, 高鳥浩介・久米田裕子編, (株)朝倉書店, 東京 (2013)
- 蜂須賀暁子:“実験者/試験検査員の誤ったデータの取扱い・試験誤操作防止策”, 第13章 研究, 試験に関わる規制・ガイドラインの最新トピックと今後の動向, 第6節 放射線を使った実験に関する法規制と試験室管理, (株)技術情報協会, 東京, pp.512-7 (2014)
- Nakamura R, Teshima R:“Plant Proteomics Methods and Protocols Methods in Molecular Biology, 2nd edition”, Humana Press, New York, pp.725-35 (2014)
- 天沼喜美子, 青木良子, 森川馨:“薬剤師に役立つ医療安全管理の考え方~病院・薬局に活かせる新しい取り組み

～”, 第V章4. 向精神薬に関する海外規制機関からの安全性情報, 政田幹夫, 佐藤博, 佐々木均編, (株)医薬ジャーナル社, 東京, pp.188-94 (2013)

登田美桜: “管理栄養士・栄養士のための食品安全・衛生学”, 3.7 自然毒食中毒, 日佐和夫, 仲尾玲子編著, (株)学文社, 東京, pp.64-71 (2014)

畝山智香子: “自治体の風評被害対応～東日本大震災の事例～”, 第6章 風評被害予防のためのリスク情報共有について, (公)日本都市センター, 東京, pp.114-24 (2014)

森田健: “動物実験代替安全性試験プロトコル集”, 第2章 GHSにおける代替法の基準および規制の動向, 小島肇夫(監修), (株)シーエムシー出版, 東京, pp.11-5 (2013)

鹿庭なほ子: “医薬品の生物学的同等性試験－ガイドライン対応－”, 生物学的同等性の評価, 緒方宏泰編著, (株)じほう, 東京, pp.55-9 (2013)

斎藤嘉朗, 中野泰子: “テラーメイドゲノム創薬”, バイオ医薬品, 西島正弘, 川崎ナナ編, (株)化学同人, 京都, pp.245-52 (2013)

斎藤嘉朗, 前川京子, 鹿庭なほ子: “日本人を対象にした副作用に関するゲノム・メタボローム解析”, 毒性質問箱, 安全性評価研究会編集企画委員会編, (株)サイエンティスト社, 東京, pp.83-96 (2013)

高橋祐次: “動物実験代替安全性試験プロトコル集 (The Protocols for the Alternative Toxicological Testings)”, 第15章 急性毒性試験, 小島肇夫監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.187-197 (2013)

小島肇: “動物実験代替安全性試験プロトコル集”, 第1章 動物実験代替法の意義と今後, (株)シーエムシー出版, 小島肇夫監修, 東京, pp.3-10 (2013)

小島肇: “機能的化粧品と薬剤デリバリー”, 第2章 安全性1 化粧品の安全性, 杉林堅次, 正木仁, 市橋正光監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.22-7 (2013)

小島肇: “化粧品・医薬部外品およびその原料の安全性評価と規格・試験法設定”, 第2章 化粧品・医薬部外品に求められる安全性試験とバリデーション, サイエンス&テクノロジー (株), 東京, pp.29-65 (2013)

小島肇: “*In vitro*毒性・動態評価の最前線”, 第1章 動物実験代替法から*in vitro*毒性試験へ, 小島肇夫監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.1-7 (2013)

小島肇: “経皮吸収性の試験法と評価法”, (株)情報機構, 東京, pp.1-54 (2013)

本間正充: “動物実験代替安全性試験プロトコル集”, ほ乳類細胞を用いた*in vitro*小核試験, 小島肇夫監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.169-86 (2013)

本間正充: “*in vitro*毒性・動態評価の最前線”, 第4章 変異原性の予測－医薬品中に存在する不純物の評価－, 小島肇夫監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.36-43 (2013)

小野敦: “動物実験代替安全性試験プロトコル集”, 第18章 BG1Luc細胞を用いるエストロゲン受容体転写活性化試験法, 小島肇夫監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.228-42 (2013)

小野敦: “*In vitro*毒性・動態評価の最前線”, 第3章 化学物質の内分泌かく乱性の予測評価, 小島肇夫監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.29-35 (2013)



医薬品等一斉取り締まり試験報告：リセドロン酸ナトリウム 2.5mg錠：合田幸広，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25年4月～平成26年3月），平成26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：イプリフラボン内用剤：合田幸広，阿曾幸男，宮崎玉樹

後発医薬品品質確保対策事業費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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24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24年4月～平成25年3月），平成25年12月厚生労働省医薬食品局監視指導・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24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24年4月～平成25年3月），平成25年12月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案作成：坂本知昭，小出達夫，香取典子

医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

日局各条へパリンナトリウム等に含まれる不純物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，石井明子，鈴木琢雄，蛭田葉子，高久明美，川崎ナナ

医薬品承認審査等推進費（平成25年4月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

バイオ後続品の品質等に係る調査：多田稔，石井明子，橋井則貴，川崎ナナ

医薬品承認審査等推進費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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：丸山卓郎，合田幸広，袴塚高志

医薬品審査等業務庁費（平成25年7月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

サイコおよびサイコを含む漢方処方製剤（小柴胡湯及び大柴胡湯）（承認規格において重金属試験の設定があるもの）の重金属に関する分析試験：袴塚高志，鎌倉浩之  
後発医薬品品質確保対策事業経費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

インターネット買上げ調査報告（痩身用健康食品）：袴塚高志，鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費健康食品買上げ調査経費（平成24年4月～平成25年3月），平成26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：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

あへん等取扱業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成25年12月及び平成26年3月（インド産あへん80検体），平成25年12月（国産あへん7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－：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

厚生労働省庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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－：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子

厚生労働省庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤  
医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），  
平成26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：袴塚高志，花  
尻（木倉）瑠理，内山奈穂子  
医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），  
平成26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  
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成25  
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（中国四国厚生局麻薬取締部長依頼1製品）

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25  
年7月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報  
告（財務省関税局業務課長依頼9製品）

違法ドラッグの分析について：袴塚高志，花尻（木倉）  
瑠理  
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成25  
年9月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報  
告（奈良県医療政策部長依頼6製品）

違法ドラッグの分析について：袴塚高志，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26  
年1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：袴塚高志，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26  
年1月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報  
告（中国四国厚生局麻薬取締部長依頼1製品）

違法ドラッグの分析について：袴塚高志，花尻（木倉）  
瑠理  
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成26  
年2月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報  
告（新潟県健康福祉部長依頼5製品）

違法ドラッグの分析について：袴塚高志，花尻（木倉）  
瑠理  
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成26  
年2月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報  
告（滋賀県健康福祉部長依頼1製品）

医薬品迅速分析法作成のための試験について-アセチル  
バルデナフィル，ホンデナフィル，ジメチルアセチルデ  
ナフィルの迅速分析法-：袴塚高志，最所和宏  
医薬品審査等調査研究費（平成25年4月～平成26年3  
月），平成26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-：袴塚高志，最所和宏  
医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），  
平成26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25年度心臓カテーテルアブレーション審査ワーキン  
ググループ報告書：平尾見三\*，新見伸吾，齋島由二，  
植松美幸，福井千恵  
医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），  
平成26年3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

---

\* 東京医科歯科大学医学部付属病院不整脈センター

平成24年度「化学物質等に係る試験調査」報告書 イソ  
シアネートの細胞毒性及び遺伝毒性試験：宮島敦子，酒  
井恵子，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6月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質  
安全対策室に報告

平成25年度脊椎インプラント分野審査ワーキンググルー  
プ報告書：戸山芳昭\*，新見伸吾，宮島敦子，迫田秀行  
医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），  
平成26年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器  
審査室に報告

---

\* 慶應義塾大学医学部

平成25年度再生医療審査ワーキンググループ報告書：西  
田幸二\*，新見伸吾，澤田留美，河野健  
医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），  
平成26年3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25年度三次元積層インプラント分野審査ワーキンググループ報告書：吉川秀樹\*, 新見伸吾, 中岡竜介, 加藤玲子

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月に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25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(田中)聡子, 田原麻衣子, 五十嵐良明

環境省環境保全費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年6月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

平成25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(田中)聡子, 田原麻衣子, 五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26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25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(田中)聡子, 田原麻衣子, 五十嵐良明

家庭用品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26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25年度シックハウス(室内空気汚染)問題に係る無作為抽出による室内空気汚染実態調査及びTVOC等文献調査：神野透人, 香川(田中)聡子, 田原麻衣子, 五十嵐良明

家庭用品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26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25年度化粧品成分の分析法に関する研究報告書  
窒素定量法によるカルミン中タンパク質含量測定に関する研究：秋山卓美

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

医薬品等一斉監視指導取去指定品目の試験結果報告：メ

チルイソチアゾリノンまたはメチルククロイソチアゾリノンを有する化粧品：秋山卓美, 内野正, 五十嵐良明  
医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：五十嵐良明, 久保田領志, 小林憲弘

食品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月厚生労働省健康局水道課に報告

水質基準等検査方法検討調査：五十嵐良明, 久保田領志, 小林憲弘

食品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月厚生労働省健康局水道課に報告

未規制物質等検査法検討調査：五十嵐良明, 久保田領志, 小林憲弘

食品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月厚生労働省健康局水道課に報告

外部精度管理調査のデータ集計解析等効率化のためのシステム構築業務：五十嵐良明, 久保田領志, 小林憲弘  
食品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月), 平成26年3月厚生労働省健康局水道課に報告

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：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24年4月～平成25年3月), 平成25年5月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

特定芳香族アミン類の毒性および暴露評価に関する調査：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24年4月～平成25年3月), 平成25年7月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

冷感タオルに使用されるイソチアゾリン系防腐剤の健康リスク調査：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25年1月～平成25年3月), 平成25年8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

有機顔料を用いた家庭用品中のポリ塩化ビフェニル

(Polychlorinated biphenyls: PCBs) 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24年4月～平成25年3月)，平成25年8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

アゾ色素に由来する繊維・革製品中の特定芳香族アミン類分析法に関する検討：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25年4月～平成26年1月)，平成26年1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

イソシアネートに関する調査：伊佐間和郎，河上強志，五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費(平成26年1月～平成26年3月)，平成26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

トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物のハザード調査及び海外法規制に関する調査報告書：伊佐間和郎，河上強志，五十嵐良明  
家庭用品等試験検査費(平成26年1月～平成26年3月)，平成26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

亜リン酸エステル系老化防止剤の皮膚感作性試験：五十嵐良明，伊佐間和郎，河上強志  
家庭用品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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25年度食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法の検討結果の評価における事前確認について(第1回)：アミスプロム試験法(農産物)，スピノサド試験法(畜水産物)，プロディファコウム及びワルファリン試験法(畜水産物)：根本了，手島玲子  
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼(平成25年5月～平成26年3月)，平成25年5月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

平成25年度食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法の検討結果の評価における事前確認について(第2回)：1-メチルシクロプロペン試験法(農産物)，アセキノシル試験法(畜水産物)，オキサジアルギル試験法(農産物)，ピリフルキナゾン試験法(農産物)，ボスカリド試験法(畜水産物)：根本了，手島玲子

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼(平成25年5月～平成26年3月)，平成25年8月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

平成25年度食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法の検討結果の評価における事前確認について(第3回)：アゾシクロチン及びシヘキサチン試験法(農産物)，アゾシクロチン及びシヘキサチン試験法(畜水産物)，イミドカルブ試験法(畜水産物)，カフェンストロール試験法(畜水産物)，チアジニル試験法(農産物)，フルシラゾール試験法(畜水産物)：根本了，手島玲子  
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼(平成25年5月～平成26年3月)，平成25年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

平成25年度食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法の検討結果の評価における事前確認について(第4回)：アセタミプリド試験法(畜水産物)，イソチアニル及びプロスルホカルブ試験法(農産物)，メタフルミゾン試験法(農産物)：根本了，手島玲子  
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼(平成25年5月～平成26年3月)，平成26年2月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発業務 LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法I(農産物：果実・野菜)への適用検討等事業(1) LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法I(農産物：果実・野菜)への適用検討及び妥当性評価試験：齊藤静夏，根本了，手島玲子  
食品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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

食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発業務 LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法I(農産物：果実・野菜)への適用検討等事業(2)試験法通知等の英訳(その1)試験法通知の英訳版の作成：齊藤静夏，坂井隆敏，根本了，手島玲子，松田りえ子  
食品等試験検査費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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

食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発業務 LC-TOF-MS法の通知LC-MS一斉試験法I(農産物：果実・野菜)への適用検討等事業(2)試験法通知等の英訳(その2)食品中に残留する農薬等に関する試験

法の妥当性評価ガイドラインの英訳版の作成：齊藤静夏，坂井隆敏，根本了，渡邊敬浩，手島玲子，松田りえ子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発業務 畜水産物の農薬等新規一斉試験法開発(200化合物に対する適用性検証)：坂井隆敏，根本了，手島玲子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発業務 HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ（畜水産物）の改良法開発：坂井隆敏，根本了，手島玲子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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（①ヒドロコルチゾンの含有量推定，②エストラジオール等の分析法検討）：坂井隆敏，根本了，手島玲子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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等実態調査事業：鍋師裕美，植草義徳，高附巧，片岡洋平，渡邊敬浩，堤智昭，手島玲子，蜂須賀暁子，松田りえ子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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摂取量等調査：堤智昭，植草義徳，鍋師裕美，手島玲子，蜂須賀暁子，松田りえ子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

食品中の製造副生成物に関する試験検査：手島玲子，足立利華，堤智昭  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成25年11月），平成25年11月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の製造副生成物（アクリルアミド）に関する試験検査：手島玲子，高附巧，鍋師裕美，堤智昭  
食品等試験検査費（平成25年12月～平成26年3月），平成26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：手島玲子，林智子，片岡洋平，渡邊敬浩  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26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

輸入農産物中の重金属等に関する試験検査：手島玲子，片岡洋平，林智子，植草義徳，堤智昭，渡邊敬浩  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26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の実態調査に係る試験検査：手島玲子，渡邊敬浩，片岡洋平  
食品等試験検査費（平成25年7月～平成26年3月），平成26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

食品中に残留する農薬等の検査結果集計及び摂取量推定に関する試験：松田りえ子，渡邊敬浩，手島玲子  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26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25年4月～平成26年3月），平成26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，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成25年5月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

平成25年度未指定添加物監視対策事業：久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻崇，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26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

## 報告

食品添加物一日摂取量調査等：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25年6月～平成26年3月），平成26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，古庄紀子，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25年6月～平成26年3月），平成26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，建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

平成25年度食品中の過酢酸製剤実態調査事業：大槻崇，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，佐藤恭子，穂山浩  
食品等試験検査費（平成25年10月～平成26年3月），平成26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25年11月～平成26年3月），平成26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

国際汎用添加物の指定に向けた試験（カルミン及びコチニール色素の安全性に関する消化管吸収確認試験）：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25年4月～平成26年3月），平成26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－成分規格案の作成：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25年4月～平成26年3月），平成26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－既存添加物の学名調査：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25年4月～平成26年3月），平成26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25年4月～平成26年3月），平成26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の性能に関する研究－加熱操作を要する試験－：六鹿元雄，阿部裕，河崎裕美，山口未来，穂山浩  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26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

GC/MS/MSによる食品中の添加剤一斉分析法の開発：阿部裕，山口未来，六鹿元雄，穂山浩  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の微生物検査における衛生指標菌に関する試験検査：五十君静信，岡田由美子，百瀬愛佳，朝倉宏  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26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

製造基準（殺菌温度及び殺菌時間）に関する調査：五十君静信，朝倉宏，岡田由美子，百瀬愛佳  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年11月～平成26年3月），平成26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

微生物の標準物質製造に関する調査研究：朝倉宏，五十君静信，岡田由美子，百瀬愛佳  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年12月～平成26年3月），平成26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

食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン，デオキシニバレノール及びオクラトキシンAの含有実態調査）：吉成知也，大西貴弘，寺嶋淳

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26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

清涼飲料水の細菌試験法見直しの検討：工藤由起子，寺嶋淳

食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究：菊池裕，寺嶋淳

医薬品承認審査等推進費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

平成25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）：渡辺麻衣子

食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26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

イチョウ葉エキスの安全性に関する試験研究（ノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスを用いた試験）：木島綾希，梅村隆志，井上薫，吉田緑，小川久美子，近藤一成，最上知子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年11月～平成26年3月）、平成26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

新鮮アシタバ葉に含有されるフロクマリン類の分析（冷蔵保存下における含有量変化）：近藤一成，中村公亮，野口秋雄，最上知子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理調査（遺伝子組換えコメCpTI系統）：野口秋雄，中村公亮，近藤一成，手島玲子，最上知子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

安全性未承認GM食品監視対策（安全性未承認遺伝子組換えサケ（AquAdvantage）検知法の試験室間共同試験による妥当性確認）：中村公亮，近藤一成，野口秋雄，最

上知子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26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，最上知子

消費者政策調整費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月内閣府消費者庁食品表示課に報告

クレアチンサプリメントの安全性に関する試験研究：最上知子，近藤一成，安達玲子，酒井信夫，小川久美子，曹永晩

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

遺伝子組換えコムギ（MON71800）系統特異的検知法の開発：野口秋雄，中村公亮，近藤一成，手島玲子  
食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成25年6月に厚生労働省監視安全課に報告

安全性未承認遺伝子組換えパパイヤ（PRSV-SC）検知法の開発：中村公亮，近藤一成，野口秋雄，手島玲子，最上知子

食品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成25年7月に厚生労働省監視安全課に報告

平成25年度アミノ酸含有健康食品（クレアチン含む）の健康被害状況調査：最上知子，近藤一成，安達玲子，酒井信夫

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年7月～平成25年9月）、平成25年9月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

即時型食物アレルギーによる健康被害防止のための資料改訂及び各種食物アレルゲンに関する解析並びにアレルギー物質を含む食品の検査法の開発及び改良：最上知子，安達玲子，酒井信夫

食品表示に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月）、平成26年3月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，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25年4月～平成26年3月）、平成26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

生食される牛の内臓（赤物）等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25年5月～平成25年6月），平成25年6月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

成形肉等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26年1月～平成26年3月），平成26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

輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査：窪田邦宏，春日文子

食品等試験検査費（平成25年12月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査：登田美桜，畝山智香子，春日文子

食品等試験検査費（平成25年12月～平成26年3月），平成26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

諸外国におけるフロクマリン類の管理状況調査：畝山智香子，登田美桜，春日文子

食品等試験検査費（平成25年7月～平成25年8月），平成25年8月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

食品中の製造副生成物に関する調査研究：畝山智香子，登田美桜，春日文子

食品等試験検査費（平成25年6月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：アクリル酸-2-ヒドロキシエチル(CAS No.818-61-1)：森田健，幡野晶子，春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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：N-(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン(CAS No.111-40-0)：森

田健，幡野晶子，春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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：無水マレイン酸(CAS No.108-30-6)：森田健，幡野晶子，春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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：(1H-インドール-3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン：森田健，幡野晶子，春日文子

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26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，中村亮介，斎藤嘉朗

遺伝子多型探索調査事業庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

医薬品使用実態調査・安全対策推進事業：佐井君江，花谷忠昭，斎藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費(平成25年4月～平成26年3月)，平成26年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

指定添加物の安全性に関する試験；L-システイン塩酸塩の強制経口投与によるラット90日間反復投与毒性試験：菅野純，高橋祐次

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

指定添加物の安全性に関する試験；5'-ウリジル酸二ナトリウムの強制経口投与によるラット90日間反復投与毒性試験：菅野純，高橋祐次

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

指定添加物の安全性に関する試験；硫酸アンモニウムの強制経口投与によるラット90日間反復経口投与毒性試



験：菅野純，高橋祐次  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

指定添加物の安全性に関する試験；硫酸マグネシウムの強制経口投与によるラット90日間反復経口投与毒性試験：菅野純，高橋祐次  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

指定添加物の安全性に関する試験；酢酸ビニル樹脂の混餌によるラット90日間反復経口投与毒性試験：菅野純，高橋祐次  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

国際汎用添加物の指定に向けた試験（ラットを用いたカルミン及びコチニール色素の安全性に関する消化管吸収確認試験）：高橋祐次，森田紘一，小川幸男，北嶋聡，菅野純，杉本直樹，多田敦子，伊藤裕才，石附京子，穂山浩  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

指定添加物の安全性評価に関する調査研究；モルホリン脂肪酸塩，ポリアクリル酸ナトリウム，インドール及びその誘導体，パラオキシ安息香酸イソブチル，パラオキシ安息香酸イソプロピルの安全性評価に係る資料整備：菅野純，高橋祐次  
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

新規試験法提案書 皮膚刺激性試験代替法LabCyte EPI-MODEL24：小島肇  
厚生労働本省試験研究所試験研究費（平成22年4月～平成26年3月），平成25年11月厚生労働省医薬食品局審査管理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 *In vitro*皮膚透過試験：小島肇  
厚生労働本省試験研究所試験研究費（平成22年4月～平成26年3月），平成26年1月厚生労働省医薬食品局審査管

理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 ヒトエストロゲン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出するBGILuc ER TA法：小島肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費（平成22年4月～平成26年3月），平成26年1月厚生労働省医薬食品局審査管理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 改訂OECD TG No.405：ウサギを用いる眼刺激性試験法：小島肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費（平成22年4月～平成26年3月），平成26年1月厚生労働省医薬食品局審査管理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 改訂OECD TG No.437：牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）：小島肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費（平成22年4月～平成26年3月），平成26年1月厚生労働省医薬食品局審査管理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質の安全性評価に用いるAOPの開発 免疫毒性AOP（毒性発現メカニズム）事例研究 鉛：木村裕\*，相場節也\*，小島肇，西川秋佳

化学物質安全対策費（平成26年1月～平成26年3月），平成26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

\* 東北大学病院皮膚科

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25年度最終報告書（6剤中1剤：DL-酒石酸水素カリウム）：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23年10月～平成25年9月），平成25年9月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

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25年度最終報告書：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6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）平成25年度最終報告書：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26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（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）平成25年度最終報告書：小川久美子，曹永晩，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26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（ $\delta$ -ドデカラクトンおよびヘキシルアセテートに関する90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験）平成25年度中間報告書：小川久美子，吉田緑，曹永晩，井上薫，高橋美和，豊田武士  
食品等試験検査費（平成25年6月～平成27年3月），平成26年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

ラットを用いた塩酸セミカルバジドの慢性毒性・発がん性併合試験（最終報告書）：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19年4月～平成21年3月），平成26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25年4月～平成26年3月），平成26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25年4月～平成26年3月），平成26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

化審法等に係る化学物質リスク評価に必要な最新毒性情報更新：広瀬明彦  
家庭用品等試験検査費（平成25年12月～平成26年3月），平成26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

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>:  
上皮間葉転換を伴うdiffuse型胃がんを同定するための  
遺伝子発現の特徴.  
第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

<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

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の遺伝子発現変動解析に  
よる細胞の性質判定マーカーの同定.  
第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

<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

合田幸広: 多成分系としての生薬・漢方製剤の特性と課  
題.  
日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

堀井周文\*, 小此木明\*, 大窪俊樹\*, 鎌倉浩之, 合田幸  
広: 小青竜湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究  
(第2報).  
第30回和漢医薬学会学術大会 (2013.8)

\* クラシエ製薬

伏見直子<sup>\*1</sup>, 伏見裕利<sup>\*2</sup>, 安食菜穂子<sup>\*3</sup>, 御影雅幸<sup>\*4</sup>,  
川原信夫<sup>\*3</sup>, 合田幸広: 生薬「滑石」の基原について  
(3): 日本薬局方および中国薬典収載品の分光測色計に  
よる鑑別.  
日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> ウチダ和漢薬

<sup>\*2</sup> 富山大学和漢薬研究所

<sup>\*3</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

<sup>\*4</sup> 金沢大学薬学部

徳本廣子, 下村裕子, 袴塚高志, 小関良宏\*, 合田幸広:  
医薬品中に混入するタバコ葉の鑑別法.  
日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

\* 東京農工大学工学部生命工学科

Goda, Y: Introduction of qNMR to the Japanese  
Pharmacopoeia (JP) for specification of marker

compounds used for standardization of herbal  
medicines.

61<sup>st</sup> International Congress and Annual Meeting of the  
Society for Medicinal Plant and Natural Product  
Research (2013.9)

Goda, Y: Current Status and Future Plans of  
Standardization for Herbal Medicines in Japan.

Follow up meeting to GA2013 at the Univ. of Applied  
Sciences (2013.9)

合田幸広: 「健康食品」の品質に関する課題.  
日本アントシアニン研究会第3回研究会 (2012.11)

合田幸広: 分析から判る, 健康食品の品質に関する課題.  
生薬分析討論会 (2013.11)

合田幸広: 生薬・生薬製剤に関する12年3ヶ月.  
生薬学会関西支部平成25年度秋期講演会 (2013.11)

合田幸広: 医薬品としての生薬・漢方薬研究.  
日本薬学会東海支部講演会 (2014.2)

天倉吉章<sup>\*1</sup>, 山上沙織<sup>\*1</sup>, 好村守生<sup>\*1</sup>, 吉田隆志<sup>\*1</sup>, 瀨  
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 (第4報).  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 松山大学薬学部

<sup>\*2</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

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>, 日  
向昌司, 日向須美子<sup>\*2</sup>, 花輪壽彦<sup>\*2</sup>, 合田幸広: 縮合型  
タンニンの簡易部分構造解析法の検討.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<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

呉暁テイ\*, Shu ZHU\*, 于曉麗\*, 合田幸広, 小松かつ  
子\*: Gentiana属生薬の基原と品質に関する研究(2)  
Gentiana属4種及び竜胆のITS配列について.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 富山大学和漢薬研究所

上野歩<sup>\*1</sup>, 白石加奈子<sup>\*1</sup>, 永瀬敬子<sup>\*1</sup>, 山路誠一<sup>\*1</sup>, 寺林進<sup>\*2</sup>, 酒井英二<sup>\*3</sup>, 合田幸広, 川原信夫<sup>\*4</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～市場流通生薬の組織形態(3)・タクシャ～.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 日本薬科大学

<sup>\*2</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*3</sup> 岐阜薬科大学

<sup>\*4</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

永瀬敬子<sup>\*1</sup>, 浅沼舞<sup>\*1</sup>, 山路誠一<sup>\*1</sup>, 寺林進<sup>\*2</sup>, 酒井英二<sup>\*3</sup>, 合田幸広, 川原信夫<sup>\*4</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～市場流通生薬の組織形態(4)・オンジ～.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 日本薬科大学

<sup>\*2</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*3</sup> 岐阜薬科大学

<sup>\*4</sup> 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

伊豆津健一, 四方田千佳子, 奥田晴宏, 川西徹: 3D X線マイクロCTスキャンを用いた凍結乾燥医薬品の評価: 凍結後熱処理と氷晶核形成誘導の影響.  
日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

于照コ<sup>\*</sup>, 大館亮平<sup>\*</sup>, 吉橋泰生<sup>\*</sup>, 米持悦生<sup>\*</sup>, 四方田千佳子, 奥田晴宏, 伊豆津健一, 寺田勝英<sup>\*</sup>: 凍結乾燥条件がMyo-Inositolの結晶形態に及ぼす影響について.  
日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部・大学院薬学研究科

伊豆津健一, 四方田千佳子, 合田幸広, 奥田晴宏: 凍結乾燥医薬品の工程効率化に向けた熱処理と氷晶核形成誘導の製剤品質への影響.  
低温生物工学会 (2013.6)

伊豆津健一: 溶出性評価法の動向について.  
日本薬剤学会経口吸収フォーカスグループ第4回合宿討論会 (2013.8)

伊豆津健一, 柴田寛子, 吉田寛幸, 四方田千佳子, 合田幸広: 凍結水溶液の濃縮相における医薬品成分の混合性と結晶化.  
熱測定討論会 (2013.11)

伊豆津健一: ジェネリック医薬品のさらなる信頼性向上に向けた課題と取り組み.  
全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

伊豆津健一: 凍結溶液における濃縮相の相分離と製剤における結晶化制御.  
ソフトマター研究会 (2013.12)

伊豆津健一: ジェネリック医薬品の品質に関する情報検討会をはじめとした取り組み.  
レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2014.2)

伊豆津健一, 吉田寛幸, 柴田寛子, 合田幸広: 凍結乾燥製剤の結晶性制御に向けた研究: 凍結濃縮相の混合性情報の活用.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

于照コ<sup>\*</sup>, 合田幸広, 伊豆津健一, 米持悦生<sup>\*</sup>, 吉橋泰生<sup>\*</sup>, 寺田勝英<sup>\*</sup>: 凍結乾燥製剤の賦形剤の結晶多形形成に及ぼす処方と工程因子.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*</sup> 東邦大学薬学部・大学院薬学研究科

藤井香穂梨<sup>\*1,2</sup>, 伊豆津健一, 久米美汀<sup>\*1</sup>, 吉野建史<sup>\*1</sup>, 岸澄<sup>\*3</sup>, 吉橋泰生<sup>\*1</sup>, 寺田勝英<sup>\*1</sup>: 凍結乾燥医薬品新規賦形剤としてのmeso-erythritolの物性評価.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 東邦大学薬学部・大学院薬学研究科

<sup>\*2</sup> (株)ポーラファルマ

<sup>\*3</sup> (株)リガク

Shibata H, Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Goda Y: Separation and quantification of polyethylene glycol-conjugated liposome components by reversed-phase HPLC analysis with UV and evaporative light scattering detection.  
AAPS Annual Meeting 2013 (2013.11)

柴田寛子, 四方田千佳子, 奥田晴宏: マイクロスフェア型徐放性製剤の薬物放出性評価: フロースルーセル法溶出試験装置の利用.  
日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

吉田寛幸, 奥田晴宏, 四方田千佳子: カスケードインパクトのプレセパレーター内液種が粒子径評価に与える

影響に関する検討.

日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

Yoshida H, Yomota C, Izutsu K, Okuda H, Goda Y: Effect of lactose hydrate on the dissolution and permeation profiles of inhaled steroids.

AAPS Annual Meeting 2013 (2013.11)

吉田寛幸：吸入剤評価法の現状と課題 - 規格試験の国際調和と生物学的同等性について -.

第5回粉末吸入剤研究会シンポジウム (2013.11)

吉田寛幸, 伊豆津健一, 柴田寛子, 桑名明美, 合田幸広：プロカテロール塩酸塩水和物の粉末吸入剤における振とう操作と薬物排出量に関する検討.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏：高分子で被覆した非晶質ニフェジピン固体表面の結晶化抑制.

日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

阿曾幸男, 宮崎玉樹, 合田幸広：異なる結晶形のリシノプリルを含有する市販製剤の保存安定性.

第57回日本薬学会関東支部大会 (2013.10)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広：スルファチアゾールの多形転移に及ぼす湿度の影響.

第57回日本薬学会関東支部大会 (2013.10)

Miyazaki T, Aso Y, Goda Y, Okuda H: Inhibition of surface crystallization of amorphous nifedipine by coating with PVP and HPMC.

AAPS Annual Meeting (2013.11)

阿曾幸男, 宮崎玉樹, 合田幸広：異なる結晶形のリシノプリルを含有する市販製剤の物理的, 化学的保存安定性の比較.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広：スルファチアゾールII型結晶の多形転移速度に及ぼす温度と湿度の影響.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

Katori N: The Guidelines for BMV in Japan - update of status and main items.

7th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (7th WRIB) (2013.4)

香取典子：日本におけるBMVガイドラインの状況とこれからの動き.

第26回バイオメディカル分析化学シンポジウム (BMAS2013) (2013.8)

Katori N: Involvement in the pharmacokinetics and the history of regulated bioanalysis in Japan.

第28回日本薬物動態学会年会 (JSSX2013) (2013.10)

Katori N: Japan's perspective on Partial-validation in Small Molecule Regulated Bioanalysis - Method Transfer and Life Cycle Management -.

8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB) (2014.3)

Sakamoto T, Sasaki T<sup>\*1</sup>, Kimura H<sup>\*1</sup>, Kambara O<sup>\*1</sup>, Tanabe T<sup>\*2</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Application of terahertz/far-infrared spectroscopic analysis of an active pharmaceutical ingredient (API) and other medical additives for a pharmaceutical process analytical technology (PPAT).

International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology (2014.4)

<sup>\*1</sup> Shizuoka University

<sup>\*2</sup> Tohoku University

Murayama K<sup>\*1</sup>, Sakamoto T, Fujimaki Y<sup>\*2</sup>, Kitagawa M<sup>\*3</sup>, Komiyama M<sup>\*1</sup>, Koganei S<sup>\*2</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Transmission measurement of tablet in very short-time by using high-speed and high-sensitive Near Infrared spectrometer.

16th International Conference on Near Infrared Spectroscopy (2014.6)

<sup>\*1</sup> Yokogawa Electric

<sup>\*2</sup> Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

<sup>\*3</sup> Eisai

Sakamoto T, Sasaki T<sup>\*1</sup>, Kimura H<sup>\*1</sup>, Fujimaki Y<sup>\*2</sup>, Tanabe T<sup>\*3</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Vibrational spectral analysis of pharmaceutical ingredients during a tableting process by cross-sectional use of near-, mid-, and far-infrared/terahertz electro-magnetic waves for process understanding.

7th International Conference on Advanced Vibrational

## Spectroscopy (2013.8)

\*<sup>1</sup>Shizuoka University\*<sup>2</sup>Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute\*<sup>3</sup>Tohoku UniversitySasaki T<sup>\*1</sup>, Kimura H<sup>\*1</sup>, Kambara O<sup>\*1</sup>, Sakamoto T, Nishizawa J<sup>\*2</sup>: Polarization Terahertz Spectroscopy of Organic Single Crystals Grown by TDM Method.

7th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (2013.8)

\*<sup>1</sup>Shizuoka University\*<sup>2</sup>Sophia University佐々木哲朗<sup>\*1</sup>, 木村寛子<sup>\*1</sup>, 神原大<sup>\*1</sup>, 坂本知昭, 西澤潤一<sup>\*2</sup>: 医薬品単結晶のテラヘルツ偏光分光スペクトルとDFT計算の比較.

第74回応用物理学会秋季学術講演会 (2013.9)

\*<sup>1</sup>静岡大学\*<sup>2</sup>上智大学Sakamoto T, Sasaki T<sup>\*</sup>, Kimura H<sup>\*</sup>, Hiyama Y, Katori N, Okuda H: Analysis of hydration and dehydration on xanthine related compounds during pharmaceutical granulation process using terahertz spectroscopy.

38th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz waves (2013.9)

\* Shizuoka University

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>, 木村寛子<sup>\*</sup>, 香取典子, 合田幸広: テラヘルツ及び赤外分光法を用いた医薬品成分の品質特性解析.

日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム (2013.10)

\* 静岡大学

佐々木哲朗<sup>\*</sup>, 坂本知昭, 木村寛子<sup>\*</sup>, 神原大<sup>\*</sup>: 単結晶偏光分光測定を用いた医薬品のテラヘルツ帯分子振動解析.

第23回日本赤外線学会研究発表会 (2013.10)

\* 静岡大学

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>, 木村寛子<sup>\*</sup>, 香取典子, 合田幸広: 製薬用顆粒物調製における結合剤作用の分子振動分光学的解析.

第29回近赤外フォーラム (2013.11)

\* 静岡大学

坂本知昭: OMCL認定に向けた国立医薬品食品衛生研究所の取り組みとPIC/Sオンサイト査察について.

日本PDA製薬学会第20回年会 (2013.12)

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>, 木村寛子<sup>\*</sup>, 香取典子, 合田幸広: セルロース誘導体の糊化作用が水和キサンチン化合物の脱水に与える影響及び脱水・非晶質化メカニズムの分子振動解析.

第61回応用物理学会春季学術講演会 (2014.3)

\* 静岡大学

佐々木哲朗<sup>\*1</sup>, 木村寛子<sup>\*1</sup>, 神原大<sup>\*1</sup>, 坂本知昭, 西澤潤一<sup>\*2</sup>: テオフィリン無水物単結晶のテラヘルツ偏光分光スペクトル測定.

第61回応用物理学会春季学術講演会 (2014.3)

\*<sup>1</sup>静岡大学\*<sup>2</sup>東北大学坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>, 木村寛子<sup>\*</sup>, 香取典子, 合田幸広: 分子振動解析による水和医薬品の脱水及び非晶質化に対する結合剤作用の分子科学的考察.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 静岡大学

小出達夫, 香取典子, 奥田晴宏: 近赤外イメージングによる製剤の混合均一性評価における医薬品原料の粒子径の影響についての検討.

日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

Saito N<sup>\*1</sup>, Fukami T<sup>\*1</sup>, Yamamoto Y<sup>\*2</sup>, Koide T, Katori N, Hisada H<sup>\*3</sup>, Suzuki T<sup>\*1</sup>, Tomono K<sup>\*1</sup>: Pharmaceutical Evaluation of Atorvastatin Calcium Tablets on the Internet- Basic Investigation of Substandard Medicines in Japan.

5th Asian Arden Conference (2013.8)

\*<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：イメージング技術を用いた造粒顆粒及び製剤評価。

日本薬剤学会第4回経口吸入フォーカスグループ第4回合宿討論会 (2013.8)

Koide T, Katori N, Fukami T<sup>\*1</sup>, Yamamoto Y<sup>\*2</sup>, Okuda H: Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques.

FIP World Congress 2013 (2013.9)

\*<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>, 小島理美<sup>\*1</sup>, 竹内理紗<sup>\*2</sup>, 深水啓朗<sup>\*2</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史<sup>\*2</sup>, 伴野和夫<sup>\*2</sup>: 加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性に関する研究。

第23回日本医療薬学会年会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

小出達夫：飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた医薬品製剤のイメージング。

第19回創薬フォーラム若手研究会 (2013.12)

竹内理紗<sup>\*1</sup>, 斉藤奈央子<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>: ネット経由で個人輸入される医療用医薬品の品質評価-アトルバスタチンCa錠の場合。

第19回創薬フォーラム若手研究会 (2013.12)

\*<sup>1</sup> 日本大学薬学部

\*<sup>2</sup> 帝京平成大学薬学部

小島理美<sup>\*1</sup>, 竹内理紗<sup>\*2</sup>, 山本佳久<sup>\*1</sup>, 深水啓朗<sup>\*2</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史<sup>\*2</sup>, 伴野和夫<sup>\*2</sup>: 加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性。

第19回創薬フォーラム若手研究会 (2013.12)

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

小出達夫, 深水啓朗<sup>\*</sup>, 香取典子, 奥田晴宏, 鈴木豊史<sup>\*</sup>,

伴野和夫<sup>\*</sup>, 合田幸広: 超低波数及びアンチストークス領域を用いたラマン分光法による主薬及び医薬品添加物の確認試験に関する研究。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 日本大学薬学部

山本佳久<sup>\*1</sup>, 小島理美<sup>\*1</sup>, 増田彩<sup>\*1</sup>, 竹内理紗<sup>\*2</sup>, 深水啓朗<sup>\*2</sup>, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史<sup>\*2</sup>, 伴野和夫<sup>\*2</sup>: 加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性および溶出性に関する研究。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 帝京平成大学薬学部

\*<sup>2</sup> 日本大学薬学部

加藤くみ子, 運敬太, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広: シリカ粒子, 酸化チタンと腸管上皮細胞株との相互作用に関する研究。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

運敬太, 加藤くみ子, 合田幸広: コレカルシフェロール含有リポソームによる抗腫瘍活性に関する研究。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

加藤くみ子, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広: ナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究。

「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」キックオフシンポジウム (2014.3)

加藤くみ子, 南條邦江, 合田幸広, 奥田晴宏, 山口照英, 川西徹: ノンポーラスシリカゲルカラムによるIgG2アイソフォームのHPLC分離に関する研究。

第24回クロマトグラフィー科学会議 (2013.11)

加藤くみ子, 運敬太, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広: リポソーム及び内包薬物の細胞内動態に関する研究。

第22回日本バイオイメージング学会学術集会 (2013.9)

運敬太, 加藤くみ子, 奥田晴宏: リポソームに内封されたドキシソルピシンの細胞内動態に及ぼすリポソーム構成脂質の影響。

第29回日本DDS学会学術集会 (2013.7)

運敬太, 加藤くみ子, 奥田晴宏: リポソーム中のポリエチレングリコール (PEG) 修飾リン脂質の細胞内動態特

性評価.

日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

加藤くみ子, 日高征幸, 運敬太, 川西徹, 奥田晴宏: シリカ粒子, 酸化チタンの物理的・化学的特性とin vitro腸管吸収モデルによる細胞透過性との関連性について.

日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

石井明子: 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開発の課題.

第19回代々木会特別講演会 (2013.5)

Hyuga S<sup>\*1</sup>, Hyuga M, Amakura Y<sup>\*2</sup>, Goda Y, Hanawa T<sup>\*1</sup>: Herbacetin, a biologically active constituent of Ephedrae herba, suppresses the HGF-induced motility of human breast cancer cells through inhibition of c-Met phosphorylation.

The 64th annual meeting of the Japan Society for Oriental Medicine, 3rd Academic Meeting of Global Research Network for Traditional Medicine (GRNTM) (2013.5)

\*<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

日向須美子<sup>\*1</sup>, 日向昌司, 天倉吉章<sup>\*2</sup>, 合田幸広, 花輪壽彦<sup>\*1</sup>: がん転移抑制効果を有する漢方薬の基礎研究から導き出された活性成分のユニークな薬理作用と臨床応用への可能性.

日本薬剤学会第28年会 (2013.5)

\*<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: 高分子医薬品の質量分析.

第20回クロマトグラフィーシンポジウム (2013.6)

石井明子: 日本のBMV (リガンド結合法) ガイドライン策定状況.

第20回クロマトグラフィーシンポジウム (2013.6)

Hyuga M, Takakura D, Hashii N, Ishii A, Niimi S, Kawasaki N: Shotgun proteomics of residual host cell derived proteins in Protein A chromatography eluate. Measurement of Residual Host Cell Protein and DNA in Biotechnology Products Workshop (2013.6)

Nakazawa S, Hashii N, Kawasaki N: Analysis of interaction between TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents using hydrogen/deuterium exchange and mass spectrometry.

61st ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (2013.6)

Hashii N, Kuribayashi R, Harazono A, Nakazawa S, Kawasaki N: Development of a peptide affinity column for anti-TNF-alpha monoclonal antibodies.

61st ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (2013.6)

長瀬翔太郎<sup>\*1</sup>, 山下真代<sup>\*1</sup>, 飯田愛未<sup>\*1</sup>, 渡利彰浩<sup>\*1</sup>, 近藤昌夫<sup>\*1</sup>, 深澤征義<sup>\*2</sup>, 多田稔, 石井明子, 八木清仁<sup>\*1</sup>: 上皮細胞を標的とした創薬基盤研究第1報~claudin-1特異性抗体の創製~.

第29回日本DDS学会学術集会 (2013.7)

\*<sup>1</sup> 大阪大学大学院

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

清水芳実<sup>\*1</sup>, 李相儒<sup>\*1</sup>, 渡利彰浩<sup>\*1</sup>, 近藤昌夫<sup>\*1</sup>, 深澤征義<sup>\*2</sup>, 多田稔, 石井明子, 國安弘基<sup>\*3</sup>, 八木清仁<sup>\*1</sup>: 上皮細胞を標的とした創薬基盤研究第3報~claudin-4特異性抗体の創製~.

第29回日本DDS学会学術集会 (2013.7)

\*<sup>1</sup> 大阪大学大学院

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>3</sup> 奈良県立医大

Yoshitake H<sup>\*1</sup>, Endo S<sup>\*2</sup>, Hasegawa A<sup>\*3</sup>, Hashii N, Kawasaki N, Takamori K<sup>\*2</sup>, Fujiwara H<sup>\*4</sup>, Araki Y<sup>\*2</sup>: Structure of the Oligosaccharide Chain in the Molecular Epitope for An Anti-Sperm Auto-Monoclonal Antibody, Ts4.

SSR 46th Annual Meeting (2013.6)

\*<sup>1</sup> 日本医科大学大学院

\*<sup>2</sup> 順天堂大学大学院

\*<sup>3</sup> 兵庫医科大学

\*<sup>4</sup> 京都大学大学院

川崎ナナ: バイオ医薬品の品質管理 - クオリティ・バイ・デザインと質量分析.

第40回BMSコンファレンス (2013.7)



日向昌司, 日向須美子<sup>\*1</sup>, 天倉吉章<sup>\*2</sup>, 川崎ナナ, 合田幸広, 花輪壽彦<sup>\*1</sup>: 麻黄の活性成分・Herbacetinのマルチキナーゼ阻害作用.

第30回和漢医薬学会 (2013.8)

<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

日向須美子<sup>\*1</sup>, 日向昌司, 天倉吉章<sup>\*2</sup>, 合田幸広, 花輪壽彦<sup>\*1</sup>: 麻黄の活性成分・Herbacetinによるがん細胞の運動能, 増殖, 及び腫瘍増殖の抑制.

第30回和漢医薬学会 (2013.8)

<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: バイオ後続品の品質・安全性評価と課題. 製剤機械技術学会第22回講演会 (2013.8)

伊藤孝司<sup>\*1</sup>, 小林功<sup>\*2</sup>, 西岡宗一郎<sup>\*1</sup>, 原園景, 久保勇樹<sup>\*3</sup>, 真板宣夫<sup>\*4</sup>, 辻大輔<sup>\*1</sup>, Rahman Md Motiur<sup>\*1</sup>, 池戸駿介<sup>\*1</sup>, 石井明子, 川崎ナナ, 町井博明<sup>\*2</sup>, 瀬筒秀樹<sup>\*2</sup>: バイオ医薬品の生産基材としてのトランスジェニックカイコとネオグライコバイオロジクス創製への応用. 日本糖質学会第32回年会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 徳島大学大学院

<sup>\*2</sup> 農業生物資源研究所

<sup>\*3</sup> 増田化学工業(株)

<sup>\*4</sup> 徳島大学疾患酵素学研究所

伊達公恵<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 橋井則貴, 小川温子<sup>\*1,2</sup>: 膵臓酵素の糖鎖認識による糖質消化と吸収の制御機構.

日本糖質学会第32回年会 (2013.8)

<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

中尾広美<sup>\*1</sup>, 山内拓也<sup>\*2</sup>, 滝野佑人<sup>\*2</sup>, 松本尚悟<sup>\*1</sup>, 川崎ナナ, 川寄伸子<sup>\*1</sup>, 豊田英尚<sup>\*2</sup>, 川寄敏祐<sup>\*1</sup>: 単クローン抗体R-10Gを用いた脳ケラタン硫酸プロテオグリカンの研究.

日本糖質学会第32回年会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 立命館大学糖鎖工学研究センター

<sup>\*2</sup> 立命館大学薬学部

西岡宗一郎<sup>\*1</sup>, 小林功<sup>\*2</sup>, 辻大輔<sup>\*1</sup>, 池戸駿介<sup>\*1</sup>, 瀬筒秀樹<sup>\*2</sup>, 町井博明<sup>\*2</sup>, 原園景, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司<sup>\*1</sup>: トランスジェニックカイコ絹糸腺由来ヒトカテプシンAの糖鎖修飾と機能評価.

日本糖質学会第32回年会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 徳島大学大学院

<sup>\*2</sup> 農業生物資源研究所

鈴木琢雄, 宮崎ひろ, 石井明子, 多田稔, 川西徹, 川崎ナナ: 蛍光標識抗体医薬品とその分解物の分離イメージング法.

第22回日本バイオイメージング学会学術集会 (2013.9)

多田稔, 立松謙一郎<sup>\*</sup>, 原園景, 石井明子, 瀬筒秀樹<sup>\*</sup>, 町井博明<sup>\*</sup>, 川崎ナナ: トランスジェニックカイコを用いて生産された抗CD20抗体の特性解析.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

<sup>\*</sup> 農業生物資源研究所

高倉大輔, 橋井則貴, 川崎ナナ: LC/MS/MSによる糖タンパク質の部位特異的糖鎖解析のための改良ゲル内消化法.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

中澤志織, 橋井則貴, 川崎ナナ: Analysis of interaction between TNF $\alpha$  and anti-TNF $\alpha$  agents using hydrogen/deuterium exchange and mass spectrometry. 第86回日本生化学会大会 (2013.9)

西岡宗一郎<sup>\*1</sup>, 小林功<sup>\*2</sup>, 辻大輔<sup>\*1</sup>, 池戸駿介<sup>\*1</sup>, 瀬筒秀樹<sup>\*2</sup>, 町井博明<sup>\*2</sup>, 原園景, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司<sup>\*1</sup>: トランスジェニックカイコ絹糸腺由来組換えヒトカテプシンAの分子修飾と機能解析.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 徳島大学大学院

<sup>\*2</sup> 農業生物資源研究所

豊田淑江, 山口照英: 単核球由来血管内皮前駆細胞はM2マクロファージ様に分化している.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

小林哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ: 各種免疫抑制剤の投与症例におけるウイルス感染症プロファイルの比較.

レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2013.9)

橋井則貴：抗体医薬品高親和性ペプチドカラムの開発とバイオアナリシスへの応用.

第61回質量分析総合討論会 (2013.9)

石井明子, 西村和子, 鈴木琢雄, 多田稔, 川崎ナナ：ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

山下真代<sup>\*1</sup>, 長瀬翔太郎<sup>\*1</sup>, 飯田愛未<sup>\*1</sup>, 白砂圭敬<sup>\*2</sup>, 深澤証義<sup>\*2</sup>, 近藤昌夫<sup>\*1</sup>, 多田稔, 石井明子, 渡利彰浩<sup>\*1</sup>, 八木清仁<sup>\*1</sup>：抗Claudin-1抗体の創製と評価.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

<sup>\*1</sup>大阪大学大学院

<sup>\*2</sup>国立感染症研究所

Hyuga M, Hyuga S<sup>\*</sup>, Kawasaki N, Hanawa T<sup>\*</sup> : Recovery effect of Kampo Medicines on MDR-1-Mediated Multidrug Resistance in Hepatocellular Carcinoma HuH-7/PTX Cells.

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10)

<sup>\*</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

Hyuga S<sup>\*1</sup>, Hyuga M, Amakura Y<sup>\*2</sup>, Goda Y, Hanawa T<sup>\*1</sup> : Herbacetin in Ephedra herb suppresses motility and growth of cancer cells through inhibition of Met and Aurora kinase B.

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10)

<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：バイオ医薬品の糖鎖試験の現状と課題.

第24回クロマトグラフィー科学会議 (2013.11)

苑宇哲, 高林誠, 前田洋助<sup>\*</sup>, 原田信志<sup>\*</sup>, 遊佐敬介：ネコカリシウイルスの非宿主細胞における馴化について.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

<sup>\*</sup> 熊本大学大学院

中野雄介<sup>\*</sup>, 前田洋助<sup>\*</sup>, 門出和精<sup>\*</sup>, 寺沢広美<sup>\*</sup>, 遊佐敬介, 原田信志<sup>\*</sup> : HIV-1のcoreceptorのoligomer形成がHIV-1の感染感受性に与える影響.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

<sup>\*</sup> 熊本大学大学院

前田洋助<sup>\*</sup>, 寺沢広美<sup>\*</sup>, 光浦智将<sup>\*</sup>, 中野雄介<sup>\*</sup>, 門出和精<sup>\*</sup>, 遊佐敬介, 原田信志<sup>\*</sup> : ウイルス産生細胞におけるGLUT1発現によるHTLV-1エンベロープタンパク質融合能の現弱.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

<sup>\*</sup> 熊本大学大学院

Kawasaki N : Current situation and issues in Japanese Pharmacopoeia.

10th Annual Meeting of DIA Japan 2013 (2013.11)

Ishii A, Nishimura K, Kawasaki N : Regulated bioanalysis of therapeutic peptides and proteins in Japan.

Immunogenicity Summit 2013 (2013.11)

Nagase S<sup>\*1</sup>, Yamashita M<sup>\*1</sup>, Iida M<sup>\*1</sup>, Shirasago Y<sup>\*2</sup>, Fukasawa M<sup>\*2</sup>, Tada M, Ishii A, Watari A<sup>\*1</sup>, Yagi K<sup>\*1</sup>, Kondoh M<sup>\*1</sup> : Claudin-1-specific monoclonal antibodies and their inhibitory activity against hepatitis C virus infection.

IBC's 24th annual Antibody Engineering & Therapeutics (2013.12)

<sup>\*1</sup>大阪大学

<sup>\*2</sup>国立感染症研究所

Iida M<sup>\*1</sup>, Li X<sup>\*1</sup>, Kuniyasu H<sup>\*2</sup>, Fukasawa M<sup>\*3</sup>, Tada M, Ishii A, Watari A<sup>\*1</sup>, Yagi K<sup>\*1</sup>, Kondoh M<sup>\*1</sup> : Development of claudin-4-specific monoclonal antibodies and their anti-tumor activities.

IBC's 24th annual Antibody Engineering & Therapeutics (2013.12)

<sup>\*1</sup>大阪大学

<sup>\*2</sup>奈良県立医科大学

<sup>\*3</sup>国立感染症研究所

Hashii N, Nakagawa N<sup>\*</sup>, Takakura D, Oka S<sup>\*</sup>, Kawasaki N : O-glycosylation analysis at Thr379 of  $\alpha$ -dystroglycan from COS-1 cells by liquid chromatography/mass spectrometry.

International Symposium on Glyco-Neuroscience (2014.1)

---

\* Graduate School of Medicine, Kyoto University

Midorikawa R<sup>\*1</sup>, Kandel MB<sup>\*1</sup>, Wakazono Y<sup>\*1</sup>, Kawasaki N, Oka S<sup>\*2</sup>, Takamiya K<sup>\*1</sup>: N-glycosylation modulates AMPA receptor channel properties. International Symposium on Glyco-Neuroscience (2014.1)

---

\*<sup>1</sup> 宮崎大学大学院

\*<sup>2</sup> 京都大学大学院

川崎ナナ：バイオ後続品の品質確保に係るレギュラトリーサイエンス上の課題。第11回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2014.2)

Ishii A: The Japanese Draft BMV Guideline for Ligand Binding Assay. 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2014.3)

橋井則貴, 栗林亮佑, 太田悠葵, 原園景, 鈴木琢雄, 川崎ナナ：抗体医薬品親和性ペプチドのバイオアナリシスへの応用。日本薬学会第134年会 (2014.3)

原園景, 橋井則貴, 栗林亮佑, 柳原繁弘<sup>\*1</sup>, 西基宏<sup>\*1</sup>, 岡本寿美子<sup>\*2</sup>, 寺島勇<sup>\*2</sup>, 森啓太郎<sup>\*3</sup>, 山口秀人<sup>\*3</sup>, 佐藤貴之<sup>\*4</sup>, 村上弘次<sup>\*5</sup>, 岩田美紀<sup>\*6</sup>, 前田由貴子<sup>\*6</sup>, 前田瑛起<sup>\*7</sup>, 山田英丙<sup>\*7</sup>, 水野保子<sup>\*8</sup>, 岡野清<sup>\*8</sup>, 大庭澄明<sup>\*9</sup>, 川崎ナナ：酸性糖鎖の糖鎖試験法に関する研究。日本薬学会第134年会 (2014.3)

---

\*<sup>1</sup> 協和発酵キリン(株)

\*<sup>2</sup> 中外製薬(株)

\*<sup>3</sup> アステラス製薬(株)

\*<sup>4</sup> 大日本住友製薬(株)

\*<sup>5</sup> (一社) 日本血液製剤機構

\*<sup>6</sup> (株) 住化分析センター

\*<sup>7</sup> 武田薬品工業(株)

\*<sup>8</sup> (株) 東レリサーチセンター

\*<sup>9</sup> 持田製薬(株)

中澤志織, 橋井則貴, 川崎ナナ：水素／重水素交換および質量分析法を利用したtumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) アンタゴニストとTNF $\alpha$ の相互作用解析。日本薬学会第134年会 (2014.3)

鈴木琢雄, 宮崎ちひろ, 石井明子, 多田稔, 川崎ナナ：未分解抗体と分解物の分離イメージング法の開発と抗体医薬品の生体内分布解析。日本薬学会第134年会 (2014.3)

川東祐美<sup>\*1</sup>, 李相儒<sup>\*1</sup>, 國安弘基<sup>\*2</sup>, 多田稔, 石井明子, 深澤征義<sup>\*3</sup>, 渡利彰浩<sup>\*1</sup>, 近藤昌夫<sup>\*1</sup>, 八木清仁<sup>\*1</sup>：上皮を標的とした創薬基盤研究～Claudin-4抗体の作製および抗腫瘍活性解析～。日本薬学会第134年会 (2014.3)

---

\*<sup>1</sup> 大阪大学

\*<sup>2</sup> 奈良県立医科大学

\*<sup>3</sup> 国立感染症研究所

木村友香<sup>\*1</sup>, 李相儒<sup>\*1</sup>, 飯田愛未<sup>\*1</sup>, 多田稔, 石井明子, 國安弘基<sup>\*2</sup>, 深澤征義<sup>\*3</sup>, 渡利彰浩<sup>\*1</sup>, 近藤昌夫<sup>\*1</sup>, 八木清仁<sup>\*1</sup>：上皮を標的とした創薬基盤研究～Dual specific claudin-3/4抗体の動態特性および抗腫瘍活性解析～。日本薬学会第134年会 (2014.3)

---

\*<sup>1</sup> 大阪大学

\*<sup>2</sup> 奈良県立医科大学

\*<sup>3</sup> 国立感染症研究所

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, 花輪壽彦<sup>\*1</sup>：HerbacetinによるMet及びAurora kinase Bのキナーゼ活性阻害を介した抗腫瘍効果。日本薬学会第134年会 (2014.3)

---

\*<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

石井明子, 中村隆広<sup>\*</sup>：医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法 (リガンド結合法) バリデーションに関するガイドライン (案) の概要。第5回JBFシンポジウム (2014.3)

---

\* (株) 新日本科学

石井明子, 多田稔, 鈴木琢雄, 川崎ナナ：次世代抗体医薬品の非臨床評価。日本薬学会第134年会 (2014.3)

太田悠葵, 橋井則貴, 原園景, 鈴木琢雄, 川崎ナナ：抗体医薬品の分子変化体モニターリングシステム。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

Kikura-Hanajiri R: An update on the situation of new drugs in Japan.

Third international multi-disciplinary forum on new drugs (2013.6)

永井智紀\*, 花尻 (木倉) 瑠理, 菅野さな枝\*, 鷺盛久\*, 千葉正悦\*, 竹下裕史\*, 高田女里\*, 河村麻衣子, 合田幸広, 向井敏二\*: いわゆる「脱法ハーブ」吸入による急死の剖検例.

第97次日本法医学会学術全国集会 (2013.6)

\* 聖マリアンナ医科大学

花尻 (木倉) 瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広: 新規流通違法ドラッグの *in vitro* 活性評価について.

日本法中毒学会第32年会 (2013.7)

内山奈穂子, 松田諭, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: 2012年度に実施した違法ドラッグ製品の流通実態調査結果について.

日本法中毒学会第32年会 (2013.7)

鈴木麻友\*, 高山卓大\*, 轟木堅一郎\*, 井之上浩一\*, 関俊哲\*, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広, 豊岡利正\*: ヒト肝ミクロソームを用いたUPLC-TQS-MS/MSによる違法ドラッグの代謝物探索研究.

第11回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム2013 (2013.8)

\* 静岡県立大学薬学部

在間一将, 最所和宏, 丸山卓郎, 合田幸広: Dapoxetine および Flibanserin の LC-PDA-MS 分析.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

渥美さやか, 鈴木隆太\*<sup>1</sup>, 高橋豊\*<sup>2</sup>, 袴塚高志, 合田幸広: 西洋ハーブの有効性・安全性及び品質評価に関する研究 (12) チェストツリー市場品の品質評価.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\*<sup>1</sup> 日本大学生物資源科学部

\*<sup>2</sup> エムエス・ソリューションズ(株)

渥美さやか, 牧野利明\*<sup>1</sup>, 伊藤美千穂\*<sup>2</sup>, 能勢充彦\*<sup>3</sup>, 鄭美和, 三上正利\*<sup>4</sup>, 柴原直利\*<sup>5</sup>, 花輪壽彦\*<sup>6</sup>, 一般用

漢方製剤委員会\*<sup>7</sup>, 袴塚高志, 合田幸広: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(1): 「安全に使うための漢方処方確認票」の作成.

第30回和漢医薬学会学術大会 (2013.8)

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

\*<sup>2</sup> 京都大学大学院薬学研究科

\*<sup>3</sup> 名城大学薬学部

\*<sup>4</sup> ミカミ薬局

\*<sup>5</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

\*<sup>6</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

\*<sup>7</sup> 日本漢方生薬製剤協会

Kikura-Hanajiri R: The situation of new psychoactive substances in Japan.

International expert consultation on new psychoactive substances (2013.9)

Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Two new designer drugs, MT-45 (I-C6) and Noopept (GVS-111), detected with a synthetic cannabinoid A-834735 in illegal products.

51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (2013.9)

Saisho K, Kikura-Hanajiri R, Goda Y: Survey of the emergence of erectile dysfunction medicines and their related compounds adulterated to health food products in Japan for the last decade.

51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (2013.9)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Kanno S\*, Nagai T\*, Takada M\*, Mukai T\*, Goda Y: Determination of MAM-2201 and its metabolites in a fatal case and the binding affinities of MAM-2201 at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors.

51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (2013.9)

\* St. Marianna University School of Medicine

Kanno S\*, Kikura-Hanajiri R, Sagi M\*, Nagai T\*, Chiba S\*, Takeshita H\*, Takada M\*, Kawamura M, Goda Y, Mukai T\*: A fatal case after smoking herb containing a synthetic cannabinoid MAM-2201.

51st Annual Meeting of the International Association of

Forensic Toxicologists (2013.9)

\* St. Marianna University School of Medicine

渥美さやか, 牧野利明<sup>\*1</sup>, 伊藤美千穂<sup>\*2</sup>, 能勢充彦<sup>\*3</sup>, 鄭美和, 三上正利<sup>\*4</sup>, 柴原直利<sup>\*5</sup>, 花輪壽彦<sup>\*6</sup>, 一般用漢方製剤委員会<sup>\*7</sup>, 袴塚高志, 合田幸広: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(2): 「安全に使うための漢方処方の確認票」の作成.

日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

<sup>\*2</sup> 京都大学大学院薬学研究科

<sup>\*3</sup> 名城大学薬学部

<sup>\*4</sup> ミカミ薬局

<sup>\*5</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

<sup>\*6</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

<sup>\*7</sup> 日本漢方生薬製剤協会

糸田幸恵, 勢ノ康代, 袴塚高志, 合田幸広: 新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討(15) 腸内細菌 *Clostridium difficile* の増殖を抑制する漢方処方について.

日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

渥美さやか, 寺坂和祥<sup>\*1</sup>, 瀧野裕之<sup>\*2</sup>, 高橋豊<sup>\*3</sup>, 橋井則貴, 川崎ナナ, 水上元<sup>\*1</sup>, 川原信夫<sup>\*2</sup>, 袴塚高志, 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(2): 大黃中のアントラキノン配糖体について.

第55回天然有機化合物討論会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

<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> エムエス・ソリューションズ(株)

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y: The emerging of new synthetic cannabinoids and their binding affinities at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors.

SOFT 2013 Annual Meeting (2013.10)

Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Aritake K<sup>\*1</sup>, Goda Y, Urade Y<sup>\*1,2</sup>: Effects of MAM-2201 and  $\alpha$ -PVP on electroencephalogram power spectra and locomotor activity in rats.

SOFT 2013 Annual Meeting (2013.10)

<sup>\*1</sup> 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

<sup>\*2</sup> (公財) 大阪バイオサイエンス研究所

河村麻衣子, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成24年度違法ドラッグ製品の全国買い上げ調査について.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 平成24年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について - 強壯用健康食品等 -.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

渥美さやか, 牧野利明<sup>\*1</sup>, 伊藤美千穂<sup>\*2</sup>, 能勢充彦<sup>\*3</sup>, 鄭美和<sup>\*4</sup>, 三上正利<sup>\*5</sup>, 柴原直利<sup>\*6</sup>, 花輪壽彦<sup>\*7</sup>, 一般用漢方製剤委員会<sup>\*8</sup>, 袴塚高志, 合田幸広: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(3): 「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究科

<sup>\*2</sup> 京都大学大学院薬学研究科

<sup>\*3</sup> 名城大学薬学部

<sup>\*4</sup> 北里大学生命科学研究科

<sup>\*5</sup> ミカミ薬局

<sup>\*6</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

<sup>\*7</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

<sup>\*8</sup> 日本漢方生薬製剤協会

鈴木麻友<sup>\*</sup>, 高山卓大<sup>\*</sup>, 轟木堅一郎<sup>\*</sup>, 井之上浩一<sup>\*</sup>, 関俊哲<sup>\*</sup>, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 豊岡利正<sup>\*</sup>: *in vitro* 試験におけるLC/MS/MSを用いた違法ドラッグの代謝物構造予測.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*</sup> 静岡県立大学薬学部

釜谷奈未<sup>\*</sup>, 池田理恵<sup>\*</sup>, 瀨上由貴<sup>\*</sup>, 池田朝美<sup>\*</sup>, 花尻瑠理, 川上茂<sup>\*</sup>, 和田光弘<sup>\*</sup>, 中島憲一郎<sup>\*</sup>: エトカチノンおよびペンチロン単回投与時のマウス脳内アミン濃度にはばさ影響評価.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*</sup> 長崎大学大学院薬学研究科

大嶋直浩, 在間一将, 鎌倉浩之, 丸山卓郎, 合田幸広, 濱戸茜<sup>\*1</sup>, 山本豊<sup>\*1</sup>, 姜東孝<sup>\*1</sup>, 横倉胤夫<sup>\*2</sup>: ミャンマ

一産サンソウニン（酸棗仁）の特異的成分の同定について。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> (株) 栃本天海堂

\*<sup>2</sup> 日本粉末薬品(株)

浅沼舞<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>, 李昭瑩<sup>\*3</sup>: *Sida* 属植物の組織形態学的研究(5).

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<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

\*<sup>3</sup> 中国医薬大学

緒方潤, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 袴塚高志: 法規制植物のLAMPを用いた簡易検出法の検討. 日本薬学会第134年会 (2014.3)

坂上祐香\*, 湯浅宗光, 合田幸広, 袴塚高志: 新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討(16)半夏が有する抗炎症性サイトカインの発現増強活性.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 東京理科大学大学院薬学研究科

最所和宏, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 袴塚高志: インターネット買い上げ健康食品中の専ら医薬品成分含有調査.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

内山奈穂子, 有竹浩介<sup>\*1</sup>, 花尻(木倉)瑠理, 裏出良博<sup>\*1,2</sup>, 合田幸広, 袴塚高志: 新規流通違法ドラッグ成分である合成カンナビノイドのマウス自発運動量に及ぼす作用.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

\*<sup>2</sup> (公財) 大阪バイオサイエンス研究所

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 内山奈穂子, 最所和宏, 緒方潤, 合田幸広, 袴塚高志: 薬毒物試験法II-6. 大麻試験法6・2カンナビノイド受容体作動薬2. アミノアルキルインドール類(ナフトイルインドール類).

日本薬学会第134年会 (2014.3)

内山奈穂子, 有竹浩介<sup>\*1</sup>, 裏出良博<sup>\*1,2</sup>: 睡眠覚醒障害モデル動物リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素及びアデノシンA2A受容体遺伝子欠損マウスの自発行動におけるカンナビノイドの作用.

第87回日本薬理学会年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

\*<sup>2</sup> (公財) 大阪バイオサイエンス研究所

内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子<sup>\*1</sup>, 小原有弘<sup>\*2</sup>, 大谷梓<sup>\*2</sup>, 松山晃文<sup>\*3</sup>, 大倉華雪<sup>\*3</sup>, 山口照英: 日局参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる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共同研究.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>2</sup> (独) 医薬基盤研究所

\*<sup>3</sup> (財) 先端医療振興財団

吉田徳幸, 井上貴雄, 内田恵理子, 小比賀聡\*, 佐藤陽治: オフターゲット効果の安全性評価法の確立に向けた基盤研究.

第5回日本RNAi研究会 (2013.8)

\* 大阪大学大学院薬学研究科

Yoshida T, Uchida E, Sasaki K, Obika S\*, Sato Y, Inoue T: In Silico Analysis of Off-target Effects of Oligonucleotide Therapeutics.

9th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2013.10)

\* 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 内田恵理子, 小比賀聡\*, 佐藤陽治, 井上貴雄: 核酸医薬品のオフターゲット効果に関する基盤研究. 第11回アンチセンスシンポジウム (2013.11)

\* 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 内田恵理子, 小比賀聡\*, 佐藤陽治, 井上貴雄: オフターゲット効果の安全性評価法の確立に向けた基盤研究.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 大阪大学大学院薬学研究科

佐藤光利\*, 大木貴之\*, 久保朋恵\*, 佐藤陽治, 武藤里志\*: ヒト間葉系幹細胞における免疫応答性に関する検討.

第87回日本薬理学会年会 (2014.3)

\* 東邦大学

Sato Y: Tumorigenicity tests for human cell-processed therapeutic products.

IABS-JST Joint Workshop (2014.3)

佐藤陽治: 再生医療等製品の品質・安全性確保のための技術的課題.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

佐藤陽治: ヒト多能性幹細胞加工製品に残存する未分化多能性幹細胞の高感度検出法の開発.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

黒田拓也, 安田智, 草川森士, 松山さと子, 川真田伸\*<sup>1</sup>, 澤芳樹\*<sup>2</sup>, 佐藤陽治: デジタルPCRを用いたヒトiPS細胞由来分化細胞に残存する未分化iPS細胞の高感度検出法の開発.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 先端医療振興財団

\*<sup>2</sup> 大阪大学

城しおり, 黒田拓也, 安田智, 草川森士, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞の分化プロペンシティ予測のための細胞特性プロファイリング.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

田埜慶子, 安田智, 梅澤明弘\*, 佐藤陽治: ヒト多能性幹細胞由来再生医療製品中に混入する未分化細胞の高効率培養法の開発.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

\* 国立成育医療研究センター

Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Kawamata S\*, Sato Y: Application of droplet digital PCR technology to detection of residual undifferentiated cells in cardiomyocytes derived from human iPS cells.

World Stem Cell Summit 2013 (2013.12)

\* Foundation for Biomedical Research and innovation

Kusakawa S, Machida K\*<sup>1</sup>, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Matsuyama A\*<sup>2</sup>, Tsutsumi H\*<sup>1</sup>, Kawamata S\*<sup>2</sup>, Sato Y: Characterization of in vivo tumorigenicity test using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2rgnull mice for quality assessment of human cell-processed therapeutic products.

World Stem Cell Summit 2013 (2013.12)

\*<sup>1</sup> Central Institute for Experimental Animals

\*<sup>2</sup> Foundation for Biomedical Research and innovation

Yasuda S: Application of digital PCR on quality assessment of products derived from human pluripotent stem cells.

Second Annual Droplet Digital PCR User Meeting (2013.10)

Sato Y: Japanese Regulatory Principles for Ensuring Quality and Safety of Cell/Tissue-Processed Products. World Summit on Regenerative Medicine 2013 (2013.10)

佐藤陽治: レギュラトリーサイエンスからみた再生医療実現への課題.

第8回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2013.10)

佐藤陽治: ヒトiPS細胞由来移植細胞中に残存する未分化細胞のin vitro検出法の開発.

第23回日本サイトメトリー学会学術集会 (2013.6)

Kusakawa S, Machida K\*<sup>1</sup>, Yasuda S, Kuroda T, Sawada R, Tsutsumi H\*<sup>1</sup>, Kawamata S\*<sup>2</sup>, Sato Y: Validation of in vivo tumorigenicity test for the process control of cell/tissue-engineered products using severe immunodeficient NOG mice.

International Society for Stem Cell Research 11 th Annual Meeting (2013.6)

\*<sup>1</sup> Central Institute for Experimental Animals

\*<sup>2</sup> Foundation for Biomedical Research and innovation

佐藤陽治: iPS創薬の鍵を握る細胞の品質管理.

バイオフィナンスギルド第11期第10回セミナー

(2013.5)

安田智：再生医療製品における品質・安全性試験の開発と評価。

第1回軟骨再生医療レギュラトリーサイエンスフォーラム (2013.4)

Suresh T, Oshizawa T, Maekawa K, Saito Y, Sato Y, Suzuki T: Improvement of rat urinary proteomics by a differential precipitation of proteins.

Human Proteome Organization 12th World Congress (2013.9)

Suzuki T, Suresh T, Oshizawa T, Maekawa K, Saito Y, Sato Y: Basic factors that influence the rat urinary proteome.

第13回国際毒性学会 (2013.7)

鈴木孝昌, Suresh T, 本間正充, 鈴木和博, 佐藤陽治：次世代DNAシーケンサーの染色体異常解析への応用。日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

Suresh T, 斎藤嘉朗, 本間正充, 佐藤陽治, 鈴木孝昌：ヘモグロビンアダクトーム：環境変異原に対する暴露マーカーとしての新しいアプローチ。

日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

降旗千恵\*, 櫻井幹也\*, 渡辺貴志\*, 鈴木孝昌：Toxicogenomics/JEMS・MMS V: クリセン投与48時間後までのマウス肝臓における遺伝子発現変化。

日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

\* 青山学院大学

Suzuki T, Suresh T, Yamada M, Honma M, Suzuki K, Sato Y: Use of the next generation sequencers for the evaluation of genomic integrity of cellular therapy products.

11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

齧島由二, 福井千恵, 山崎佳世<sup>\*1</sup>, 野村祐介, 小園知, 熊田秀文<sup>\*2</sup>, 藤澤彩乃<sup>\*3</sup>, 井上薫, 森川朋美, 市村亮平, 前田潤, 高橋美和, 河上強志, 伊佐間和郎, 柚場俊康<sup>\*4</sup>, 浜田信城<sup>\*2</sup>, 鄭雄一<sup>\*3</sup>, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田緑：DEHP代替可塑剤を利用した新規血液バッグの開発：ラット精巣に及ぼすDOTPの影響評価。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 民生科学協会

\*<sup>2</sup> 神奈川歯科大学

\*<sup>3</sup> 東京大学

\*<sup>4</sup> 川澄化学工業

齧島由二, 福井千恵, 澤田留美, 河野健, 野村祐介, 新見伸吾：ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の増殖能に対する抗酸化剤の影響評価。

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

齧島由二, 福井千恵, 長部真博\*, 上野良之\*, 菅谷博之\*, 棚橋一裕\*, 野村祐介, 松岡厚子, 新見伸吾：ポリスルホン材料表面に吸着する蛋白質の網羅的比較定量解析：PVP含量と血液適合性の相関性について。

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

\* 東レ

齧島由二, 福井千恵, 田中賢\*, 野村祐介, 松岡厚子, 新見伸吾：HEMA/MEAランダム共重合体表面に吸着する蛋白質の網羅的比較定量解析：血液適合性評価マーカーの選定について。

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

\* 山形大学

野村祐介, 河上強志, 福井千恵, 柚場俊康<sup>\*1</sup>, 新藤智子<sup>\*2</sup>, 坂口圭介<sup>\*3</sup>, 谷川隆洋<sup>\*3</sup>, 犬飼香織<sup>\*3</sup>, 竹ノ内美香<sup>\*3</sup>, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 新見伸吾, 齧島由二：溶血性試験用陽性対照材料Genapol X-080含有PVCシートの性能評価。

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 川澄化学工業

\*<sup>2</sup> 食品薬品安全センター

\*<sup>3</sup> テルモ

天野亮<sup>\*1</sup>, 野村祐介, 永田崇<sup>\*2</sup>, 森瑤子<sup>\*1</sup>, 福永淳一<sup>\*3,4</sup>, 田中陽一郎<sup>\*3,4</sup>, 片平正人<sup>\*2</sup>, 中村義一<sup>\*3,5</sup>, 神津知子<sup>\*3,4</sup>, 坂本泰一<sup>\*1,3</sup>：転写因子AML1を標的としたRNAアプタマーによるDNAの擬態。

日本ケミカルバイオロジー学会第8回年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> 千葉工業大学

\*<sup>2</sup> 京都大学



\*<sup>3</sup>CREST

\*<sup>4</sup>埼玉県立がんセンター

\*<sup>5</sup>東京大学医科学研究所

天野亮<sup>\*1</sup>, 野村祐介, 永田崇<sup>\*2</sup>, 森瑤子<sup>\*1</sup>, 福永淳一<sup>\*3,4</sup>, 田中陽一郎<sup>\*3,4</sup>, 片平正人<sup>\*2</sup>, 中村義一<sup>\*3,5</sup>, 神津知子<sup>\*3,4</sup>, 坂本泰一<sup>\*1,3</sup>: 転写因子AML1タンパク質とRNAアプタマーの相互作用解析.

日本生化学会関東支部例会 (2013.6)

\*<sup>1</sup>千葉工業大学

\*<sup>2</sup>京都大学

\*<sup>3</sup>CREST

\*<sup>4</sup>埼玉県立がんセンター

\*<sup>5</sup>東京大学医科学研究所

Fukunaga J<sup>\*1,2</sup>, Nomura Y, Tanaka Y<sup>\*1,2</sup>, Tanaka T<sup>\*1,3</sup>, Nakamura Y<sup>\*1,4</sup>, Kawai G<sup>\*3</sup>, Sakamoto T<sup>\*1,3</sup>, Kozu T<sup>\*1,2</sup>: The Runt domain of AML1 (RUNX1) binds a sequence-conserved RNA motif that mimics a DNA element.

The 18th Annual Meeting of the RNA Society (2013.6)

\*<sup>1</sup>CREST

\*<sup>2</sup>Saitama Cancer Center

\*<sup>3</sup>Chiba Institute of Technology

\*<sup>4</sup>University of Tokyo Institute of Medical Science

Amano R<sup>\*1</sup>, Nomura Y, Nagata T<sup>\*2</sup>, Kobayashi N<sup>\*3</sup>, Mori Y<sup>\*1</sup>, Fukunaga J<sup>\*4,5</sup>, Tanaka Y<sup>\*4,5</sup>, Katahira M<sup>\*2</sup>, Nakamura Y<sup>\*4,6</sup>, Kozu T<sup>\*4,5</sup>, Sakamoto T<sup>\*1,4</sup>: Mluti-site binding of high affinity aptamer against AML1 Runt domain.

The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (2013.11)

\*<sup>1</sup>Chiba Institute of Technology

\*<sup>2</sup>Kyoto University

\*<sup>3</sup>University of Osaka Institute for Protein Research

\*<sup>4</sup>CREST

\*<sup>5</sup>Saitama Cancer Center

\*<sup>6</sup>The University of Tokyo Institute of Medical Science

天野亮<sup>\*1</sup>, 野村祐介, 永田崇<sup>\*2</sup>, 小林直宏<sup>\*3</sup>, 森瑤子<sup>\*1</sup>, 福永淳一<sup>\*4,5</sup>, 田中陽一郎<sup>\*4,5</sup>, 片平正人<sup>\*2</sup>, 中村義一<sup>\*4,6</sup>, 神津知子<sup>\*4,5</sup>, 坂本泰一<sup>\*1,4</sup>: 転写因子AML1に対して複

数の結合部位を持つ高親和性RNAアプタマーの解析.  
第36回分子生物学会年会 (2013.12)

\*<sup>1</sup>千葉工業大学

\*<sup>2</sup>京都大学

\*<sup>3</sup>大阪大学蛋白質研究所

\*<sup>4</sup>CREST

\*<sup>5</sup>埼玉県立がんセンター

\*<sup>6</sup>東京大学医科学研究所

Miyajima-Tabata A, Kato R, Sakai K, Matsuoka A: Effects of culture on polymer biomaterials on the cellular responses to chemicals.

Eurotox 2013 (2013.9)

宮島敦子, 加藤玲子, 小森谷薫, 新見伸吾: 生体適合性高分子医用材料上で培養したマクロファージ系細胞の細胞応答.

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

宮島敦子, 河上強志, 加藤玲子, 酒井恵子, 小森谷薫, 新見伸吾, 伊佐間和郎: 酸化金属ナノマテリアルのA549細胞に対する細胞毒性および遺伝毒性.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

加藤玲子, 佐藤正人<sup>\*1</sup>, 岡田恵里<sup>\*1</sup>, 阿久津英憲<sup>\*2</sup>, 小久保舞美<sup>\*1</sup>, 河毛知子<sup>\*1</sup>, 宮島敦子, 梅澤明弘<sup>\*2</sup>, 持田譲治<sup>\*1</sup>, 新見伸吾: 多指症由来軟骨細胞の同種T細胞におよぼす影響.

第27回日本軟骨代謝学会 (2014.2)

\*<sup>1</sup>東海大学医学部

\*<sup>2</sup>国立成育医療研究センター

加藤玲子, 齋島由二, 福井千恵, 澤田留美, 宮島敦子, 新見伸吾: 生体親和性高分子材料によるヒト骨髄由来間葉系幹細胞の機能への影響(2): タンパク質発現の網羅的解析.

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

志田崇之<sup>\*</sup>, 小関弘展<sup>\*</sup>, 依田周<sup>\*</sup>, 堀内英彦<sup>\*</sup>, 尾崎誠<sup>\*</sup>, 迫田秀行: チタン系金属生体人工材料の表面粗さと表皮ブドウ球菌付着量の関係.

第36回日本骨・関節感染症学会 (2013.7)

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

志田崇之\*, 小関弘展\*, 依田周\*, 堀内英彦\*, 尾崎誠\*, 迫田秀行: 表面酸化ジルコニウム合金への表皮ブドウ球菌付着性.

第28回日本整形外科学会基礎学術集会 (2013.10)

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

迫田秀行, 京本政之\*, 井上祐貴\*, 石原一彦\*, 新見伸吾: 人工関節摺動面材料の形状変化に基づく新規摩耗量評価法の開発.

第40回日本臨床バイオメカニクス学会 (2013.11)

\* 東京大学大学院工学研究科

迫田秀行, 新見伸吾: スクアレンに起因する超高分子量ポリエチレンの劣化機構の耐久性評価による検討.

第26回バイオエンジニアリング講演会 (2014.1)

迫田秀行, 新見伸吾, 菅野伸彦\*: 抜去した股関節インプラントの超高分子量ポリエチレンコンポーネントに含まれる脂質の測定.

第44回日本人工関節学会 (2014.2)

\* 大阪大学大学院医学系研究科

Sakoda H, Uetsuki K\*, Niimi S: Effects of irradiation-crosslinking, vitamin E blending and accelerated ageing on the delamination resistance of ultra-high molecular weight polyethylenes.

Orthopaedic Research Society, 60th Annual Meeting, 60, 1871 (2014.3)

\* Nakashima Medical Co., Ltd.

Sawada R, Kono K, Isama K, Haishima Y, Matsuoka A: The effect of calcium-incorporated titanium surfaces on the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.

11th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2013.6)

Kono K, Sawada R, Matsuoka A: Overexpression of cyclin D2 promotes cell proliferation of human mesenchymal stem cells.

11th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2013.6)

Kusakawa S, Machida K\*, Yasuda S, Kuroda T, Sawada R, Tsutsumi H\*, Kawamata S\*, Sato Y: Validation of in vivo tumorigenicity test for the process control of cell/tissue-engineered products using severe immunodeficient NOG mice.

11th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2013.6)

\* Central Institute for Experimental Animals

澤田留美, 河野健, 加藤玲子, 新見伸吾: 生体親和性高分子によるヒト骨髄由来間葉系幹細胞の機能への影響 (1): 遺伝子発現の網羅的解析.

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

河野健, 澤田留美, 新見伸吾: 間葉系幹細胞におけるレトロトランスポジションの解析とその影響に関する研究.

第36回日本分子生物学会年会 (2013.12)

Kusakawa S, Machida K\*<sup>1</sup>, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Matsuyama A\*<sup>2</sup>, Tsutsumi H\*<sup>1</sup>, Kawamata S\*<sup>1</sup>, Sato Y: Characterization of in vivo tumorigenicity test using severe immunodeficient NOG mice for quality assessment of human cell-processed therapeutic products.

World Stem Cell Summit 2013 (2013.12)

\*<sup>1</sup> Central Institute for Experimental Animals

\*<sup>2</sup> Foundation for Biomedical Research and Innovation

河野健, 澤田留美, 新見伸吾: 間葉系幹細胞の増殖培養過程における品質評価のための遺伝子発現解析.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

河野健, 新見伸吾, 澤田留美: 間葉系幹細胞におけるレトロトランスポジションの解析とその影響に関する研究.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

佐々木寛人\*<sup>1</sup>, 蟹江慧\*<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>: 間葉系幹細胞の継代培養における品質劣化の細胞形態と発現プロファイリングとの相関解析.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

\*<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>, 蟹江慧<sup>\*1</sup>, 竹内一郎<sup>\*2</sup>, 澤田留美, 清田泰次郎<sup>\*3</sup>, 本多裕之<sup>\*1</sup>, 加藤竜司<sup>\*1</sup>: 細胞画像情報解析による間葉系幹細胞分化能の品質プロファイリング.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 名古屋大学

<sup>\*2</sup> 名古屋工業大学

<sup>\*3</sup> (株)ニコン

Nakaoka R: Activities of standardization for tissue-engineered medical products in International Organization for Standardization (ISO).

TERMIS-AP 2013 Annual Conference, Wuzhen, China (2013.10)

中岡竜介, 比留間瞳, 齋島由二, 新見伸吾: SAMを利用したベタイン構造膜表面調製とその構造に関する研究. 第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

中岡竜介: 再生医療分野における国際標準化の現状とその展望について.

第13回日本再生医療学会総会 (2014.3)

安里権也<sup>\*</sup>, 岩崎清隆<sup>\*</sup>, 高橋泰浩<sup>\*</sup>, 植松美幸, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生<sup>\*</sup>: 分枝付ヒト弓部大動脈瘤モデルにおける開窓型ステントグラフトの3次元留置過程の計測.

第26回バイオエンジニアリング講演会 (2014.1)

<sup>\*</sup> 早稲田大学TWIns

高橋泰浩<sup>\*</sup>, 岩崎清隆<sup>\*</sup>, 安里権也<sup>\*</sup>, 植松美幸, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生<sup>\*</sup>: 弾性を有するヒト弓部大動脈瘤モデルを用いた胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術におけるデリバリーシースの走行形状の検討.

第26回バイオエンジニアリング講演会 (2014.1)

<sup>\*</sup> 早稲田大学TWIns

Uematsu M, Haishima Y, Nakaoka R, Niimi S, Segawa K, Nakano T: A Novel Evaluation Methodology of Materials for Medical Devices Based on Molecular Dynamics Simulation.

15th International Conference on Biomedical Engineering (2013.12)

植松美幸, 齋島由二, 中岡竜介, 新見伸吾, 瀬川勝智, 中野達也: 血液適合性評価のための中間水同定シミュレーション.

第35回日本バイオマテリアル学会大会 (2013.11)

植松美幸: 手術ナビゲーションから評価型シミュレーションへの展開~レギュラトリーサイエンスへの貢献に向けて~.

日本生体医工学会専門別研究会第6回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 (2013.10)

植松美幸, 此枝央人<sup>\*1</sup>, 櫻井裕之<sup>\*1</sup>, 正宗賢<sup>\*2</sup>, 中岡竜介, 新見伸吾, 鈴木孝司<sup>\*3</sup>, 村垣善浩<sup>\*3</sup>, 伊関洋<sup>\*3</sup>: 皮弁挙上時の血管走行把握を支援するナビゲーションの誤差検討.

第22回日本コンピュータ外科学会大会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 東京女子医科大学形成外科

<sup>\*2</sup> 東京大学大学院情報理工学系研究科

<sup>\*3</sup> 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Muragaki Y<sup>\*1</sup>, Uematsu M, Iseki H<sup>\*1</sup>, Umezu M<sup>\*2</sup>: Analysis of Risk-Benefit Balance of Decision-making of the Regulatory Agency of FDA for Market Approval of Therapeutic Medical Devices.

生体医工学シンポジウム2013 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 東京女子医科大学

<sup>\*2</sup> 早稲田大学

Nie J<sup>\*1</sup>, Kamiuchi H<sup>\*1</sup>, Uematsu M, Konoeda H<sup>\*2</sup>, Sakurai H<sup>\*2</sup>, Masamune K<sup>\*2</sup>: User Interface Design and Accuracy Evaluation in an Overlay System with Tablet PC.

The 9th Asian Conference on Computer Aided Surgery (2013.9)

<sup>\*1</sup> IST, the University of Tokyo

<sup>\*2</sup> Tokyo Women's Medical University

植松美幸, 齋島由二, 中岡竜介, 新見伸吾, 中野達也, 瀬川勝智: 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2報).

第42回医用高分子シンポジウム (2013.11)

Uematsu M, Asato K<sup>\*1</sup>, Ichihashi T<sup>\*1</sup>, Umezu M<sup>\*1</sup>, Nakaoka R, Matsuoka A, Aomi S<sup>\*2</sup>, Iimura H<sup>\*2</sup>, Suzuki

T<sup>\*2</sup>, Muragaki Y<sup>\*2</sup>, Iseki H<sup>\*2</sup>: A Surgical Navigation System for Aortic Vascular Surgery: A Practical Approach.

The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (2013.7)

\*<sup>1</sup>早稲田大学TWIns

\*<sup>2</sup>東京女子医科大学

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, 秋山卓美, 五十嵐良明: Development of skin sensitization test method utilizing THP-1 cells cultured on a collagen vitrigel membrane chamber.

日本組織培養学会第86回大会 (2013.5)

\*<sup>1</sup>農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup>(株)ダイセル

田原麻衣子, 小濱とも子, 五十嵐良明: 香粧品中1,4-dioxane分析法の開発および製品の定量.  
第38回日本香粧品学会 (2013.6)

香川(田中)聡子, 中森俊輔<sup>\*1</sup>, 大河原晋<sup>\*2</sup>, 岡元陽子, 真弓加織, 小林義典<sup>\*1</sup>, 五十嵐良明, 神野透人: 抗菌剤 Isothiazoline誘導体によるTRPイオンチャネルの活性化.  
第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup>北里大学

\*<sup>2</sup>九州保健福祉大学

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, 秋山卓美, 五十嵐良明: ビトリゲルチャンバーを培養担体とする皮膚感作性試験代替モデルの開発.  
第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup>農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup>(株)ダイセル

小林憲弘, 沼野琢旬<sup>\*1,2</sup>, 中島弘尚<sup>\*1</sup>, 河部真弓<sup>\*1</sup>, 久保田領志, 広瀬明彦: 妊娠マウスを用いた気管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.  
第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup>DIMS医科学研究所

\*<sup>2</sup>名古屋市立大学大学院

伊佐間和郎, 河上強志, 宮島敦子, 松岡厚子: 金属塩の

細胞毒性に及ぼすSiO<sub>2</sub>及びTiO<sub>2</sub>ナノ粒子の影響.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

小濱とも子, 五十嵐良明, 清水久美子, 内野正, 秋山卓美: LLNA:DA法及びh-CLAT法を用いたアクリレート及びメタクリレートの感作性評価.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

五十嵐良明: ナノマテリアルの経皮暴露評価.

第40回日本毒性学会学術年会シンポジウム (2013.6)

小林憲弘: 水質汚染事故時の対応について - 分析法の観点から -.

第22回環境化学討論会 (2013.7)

小林憲弘, 久保田領志, 浅見真理\*, 五十嵐良明: 水道水中のホルムアルデヒド簡易・迅速分析法の妥当性評価.

第22回環境化学討論会 (2013.7)

\* 国立保健医療科学院

小林憲弘, 久保田領志, 塚本多矩\*, 五十嵐良明: 水道水中のホルムアルデヒド前駆物質のLC/MS/MS一斉分析法の開発.

第22回環境化学討論会 (2013.7)

\* 島津製作所

久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 杉本直樹, 五十嵐良明: 固相抽出-LC/MSによる水道水中フェノール及びクロロフェノール類の分析法の検討.

第22回環境化学討論会 (2013.7)

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: PVA製冷感タオル類中のイソチアゾリノン系防腐剤の実態.

第22回環境化学討論会 (2013.7)

河上強志, 伊佐間和郎, 岩田直樹\*, 高菅卓三\*, 五十嵐良明: 家庭用品に含まれる有機顔料由来PCBsの実態調査.

第22回環境化学討論会 (2013.7)

\* (株)島津テクノリサーチ

Jinno H, Ohkawara S\*, Okamoto Y, Mayumi K, Tahara M, Ikarashi Y, Tanaka-Kagawa T: Isothiazolinone preservatives activate the sensory ion channels human

TRPA1 and TRPV1.  
The XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

\* Kyushu University of Health and Welfare

Tanaka-Kagawa T, Okamoto Y, Mayumi K, Tahara M, Ikarashi Y, Jinno H: Variation in mRNA levels of TRPA1 and TRPV1 in human airway tissues.  
The XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

Isama K, Kawakami T, Miyajima A, Matsuoka A: Effect of SiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanoparticles on the cytotoxicity of metal chlorides.

7th International Conference on Materials for Advanced Technology (2013.7)

神野透人, 岡元陽子, 伊東大我<sup>\*1</sup>, 前田成美<sup>\*2</sup>, 真弓加織, 田原麻衣子, 五十嵐良明, 香川(田中)聡子: 室内空气中総揮発性有機化合物の日内変動: 半導体式VOC検出器による評価.

フォーラム2013 衛生薬学・環境トキシコロジー (2013.9)

<sup>\*1</sup> 東京医薬専門学校

<sup>\*2</sup> 東京バイオテクノロジー専門学校

香川(田中)聡子, 中森俊輔<sup>\*1</sup>, 大河原晋<sup>\*2</sup>, 岡元陽子, 真弓加織, 田原麻衣子, 小林義典<sup>\*1</sup>, 五十嵐良明, 神野透人: 室内環境化学物質による侵害刺激.

フォーラム2013 衛生薬学・環境トキシコロジー (2013.9)

<sup>\*1</sup> 北里大学

<sup>\*2</sup> 九州保健福祉大学

鬼無悠<sup>\*1</sup>, 埴岡伸光<sup>\*2</sup>, 香川(田中)聡子, 神野透人, 成松鎮雄<sup>\*1</sup>: フタル酸モノ-2-エチルヘキシルの抱合反応に関与するヒトUDP-グルクロン酸転移酵素分子種.

フォーラム2013 衛生薬学・環境トキシコロジー (2013.9)

<sup>\*1</sup> 岡山大学

<sup>\*2</sup> 横浜薬科大学

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: PVA製冷感タオル中イソチアゾリノン系防腐剤の健康リスク評価.

フォーラム2013 衛生薬学・環境トキシコロジー (2013.9)

Isama K, Kawakami T, Matsuoka A\*: Surface characteristics and apatite-forming ability of calcium-

incorporating titanium.

25th European Conference on Biomaterials (2013.9)

\* PMDA

Uchino T, Shimizu K, Yamashita K<sup>\*1</sup>, Kojima H, Takezawa, T<sup>\*2</sup>, Akiyama T, Ikarashi Y: Development of the skin sensitization test method utilizing THP-1 cells cultured on a collagen vitrigel membrane chamber.

49th Congress of the European Societies of Toxicology (2013.9)

<sup>\*1</sup> Daicel Corporation

<sup>\*2</sup> National Institute of Agrobiological Sciences

五十嵐良明, 久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 杉本直樹, 安藤正典<sup>\*1</sup>, 小嶋隼<sup>\*2</sup>, 尾川毅<sup>\*2</sup>: 平成24年度水道水質検査精度管理のための統一試料調査の結果および留意点について.

日本水道協会平成25年度全国会議(水道研究発表会) (2013.10)

<sup>\*1</sup> 山梨大学

<sup>\*2</sup> 厚生労働省

久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 今村悠佑<sup>\*1</sup>, 木村謙治<sup>\*1</sup>, 小林利男<sup>\*2</sup>, 齋藤信裕<sup>\*3</sup>, 杉本智美<sup>\*4</sup>, 林広宣<sup>\*5</sup>, 古谷智仁<sup>\*6</sup>, 舟洞健二<sup>\*2</sup>, 三枝慎一郎<sup>\*7</sup>, 山田義隆<sup>\*8</sup>, 杉本直樹, 西村哲治<sup>\*9</sup>, 五十嵐良明: 固相抽出-誘導体化GC/MS法によるEDTA検査法の妥当性評価.

日本水道協会平成25年度全国会議(水道研究発表会) (2013.10)

<sup>\*1</sup> 福岡地区水道企業団

<sup>\*2</sup> 東京都水道局

<sup>\*3</sup> 仙台市水道局

<sup>\*4</sup> 名古屋市上下水道局

<sup>\*5</sup> 大阪市水道局

<sup>\*6</sup> 横浜市水道局

<sup>\*7</sup> 広島市水道局

<sup>\*8</sup> 千葉県水道局

<sup>\*9</sup> 帝京平成大学

小林憲弘, 久保田領志, 田原麻衣子, 木村謙治<sup>\*1</sup>, 林広宣<sup>\*2</sup>, 山田義隆<sup>\*3</sup>, 小林利男<sup>\*4</sup>, 舟洞健二<sup>\*4</sup>, 三枝慎一郎<sup>\*5</sup>, 古谷智仁<sup>\*6</sup>, 杉本智美<sup>\*7</sup>, 五十嵐良明: 固相抽出

-GC/MSによる水道水中農薬類の一斉分析法の妥当性評価.

日本水道協会平成25年度全国会議(水道研究発表会)(2013.10)

\*<sup>1</sup>福岡地区水道企業団

\*<sup>2</sup>大阪市水道局

\*<sup>3</sup>千葉県水道局

\*<sup>4</sup>東京都水道局

\*<sup>5</sup>広島市水道局

\*<sup>6</sup>横浜市水道局

\*<sup>7</sup>名古屋市上下水道局

神野透人, 岡元陽子, 真弓加織, 田原麻衣子, 香川(田中)聡子, 五十嵐良明:カーペットから放散される揮発性・準揮発性有機化合物に関する研究-室内環境への負荷量の予測-.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

香川(田中)聡子, 真弓加織, 岡元陽子, 田原麻衣子, 神野透人, 五十嵐良明:消費生活用製品に使用されるイソチアゾリン系抗菌剤による気道刺激性に関する研究.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

田原麻衣子, 小濱とも子, 五十嵐良明:界面活性剤配合製品中の1,4-ジオキサン分析法の検討.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

秋山卓美, 植野麻美, 清水久美子, 内野正, 田原麻衣子, 五十嵐良明:化粧品・医薬部外品に配合される防腐剤のqNMR等による定量.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

久保田領志, 小林憲弘, 田原麻衣子, 杉本直樹, 五十嵐良明:水道水質検査精度管理のための統一試料調査:平成24年度の結果及び留意点について.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

小林憲弘, 久保田領志, 五十嵐良明:LC/MS/MSを用いた水道水中のアルデヒド前駆物質の一斉分析法の開発.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

河上強志, 伊佐間和郎, 岩田直樹\*, 高菅卓三\*, 五十嵐良明:有機顔料に由来するポリ塩化ビフェニル(PCBs)の家庭用品中での実態.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

\* (株)島津テクノリサーチ

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明:PVA製タオルに使用されたイソチアゾリン系防腐剤の実態について.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明:欧州の違反事例からみたアゾ染料由来の特定芳香族アミン類の検出傾向.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

伊佐間和郎, 河上強志, 五十嵐良明:携帯型空間除菌剤によって化学熱傷を引き起こす事故について.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

伊佐間和郎, 三友優花\*, 河上強志, 五十嵐良明:金属塩の細胞毒性に及ぼすSiO<sub>2</sub>およびTiO<sub>2</sub>ナノ粒子の影響.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

\* 北里大学

小濱とも子, 五十嵐良明:化粧品中の微量鉛不純物の分析法設定に関する検討.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

伊佐間和郎, 河上強志, 松岡厚子\*:カルシウム導入したチタンの表面特性とアパタイト形成能.

第35回日本バイオマテリアル学会大会(2013.11)

\* 医薬品医療機器総合機構

神野透人, 大河原晋\*, 岡元陽子, 田原麻衣子, 川原陽子, 真弓加織, 五十嵐良明, 香川(田中)聡子:柔軟剤中の香料による気道刺激に関する研究.

平成25年室内環境学会学術大会(2013.12)

\* 九州保健福祉大学

香川(田中)聡子, 大河原晋\*, 田原麻衣子, 岡元陽子, 川原陽子, 真弓加織, 五十嵐良明, 神野透人:家庭用品中の抗菌剤による気道刺激に関する研究.

平成25年室内環境学会学術大会(2013.12)

\* 九州保健福祉大学

岡元陽子, 伊東大我\*<sup>1</sup>, 前田成美\*<sup>2</sup>, 真弓加織, 川原陽子, 田原麻衣子, 香川(田中)聡子, 五十嵐良明, 神野透人:室内空气中総揮発性有機化合物濃度の評価方法に

関する研究：瞬時値と24時間平均値の比較。  
平成25年室内環境学会学術大会（2013.12）

\*<sup>1</sup> 東京医薬専門学校

\*<sup>2</sup> 東京バイオテクノロジー専門学校

田原麻衣子, 岡元陽子, 香川（田中）聡子, 真弓加織,  
川原陽子, 神野透人, 五十嵐良明：カーペットから放散  
される揮発性有機化合物の簡易試験法に関する研究。  
平成25年室内環境学会学術大会（2013.12）

斎藤育江\*, 大貫文\*, 神野透人, 香川（田中）聡子, 保  
坂三継\*, 中江大\*: 住宅ハウスダスト中の臭素系難燃剤。  
平成25年室内環境学会学術大会（2013.12）

\* 東京都健康安全研究センター

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,  
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（下面暴露法）。  
日本動物実験代替法学会第26回大会（2013.12）

\*<sup>1</sup> 農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup> (株)ダイセル

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明：PVA製冷感タオル  
中のイソチアゾリノン系防腐剤について。  
第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大  
会（2013.12）

五十嵐良明, 田原麻衣子, 小濱とも子, 林正人\*<sup>1</sup>, 安田  
純子\*<sup>2</sup>, 武知めぐみ\*<sup>3</sup>, 久世哲也\*<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 1,4-ジオキサン。

日本薬学会第134年会（2014.3）

\*<sup>1</sup> (株)資生堂

\*<sup>2</sup> (株)コーセー

\*<sup>3</sup> ポーラ化成工業(株)

\*<sup>4</sup> (株)カネボウ化粧品

\*<sup>5</sup> 日本化粧品工業連合会

\*<sup>6</sup> 埼玉県衛生研究所

\*<sup>7</sup> 帝京科学大学

\*<sup>8</sup> 北里大学

\*<sup>9</sup> 昭和薬科大学

藤井まき子\*, 佐藤あんな\*, 増田年紀\*, 小泉直也\*, 渡

辺善照\*, 五十嵐良明, 穂山浩：Popliteal lymph node  
assay (PLNA法) によるコチニール色素の抗原性評価と  
その問題点。

日本薬学会第134年会（2014.3）

\* 昭和薬科大学

神野透人, 岡元陽子, 真弓加織, 田原麻衣子, 川原陽子,  
小島弘幸\*<sup>1</sup>, 武内伸治\*<sup>1</sup>, 齋藤育江\*<sup>2</sup>, 上村仁\*<sup>3</sup>, 五十  
嵐良明, 香川（田中）聡子：化学イオン化GC/MS/MSに  
よるハウスダスト中準揮発性有機化合物の解析。

日本薬学会第134年会（2014.3）

\*<sup>1</sup> 北海道立衛生研究所

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>3</sup> 神奈川県衛生研究所

香川（田中）聡子, 大河原晋\*, 岡元陽子, 真弓加織,  
田原麻衣子, 川原陽子, 五十嵐良明, 神野透人：衣料用  
柔軟仕上げ剤中の香料成分によるヒト侵害受容体TRPA1  
の活性化。

日本薬学会第134年会（2014.3）

\* 九州保健福祉大学

田原麻衣子, 香川（田中）聡子, 岡元陽子, 杉山寛治\*<sup>1</sup>,  
五十嵐良明, 倉文明\*<sup>2</sup>, 神野透人：LC/MS/MSを用いた  
直接分析法による水中のハロ酢酸類の定量。

日本薬学会第134年会（2014.3）

\*<sup>1</sup> (株)マルマ

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

武内伸治\*<sup>1</sup>, 神和夫\*<sup>1</sup>, 佐藤正幸\*<sup>1</sup>, 小林智\*<sup>1</sup>, 小島弘  
幸\*<sup>1</sup>, 齋藤育江\*<sup>2</sup>, 上村仁\*<sup>3</sup>, 香川（田中）聡子, 神野  
透人：居住住宅における室内空気中の可塑剤及び有機リ  
ン系難燃剤の分別定量。

日本薬学会第134年会（2014.3）

\*<sup>1</sup> 北海道立衛生研究所

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>3</sup> 神奈川県衛生研究所

秋山卓美, 清水久美子, 藤巻日出夫, 内野正, 五十嵐良  
明：Rhododendrol及びraspberry ketoneの細胞毒性発現  
機構。

日本薬学会第134年会（2014.3）

味村真弓\*, 中島晴信\*, 吉田仁\*, 吉田俊明\*, 河上強志, 伊佐間和郎: 有害物質含有家庭用品規制法で規制されている繊維製品中のトリス (2,3-ジブロモプロピル) ホスフェイト (TDBPP) 分析法の改定に向けた検討.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 大阪府立公衆衛生研究所

河上強志, 宮島敦子, 小森谷薫, 加藤玲子, 伊佐間和郎: NiOナノ粒子の細胞毒性に及ぼす懸濁液中の二次粒子径の影響.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

伊佐間和郎, 河上強志, 五十嵐良明: 化学熱傷を起こした携帯型空間除菌剤について.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 石川智子, 松田りえ子: ミネラルウォーター中のホルムアルデヒド, ジクロロアセトニトリル, フタル酸エステル分析法の検討.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

菊地博之, 渡邊敬浩, 赤木浩一\*, 松田りえ子: 魚介類中のメチル水銀を対象としたGC-MS法の改良.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

\* 福岡市保健環境研究所

堤智昭, 足立利華, 松田りえ子: 燻製食品中の多環芳香族炭化水素の分析.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子: 食品中の放射性ストロンチウムと放射性セシウム存在比について.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

湯浅友太郎\*, 渡邊文子\*, 水越一史\*, 中村宗知\*, 根本了: LC-MS/MSによる農産物中の1-ナフタレン酢酸試験法の検討.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

\* (財)日本食品分析センター

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デュアルカラムGC-MSによる食品中残留農薬の多成分分析.

第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

\* 愛知県衛生研究所

松田りえ子: 食品中の放射性セシウム濃度と調理による影響.  
環境放射能除染学会 (2013.6)

堤智昭, 天倉吉章\*<sup>1</sup>, 中村昌文\*<sup>2</sup>, 半田洋士\*<sup>2</sup>, 松田りえ子, 手島玲子: 高感度CALUXアッセイによる市販魚中ダイオキシン類のスクリーニング法の開発.  
第22回環境化学討論会 (2013.7)

\*<sup>1</sup> 松山大学薬学部

\*<sup>2</sup> (株)日吉

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 中村里香, 松田りえ子, 手島玲子: 市販流通食品中の放射性セシウム検査~平成24年度流通食品検査のまとめ~.  
第22回環境化学討論会 (2013.7)

Tsutsumi T, Amakura Y\*<sup>1</sup>, Nakamura M\*<sup>2</sup>, Handa H\*<sup>2</sup>, Denison MS\*<sup>3</sup>, Matsuda R, Teshima R: Highly Sensitive CALUX Assay for Screening Dioxins in Retail Fish. The 33rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2013.8)

\*<sup>1</sup> Matsuyama University

\*<sup>2</sup> Hiyoshi Corporation

\*<sup>3</sup> University of California, Davis

Takahashi K\*, Nakagawa R\*, Kajiwara J\*, Ashizuka Y\*, Yasutake D\*, Watanabe T, Tsutsumi T, Matsuda R: Determination of Brominated Flame Retardants in Food Samples of Japan. The 33rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2013.8)

\* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

天倉吉章\*<sup>1</sup>, 好村守生\*<sup>1</sup>, 奈須祐樹\*<sup>1</sup>, 堤智昭, 松田りえ子, 手島玲子, 中村昌文\*<sup>2</sup>, 半田洋士\*<sup>2</sup>, 吉田隆志\*<sup>1</sup>: ブロッコリーに含まれるAhR活性化成分.  
日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 松山大薬学薬学部



\*<sup>2</sup> (株)日吉

森末千尋\*<sup>1</sup>, 好村守生\*<sup>1</sup>, 山上沙織\*<sup>1</sup>, 堤智昭, 松田りえ子, 手島玲子, 中村昌文\*<sup>2</sup>, 半田洋士\*<sup>2</sup>, 吉田隆志\*<sup>1</sup>, 天倉吉章\*<sup>1</sup>: カッコンに含まれる天然AhRリガンドの探索研究.

第52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 (2013.10)

\*<sup>1</sup>松山大薬学薬学部

\*<sup>2</sup> (株)日吉

手島玲子, 中村亮介, 中村里香, 酒井信夫, 安達玲子: 加水分解小麦による小麦アレルギー発症の基礎的検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2013.11)

中村政志\*<sup>1</sup>, 矢上晶子\*<sup>1</sup>, 相原道子\*<sup>2</sup>, 森田栄伸\*<sup>3</sup>, 秀道広\*<sup>4</sup>, 手島玲子, 松永佳世子\*<sup>1</sup>: ELISA法によるグロパール19S特異IgE抗体評価の有用性評価.

第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2013.11)

\*<sup>1</sup>藤田保健衛生大学医学部皮膚科学

\*<sup>2</sup>横浜市立大学医学部皮膚科学

\*<sup>3</sup>鳥根大学医学部皮膚科学

\*<sup>4</sup>広島大学医学部皮膚科学

中村政志\*<sup>1</sup>, 矢上晶子\*<sup>1</sup>, 相原道子\*<sup>2</sup>, 森田栄伸\*<sup>3</sup>, 秀道広\*<sup>4</sup>, 手島玲子, 松永佳世子\*<sup>1</sup>: ELISA法によるグロパール19S特異IgE抗体評価を施行した全症例のまとめ.

第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (2013.11)

\*<sup>1</sup>藤田保健衛生大学医学部皮膚科学

\*<sup>2</sup>横浜市立大学医学部皮膚科学

\*<sup>3</sup>鳥根大学医学部皮膚科学

\*<sup>4</sup>広島大学医学部皮膚科学

佐々木和実\*, 西嶋桂子\*, 安宅花子\*, 酒井信夫, 手島玲子: 小麦グルテンの酸加水分解時間による分子量分布・脱アミド化率の変化.

第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (2013.11)

\* (独)製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンター

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林智子, 手島玲子: ミネラルウオ

ーター中の陰イオン性化合物及び元素濃度の実態調査. 第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子, 手島玲子: LC-MS/MSを用いた茶熱湯浸出液中の残留農薬一斉分析法. 第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子, 手島玲子: 超臨界流体抽出及びGC-MS/MSを用いた野菜・果実中の残留農薬一斉分析の検討.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

坂井隆敏, 根本了, 手島玲子: 畜水産物の試料調製中に起こり得る農薬等の分解抑制方法の検討.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

高附巧, 堤智昭, 前田朋美, 松田りえ子, 手島玲子: 冷凍・レトルト食品中の塩素化ダイオキシン類実態調査.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

堤智昭, 足立利華, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 手島玲子: 燻製食品中の多環芳香族炭化水素の含有実態調査.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 中村里香, 松田りえ子, 手島玲子: 平成24年度における市販流通食品中の放射性セシウム検査のまとめ.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

渡邊敬浩, 片岡洋平, 石川智子, 松田りえ子, 手島玲子: 食品中の有害物質分析法妥当性確認ガイドラインの検討.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

松田りえ子, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 鍋師裕美, 手島玲子: 都道府県等が実施した食品中の放射性物質検査結果の解析.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

植草義徳, 鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子, 手島玲子: 食品を介した放射性物質の摂取量の推定.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林智子, 蜂須賀暁子, 手島玲子: 東日本大震災・津波被害地域における食品中の金属類濃度実態調査.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

齊藤静夏, 根本了, 手島玲子: LC-QTOF-MSを用いた野菜・果実中の残留農薬一斉分析の検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

堤智昭, 足立利華, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 手島玲子: 燻製食品中に含まれる多環芳香族炭化水素の実態調査.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子, 手島玲子: わかさぎ中放射性セシウムの調理による除去効果に関する検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

渡邊敬浩, 片岡洋平, 五十嵐敦子, 高橋哲夫<sup>\*1</sup>, 清水正法<sup>\*2</sup>, 高津和弘<sup>\*3</sup>, 寺田久屋<sup>\*4</sup>, 小林博美<sup>\*5</sup>, 中村雅子<sup>\*6</sup>, 石川順子<sup>\*7</sup>, 山本雄三<sup>\*8</sup>, 古謝あゆ子<sup>\*9</sup>, 松田りえ子, 手島玲子: 有害物質摂取量の推移と今後の推定について.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 北海道立衛生研究所

\*<sup>2</sup> 新潟県保健環境科学研究所

\*<sup>3</sup> 横浜市衛生研究所

\*<sup>4</sup> 名古屋市衛生研究所

\*<sup>5</sup> 滋賀県衛生科学センター

\*<sup>6</sup> 福井県衛生環境研究センター

\*<sup>7</sup> 香川県環境保健研究センター

\*<sup>8</sup> 宮崎県衛生環境研究所

\*<sup>9</sup> 沖縄県衛生環境研究所

松田りえ子, 渡邊敬浩, 五十君静信, 手島玲子, 蜂須賀暁子: 種々の分布を持つロットからのサンプリングにおけるサンプリングプランと誤判定率の関係.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

石井里枝\*, 高橋邦彦\*, 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プロピリスルフロンの分析法の開発.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 埼玉県衛生研究所

宮脇栄子\*, 福沢栄太\*, 飯塚誠一郎\*, 中村宗知\*, 根本了: LC-MS/MSによる畜水産物中のオラキンドックス及びカルバドックス分析法の検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* (財)日本食品分析センター

Satoh R\*, Kameyama M\*, Teshima R: Identification of IgE-binding proteins in buckwheat.

5<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Allergology (2013.12)

\* NARO Food Research Institute, Analytical Science Division

Akiyama H: Food additive regulations in Japan. 245th American Chemical Society (ACS) National Meeting and Exposition (2013.4)

Akiyama H: An update on regulation of food additive in Japan.

The 80th Annual Meeting of Korean Society of Food Science and Technology (KoSFoST) (2013.8)

穂山浩: アルミニウムの摂取量.

第29回食品化学シンポジウム (2013.10)

穂山浩, 海老澤元宏\*: 低分子化合物の食物アレルギー. 第50回日本小児アレルギー学会 (2013.10)

\* 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

穂山浩: 食品添加物のリスク管理と分析法について.

第5回食品薬学シンポジウム (2013.11)

穂山浩: 学術論文の読み方・書き方 (主に英文).

第1回日本食品衛生学会食品衛生研究者育成基礎セミナー (2014.2)

大月典子, 穂山浩, 工藤善<sup>\*1</sup>, 杉山圭一, 阿部裕, 六鹿元雄, 伊藤裕才, 多田敦子, 杉本直樹, 瀧野裕之<sup>\*2</sup>, 川原信夫<sup>\*2</sup>, 吉松嘉代<sup>\*2</sup>: 人工水耕栽培により生産した甘草の安全性評価に関する研究.

第6回甘草に関するシンポジウム (2013.7)

\*<sup>1</sup> 鹿島建設(株)

\*<sup>2</sup> (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

大月典子, 杉本直樹, 伊藤裕才, 建部千絵, 佐藤恭子, 梅本尚之\*, 深溝慶\*, 穂山浩: カルミン酸とタンパク質の反応性に関する検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 近畿大学大学院農学研究科

山内良子<sup>\*1</sup>, 小浜友紀子<sup>\*1</sup>, 島村智子<sup>\*2</sup>, 柏木丈広<sup>\*2</sup>, 受田浩之<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 松井利郎<sup>\*3</sup>, 石川洋哉<sup>\*1</sup>: 酸化防止剤評価における各種抗酸化測定法の相関.  
第62回日本食品保蔵科学学会大会 (2013.6)

<sup>\*1</sup> 福岡女子大学国際文理学部

<sup>\*2</sup> 高知大学教育研究部自然科学系

<sup>\*3</sup> 九州大学大学院農学研究院

山元涼子<sup>\*1</sup>, 藤田睦<sup>\*1</sup>, 山内良子<sup>\*1</sup>, 島村智子<sup>\*2</sup>, 柏木丈広<sup>\*2</sup>, 受田浩之<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 松井利郎<sup>\*3</sup>, 石川洋哉<sup>\*1</sup>: Median effect analysisによるチオール化合物と各種抗酸化物測定法の相関.

第50回化学関連支部合同大会 (2013.7)

<sup>\*1</sup> 福岡女子大学国際文理学部

<sup>\*2</sup> 高知大学教育研究部自然科学系

<sup>\*3</sup> 九州大学大学院農学研究院

吉松嘉代<sup>\*1</sup>, 河野徳昭<sup>\*1</sup>, 乾貴幸<sup>\*1</sup>, 瀨野裕之<sup>\*1</sup>, 川原信夫<sup>\*1</sup>, 工藤善<sup>\*2</sup>, 高橋豊<sup>\*3</sup>, 新穂大介<sup>\*4</sup>, 田村幸吉<sup>\*4</sup>, 大月典子, 穂山浩: 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.  
第6回甘草に関するシンポジウム (2013.7)

<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> 鹿島建設(株)

<sup>\*3</sup> エムエス・ソリューションズ(株)

<sup>\*4</sup> 丸善製薬(株)

小俣洋奈<sup>\*1</sup>, 久木田卓弥<sup>\*2</sup>, 片山茂<sup>\*1,2</sup>, 穂山浩, 中村宗一郎<sup>\*1,2</sup>: THP-1由来樹状細胞を用いたアレルギー性評価法のハプテン抗原への応用.

日本動物細胞工学会2013年度大会 (2013.7)

<sup>\*1</sup> 信州大学農学部

<sup>\*2</sup> 信州大学大学院農学研究科

中島光一<sup>\*1</sup>, 箕川剛<sup>\*1</sup>, 張慧利<sup>\*1</sup>, 森本隆司<sup>\*1</sup>, 伊藤澄夫<sup>\*1</sup>, 山川有子<sup>\*2</sup>, 穂山浩: コチニール色素中のタンパク質検出のための前処理法開発.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

<sup>\*2</sup> 山川皮ふ科

片山茂\*, 小俣洋奈\*, 大月典子, 穂山浩, 中村宗一郎\*:

THP-1由来樹状細胞の抗原提示能を指標としたコチニール色素のアレルゲン性評価.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\* 信州大学

高島令王奈<sup>\*1</sup>, 大西真理<sup>\*2</sup>, 小岩智宏<sup>\*3</sup>, 布藤聡<sup>\*2</sup>, 峯岸恭考<sup>\*4</sup>, 穂山浩, 手島玲子, 真野潤一<sup>\*1</sup>, 古井聡<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: 遺伝子組換えダイズMON89788 (RRS2) 及びA2704-12 (LLS) の系統特異的検知法の開発と妥当性確認.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 食品総合研究所

<sup>\*2</sup> ファスマック

<sup>\*3</sup> 農林水産消費安全技術センター

<sup>\*4</sup> ニッポンジーン

Suzuki A<sup>\*1</sup>, Kasahara Y<sup>\*2</sup>, Wada A<sup>\*3</sup>, Duc HPN<sup>\*3</sup>, Thuy QHB<sup>\*4</sup>, Akiyama H: Illudin S production in the vegetative mycelia of *Omphalotus guepiniformis* cultured in different conditions.

The Second International Conference on Integration of Science and Technology for Sustainable Development (ICIST) (2013.11)

<sup>\*1</sup> Tokyo City University

<sup>\*2</sup> Yamagata Prefectural Institute of Public Health

<sup>\*3</sup> Biotechnology Center in Ho Chi Minh City

<sup>\*4</sup> University of Science Ho Chi Minh City

原田晋<sup>\*1</sup>, 山川有子<sup>\*2</sup>, 杉本直樹, 穂山浩: ブラッドオレンジジュースによるコチニールアレルギー症例の報告.

第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> はらだ皮膚科クリニック

<sup>\*2</sup> 山川皮ふ科

佐藤恭子: 第3版食品中の食品添加物分析法に向けて.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

佐藤恭子: アルミニウムの摂取量.

日本食品衛生学会第16回特別シンポジウム (2013.9)

佐藤恭子, 建部千絵, 岸弘子<sup>\*1</sup>, 箕川剛<sup>\*2</sup>, 伊藤澄夫<sup>\*2</sup>, 新藤哲也<sup>\*3</sup>, 小林千種<sup>\*3</sup>, 大石充男<sup>\*3</sup>, 渡部健二郎<sup>\*4</sup>,

中西資<sup>\*5</sup>, 本田俊一<sup>\*6</sup>, 秋山裕<sup>\*6</sup>, 田中麻紀子<sup>\*6</sup>, 櫻井有里子<sup>\*7</sup>, 笹尾忠由<sup>\*7</sup>: 食品添加物試験法 塩基性タール色素 (オーラミンO, パラローズアニリンおよびローダミンB): TLC, HPLCおよびLC-MS (/MS) による定性.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*2</sup> 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

<sup>\*3</sup> 東京都健康安全研究センター

<sup>\*4</sup> (一財)東京顕微鏡院

<sup>\*5</sup> (一財)日本食品分析センター

<sup>\*6</sup> (一財)日本冷凍食品検査協会

<sup>\*7</sup> 横浜市衛生研究所

久保田浩樹, 滝川香織<sup>\*1</sup>, 関根百合子<sup>\*2</sup>, 工藤礼佳<sup>\*2</sup>, 氏家あけみ<sup>\*3</sup>, 酒井国嘉<sup>\*4</sup>, 川原るみ子<sup>\*4</sup>, 古謝あゆ子<sup>\*5</sup>, 國仲奈津子<sup>\*5</sup>, 宮本文夫<sup>\*6</sup>, 石井俊靖<sup>\*6</sup>, 寺見祥子, 佐藤恭子, 穂山浩: マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の一日摂取量調査.  
第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

<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

<sup>\*6</sup> 千葉県衛生研究所

久保田浩樹, 寺見祥子, 原貴彦<sup>\*</sup>, 平川佳則<sup>\*</sup>, 飯塚太由<sup>\*</sup>, 建部千絵, 大槻崇, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品中の銅クロロフィリンナトリウム及び銅クロロフィル分析法の改良.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*</sup> (一財)食品環境検査協会

建部千絵, 鐘熙寧, 小宮沙登美, 大槻崇, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品中の未指定塩基性タール色素の分析法の検討.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

建部千絵, 長谷川晴子<sup>\*1</sup>, 細川晶<sup>\*1</sup>, 原貴彦<sup>\*2</sup>, 安河内義和<sup>\*3</sup>, 佐藤恭子, 穂山浩: 食用タール色素純度試験法の検証(1).  
第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> (一財)日本食品分析センター

<sup>\*2</sup> (一財)食品環境検査協会

<sup>\*3</sup> (一財)日本冷凍食品検査協会

大槻崇, 久保田浩樹, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩: 固相抽出法を用いた柑橘類, りんご及びびなし中のピリメタニル分析法の確立.  
日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

Ohtsuki T, Sato K, Sugimoto N, Akiyama H: Absolute quantitative analysis of preservatives in processed foods by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy.

5th Asia-Pacific NMR Symposium in Conjunction with ANZMAG2013 (2013.10)

大槻崇, 佐藤恭子, 杉本直樹, 多田敦子, 合田幸広, 河村葉子, 穂山浩: qNMR による添加物定量用試薬の規格試験法について.  
第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

大槻崇, 鐘熙寧, 久保田浩樹, 建部千絵, 加藤友香理<sup>\*1</sup>, 寺田久屋<sup>\*1</sup>, 関戸晴子<sup>\*2</sup>, 岸弘子<sup>\*2</sup>, 田原正一<sup>\*3</sup>, 植松洋子<sup>\*3</sup>, 佐藤恭子, 穂山浩: 加工食品中のスクラロース分析における前処理法と分析手法の検討.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 名古屋市衛生研究所

<sup>\*2</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*3</sup> 東京都健康安全研究センター

大槻崇, 小田琢磨, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩: ヘッドスペースGCを用いた食品中のイソプロパノール分析法.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

古庄紀子, 関口若菜, 伊藤道男<sup>\*1</sup>, 石黒聡<sup>\*1</sup>, 西村勉<sup>\*1</sup>, 山崎壮<sup>\*2</sup>, 建部千絵, 伊藤裕才, 多田敦子, 大槻崇, 久保田浩樹, 杉本直樹, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品添加物公定書における鉛試験法の改正.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> (一財)日本食品分析センター

<sup>\*2</sup> 実践女子大学

戸井田敏彦<sup>\*</sup>, 東恭平<sup>\*</sup>, 建部(佐々木)千絵, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品添加物のアルギン酸およびアルギン酸塩の定量法について.  
第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

---

\* 千葉大学大学院薬学研究院

杉本直樹, 田原麻衣子, 大槻崇, 多田敦子, 伊藤裕才, 佐藤恭子, 五十嵐良明, 合田幸広, 穂山浩: qNMRスペクトルライブラリの構築.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

多田敦子, 石附京子, 末松孝子<sup>\*1</sup>, 有福和樹<sup>\*2</sup>, 伊藤裕才, 大槻崇, 大月典子, 吉松嘉代<sup>\*3</sup>, 川原信夫<sup>\*3</sup>, 山崎壮<sup>\*4</sup>, 杉本直樹, 穂山浩: カンゾウ油性抽出物の成分組成に基づく解析.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

---

<sup>\*1</sup> JEOL RESONANCE Inc.

<sup>\*2</sup> 日本電子(株)

<sup>\*3</sup> (独)医薬基盤研究所

<sup>\*4</sup> 実践女子大学

多田敦子, 杉本直樹, 伊藤裕才, 秋山卓美, 五十君静信, 山崎壮, 穂山浩: 増粘安定剤の食品添加物公定書微生物限度試験法の検討.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

多田敦子, 石附京子, 島村智子<sup>\*1</sup>, 受田浩之<sup>\*1</sup>, 深井俊夫<sup>\*2</sup>, 山崎壮<sup>\*3</sup>, 杉本直樹, 穂山浩: 既存添加物カンゾウ油性抽出物の抗酸化活性要因と寄与率.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

---

<sup>\*1</sup> 高知大学

<sup>\*2</sup> 横浜薬科大学

<sup>\*3</sup> 実践女子大学

伊藤裕才, 石附京子, 多田敦子, 杉本直樹, 穂山浩: 既存添加物「カロブ色素」の成分解析.

第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

Ito Y, Ishizuki K, Sekiguchi W, Tada A, Sugimoto N, Akiyama H: Identification and quantification of di-C-glycosylapigenins in carob germ flour.

The 6th International Conference on Polyphenols and Health (2013.10)

伊藤裕才, 石附京子, 多田敦子, 杉本直樹, 穂山浩: 既存添加物「カロブ色素」の成分分析.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

伊藤裕才, 張替直樹<sup>\*</sup>, 石附京子, 関口若菜, 多田敦子, 四宮一聡<sup>\*</sup>, 杉本直樹, 穂山浩: 既存添加物「コチニール色素」中の新規微量色素成分の成分単離生成および構造決定.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

---

\* 日本大学

石附京子, 高田大<sup>\*</sup>, 多田敦子, 伊藤裕才, 大槻崇, 佐藤恭子, 兎川忠靖<sup>\*</sup>, 穂山浩, 杉本直樹: PULCON法とAQARI法によるqNMRの定量精度の比較評価.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

---

\* 明治薬科大学

棚田千尋<sup>\*</sup>, 井之上浩一<sup>\*</sup>, 杉本直樹, 関俊哲<sup>\*</sup>, 轟木堅一郎<sup>\*</sup>, 豊岡利正<sup>\*</sup>, 穂山浩: UPLCによるクチナシ黄色素の成分分析に関する検討.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

---

\* 静岡県立大学

Nakajima N<sup>\*</sup>, Sugimoto N, Yoshikawa S<sup>\*</sup>, Ohki K<sup>\*</sup>, Kamiya M<sup>\*</sup>: A specific antifouling strategy of *Sargassum siliquastrum* (Phaeophyceae) against epiphytism of *Neosiphonia harveyi* (Rhodophyta).

10th International Phycological Congresses (2013.8)

---

\* Fukui Prefectural University

好村守生<sup>\*1</sup>, 天倉吉章<sup>\*1</sup>, 吉田隆志<sup>\*1</sup>, 多田敦子, 伊藤裕才, 杉本直樹, 山崎壮<sup>\*2</sup>, 穂山浩: 既存添加物「ゲンチアナ抽出物」の成分研究.

日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

---

<sup>\*1</sup> 松山大学

<sup>\*2</sup> 実践女子大学

柴田光<sup>\*</sup>, 田中理恵<sup>\*</sup>, 永津明人<sup>\*</sup>, 多田敦子, 伊藤裕才, 杉本直樹, 穂山浩: 食品原料として用いられているキハダ抽出残渣に含有されるberberineの定量.

日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

---

\* 金城学院大学

大森清美<sup>\*1</sup>, 多田敦子, 石附京子, 杉本直樹, 浅野間正晴<sup>\*2</sup>, 山崎壮<sup>\*3</sup>, 穂山浩: 既存添加物「ジャマイカカッ

シア抽出物」の安全性に関する研究.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会(2013.11)

- \*<sup>1</sup> 神奈川県衛生研究所
- \*<sup>2</sup> 名古屋市衛生研究所
- \*<sup>3</sup> 実践女子大学

西川弘晃\*, 井之上浩一\*, 棚田千尋\*, 杉本直樹, 関俊哲\*, 轟木堅一郎\*, 穂山浩, 豊岡利正\*: 荷電化粒子検出HPLC法によるレバン評価の検討.

日本薬学会第134年会(2014.3)

- \* 静岡県立大学

六鹿元雄, 阿部裕, 山口未来, 松山重倫\*, 大畑昌輝\*, 田中秀幸\*, 城野克広\*, 穂山浩: 器具・容器包装の規格試験における金属の標準原液と市販標準液の同等性確認.  
日本食品化学学会第19回総会・学術大会(2013.8)

- \* (独)産業技術総合研究所

六鹿元雄, 阿部裕, 河村葉子, 阿部智之\*<sup>1</sup>, 石井里枝\*<sup>2</sup>, 伊藤裕子\*<sup>3</sup>, 大野浩之\*<sup>4</sup>, 大野雄一郎\*<sup>5</sup>, 尾崎麻子\*<sup>6</sup>, 柿原芳輝\*<sup>7</sup>, 岸弘子\*<sup>8</sup>, 柴田博\*<sup>9</sup>, 菌部博則\*<sup>10</sup>, 高坂典子\*<sup>11</sup>, 但馬吉保\*<sup>12</sup>, 田中葵\*<sup>13</sup>, 野村千枝\*<sup>14</sup>, 疋田晃典\*<sup>15</sup>, 村上亮\*<sup>16</sup>, 和田岳成\*<sup>17</sup>, 渡辺一成\*<sup>18</sup>, 穂山浩: 原子吸光光度法によるカドミウム及び鉛溶出試験の試験室間共同試験.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

- \*<sup>1</sup> (一財)日本冷凍食品検査協会
- \*<sup>2</sup> 埼玉県衛生研究所
- \*<sup>3</sup> 愛知県衛生研究所
- \*<sup>4</sup> 名古屋市衛生研究所
- \*<sup>5</sup> (一財)千葉県薬剤師会検査センター
- \*<sup>6</sup> 大阪市立環境科学研究所
- \*<sup>7</sup> (一財)日本穀物検定協会
- \*<sup>8</sup> 神奈川県衛生研究所
- \*<sup>9</sup> (一財)東京顕微鏡院
- \*<sup>10</sup> (一財)日本文化用品安全試験所
- \*<sup>11</sup> (一財)食品薬品安全センター
- \*<sup>12</sup> (一財)食品環境検査協会
- \*<sup>13</sup> (一社)日本海事検定協会
- \*<sup>14</sup> 大阪府立公衆衛生研究所
- \*<sup>15</sup> 長野県環境保全研究所
- \*<sup>16</sup> (公社)日本食品衛生協会
- \*<sup>17</sup> (一財)日本食品分析センター

- \*<sup>18</sup> (一財)化学研究評価機構

六鹿元雄, 阿部智之\*<sup>1</sup>, 阿部裕, 石井里枝\*<sup>2</sup>, 伊藤裕子\*<sup>3</sup>, 大野浩之\*<sup>4</sup>, 大野雄一郎\*<sup>5</sup>, 尾崎麻子\*<sup>6</sup>, 柿原芳輝\*<sup>7</sup>, 金子令子\*<sup>8</sup>, 河村葉子, 岸弘子\*<sup>9</sup>, 柴田博\*<sup>10</sup>, 菌部博則\*<sup>11</sup>, 高坂典子\*<sup>12</sup>, 但馬吉保\*<sup>13</sup>, 田中葵\*<sup>14</sup>, 野村千枝\*<sup>15</sup>, 疋田晃典\*<sup>16</sup>, 村上亮\*<sup>17</sup>, 和田岳成\*<sup>18</sup>, 渡辺一成\*<sup>19</sup>, 穂山浩: 合成樹脂製器具・容器包装におけるカドミウム及び鉛材質試験の試験室間共同試験.

第106回日本食品衛生学会学術講演会(2013.11)

- \*<sup>1</sup> (一財)日本冷凍食品検査協会
- \*<sup>2</sup> 埼玉県衛生研究所
- \*<sup>3</sup> 愛知県衛生研究所
- \*<sup>4</sup> 名古屋市衛生研究所
- \*<sup>5</sup> (一財)千葉県薬剤師会検査センター
- \*<sup>6</sup> 大阪市立環境科学研究所
- \*<sup>7</sup> (一財)日本穀物検定協会
- \*<sup>8</sup> 東京都健康安全センター
- \*<sup>9</sup> 神奈川県衛生研究所
- \*<sup>10</sup> (一財)東京顕微鏡院
- \*<sup>11</sup> (一財)日本文化用品安全試験所
- \*<sup>12</sup> (一財)食品薬品安全センター
- \*<sup>13</sup> (一財)食品環境検査協会
- \*<sup>14</sup> (一社)日本海事検定協会
- \*<sup>15</sup> 大阪府立公衆衛生研究所
- \*<sup>16</sup> 長野県環境保全研究所
- \*<sup>17</sup> (公社)日本食品衛生協会
- \*<sup>18</sup> (一財)日本食品分析センター
- \*<sup>19</sup> (一財)化学研究評価機構

Abe Y, Mutsuga M, Yamaguchi M, Ohno H\*, Kawamura Y, Akiyama H: Characterization and quantification of nylon oligomers in kitchen utensils.  
127th AOAC Annual Meeting & Exposition(2013.8)

- \* Nagoya City Public Health Research Institute

阿部裕, 六鹿元雄, 河村葉子, 阿部智之\*<sup>1</sup>, 石井里枝\*<sup>2</sup>, 伊藤裕子\*<sup>3</sup>, 大野浩之\*<sup>4</sup>, 大野雄一郎\*<sup>5</sup>, 尾崎麻子\*<sup>6</sup>, 柿原芳輝\*<sup>7</sup>, 岸弘子\*<sup>8</sup>, 柴田博\*<sup>9</sup>, 菌部博則\*<sup>10</sup>, 高坂典子\*<sup>11</sup>, 但馬吉保\*<sup>12</sup>, 田中葵\*<sup>13</sup>, 野村千枝\*<sup>14</sup>, 疋田晃典\*<sup>15</sup>, 村上亮\*<sup>16</sup>, 和田岳成\*<sup>17</sup>, 渡辺一成\*<sup>18</sup>, 穂山浩: ICP及びICP-MSによるカドミウム及び鉛溶出試験の試験室間共同試験.

第50回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)

\*<sup>1</sup> (一財)日本冷凍食品検査協会

\*<sup>2</sup> 埼玉県衛生研究所

\*<sup>3</sup> 愛知県衛生研究所

\*<sup>4</sup> 名古屋市衛生研究所

\*<sup>5</sup> (一財)千葉県薬剤師会検査センター

\*<sup>6</sup> 大阪市立環境科学研究所

\*<sup>7</sup> (一財)日本穀物検定協会

\*<sup>8</sup> 神奈川県衛生研究所

\*<sup>9</sup> (一財)東京顕微鏡院

\*<sup>10</sup> (一財)日本文化用品安全試験所

\*<sup>11</sup> (一財)食品薬品安全センター

\*<sup>12</sup> (一財)食品環境検査協会

\*<sup>13</sup> (一社)日本海事検定協会

\*<sup>14</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

\*<sup>15</sup> 長野県環境保全研究所

\*<sup>16</sup> (公社)日本食品衛生協会

\*<sup>17</sup> (一財)日本食品分析センター

\*<sup>18</sup> (一財)化学研究評価機構

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山浩, 河村葉子: ポリウレタンおよび繊維製玩具中のアミン類の分析.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

Kawamura Y: Bisphenol A in Japanese canned foods. 245th American Chemical Society (ACS) National Meeting and Exposition (2013.4)

Kawamura Y: Regulatory developments in food contact; an update from Japan.

Global Food Contact 2013 (2013.5)

河村葉子, 江藤政弘\*, 平川佳則\*, 阿部裕, 六鹿元雄: 国産及び輸入缶詰中のビスフェノールA含有量の比較.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\* (一財)食品環境検査協会

大野浩之\*<sup>1</sup>, 鈴木昌子\*<sup>1</sup>, 金子令子\*<sup>2</sup>, 尾崎麻子\*<sup>3</sup>, 六鹿元雄, 河村葉子: 金属製焼き網被膜中の金属類の含有量及び溶出量.

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\*<sup>1</sup> 名古屋市衛生研究所

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>3</sup> 大阪市立環境科学研究所

尾崎麻子\*, 岸映里\*, 大嶋智子\*, 長谷篤\*, 清水充\*,

河村葉子: ナノ銀抗菌剤使用表示のある合成樹脂製器具からの金属類の溶出.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 大阪市立環境科学研究所

大野浩之\*<sup>1</sup>, 河村葉子, 有菌幸司\*<sup>2</sup>, 太田敬司\*<sup>3</sup>, 尾崎麻子\*<sup>4</sup>, 金子令子\*<sup>5</sup>, 羽石奈穂子\*<sup>5</sup>, 松井秀俊\*<sup>6</sup>, 三宅大輔\*<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 1,3-ブタジエンのガスクロマトグラフィー/質量分析法による定性および定量.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 名古屋市衛生研究所

\*<sup>2</sup> 熊本県立大学

\*<sup>3</sup> (一財)食品環境検査協会

\*<sup>4</sup> 大阪市立環境科学研究所

\*<sup>5</sup> 東京健康安全研究センター

\*<sup>6</sup> 東洋製罐(株)

\*<sup>7</sup> (一財)日本食品分析センター

羽石奈穂子\*<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>1</sup>, 松井秀俊\*<sup>6</sup>, 三宅大輔\*<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 トリエチルアミンおよびトリブチルアミンの高速液体クロマトグラフィー/質量分析法による定性および定量.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 東京健康安全研究センター

\*<sup>2</sup> 熊本県立大学

\*<sup>3</sup> (一財)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> 東洋製罐(株)

\*<sup>7</sup> (一財)日本食品分析センター

吉田智紀\*, 高谷周督\*, Mariogani A\*, 斉藤美佳子\*, 五十君静信, 松岡英明\*: 保存安定性を考慮した生菌標準物質の調製.

AOACインターナショナルジャパンセクション総会 (2013.6)

\* 東京農工大・生命工

高谷周督\*, 吉田智紀\*, Mariogani A\*, 斉藤美佳子\*, 五十君静信, 松岡英明\*: 少数生菌汚染標準食品の調製.

AOACインターナショナルジャパンセクション総会  
(2013.6)

\* 東京農工大・生命工

Matsuoka H\*, Yoshida T\*, Takatani N\*, Saito M\*,  
Igimi S: In Situ Preparation of Standard Material of  
Viable Single-cells for Innovative Validation of  
Microbiological Methods.

127th AOAC Annual Meeting and Exposition, Chicago  
(2013.8)

\* 東京農工大・生命工

福田典子\*, 藤原翠\*, 伊東悠志\*, 石塚理恵\*, 荻原博和\*,  
五十君静信: 各種食品における*Cronobacter* spp.の汚染  
実態.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

\* 日本大学生物資源科学部

五十君静信: ポツリヌス菌と*Cronobacter*属菌の衛生管  
理はどうすればよいのだろうか.

第45回日本小児感染症学会総会 (2013.10)

川崎晋\*, 持田麻里\*, 等々力節子\*, 五十君静信: 牛肝  
臓中における腸管出血性大腸菌のガンマ線照射による殺  
菌効果.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* (独)農研機構食品総合研究所

等々力節子\*, 亀谷宏美\*, 齋藤希巳江\*, 川崎晋\*, 五十  
君静信: 牛肝臓のガンマ線照射による品質変化.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* (独)農研機構食品総合研究所

五十君静信: プロバイオティクスの安全性評価について.  
2013年度日本乳酸菌学会秋期セミナー (2013.11)

朝倉宏, 川本恵子\*, 倉園久生\*, 岡田由美子, 五十君静  
信: *Listeria monocytogenes* 1/2b菌株間に認められる遺  
伝学・形質学的多様性.

第87回日本細菌学会学術総会 (2014.3)

\* 帯広畜産大学

Asakura H: Molecular Epidemiology of *Campylobacter*  
foodborne infection in Japan. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the  
UJNR Joint Panel of Toxic Microorganisms (2014.3)

伊藤汐里\*, 村上覚史\*, 蓮沼裕也\*, 村田亮\*, 朝倉宏:  
ブロイラーにおける*Campylobacter jejuni*の定着部位と  
生体内移行.

第271回鶏病事例検討会 (2013.12)

\* 東京農業大学

朝倉宏, 五十君静信, 山本茂貴, 春日文子: カイワレ大  
根の細菌叢解析.

第156回日本獣医学会学術集会 (2013.9)

朝倉宏, 川本恵子\*, 山本茂貴, 五十君静信: ウシ肝臓  
より高率に分離された*Campylobacter jejuni* ST-58の比  
較ゲノム解析.

第156回日本獣医学会学術集会 (2013.9)

\* 帯広畜産大学

伊藤汐里\*<sup>1</sup>, 村上覚史\*<sup>1</sup>, 蓮沼裕也\*<sup>1</sup>, 村田亮\*<sup>1</sup>, 大場  
剛実\*<sup>2</sup>, 芝原友幸\*<sup>3</sup>, 朝倉宏: ブロイラーにおける  
*Campylobacter jejuni*の定着部位と生体内移行.

第156回日本獣医学会学術集会 (2013.9)

\*<sup>1</sup>東京農業大学

\*<sup>2</sup>富山県食肉衛生検査所

\*<sup>3</sup>動物衛生研究所

Momose Y, Ekawa T, Masuda K, Asakura H, Okada Y,  
Igimi S: Evaluation of the culture method NIHSJ-02  
alternative to ISO 10272-1:2006 for the detection of  
*Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in  
chicken.

5th Congress of European Microbiologists (2013.7)

Momose Y, Okada Y, Asakura H, Ekawa T, Masuda K,  
Matsuoka H\*<sup>1</sup>, Yokoyama K\*<sup>2</sup>, Kai A\*<sup>2</sup>, Saito S\*<sup>3</sup>,  
Hiramatsu R\*<sup>4</sup>, Taguchi M\*<sup>5</sup>, Ishimura K\*<sup>6</sup>, Tominaga  
K\*<sup>7</sup>, Yahiro S\*<sup>8</sup>, Fujita M\*<sup>9</sup>, Igimi S: Evaluation of the  
culture method NIHSJ-02 alternative to ISO 10272-  
1:2006 for the detection of *Campylobacter jejuni* and  
*Campylobacter coli* in chicken: Collaborative study.

48th Annual Meeting of the UJNR Joint Panel on Toxic  
Microorganisms (2014.1)



---

\*<sup>1</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>2</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

\*<sup>3</sup> Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

\*<sup>4</sup> Aichi Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>5</sup> Osaka Prefectural Institute of Public Health

\*<sup>6</sup> Hiroshima City Institute of Public Health

\*<sup>7</sup> Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment

\*<sup>8</sup> Kumamoto Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

\*<sup>9</sup> Gunma Meat Inspection Center

Okada Y, Suzuki H, Ogihara H, Monden S, Momose Y, Fukuda N, Igimi S: Characterization of growth and pathogenicities of *Cronobacter sakazakii* and related species.

5th Congress of European Microbiologists (2013.7)

小川竜也\*, 岡田由美子, 久世博\*, 花見正幸\*, 鈴木穂高: 遊離水晶体の2症例を含む, スナネズミの眼病変5症例.

第33回比較眼科学会 (2013.8)

---

\* (株)ボゾリサーチセンター

Okada Y, Suzuki H, Monden S, Momose Y, Igimi S: Comparison of pathogenicities of *Listeria monocytogenes* serotype 4b isolates to gerbils.

18th International Symposium on Problems of Listeriosis (2013.9)

Okada Y, Suzuki H, Ogihara H, Monden S, Momose Y, Fukuda N, Igimi S: Pathogenicity Determination of *Cronobacter* spp.

The 3rd Asia Pacific International Conference on Food Safety (2013.10)

岩屋あまね\*<sup>1</sup>, 下堂蘭栄子\*<sup>1</sup>, 榎元清美\*<sup>1</sup>, 吉村浩三\*<sup>1</sup>, 宇宿徹郎\*<sup>2</sup>, 佐久川さつき\*<sup>3</sup>, 真保栄陽子\*<sup>3</sup>, 大城直雅, 與儀健太郎\*<sup>3</sup>: パラフェダイによるシガテラの食中毒事例について.

第55回鹿児島県公衆衛生学会 (2013.05)

---

\*<sup>1</sup> 鹿児島県環境保健センター

\*<sup>2</sup> 鹿児島県大島支庁徳之島保健所

\*<sup>3</sup> 沖縄県衛生環境研究所

與儀健太郎\*<sup>1</sup>, 佐久川さつき\*<sup>2</sup>, 池原強\*<sup>3</sup>, 大城直雅, 安元健\*<sup>4</sup>: 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類のLC-MS/MS分析.

第35回日本中毒学会総会・学術集会 (2013.07)

---

\*<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

Oshiro N: Occurrence of ciguatera fish poisoning (CFP) in Japan.

The 3rd IOC/WESTPAC-TMO training workshop IOC-WESTPAC Toxic Marine Organisms and their toxins (TMO) project (2013.11)

Oshiro N: Development of analytical method of CTXs in Japan.

The 3rd IOC/WESTPAC-TMO training workshop IOC-WESTPAC Toxic Marine Organisms and their toxins (TMO) project (2013.11)

與儀健太郎\*<sup>1</sup>, 佐久川さつき\*<sup>2</sup>, 村田龍, 大城直雅, 池原強\*<sup>3</sup>, 安元健\*<sup>4</sup>: LC-MS/MSによるシガトキシン類分析の検討.

第50回全国衛生化学協議会年会 (2013.11)

---

\*<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

白石一陽\*<sup>1</sup>, 村田龍, 照屋菜津子\*<sup>2</sup>, 佐久川さつき\*<sup>2</sup>, 小島尚\*<sup>1</sup>, 大城直雅: HILIC-LC/MSによる垂熱帯産フグの毒性分析.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

---

\*<sup>1</sup> 帝京科学大学

\*<sup>2</sup> 沖縄県衛生環境研究所

村田龍, 大城直雅: HILIC-LC/MSによる麻痺性貝毒の一斉分析.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

内田秀明\*<sup>1</sup>, 平良洋介\*<sup>2</sup>, 大城直雅, 安元健\*<sup>3</sup>: 渦鞭毛

藻由来パリトキシン関連新奇化合物のLC/MSによる探索と構造研究.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> アジレントテクノロジー

\*<sup>2</sup> 沖縄科学技術大学院大学

\*<sup>3</sup> (一財)日本食品分析センター

辰野竜平\*<sup>1</sup>, 反町太樹\*<sup>2</sup>, 谷山茂人\*<sup>1</sup>, 大城直雅, 久保弘文\*<sup>3</sup>, 高谷智裕\*<sup>1</sup>, 荒川修\*<sup>1</sup>: テトロドトキシンを給餌した腐肉食性小型巻貝2種の毒性.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院生産科学研究科

\*<sup>3</sup> 沖縄県水産海洋研究センター

大城直雅: 話題提供「マリントキシン分析の動向」.

平成25年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会 (2013.11)

大城直雅, 佐久川さつき\*<sup>1</sup>, 円谷健\*<sup>2</sup>, 藤井郁雄\*<sup>2</sup>, 平間正博\*<sup>3</sup>, 安元健\*<sup>4</sup>: 本州沿岸産の大型イシガキダイによるシガテラが疑われる3事例.

第4回日本中毒学会九州地方会 (2014.1)

\*<sup>1</sup> 沖縄県衛生環境研究所

\*<sup>2</sup> 大阪府立大学大学院理学系研究科

\*<sup>3</sup> 東北大学大学院理学研究科

\*<sup>4</sup> (一財)日本食品分析センター

村田龍, 大城直雅: LC-MS/MSによる下痢性貝毒分析の検討.

平成26年度日本水産学会春季大会 (2014.3)

鈴木穂高, 岡田由美子: 下痢性貝毒オカダ酸投与後のマウスの血液学・血液生化学的変化.

第156回日本獣医学会 (2013.9)

Suzuki H, Okada Y: Food-Borne Bacterial Contamination on Food in Europe and Japan.

The 3rd Asia Pacific International Conference on Food Safety (2013.10)

Suzuki H: Rapid Decrease of Body Temperature in Mice after Okadaic Acid Injection.

The 3rd Asia Pacific International Conference on

Food Safety (2013.10)

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: 食品検体からのパンソルビン・トラップ法で抽出したノロウイルスRNAの検出系に関する検討.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

\*<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

上間匡, 三元昌美, 青沼えり\*, 榎原慶隆\*, 野田衛: ノロウイルスの感染性推定遺伝子検査の開発と応用.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

\* 明治薬科大学薬学部

青沼えり\*, 上間匡, 三元昌美, 野田衛: ウイルスの食品検査の精度管理に関する基礎的研究.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

\* 明治薬科大学薬学部

溝口嘉範\*, 木田浩司\*, 葛谷光隆\*, 磯田美穂子\*, 濱野雅子\*, 藤井理津志\*, 岸本壽男\*, 上間匡, 野田衛: エコーウイルス9型定量系によるノロウイルス通知法の評価.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

\* 岡山県環境保健センター

野田衛: 2012/13シーズンのノロウイルス食中毒発生状況. ウイルス性下痢症研究会第25回学術集会 (2013.11)

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得られたノロウイルスRNAの効率的な検出に関する検討.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\*<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

名古屋真弓\*, 稲崎倫子\*, 板持雅恵\*, 嶋一世\*, 堀元栄

詞\*, 小淵正次\*, 野田衛, 佐多徹太郎\*, 瀧澤剛則\*: 患者・下水・岩ガキからのノロウイルス・サポウイルスの検出.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\* 富山県衛生研究所

佐藤裕徳<sup>\*1</sup>, 本村和嗣<sup>\*2</sup>, 横山勝<sup>\*1</sup>, 中村浩美<sup>\*1</sup>, 岡智一郎<sup>\*1</sup>, 片山和彦<sup>\*1</sup>, 武田直和<sup>\*2</sup>, 野田衛, 田中智之<sup>\*3</sup>: ノロウイルスGII.4 2006bのカプシドと酵素に働くアミノ酸変化の制約.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>2</sup> 大阪大学微生物病研究所

\*<sup>3</sup> 堺市衛生研究所

本村和嗣<sup>\*1</sup>, 大出裕高<sup>\*2</sup>, 横山勝<sup>\*2</sup>, 中村浩美<sup>\*2</sup>, 佐藤彩<sup>\*2</sup>, 岡智一郎<sup>\*2</sup>, 片山和彦<sup>\*2</sup>, 野田衛, 武田直和<sup>\*1</sup>, 田中智之<sup>\*3</sup>, 佐藤裕徳<sup>\*1</sup>: ノロウイルス感染者体内における混合感染の実態.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 大阪大学微生物病研究所

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

\*<sup>3</sup> 堺市衛生研究所

青木里美\*, 山下育孝\*, 菅美樹\*, 服部昌志\*, 大倉敏裕\*, 野田衛, 四宮博人\*: 2012/2013シーズンに検出されたノロウイルスGII.4の分子疫学的解析.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\* 愛媛県立衛生環境研究所

山下育孝<sup>\*1</sup>, 青木里美<sup>\*1</sup>, 菅美樹<sup>\*1</sup>, 服部昌志<sup>\*1</sup>, 大倉敏裕<sup>\*1</sup>, 野田衛, 岡智一郎<sup>\*2</sup>, 四宮博人<sup>\*1</sup>: 愛媛県におけるサポウイルスGI.2株の流行.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 愛媛県立衛生環境研究所

\*<sup>2</sup> 国立感染症研究所

重本直樹<sup>\*1</sup>, 谷澤由枝<sup>\*1</sup>, 島津幸枝<sup>\*1</sup>, 高尾信一<sup>\*1</sup>, 田中智之<sup>\*2</sup>, 野田衛, 福田伸治<sup>\*3</sup>: 蛍光RT-マルチプレックスPCR法による小児胃腸炎患者からの下痢症ウイルスの検出.

第61回日本ウイルス学会学術集会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 広島県立総合技術研究所保健環境センター

\*<sup>2</sup> 堺市衛生研究所

\*<sup>3</sup> 広島文教女子大学人間科学部

上間匡, 三元昌美, 青沼えり\*, 野田衛: ノロウイルスのリスク評価のための感染性推定遺伝子検査法の開発.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 明治薬科大学薬学部

溝口嘉範\*, 磯田美穂子\*, 木田浩司\*, 濱野雅子\*, 藤井理津志\*, 岸本壽男\*, 安原広己\*, 上間匡, 野田衛: 感染性推定遺伝子検査法の下水中のノロウイルス検出への応用.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 岡山県環境保健センター

三元昌美, 上間匡, 榎原慶隆\*, 野田衛: 感染性推定遺伝子検査法を用いたノロウイルスの乾燥状態および液体中の生存性の推定.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 明治薬科大学薬学部

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: 食中毒事例における食品のノロウイルス検査にパンソルビン・トラップ法を用いる際のRNA検出系の最適化.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\*<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

Ohnishi T, Kikuchi Y, Yoshinari T, Yamazaki A, Kamata Y, Sugita-Konishi Y: Invasion of *Kudoa septempunctata* increases the permeability of human intestinal epithelial monolayer.

IAFP European Symposium (2013.8)

李迎春<sup>\*1</sup>, 都築秀明<sup>\*2</sup>, 佐藤宏<sup>\*1</sup>, Jimenez LA<sup>\*3</sup>, 大西貴弘, 小西良子<sup>\*4</sup>: キハダマグロ寄生*Kudoa neothunni*にみられたrDNA2型性.

日本獣医学会学術集会 (2013.9)

---

\*<sup>1</sup> 山口大学

\*<sup>2</sup> 愛知県食品衛生研究所

\*<sup>3</sup> Davao Oriental State College of Sciences and Technology

\*<sup>4</sup> 麻布大学

菊池裕, 大西貴弘, 古沢博子, 河合高生<sup>\*1</sup>, 福田譲<sup>\*2</sup>, 横山博<sup>\*3</sup>, 小西良子<sup>\*4</sup>: ニワトリ抗血清を用いたELISAによるヒラメ体幹筋肉中*Kudoa septempunctata*の検出. 日本防菌防黴学会第40回年次大会講演 (2013.9)

---

\*<sup>1</sup> 大阪府立公衆衛生研究所

\*<sup>2</sup> 大分県農林水産研究指導センター

\*<sup>3</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科

\*<sup>4</sup> 麻布大学

大西貴弘: 平成25年度日本食品微生物学会研究奨励賞受賞者講演-クドア食中毒における原因究明と病態発現機構解析に関する研究.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

大西貴弘, 古沢博子, 吉成知也, 山崎朗子, 堀川和美<sup>\*1</sup>, 鎌田洋一<sup>\*2</sup>, 小西良子<sup>\*3</sup>: ヒラメ寄生クドアの電子顕微鏡観察.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

---

\*<sup>1</sup> 福岡県保健環境研究所

\*<sup>2</sup> 岩手大学

\*<sup>3</sup> 麻布大学

Abe R<sup>\*1</sup>, Kaigome R<sup>\*1</sup>, Matsumoto H<sup>\*1</sup>, Takagi H<sup>\*1</sup>, Ohkawa H<sup>\*2</sup>, Yoshinari T, Sugita-Konishi Y: A Q-body Assay for DON and NIV in Wheat. ISM-MycoRed International Conference Europe 2013 (2013.5)

---

\*<sup>1</sup> Ushio Inc.

\*<sup>2</sup> Kobe University

大橋広行<sup>\*1</sup>, 阿部亮二<sup>\*1</sup>, 松本裕幸<sup>\*1</sup>, 高木広明<sup>\*1</sup>, 大川秀郎<sup>\*1</sup>, 吉成知也, 小西良子<sup>\*2</sup>: Q-body 法によるデオキシニバレノール (DON) の測定.

日本マイコトキシン学会第73回学術講演会 (2013.9)

---

\*<sup>1</sup> ウシオ電機

\*<sup>2</sup> 麻布大学

吉成知也: 日本の市販品におけるデオキシニバレノール, T-2トキシン, HT-2トキシン及びゼアラレノンの汚染実態.

日本マイコトキシン学会第73回学術講演会 (2013.9)

吉成知也, 古沢博子, 大西貴弘, 小西良子<sup>\*</sup>: 小麦, 大麦に含まれるデオキシニバレノールとその配糖体の分析法の検討及び実態調査.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

---

\* 麻布大学

土屋拓馬<sup>\*1</sup>, 作田庄平<sup>\*2</sup>, 降旗一夫<sup>\*2</sup>, 古沢博子, 石崎直人<sup>\*1</sup>, 小西良子<sup>\*1</sup>, 吉成知也: ニバレノール配糖体の単離同定とその分析法の検討.

日本マイコトキシン学会第74回学術講演会 (2014.1)

---

\*<sup>1</sup> 麻布大学

\*<sup>2</sup> 東京大学

松谷佐知子: RNAポリメラーゼIIIの内部プロモーターに作用するTFIIICのB-ブロック結合サブユニットの進化.

第36回日本分子生物学会年会 (2013.12)

小林直樹, 齊藤志保子<sup>\*1</sup>, 古川一郎<sup>\*2</sup>, 河野智美<sup>\*3</sup>, 青木佳代<sup>\*3</sup>, 前田詠里子<sup>\*4</sup>, 江藤良樹<sup>\*4</sup>, 堀川和美<sup>\*4</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌の病原因子保有パターンと臨床症状の対応についての解析.

第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

---

\*<sup>1</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>2</sup> 神奈川県衛生研究所

\*<sup>3</sup> 滋賀県衛生科学センター

\*<sup>4</sup> 福岡県保健環境研究所

小林直樹, 前田詠里子<sup>\*1</sup>, 河野智美<sup>\*2</sup>, 齊藤志保子<sup>\*3</sup>, 古川一郎<sup>\*4</sup>, 青木佳代<sup>\*2</sup>, 江藤良樹<sup>\*1</sup>, 堀川和美<sup>\*1</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌の高病原性の指標となる病原因子についての解析.

第17回腸管出血性大腸菌感染症研究会 (2013.7)

---

\*<sup>1</sup> 福岡県保健環境研究所

\*<sup>2</sup> 滋賀県衛生科学センター

\*<sup>3</sup> 秋田県健康環境センター

\*<sup>4</sup> 神奈川県衛生研究所

李謙一<sup>\*1</sup>, N. P. French<sup>\*2</sup>, 工藤由起子, 伊豫田淳<sup>\*3</sup>, 小林秀樹<sup>\*4</sup>, 小西良子, 局博一<sup>\*1</sup>, 熊谷進<sup>\*1</sup>: 多変量解析によるヒトまたはウシ由来志賀毒素産生性大腸菌O157の遺伝的差異の究明.

第17回腸管出血性大腸菌感染症研究会 (2013.7)

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院

<sup>\*2</sup> Massey University

<sup>\*3</sup> 国立感染症研究所

<sup>\*4</sup> 動物衛生研究所

Hara-Kudo Y, Ohtsuka K<sup>\*1</sup>, Konishi N<sup>\*2</sup>, Mori T<sup>\*3</sup>, Nakagawa H<sup>\*4</sup>, Iizuka S<sup>\*5</sup>, Taga K<sup>\*6</sup>, Kai A<sup>\*2</sup>: Universal enrichment followed by real-time PCR assay and plating for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26, O111 and O157 in food.

127<sup>th</sup> AOAC Annual meeting and exposition (2013.8)

<sup>\*1</sup> Saitama Institute of Public Health

<sup>\*2</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

<sup>\*3</sup> Tokyo Kenbikyoin Foundation

<sup>\*4</sup> BML Food Science Solutions, Inc.

<sup>\*5</sup> Yokohama Quarantine Station

<sup>\*6</sup> Kobe Quarantine Station

小林直樹, 李謙一<sup>\*</sup>, 小西良子, 工藤由起子: 集団解析により明らかになった腸管出血性大腸菌の高病原性 genotype.

第15回日本進化学会 (2013.8)

<sup>\*</sup> 東京大学大学院

小林直樹, 渡辺麻衣子, 工藤由起子: 近縁種 *Cladosporium sphaerospermum* および *Cladosporium halotolerans* の識別を可能にする生化学的同定指標の検討.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

森哲也<sup>\*</sup>, 市川希美<sup>\*</sup>, 難波豊彦<sup>\*</sup>, 吉成知也, 工藤由起子: ゼリー状飲料の細菌試験における課題.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

<sup>\*</sup> (財)東京顕微鏡院

小西典子<sup>\*1</sup>, 森哲也<sup>\*2</sup>, 中川弘<sup>\*3</sup>, 大塚佳代子<sup>\*4</sup>, 小林直樹, 長尾清香, 甲斐明美<sup>\*1</sup>, 工藤由起子: 複数のリアルタイムPCR機器を用いた食品培養液中VT遺伝子検出感度の検討.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

<sup>\*1</sup> 東京都健康安全研究センター

<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> 埼玉県衛生研究所

渡辺麻衣子, 後藤慶一<sup>\*1</sup>, 小西良子<sup>\*2</sup>, 鎌田洋一<sup>\*3</sup>, 工藤由起子: マイクロプレートを用いたDNA-DNAハイブリダイゼーションによる *Fusarium* 属菌近縁種間における全ゲノム塩基配列比較手法の検討.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

<sup>\*1</sup> 三井農林(株)

<sup>\*2</sup> 麻布大学

<sup>\*3</sup> 岩手大学

長尾清香, 小林直樹, 工藤由起子: 大腸菌のO抗原特異的遺伝子を対象としたマルチプレックス・リアルタイムPCR法の検討.

第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

工藤由起子, 長尾清香, 小林直樹: 多血清群の腸管出血性大腸菌の病原因子遺伝子およびO抗原特異的遺伝子検出法の検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

大塚佳代子<sup>\*1</sup>, 中川弘<sup>\*2</sup>, 森哲也<sup>\*3</sup>, 小西典子<sup>\*4</sup>, 甲斐明美<sup>\*4</sup>, 小林直樹, 長尾清香, 工藤由起子: 食品からのペロ毒素遺伝子検出に使用するリアルタイムPCR機器及び試薬の組み合わせと反応条件の検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*2</sup> (株)BMLフードサイエンス

<sup>\*3</sup> (財)東京顕微鏡院

<sup>\*4</sup> 東京都健康安全研究センター

齊藤志保子<sup>\*1</sup>, 古川一郎<sup>\*2</sup>, 磯部順子<sup>\*3</sup>, 長尾清香, 小林直樹, 工藤由起子: 各種血清群の腸管出血性大腸菌の酵素基質培地における生育性およびコロニーの特徴的形態の検討.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 秋田県健康環境センター

<sup>\*2</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*3</sup> 富山県衛生研究所

小林直樹, 江藤良樹<sup>\*1</sup>, 前田詠里子<sup>\*1</sup>, 齊藤志保子<sup>\*2</sup>, 古川一郎<sup>\*3</sup>, 工藤由起子: 臨床症状の異なる腸管出血性大腸菌株間での病原性と遺伝型の解析.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 福岡県保健環境研究所

<sup>\*2</sup> 秋田県健康環境センター

<sup>\*3</sup> 神奈川県衛生研究所

小林直樹, 古川一郎<sup>\*1</sup>, 江藤良樹<sup>\*2</sup>, 堀川和美<sup>\*2</sup>, 齊藤志保子<sup>\*3</sup>, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌の病原因子保有パターンによる集団解析.

第87回日本細菌学会総会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 神奈川県衛生研究所

<sup>\*2</sup> 福岡県保健環境研究所

<sup>\*3</sup> 秋田県健康環境センター

窪崎敦隆, 菊池裕, 宮原美知子, 遊佐精一, 島崎愛加<sup>\*1</sup>, 石橋侑季<sup>\*1</sup>, 鈴木俊宏<sup>\*1</sup>, 小原有弘<sup>\*2</sup>, 大谷梓<sup>\*2</sup>, 佐々木裕子<sup>\*3</sup>, 松山晃文<sup>\*4</sup>, 大倉華雪<sup>\*4</sup>, 古田美玲, 内田恵理子, 山口照英: マイコプラズマ否定試験に利用可能な標準菌株および標準DNAの調製.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 明治薬科大学

<sup>\*2</sup> (独) 医薬基盤研究所

<sup>\*3</sup> 国立感染症研究所

<sup>\*4</sup> 先端医療振興財団

内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子<sup>\*1</sup>, 小原有弘<sup>\*2</sup>, 大谷梓<sup>\*2</sup>, 松山晃文<sup>\*3</sup>, 大倉華雪<sup>\*3</sup>, 山口照英: 日局参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる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共同研究.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 国立感染症研究所

<sup>\*2</sup> (独) 医薬基盤研究所

<sup>\*3</sup> 先端医療振興財団

寺嶋淳: 腸管出血性大腸菌感染症の世界の状況と国内の現状.

第87回日本細菌学会総会 (2014.3)

石原朋子<sup>\*</sup>, 寺嶋淳, 伊像田淳<sup>\*</sup>, 泉谷秀昌<sup>\*</sup>, 大西真<sup>\*</sup>:

2013年におけるO157:H7を中心としたEHECの動向.  
第87回日本細菌学会総会 (2014.3)

<sup>\*</sup> 国立感染症研究所

熊谷浩一<sup>\*</sup>, 田中尚人<sup>\*</sup>, 渡辺麻衣子, 梶川揚申<sup>\*</sup>, 佐藤英一<sup>\*</sup>, 小西良子, 岡田早苗<sup>\*</sup>: せんだんごに生息する食物繊維分解微生物.

日本微生物資源学会第20回大会 (2013.6)

<sup>\*</sup> 東京農業大学

押方智也子<sup>\*1</sup>, 釣木澤尚実<sup>\*1</sup>, 斎藤明美<sup>\*1</sup>, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一<sup>\*2</sup>, 斎藤博士<sup>\*1</sup>, 粒来崇博<sup>\*1</sup>, 前田裕二<sup>\*1</sup>, 安枝浩<sup>\*1</sup>, 秋山一男<sup>\*1</sup>: 環境改善が治療として奏功した *Penicillium* 属によるアレルギー性気管支肺真菌症の一例.

第44回日本職業・環境アレルギー学会総会学術大会 (2013.7)

<sup>\*1</sup> 国立病院機構相模原病院

<sup>\*2</sup> 岩手大学

渡辺麻衣子, 山崎朗子, 小沼ルミ<sup>\*1</sup>, 横瀬英里子<sup>\*2</sup>, 園田愛<sup>\*3,4</sup>, 瓦田研介<sup>\*1</sup>, 林健太郎<sup>\*2,5</sup>, 武藤真祐<sup>\*3,4</sup>, 鎌田洋一<sup>\*5</sup>: 東日本大震災被災地における住宅タイプでみた空中浮遊真菌数の比較検討.

日本防菌防黴学会第40回年次大会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 都産技研

<sup>\*2</sup> PCAT

<sup>\*3</sup> 祐ホームクリニック石巻

<sup>\*4</sup> RCI

<sup>\*5</sup> 国立保健医療科学院

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* のフモニシン類産生性スクリーニング手法についての検討.

日本食品衛生学会第106回学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 共立女子大学

<sup>\*2</sup> 千葉衛研

中村和真<sup>\*1</sup>, 吉成知也, 高橋治男<sup>\*2</sup>, 石崎直人<sup>\*1</sup>, 寺嶋淳, 小西良子<sup>\*1</sup>, 渡辺麻衣子: 国産小豆および大豆における *Fusarium* 属菌の分布状況.

日本マイコトキシン学会第74回学術講演会 (2014.1)

\*<sup>1</sup>麻布大学

\*<sup>2</sup>千葉大学真菌医学研究センター

菊池裕, 豊田淑江, 遊佐精一, 窪崎敦隆, 山口照英: 低酸素条件下で誘導されるスプライス変異GPIアンカー欠損型プリオン蛋白質の発現.

第1回低酸素研究会 (2013.7)

久保田堯\*<sup>1</sup>, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一\*<sup>2</sup>, 岩沼有沙\*<sup>1</sup>, 新井佐知子\*<sup>1</sup>, 伊東正吾\*<sup>1</sup>, 小西良子\*<sup>3</sup>: 各種豚用飼料とその保存条件が真菌叢に与える影響.

日本マイコトキシン学会第74回学術講演会 (2014.1)

\*<sup>1</sup>麻布大学獣医学部

\*<sup>2</sup>岩手大学農学部

\*<sup>3</sup>麻布大学生命環境科学部

Watanabe M: Utility of the Phylotoxigenic Relationships among Trichothecene-Producing *Fusarium* species for Predicting Their Mycotoxin Producing Potential (*Fusarium*属菌のマイコトキシン産生能を推定する - 分子系統解析の有用性 -).

48th Session of the Joint UJNR Panel on Toxic Microorganisms (2014.1)

Watanabe M, Yonezawa T\*<sup>1</sup>, Sugita-Konishi Y\*<sup>2</sup>, Kamata Y\*<sup>3</sup>: Prediction of mycotoxin producing potential of *Fusarium* species —utility of the phylotoxigenic relationships—.

Methods of Biodiversity Research (2014.3)

\*<sup>1</sup>Fudan University

\*<sup>2</sup>Azabu University

\*<sup>3</sup>Iwate University

大波純一\*<sup>1</sup>, 渡辺麻衣子, 山田修\*<sup>2</sup>, 水谷治\*<sup>2</sup>, 高橋徹\*<sup>3</sup>, 川上裕司\*<sup>4</sup>, 橋本一浩\*<sup>4</sup>, 清水公德\*<sup>5</sup>, 高橋治男\*<sup>5</sup>, 横山耕治\*<sup>5</sup>, 鎌田洋一\*<sup>6</sup>: カビアレゲンデータベースの構築.

日本農芸化学会2014年度大会 (2014.3)

\*<sup>1</sup>科学技術振興機構

\*<sup>2</sup>酒類総合研究所

\*<sup>3</sup>岐阜セラック製作所

\*<sup>4</sup>エフシーエ総合研究所

\*<sup>5</sup>千葉大学真菌医学研究所

\*<sup>6</sup>岩手大学

出水庸介, 長久保貴哉, 川村愛, 名見耶早織, 白川真奈美, 佐藤由紀子, 土井光暢\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>2</sup>, 栗原正明: 核内受容体-コアクチベータ結合阻害ペプチドの開発.

日本ケミカルバイオロジー学会第8回年会 (2013.6)

\*<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

古場百合恵\*<sup>1</sup>, 平田陽子\*<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>: アセタールを有する光学活性5員環アミノ酸の合成とそのペプチドの二次構造解析.

第50回化学関連支部合同九州大会 (2013.7)

\*<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

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>: 光学活性環状メチオニンよりなるペプチドの合成とその二次構造解析.

第50回化学関連支部合同九州大会 (2013.7)

\*<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

川村愛, 出水庸介, 佐藤由紀子, 栗原正明: マイクロ波の利用によるVDR-コアクチベータ結合阻害ペプチドの迅速合成.

第57回日本薬学会関東支部大会 (2013.10)

山崎徳和, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢\*<sup>1</sup>, 栗原正明: ジアミンとジカルボン酸から構成されるヘリカルフォルダマーの創製.

第57回日本薬学会関東支部大会 (2013.10)

\* 大阪薬科大学

山下博子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 大庭誠\*<sup>1</sup>, 田中正一\*<sup>2</sup>, 栗原正明: 二次構造制御に基づく細胞膜透過性ペプチドの創製.

第57回日本薬学会関東支部大会 (2013.10)

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

出水庸介, 山下博子, 佐藤由紀子, 土井光暢<sup>\*1</sup>, 大庭誠<sup>\*2</sup>, 田中正一<sup>\*2</sup>, 栗原正明:  $\alpha, \alpha$ -ジ置換アミノ酸によるLD-ペプチドのヘリカル構造制御.

第57回日本薬学会関東支部大会 (2013.10)

<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

榎原紀和<sup>\*1</sup>, 濱崎隆之<sup>\*2</sup>, 馬場昌範<sup>\*2</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司<sup>\*1</sup>, 岩井雅俊<sup>\*1</sup>, 加藤善久<sup>\*1</sup>, 丸山徳見<sup>\*1</sup>: 非核酸系逆転写酵素阻害剤としての新規ウラシル誘導体合成とその抗HIV-1活性評価.

第52回薬学会中国四国支部学術大会 (2013.10)

<sup>\*1</sup>徳島文理大学香川薬学部

<sup>\*2</sup>鹿児島大学医学部

榎原紀和<sup>\*1</sup>, 濱崎隆之<sup>\*2</sup>, 馬場昌範<sup>\*2</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司<sup>\*1</sup>, 岩井雅俊<sup>\*1</sup>, 加藤善久<sup>\*1</sup>, 丸山徳見<sup>\*1</sup>: 簡便な3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシルの新規誘導体の合成とその抗HIV-1活性評価.

第43回複素環化学討論会 (2013.10)

<sup>\*1</sup>徳島文理大学香川薬学部

<sup>\*2</sup>鹿児島大学医学部

出水庸介, 山崎徳和, 山下博子, 佐藤由紀子, 大庭誠<sup>\*</sup>, 田中正一<sup>\*</sup>, 栗原正明: 細胞膜高透過性ペプチドの開発を目的としたヘリカル構造固定化アミノ酸の創製.

第39回反応と合成の進歩シンポジウム (2013.11)

<sup>\*</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

出水庸介, 山崎徳和, 山下博子, 佐藤由紀子, 大庭誠<sup>\*</sup>, 田中正一<sup>\*</sup>, 栗原正明: 細胞膜高透過性ヘリカルペプチドの開発を目的としたアルギニン誘導体の合成.

第31回メディシナルケミストリーシンポジウム (2013.11)

<sup>\*</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

加藤雅士<sup>\*</sup>, 正田卓司, 奥平桂一郎, 井上英史<sup>\*</sup>, 内藤幹彦, 栗原正明: エンドキシフェン骨格を持つ新規エストロゲン受容体分解誘導体の開発.

第31回メディシナルケミストリーシンポジウム (2013.11)

<sup>\*</sup> 東京薬科大学

梅焱<sup>\*</sup>, 山本耕介<sup>\*</sup>, 岡住三枝子<sup>\*</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 末宗洋<sup>\*</sup>, 白井一晃<sup>\*</sup>: 生体触媒を利用したアセトキシ[5]ヘリセン類の速度論的光学分割.

第30回薬学会九州支部大会 (2013.12)

<sup>\*</sup> 九州大学大学院薬学部

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>, 出水庸介, 栗原正明, 田中正一<sup>\*1</sup>: 光学活性5員環メチオニンよりなるペプチドの二次構造解析.

第30回日本薬学会九州支部大会 (2013.12)

<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

古場百合恵<sup>\*1</sup>, 平田陽子<sup>\*1</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 土井光暢<sup>\*2</sup>, 大庭誠<sup>\*1</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>: アセタールを有するキララな5員環アミノ酸よりなるペプチドの二次構造解析.

第30回日本薬学会九州支部大会 (2013.12)

<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

杉山亨<sup>\*1</sup>, 桑田啓子<sup>\*2</sup>, 今村保忠<sup>\*3</sup>, 出水庸介, 栗原正明, 高野真史<sup>\*4</sup>, 橘高敦史<sup>\*4</sup>: 側鎖に金属錯体を持った $\beta$ -PNAによる配列特異的DNA切断.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup>東京大学大学院総合文化研究科

<sup>\*2</sup>名古屋大学ITbM

<sup>\*3</sup>工学院大学

<sup>\*4</sup>帝京大学薬学部

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>, 出水庸介, 栗原正明, 田中正一<sup>\*1</sup>: 5員環状メチオニンよりなるペプチドの二次構造解析.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<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

古場百合恵<sup>\*1</sup>, 平田陽子<sup>\*1</sup>, 出水庸介, 土井光暢<sup>\*2</sup>, 栗原正明, 大庭誠<sup>\*1</sup>, 田中正一<sup>\*1</sup>: 側鎖にアセタールを持つ5員環アミノ酸を含有するペプチドの二次構造解析.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

<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

正田卓司, 中野達也, 瀧明子, 長谷川式子, 出水庸介, 大野彰子, 宮田直樹\*, 奥田晴宏, 栗原正明: 日本薬局方名称データベースおよび日本医薬品一般名称データベースについて.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

加藤雅士\*, 正田卓司, 奥平桂一郎, 井上英史\*, 内藤幹彦, 栗原正明: タモキシフェン骨格を有する新規エストロゲン受容体分解誘導剤の開発.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 東京薬科大学

原田麟太郎, 正田卓司, 加藤雅士, 出水庸介, 栗原正明: N修飾型タモキシフェン誘導体の合成.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

宇都宮亮, 依岡桃子, 野島萌子, 佐藤由紀子, 出水庸介, 栗原正明: 非対称ビスフェノールの効率的合成.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

依岡桃子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 栗原正明: ノンセコ型ビタミンD受容体アンタゴニストの創製.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

山下博子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 大庭誠\*, 田中正一\*, 栗原正明: 細胞膜透過性ヘリカルペプチドの創製.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

川村愛, 出水庸介, 佐藤由紀子, 栗原正明: VDR-コアクチベータ結語阻害ペプチドの設計とマイクロ波を用いた迅速合成.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

長久保貴哉, 出水庸介, 佐藤由紀子, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野裕子, 内藤幹彦, 栗原正明: エストロゲン受容体転写阻害ペプチドの創製.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

山崎徳和, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢\*, 栗原正明: (1*S*,2*S*)-シクロペンタンジアミンと2,2-ジメチルマ

ロン酸から構成されるオリゴマーの構造解析.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 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: LD-ペプチドのヘリカル構造制御.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<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

Oba M\*<sup>1</sup>, Kato I\*<sup>1</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Doi M\*<sup>2</sup>, Takano Y\*<sup>3</sup>, Suemune H\*<sup>3</sup>, Tanaka, M\*<sup>1</sup>: Synthesis of cyclic  $\alpha$ -amino acids bearing a pendent chiral center and conformational studies on peptides containing their amino acids in Aib sequence.

The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2013.5)

\*<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

Demizu Y, Nagoya S, Sato Y, Doi M\*<sup>1</sup>, Tanaka M\*<sup>2</sup>, Kurihara M: Development of stabilized helical peptides for VDR-coactivator interaction inhibitor.

The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2013.5)

\*<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, Kawamura M, Sato Y, Doi M\*<sup>1</sup>, Tanaka M\*<sup>2</sup>, Kurihara M: Development of stabilized helical peptides for vitamin D receptor-coactivator interaction inhibitor. The 10<sup>th</sup> Australian Peptide Conference 2013 (2013.9)

\*<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

Oba M\*<sup>1</sup>, Kato I\*<sup>1</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Doi M\*<sup>2</sup>, Takano Y\*<sup>3</sup>, Suemune H\*<sup>3</sup>, Tanaka M\*<sup>1</sup>: Synthesis of cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids bearing a pendent chiral center and conformational analysis of heteropeptides containing their amino acids.

The 10<sup>th</sup> Australian Peptide Conference 2013 (2013.9)

---

\*<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

Demizu Y, Kawamura M, Sato Y, Doi M<sup>\*1</sup>, Tanaka M<sup>\*2</sup>, Kurihara M: Development of short helical peptides capable for inhibiting vitamin D receptor-coactivator interactions.

The 2<sup>nd</sup> Official Conference of the International Chemical Biology Society (ICBS2013) (2013.10)

---

\*<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

Sugiyama T<sup>\*1</sup>, Kuwata K<sup>\*2</sup>, Imamura Y<sup>\*3</sup>, Demizu Y, Kurihara M, Takano M<sup>\*4</sup>, Kittaka A<sup>\*4</sup>: Sequence-specific cleavage of DNA by  $\beta$ -peptide nucleic acid bearing a pendant metal complex.

4<sup>th</sup> Asia-Pacific International Peptide Symposium (APIPS2013) (2013.11)

---

\*<sup>1</sup> 東京大学大学院総合文化研究科

\*<sup>2</sup> 名古屋大学ITbM

\*<sup>3</sup> 工学院大学

\*<sup>4</sup> 帝京大学薬学部

Yamazaki N, Demizu Y, Sato Y, Doi M<sup>\*</sup>, Kurihara M: Development of helical foldamer containing a combination of cyclopentane-1,2-diamine and 2,2-dimethylmalonic acid.

4<sup>th</sup> Asia-Pacific International Peptide Symposium (APIPS2013) (2013.11)

---

\* 大阪薬科大学

Demizu Y, Yamashita H, Sato Y, Doi M<sup>\*1</sup>, Oba M<sup>\*2</sup>, Tanaka M<sup>\*2</sup>, Kurihara M: Helical screw-sense control of LD-peptides containing equal amounts of L- and D-amino acids.

4<sup>th</sup> Asia-Pacific International Peptide Symposium (APIPS2013) (2013.11)

---

\*<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

奥平桂一郎, 大岡伸通, 最上(西巻)知子, 伊藤幸裕\*,

石川稔\*, 橋本祐一\*, 内藤幹彦: 細胞内に局在するタンパク質を標的としたプロテインノックダウン効果の検討. 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2013.6)

---

\* 東京大学分子細胞生物学研究所

Okuhira K, Demizu Y, Ohoka N, Shibata N, Hattori T, Nishimaki-Mogami T, Kurihara M, Okuda H, Naito M: SNIPER induces ubiquitylation and proteasomal degradation of estrogen receptor followed by rapid cell death in breast cancer cells.

The 35th Naito Conference; The Ubiquitin-Proteasome System (2013.7)

内田千晴<sup>\*1</sup>, 服部隆行, 高橋宏隆<sup>\*2</sup>, 山本直樹<sup>\*3</sup>, 北川雅敏<sup>\*1</sup>, 田矢洋一<sup>\*3</sup>: 分裂期進行におけるRBタンパク質とNuMAの相互作用の関与.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

---

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学

\*<sup>2</sup> 愛媛大学

\*<sup>3</sup> 国立シンガポール大学

大岡伸通, 大畑広和\*, 内藤幹彦: Apollon binds cyclin A and promotes degradation in early mitosis independent of spindle assembly checkpoint.

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10)

---

\* 国立がんセンター研究所

柴田識人, 大岡伸通, 権藤洋一\*, 内藤幹彦: 終止コードのリードスルー変異によるユビキチン-プロテオソーム系を介したFLIPLの蛋白質不安定化.

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10)

---

\* (独) 理化学研究所バイオリソースセンター

Okuhira K, Demizu Y, Hattori T, Ohoka N, Shibata N, Nishimaki-Mogami T, Okuda H, Kurihara M, Naito M: Development of hybrid small molecules that induce degradation of estrogen receptor-alpha and necrotic cell death in breast cancer cells.

AAACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2013.10)

内田千晴<sup>\*1</sup>, 服部隆行, 高橋宏隆<sup>\*2</sup>, 山本直樹<sup>\*3</sup>, 北川雅敏<sup>\*1</sup>, 田矢洋一<sup>\*3</sup>: pRB-NuMAの相互作用はE2F1の機

能制御ならびに細胞周期進行に関わる。  
第36回日本分子生物学会年会 (2013.12)

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学

\*<sup>2</sup> 愛媛大学

\*<sup>3</sup> 国立シンガポール大学

服部隆行, 高橋美帆\*, 大岡伸通, 西川喜代孝\*, 内藤幹彦: プロテアソーム阻害によるシガトキシン誘導性アポトーシス様細胞死の抑制。

第36回日本分子生物学会年会 (2013.12)

\* 同志社大学

Ohoka N, Ohata H\*, Naito M: Apollon binds cyclin A and promotes degradation in early mitosis independent of spindle assembly checkpoint.

Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin System: From Basic Science to Drug Discovery (2014.1)

\* 国立がんセンター研究所

Okuhira K, Demizu Y, Ohoka N, Shibata N, Hattori T, Nishimaki-Mogami T, Kurihara M, Okuda H, Naito M: Bestatin/tamoxifen hybrid molecule induces proteasomal degradation of estrogen receptor  $\alpha$  and necrotic cell death in breast cancer cells.

Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Ubiquitin System: From Basic Science to Drug Discovery (2014.1)

大岡伸通, 大畑広和\*, 内藤幹彦: Apollonは細胞分裂初期においてスピンドルチェックポイント非依存的な cyclin Aの分解を促進する。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 国立がんセンター研究所

服部隆行, 高橋美帆\*, 西川喜代孝\*, 内藤幹彦: 志賀毒素耐性THP-1細胞クローンの単離と解析。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 同志社大学

柴田識人, 内藤幹彦, Christopher K Glass\*: 25ハイドロキシコレステロールによる抗ウイルス作用の分子機構。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* カリフォルニア大学サンディエゴ校

奥平桂一郎, 出水庸介, 服部隆行, 大岡伸通, 柴田識人, 最上(西巻)知子, 栗原正明, 奥田晴宏, 内藤幹彦: エストロゲン受容体分解誘導剤による乳癌の細胞死誘導分子機構。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

Nishimaki-Mogami T, Cui H, Wu W, Okuhira K, Naito M, Nishimura T, Sakamoto Y\*, Ogata A\*, Maeno T\*, Inomata A\*, Nakae D\*, Miyazawa K\*, Hirose A: High-temperature calcined fullerene nanowhiskers and multi-wall carbon nanotubes have abilities to induce IL-1 $\beta$  secretion through NLRP3-dependent mechanism, depending on their lengths.

EUROTOX 2013 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>2</sup> 物質・材料研究機構

蜂須賀暁子, 鍋師裕美, 堤智昭, 中村里香, 手島玲子, 松田りえ子: 食品中放射能スクリーニング検査の性能要件と測定機器について。

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

黒河志保\*<sup>1,2</sup>, 中村里香, 目島未央\*<sup>2</sup>, 秦裕子\*<sup>2</sup>, 黒田昌治\*<sup>3</sup>, 竹山夏実\*<sup>2,4</sup>, 尾山大明\*<sup>2</sup>, 佐藤茂\*<sup>1</sup>, 清野宏\*<sup>2</sup>, 増村威宏\*<sup>1</sup>, 手島玲子, 幸義和\*<sup>2</sup>: 経口コメ型ワクチン MucoRice-CTBにおける主要アレルゲンのプロテオーム解析。

日本農芸化学会関西支部例会(第479回講演会) (2013.5)

\*<sup>1</sup> 京府大院・生命環境

\*<sup>2</sup> 東大・医科研

\*<sup>3</sup> 中央農研・北陸セ

\*<sup>4</sup> 日生研

中村里香, 中村亮介, 安達玲子, 蜂須賀暁子, 三沢典彦\*, 手島玲子: アスタキサンチン組換えレタスを用いたアレルゲン性の解析。

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\* 石川県立大学

相馬愛実, 中村亮介, 中村里香, 齋藤嘉朗, 川上浩\*,

手島玲子：EXiLE法を用いた卵白アルブミンのIgE架橋活性への加熱および固相化の影響の解析。

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\* 共立女子大学

唐澤未来, 中村亮介, 酒井信夫, 安達玲子, 齋藤嘉朗, 最上知子, 山崎壮\*, 手島玲子：EXiLE法を用いた牛乳アレルギー患者IgEに応答する乳糖中に含まれるアレルゲンの解析。

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* 実践女子大学

近藤一成, 坂田こずえ, 赤星千絵\*<sup>1</sup>, 黒飛希美\*<sup>2</sup>, 中村公亮, 野口秋雄, 小林友子, 手島玲子：安全性未承認遺伝子組換え食品検知法における感度と精度について (コメの場合)。

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 川崎市健康安全研究所

\*<sup>2</sup> 横浜検疫所

近藤一成, 中村公亮, 野口秋雄, 坂田こずえ, 小林友子, 福田のぞみ, 手島玲子, 最上 (西巻) 知子：毒きのこドラフトゲノムシーケンス。

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

Kitta K\*, Kondo K, Teshima R, Nakamura K, Noguchi A, Takabatake R\*, Mano J\*: Novel monitoring scheme for authorized GM maize.

GMCC-13 (2013.11)

\* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Nakamura K, Kobayashi T, Nakamura S\*, Kondo K, Teshima R: Development of a novel heterogeneous and homogeneous gene screening method for detecting unauthorized genetically modified rice in processed rice products.

Pharma-nutrition 2013 (2013.4)

\* 信州大学

真野潤一\*, 中村公亮, 近藤一成, 手島玲子, 高畠令王奈\*, 橘田和美\*: デジタルPCRを利用した遺伝子組換え農産物の高精度定量。

第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)

\* (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>, 原田美央子\*<sup>1</sup>, 波田野修子\*<sup>2</sup>, 布藤聡\*<sup>2</sup>, 峯岸恭孝\*<sup>3</sup>, 則武寛通\*<sup>4</sup>, 飯塚太由\*<sup>5</sup>, 中村公亮, 穠山浩, 手島玲子, 高畠令王奈\*<sup>1</sup>, 古井聡\*<sup>1</sup>, 橘田和美\*<sup>1</sup>: 遺伝子組換え農産物網羅的検知法の単一試験室による妥当性確認。

2013年度AOAC International日本セクション年次大会 (2013.6)

\*<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> (株) ファスマック

\*<sup>3</sup> (株) ニッポンジーン

\*<sup>4</sup> (独) 農林水産消費安全技術センター

\*<sup>5</sup> (財) 食品環境検査協会

中村公亮, 穠山浩, 河野徳昭\*<sup>1</sup>, 小林友子, 吉松嘉代\*<sup>1</sup>, 真野潤一\*<sup>2</sup>, 橘田和美\*<sup>2</sup>, 大森清美\*<sup>3</sup>, 野口秋雄, 近藤一成, 手島玲子：コメ加工食品に混入した未承認遺伝子組換えコメ由来の遺伝子コピー数の測定。

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\*<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

\*<sup>3</sup> 神奈川県衛生研究所

中村公亮, 穠山浩, 小林友子, 野口秋雄, 高畠令王奈\*<sup>1</sup>, 橘田和美\*<sup>1</sup>, 橋本博之\*<sup>2</sup>, 川上浩\*<sup>3</sup>, 近藤一成, 手島玲子：加工食品中の遺伝子組換えジャガイモ由来DNAを高感度に検出するためのPCRプライマー設計について。

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\*<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> 千葉県衛生研究所

\*<sup>3</sup> 共立女子大学

伊東篤志\*<sup>1</sup>, 田口朋之\*<sup>1</sup>, 田名網健雄\*<sup>1</sup>, 羽田聖治\*<sup>1</sup>, 中村公亮, 近藤一成, 穠山浩, 手島玲子, 佐々木伸大\*<sup>2</sup>, 山口友紀絵\*<sup>2</sup>, 宮原平\*<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GMOスクリーニング検査法の開発。

日本食品化学学会第19回総会・学術大会 (2013.8)

\*<sup>1</sup> 横河電気(株)

\*<sup>2</sup> 東京農工大学

中村公亮, 近藤一成, 小林友子, 野口秋雄, 坂田こずえ, 大森清美<sup>\*1</sup>, 笠原正輝<sup>\*2</sup>, 高畠令王奈<sup>\*3</sup>, 橘田和美<sup>\*3</sup>, 手島玲子: 安全性未承認遺伝子組換えパパイヤ (PRSV-YK) 検知法の試験室間共同試験による妥当性確認.  
第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

<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>, 波田野修子<sup>\*2</sup>, 布藤聡<sup>\*2</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*3</sup>, 二宮健二<sup>\*4</sup>, 中村公亮, 近藤一成, 手島玲子, 高畠令王奈<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: ダイレクトリアルタイムPCRによる食品分析の可能性検証.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<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) 鳥津製作所

中村公亮, 小林友子, 真野潤一<sup>\*</sup>, 野口秋雄, 橘田和美<sup>\*</sup>, 手島玲子, 近藤一成, 最上 (西巻) 知子: 漂白剤処理されたドライフルーツからの内在性遺伝子の検知について.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*</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, 小林友子, 野口秋雄, 大森清美<sup>\*1</sup>, 高畠令王奈<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*2</sup>, 穂山浩, 手島玲子, 近藤一成, 最上 (西巻) 知子: 熱帯・亜熱帯地域で開発の進む遺伝子組換えパパイヤの加工食品からの検出について.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 神奈川県衛生研究所

<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

東城雄満<sup>\*1</sup>, 西野浩史<sup>\*1</sup>, 中村公亮, 近藤一成, 深谷崇<sup>\*1</sup>, 大平真義<sup>\*1</sup>, 中西和樹<sup>\*2</sup>: シリカモノリススペースによる複雑系穀物マトリックスからDNAの抽出・精製.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> ジーエルサイエンス

<sup>\*2</sup> 京都大学

中村公亮, 小林友子, 近藤一成, 最上 (西巻) 知子: 遺伝子組換えに汎用されるウィルスプロモーターのエピジ

ェネティックメチル化修飾パターン解析.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

野口秋雄, 穂山浩, 中村公亮, 坂田こずえ, 真野潤一<sup>\*1</sup>, 高畠令王奈<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50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

<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) ニッポンジーン

<sup>\*3</sup> (株) ファスマック

野口秋雄, 坂田こずえ, 真野潤一<sup>\*1</sup>, 中村公亮, 高畠令王奈<sup>\*1</sup>, 峯岸恭孝<sup>\*2</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>, 穂山浩, 手島玲子, 近藤一成, 最上 (西巻) 知子: 2010年度米国産不分別遺伝子組換えトウモロコシ試料中の系統分析.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<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) ニッポンジーン

真野潤一<sup>\*1</sup>, 西村泰之<sup>\*2</sup>, 菊池洋介<sup>\*2</sup>, 福留真一<sup>\*2</sup>, 遠藤繁<sup>\*2</sup>, 林田拓也<sup>\*3</sup>, 川上裕之<sup>\*3</sup>, 栗本洋一<sup>\*3</sup>, 野口秋雄, 近藤一成, 手島玲子, 高畠令王奈<sup>\*1</sup>, 橘田和美<sup>\*1</sup>: リアルタイムPCRを用いた食品加工度評価手法の開発.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<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) 日清製粉グループ

<sup>\*3</sup> 日本製粉(株)

坂田こずえ, 小櫃冴未, 中村公亮, 小林友子, 野口秋雄, 福田のぞみ, 最上 (西巻) 知子, 手島玲子, 近藤一成: クサウラベニタケおよび近縁種のPCR-RFLPを用いた迅速同定法 (第2報): 加熱, 消化処理サンプルへの適用.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

菅野陽平, 坂田こずえ, 野口秋雄, 中村公亮, 小林友子, 福田のぞみ, 佐藤正幸<sup>\*1</sup>, 最上 (西巻) 知子, 手島玲子, 長澤栄史<sup>\*2</sup>, 近藤一成: ツキヨタケおよび近縁種のPCR-RFLPを用いた迅速同定法の検討.  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 北海道衛生研究所

<sup>\*2</sup> きのこセンター菌茸研究所

近藤一成：健康食品の安全性評価について。  
第18回日本フードファクター学会学術集会 (2013.11)

安達玲子, 酒井信夫, 木村美恵, 中村里香, 福富友馬\*,  
手島玲子：小麦タンパク質経皮感作能への酸加水分解の  
効果に関するマウスモデル実験系を用いた検討。  
第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2013.5)

\* 国立病院機構相模原病院

金澤由基子\*<sup>1</sup>, 安達玲子, 小島幸一\*<sup>2</sup>, 筒井尚久\*<sup>3</sup>, 佐  
藤一博\*<sup>4</sup>, 森本隆史\*<sup>5</sup>, 武吉正博\*<sup>6</sup>, 牧栄二\*<sup>7</sup>, 小島肇：  
*In vitro*皮膚感作性試験代替法：KeratinoSens assay の  
JaCVAM第三者評価委員会における検証状況。  
第20回日本免疫毒性学会学術大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> (独)医薬品医療機器総合機構

\*<sup>2</sup> 食品薬品安全センター

\*<sup>3</sup> 田辺三菱製薬

\*<sup>4</sup> 福井大学

\*<sup>5</sup> 住友化学

\*<sup>6</sup> 化学物質評価研究機構

\*<sup>7</sup> 安全性試験コンサルタント

武吉正博\*<sup>1</sup>, 佐藤一博\*<sup>2</sup>, 森本隆史\*<sup>3</sup>, 筒井尚久\*<sup>4</sup>, 安達  
玲子, 金澤由基子\*<sup>5</sup>, 小島幸一\*<sup>6</sup>, 牧栄二\*<sup>7</sup>, 小島肇：  
*In vitro* 皮膚感作性試験代替法：Direct Peptide  
Reactivity Assay (DPRA) のJaCVAM 第三者評価委員  
会における検証状況。  
第20回日本免疫毒性学会学術大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 化学物質評価研究機構

\*<sup>2</sup> 福井大学

\*<sup>3</sup> 住友化学

\*<sup>4</sup> 田辺三菱製薬

\*<sup>5</sup> (独)医薬品医療機器総合機構

\*<sup>6</sup> 食品薬品安全センター

\*<sup>7</sup> 安全性試験コンサルタント

加藤重城\*, 加藤綾子\*, 秋元政信\*, 安達玲子, 酒井信  
夫, 穂山浩, 手島玲子：キウイフルーツタンパク質検出  
用ELISAキットの多機関バリデーション。  
第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

\* プリマハム(株)

成田宏史\*<sup>1</sup>, 岡崎史子\*<sup>1</sup>, 猪又直子\*<sup>2</sup>, 森山達哉\*<sup>3</sup>, 山口

友貴絵\*<sup>4</sup>, 安達玲子：新規モモアレルゲンPur p7：特異  
抗体による定量トリコンビナント抗原の作製。  
第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 京都女子大学

\*<sup>2</sup> 横浜市立大学

\*<sup>3</sup> 近畿大学

\*<sup>4</sup> 京都栄養医療専門学校

安達玲子：アレルギー物質を含む食品の表示と検査法に  
関する動向。

日本食品免疫学会第8回宿泊セミナー (2013.11)

安達玲子, 酒井信夫, 中村里香, 木村美恵, 佐々木和実\*<sup>1</sup>,  
西嶋桂子\*<sup>1</sup>, 安宅花子\*<sup>1</sup>, 福富友馬\*<sup>2</sup>, 最上(西巻)知  
子, 手島玲子：コムギタンパク質酸加水分解物の分子特性  
解析及び経皮感作性の検討。

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> (独)製品評価技術基盤機構

\*<sup>2</sup> 国立病院機構相模原病院

Sakai S, Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Teshima  
R: Food allergic proteins in lactose as the  
pharmaceutical excipient.

IMMUNOLOGY 2013 (2013.5)

Sakai S: Japanese food allergy-labeling system based on  
regulatory science.

食のハラールと検定・分析技術に関するワークショップ  
(2013.5)

Sakai S, Adachi R, Kato S\*<sup>1</sup>, Kato A\*<sup>1</sup>, Akimoto M\*<sup>1</sup>,  
Akiyama H, Urisu A\*<sup>2</sup>, Teshima R: An Interlaboratory  
Study of the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for  
the Determination of Allergenic Kiwifruit Protein in  
Processed Foods.

127th AOAC Annual Meeting & Exposition  
(2013.8)

\*<sup>1</sup> プリマハム(株)

\*<sup>2</sup> 藤田保健衛生大学

酒井信夫, 中村里香, 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：加水分解  
小麦(グルパール19S)に特異的に発現するペプチドの  
探索及び同定。

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

佐久間智宏<sup>\*1</sup>, 石井里恵<sup>\*2</sup>, 五十嵐友二<sup>\*1</sup>, 後藤浩文<sup>\*1</sup>,  
岡本正志<sup>\*3</sup>, 佐伯憲一<sup>\*4</sup>, 佐野満昭<sup>\*5</sup>, 酒井信夫, 手島  
玲子, 三野芳紀<sup>\*6</sup>: 食品成分試験法 食物アレルギー.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

<sup>\*1</sup> 日本食品分析センター

<sup>\*2</sup> 埼玉県衛生研究所

<sup>\*3</sup> 神戸学院大学

<sup>\*4</sup> 金城学院大学

<sup>\*5</sup> 名古屋女大学

<sup>\*6</sup> 大阪薬科大学

Sakai S, Adachi R, Nakamura R, Kimura Y, Nakamura  
R, Sasaki K<sup>\*1</sup>, Nishijima K<sup>\*1</sup>, Ataku H<sup>\*1</sup>, Fukutomi Y<sup>\*2</sup>,  
Nishimaki-Mogami T, Teshima R: Molecular Profile  
Analysis of Allergenic Acid Hydrolyzed Wheat Protein.  
Society of Toxicology 53rd Annual Meeting and  
ToxExpo (2014.3)

<sup>\*1</sup> (独) 製品評価技術基盤機構

<sup>\*2</sup> 国立病院機構相模原病院

山口浩明<sup>\*1</sup>, 小原拓<sup>\*2</sup>, 佐藤倫広<sup>\*2</sup>, 青木良子, 天沼喜  
美子, 大久保孝義<sup>\*3</sup>, 村井ユリ子<sup>\*2</sup>, 高村茂生<sup>\*4</sup>, 山田  
武宏<sup>\*4</sup>, 眞野成康<sup>\*2</sup>, 井関健<sup>\*1</sup>: 薬剤師における医薬品  
安全性評価に関する認識および実践に関する調査.  
第16回日本医薬品情報学会学術大会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室

<sup>\*2</sup> 東北大学病院薬剤部

<sup>\*3</sup> 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

<sup>\*4</sup> 北海道大学病院薬剤部

太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文子: 欧州EMA  
における新ファーマコビジランス法施行後の医薬品安全  
性レビューとその情報提供.  
第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2013.9)

飯田優太郎<sup>\*1,2</sup>, 小原拓<sup>\*1-3</sup>, 尾崎美実<sup>\*1,2</sup>, 高田紀子<sup>\*1,2</sup>,  
鈴木理紗子<sup>\*1,2</sup>, 佐藤倫広<sup>\*1</sup>, 青木良子, 天沼喜美子, 大  
久保孝義<sup>\*4</sup>, 松浦正樹<sup>\*1,2</sup>, 佐藤真由美<sup>\*1,2</sup>, 眞野成康<sup>\*1,2</sup>:  
病院薬剤師における医薬品安全性評価に関する認識およ  
び実践に関する調査.  
第23回日本医療薬学会年会 (2013.9)

<sup>\*1</sup> 東北大学病院薬剤部

<sup>\*2</sup> 宮城県病院薬剤師会

<sup>\*3</sup> 東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・  
疫学部門

<sup>\*4</sup> 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

天沼喜美子, 青子良子, 春日文子: 国立衛研「医薬品安  
全性情報」ウェブサイトによる情報提供.  
第27回公衆衛生情報研究協議会総会及び研究会 (2014.1)

太田有子, 前田初代, 丸野有利子, 青木良子, 天沼喜美  
子, 春日文子: 国立衛研「医薬品安全性情報2013年」か  
ら-FDAの「市販後医薬品安全性評価」およびEMAの  
「安全性シグナル」での公表情報について.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

青木良子, 太田有子, 丸野有利子, 前田初代, 天沼喜美  
子, 春日文子: 妊娠中の医薬品使用と乳児や出産への有  
害影響に関する最近の研究.  
日本薬学会第134年会 (2014.3)

Kubota K, Amanuma H, Iwasaki E<sup>\*1</sup>, Yanagisawa H<sup>\*2</sup>,  
Shimajima S<sup>\*3</sup>, Shibuya Y<sup>\*4</sup>, Sakurai Y<sup>\*5</sup>, Komatsu  
M<sup>\*5</sup>, Oguro M<sup>\*6</sup>, Matsuki F<sup>\*6</sup>, Kasuga F: Estimating  
the burden of foodborne illness in Japan using clinical  
laboratory data for whole of Japan, 2006-2010.  
International Association for Food Protection, 2013  
Annual Meeting (2013.7)

<sup>\*1</sup> Health and Prevention Policy Institute

<sup>\*2</sup> MIROKU Medical Laboratory Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Bio Medical Laboratories (BML) Inc.

<sup>\*4</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation

<sup>\*5</sup> Miyagi Medical Association

<sup>\*6</sup> Sendai City Institute of Public Health

窪田邦宏, 天沼宏, 小林正裕<sup>\*1</sup>, 松本信幸<sup>\*1</sup>, 桜井芳明<sup>\*2</sup>,  
小松真由美<sup>\*2</sup>, 柳沢英二<sup>\*3</sup>, 坂上武文<sup>\*3</sup>, 滝将太<sup>\*3</sup>, 霧島  
正浩<sup>\*4</sup>, 渋谷俊介<sup>\*5</sup>, 春日文子: 異なるサーベイランス  
データからの食中毒被害実態推定の比較.  
第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

<sup>\*1</sup> 仙台市衛生研究所

<sup>\*2</sup> 宮城県医師会健康センター

<sup>\*3</sup> (株) ミロクメディカルラボラトリー

<sup>\*4</sup> (株) ビー・エム・エル

<sup>\*5</sup> 三菱化学メディエンス(株)

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 「食品安全情報 (微生物)」で紹介した欧州の最近のボツリヌス食中毒事例.  
第27回公衆衛生情報研究協議会総会 (2014.1)

Toda M, Uneyama C, Kasuga F: Trends of food poisonings caused by poisonous plants in Japan, 1989-2010.

The XIII International Congress of Toxicology 2013 (2013.7)

登田美桜, 畝山智香子, 春日文子: わが国における動物性自然毒による食中毒の傾向.

第106回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.11)

登田美桜: 日本国内で発生する自然毒による食中毒.

第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013.11)

登田美桜, 畝山智香子, 春日文子: 昭和36年~平成22年に報告された高等植物による食中毒事例の傾向.

第28回日本中毒学会東日本地方会 (2014.1)

登田美桜, 畝山智香子, 春田一絵, 春日文子: いわゆる健康食品に関する海外情報について - 「食品安全情報」の記事をもとに -.

第27回公衆衛生情報研究協議会総会 (2014.1)

畝山智香子: 健康食品やサプリメントの安全性.

第23回日本医療薬学会年会 (2013.9)

森田健: ECVAMワークショップ報告, Ames陽性のフォローアップとしてin vitro哺乳類細胞試験は利用可能か?.

JEMS・MMS研究会第62回定例会 (2013.5)

Morita T, Kojima H, Hayashi M\*: General principles of chemical selection for in vivo validation studies.

The XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

\* Biosafety Research Center

Morita T: Information gathering and evaluation of data quality for safety assessment of chemicals.

The 3rd China Annual Meeting of Drug Toxicology (2013.7)

Morita T, Hatano A, Honma M: Effects of reduction of the top concentration limit used in the in vitro

chromosomal aberration test.

49th Congress of the European Societies of Toxicology (2013.9)

Hamada S<sup>\*1</sup>, Ohyama W<sup>\*2</sup>, Takashima R<sup>\*1</sup>, Shimada K<sup>\*3</sup>, Matsumoto K<sup>\*4</sup>, Kawakami S<sup>\*5</sup>, Uno F<sup>\*6</sup>, Matsumoto H<sup>\*7</sup>, Nakai T<sup>\*8</sup>, Imamura T<sup>\*9</sup>, Matsumura S<sup>\*10</sup>, Sanada H<sup>\*11</sup>, Inoue K<sup>\*12</sup>, Muto S<sup>\*13</sup>, Ogawa I<sup>\*14</sup>, Hayashi A<sup>\*15</sup>, Takayanagi T<sup>\*16</sup>, Ogiwara Y<sup>\*17</sup>, Maeda A<sup>\*18</sup>, Okada E<sup>\*2</sup>, Terashima Y<sup>\*19</sup>, Takasawa H<sup>\*1</sup>, Narumi K<sup>\*2</sup>, Wako Y<sup>\*1</sup>, Kawasaki K<sup>\*1</sup>, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M<sup>\*6</sup>: Evaluation of repeated dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assay with 22 chemicals using young adult rats (III): Summary of collaborative study by CSGMT/JEMS.MMS.

44th Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (2013.9)

\*<sup>1</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation

\*<sup>2</sup> Yakult Honsha

\*<sup>3</sup> Astellas Pharma

\*<sup>4</sup> Astellas Research Technologies

\*<sup>5</sup> Asahi Kasei Pharma

\*<sup>6</sup> Biosafety Research Center

\*<sup>7</sup> Food and Drug Safety Center

\*<sup>8</sup> Hokko Chemical Industry

\*<sup>9</sup> Ina Research

\*<sup>10</sup> Kao Corporation

\*<sup>11</sup> Kaken 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> Kissei Pharmaceutical

Morita T: Micronucleus test other than bone marrow/peripheral blood and liver.

6th International Workshop on Genotoxicity Testing (2013.10)

Morita T, Hatano A, Honma M: New top concentration limit will not improve positive ratio in the in vitro chromosomal aberration test, resulting in small



improvement of false positives.

11th International Conference of Environmental Mutagens (2013.11)

森田健, 幡野晶子, 本間正充: 改訂OECD TGで提案された最高上限濃度では偽陽性の削減は期待できない.

日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

森田健: 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) による化学物質の危険有害性情報の伝達. 第27回公衆衛生情報研究協議会総会 (2014.1)

斎藤嘉朗, 鹿庭なほ子, 佐井君江, 花谷忠昭, 中村亮介, 前川京子: ゲノミクスおよびメタボロミクス解析によるバイオマーカー探索.

第16回日本医薬品情報学会総会 (2013.8)

Saito Y, Sugiyama Y, Sai K, Asano K\*, Takamatsu S\*: アジア人における薬物応答関連遺伝子の機能解析7種に関する民族比較.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

\* 医薬品医療機器総合機構

斎藤嘉朗, 頭金正博<sup>\*1</sup>, 中村亮介, 関根章博<sup>\*2</sup>, 鹿庭なほ子: 重篤副作用におけるGWAS解析.

日本人類遺伝学会第58回大会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学

<sup>\*2</sup> 京都大学

Saito Y, Kaniwa N: Pharmacogenomics studies of drug hypersensitivity in Japan.

8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug

Reactions (2013.11)

斎藤嘉朗, 杉山永見子, 松澤由美子, 阿佐野霞\*, 高松昭司\*, 佐井君江: 遺伝子多型からみた東アジア圏の民族差.

第34回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12)

\* 医薬品医療機器総合機構

斎藤嘉朗, 児玉進, 杉山永見子, 中村亮介: 重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

斎藤嘉朗, 頭金正博\*: 医薬品開発・適正使用におけるバイオマーカー利用とレギュラトリーサイエンス. 日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 名古屋市立大学

鹿庭なほ子: ゲノムバイオマーカーの市販後安全対策への応用.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

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薬剤性肝障害検出アルゴリズムの構築.

第16回医薬品情報学会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学

<sup>\*2</sup> 浜松医科大学

Hanatani T, Sai K, Tohkin M<sup>\*1</sup>, Segawa K, Kimura M<sup>\*2</sup>, Hori K<sup>\*2</sup>, Kawakami J<sup>\*2</sup>, Saito Y: Development of an algorithm for detecting heparin-induced thrombocytopenia and assessment of the risk factors using a medical information database.

第29回国際薬剤疫学会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学

<sup>\*2</sup> 浜松医科大学

Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M<sup>\*1</sup>, Omatsu H<sup>\*2</sup>, Makimoto H<sup>\*2</sup>, Hirai M<sup>\*2</sup>, Saito Y: A detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records.

第29回国際薬剤疫学会 (2013.8)

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学

<sup>\*2</sup> 神戸大学病院

花谷忠昭: 日本のセンチネル・プロジェクトの推進に向けて (研究者の立場から).

第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2013.9)

Sai K, Kurose K, Koizumi T, Katori N, Sawada J<sup>\*1</sup>, Matsumura Y<sup>\*2</sup>, Saijo N<sup>\*2</sup>, Yamamoto N<sup>\*3</sup>, Tamura T<sup>\*3</sup>, Okuda H, Saito Y: Distal promoter regions of human orosomucoid 1 and 2 genes differentially regulate their gene expressions and acute phase responses.

The 10th International ISSX Meeting (2013.10)

\*<sup>1</sup> 医薬品医療機器総合機構

\*<sup>2</sup> 国立がん研究センター東病院

\*<sup>3</sup> 国立がん研究センター中央病院

Sai K, Saito Y, Koizumi T, Katori N, Sawada J\*<sup>1</sup>, Matsumura Y\*<sup>2</sup>, Saijo N\*<sup>2</sup>, Yamamoto N\*<sup>3</sup>, Tamura T\*<sup>3</sup>, Okuda H, Kurose K: ORM1及びORM2遺伝子の異なる発現誘導調節における遠位プロモーター領域の役割. 日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

\*<sup>1</sup> 医薬品医療機器総合機構

\*<sup>2</sup> 国立がん研究センター東病院

\*<sup>3</sup> 国立がん研究センター中央病院

花谷忠昭, 佐井君江, 頭金正博\*<sup>1</sup>, 瀬川勝智, 安德恭彰\*<sup>2</sup>, 中島直樹\*<sup>2</sup>, 横井英人\*<sup>3</sup>, 大江和彦\*<sup>4</sup>, 木村通男\*<sup>5</sup>, 堀雄史\*<sup>5</sup>, 川上純一\*<sup>5</sup>, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いた行政施策の評価: オセルタミビルの10代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. 第19回日本薬剤疫学会学術総会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学

\*<sup>2</sup> 九州大学

\*<sup>3</sup> 香川大学

\*<sup>4</sup> 東京大学

\*<sup>5</sup> 浜松医科大学

佐井君江, 松澤由美子, 杉山永見子, 花谷忠昭, 斎藤嘉朗: 東及び東南アジア地域における薬物応答性遺伝子多型の民族差. 日本薬学会第134年会 (2014.3)

中村亮介, 中村里香, 酒井信夫, 安達玲子, 宇理須厚雄\*<sup>1</sup>, 福富友馬\*<sup>2</sup>, 手島玲子: 小麦グルテンはトランスグルタミナーゼ処理により酸加水分解小麦と同様のIgE反応性を獲得する. 第25回アレルギー学会春季臨床大会 (2013.5)

\*<sup>1</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>2</sup> 相模原病院

中村亮介, 中村里香, 酒井信夫, 安達玲子, 斎藤嘉朗, 宇理須厚雄\*<sup>1</sup>, 福富友馬\*<sup>2</sup>, 手島玲子: 酸加水分解コムギ特異的的患者血清IgEはトランスグルタミナーゼ処理コムギグルテンと交差反応する.

第20回日本免疫毒性学会学術大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>2</sup> 相模原病院

宇梶真帆, 杉山永見子, 中村亮介, 斎藤嘉朗, 打田光宏\*<sup>1</sup>, 土屋敏行\*<sup>1</sup>, 黒瀬光一\*<sup>2</sup>: Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) の医薬品のアレルゲン性評価試験法としての応用.

第20回日本免疫毒性学会学術大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> MeijiSeikaファルマ(株)

\*<sup>2</sup> 東京海洋大学

中村亮介, 中村政志\*<sup>1</sup>, 矢上晶子\*<sup>1</sup>, 酒井信夫, 中村里香, 安達玲子, 斎藤嘉朗, 相原道子\*<sup>2</sup>, 秀道広\*<sup>3</sup>, 千貫祐子\*<sup>4</sup>, 森田栄伸\*<sup>4</sup>, 松永佳世子\*<sup>1</sup>, 手島玲子: 加水分解コムギ感作血清中IgEのEXiLE法による検出とその有用性評価.

第63回アレルギー学会秋季学術大会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 藤田保健衛生大学

\*<sup>2</sup> 横浜市立大学

\*<sup>3</sup> 広島大学

\*<sup>4</sup> 島根大学

中村亮介, 相馬愛実\*, 中村里香, 斎藤嘉朗, 最上知子, 川上浩\*, 手島玲子: 抗原の加熱・消化・固相化がIgE架橋活性に及ぼす影響について.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 共立女子大学

齊藤公亮, 前川京子, 浦田政世, 村山真由子, 妹尾勇弥, 石川将己, 田島陽子, 中津則之\*, 山田弘\*, 斎藤嘉朗: メタボロミクスを用いた肝臓性リン脂質症の血中バイオマーカー探索.

第34回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12)

\* 医薬基盤研

Saito K, Maekawa K, Pappan KL\*<sup>1</sup>, Urata M, Ishikawa M, Kumagai Y\*<sup>2</sup>, Saito Y: ヒト血清・血漿検体における代謝物プロファイルの差異.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

\*<sup>1</sup> Metabolon, Inc.

\*<sup>2</sup> 北里大学

Saito K, Maekawa K, Pappan KL<sup>\*1</sup>, Urata M, Ishikawa M, Kumagai Y<sup>\*2</sup>, Saito Y: The difference in the metabolite profiles between plasma and serum, ages or sexes, and their inter-individual variations in human subjects.

10th international ISSX meeting (2013.10).

\*<sup>1</sup> Metabolon, Inc.

\*<sup>2</sup> Kitasato University

齊藤公亮, 前川京子, 浦田政世, 村山真由子, 妹尾勇弥, 石川将己, 中津則之\*, 山田弘\*, 斎藤嘉朗: 脂質メタボロミクスを用いた薬剤性リン脂質症の肝バイオマーカー探索.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 医薬基盤研

Mochizuki Y<sup>\*1</sup>, Okiyama Y<sup>\*2</sup>, Fukuzawa K<sup>\*3</sup>, Watanabe C<sup>\*2</sup>, Kato A<sup>\*3</sup>, Tsukamoto T<sup>\*3</sup>, Nakano T, Tanaka S<sup>\*4</sup>: FMO calculations for nano-biotechnology. CBI conference (2013.10)

\*<sup>1</sup> 立教大学

\*<sup>2</sup> 東京大学

\*<sup>3</sup> みずほ情報総研

\*<sup>4</sup> 神戸大学

Kurauchi R<sup>\*1</sup>, Tanaka S<sup>\*1</sup>, Fukuzawa K<sup>\*2</sup>, Kato A<sup>\*2</sup>, Watanabe C<sup>\*3</sup>, Okiyama Y<sup>\*3</sup>, Mochizuki Y<sup>\*4</sup>, Nakano T: FMO-based cluster analysis for drug design by multi-dimensional scaling.

CBI conference (2013.10)

\*<sup>1</sup> 神戸大学

\*<sup>2</sup> みずほ情報総研

\*<sup>3</sup> 東京大学

\*<sup>4</sup> 立教大学

沖山佳生<sup>\*1</sup>, 渡邊千鶴<sup>\*1</sup>, 望月祐志<sup>\*2</sup>, 坂倉耕太<sup>\*3</sup>, 山本純一<sup>\*3</sup>, 野口孝明<sup>\*4</sup>, 小久保達信<sup>\*4</sup>, 新宮哲<sup>\*4</sup>, 古明地勇人<sup>\*5</sup>, 福澤薫<sup>\*6</sup>, 中野達也, 田中成典<sup>\*7</sup>: ABINIT-MPによる京でのフラグメント分子軌道計算.

日本化学会2014春季年会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 東京大学

\*<sup>2</sup> 立教大学

\*<sup>3</sup> NEC

\*<sup>4</sup> RIST神戸

\*<sup>5</sup> 産総研

\*<sup>6</sup> みずほ情報総研

\*<sup>7</sup> 神戸大学

Maekawa K, Iwata Y<sup>\*1</sup>, Tajima Y, Nishimaki-Mogami T, Ueno N, Ishikawa M, Murayama M, Nakanishi H<sup>\*2</sup>, Ikeda K<sup>\*3</sup>, Arita M<sup>\*4</sup>, Taguchi R<sup>\*5</sup>, Minamino N<sup>\*2</sup>, Wakabayashi S<sup>\*2</sup>, Saito Y: Lipidomic analysis of heart tissues from a hamster model for dilated cardiomyopathy.

The 9th Annual Conference of the Metabolomics Society (2013.7)

\*<sup>1</sup> National Cerebral and Cardiovascular Center

\*<sup>2</sup> Akita University

\*<sup>3</sup> Keio University

\*<sup>4</sup> The University of Tokyo

\*<sup>5</sup> Chubu University

Tajima Y, Maekawa K, Ishikawa M, Murayama M, Senoo Y, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H<sup>\*1</sup>, Ikeda K<sup>\*2</sup>, Arita M<sup>\*3</sup>, Taguchi R<sup>\*4</sup>, Okuno A<sup>\*5</sup>, Mikawa R<sup>\*5</sup>, Niida S<sup>\*5</sup>, Takikawa O<sup>\*5</sup>, Saito Y: Lipidomic analysis of brain tissues and plasma in a mouse model expressing mutated human amyloid precursor protein/tau for Alzheimer's disease.

The 9th Annual Conference of the Metabolomics Society (2013.7)

\*<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

Ishikawa M, Maekawa K, Senoo Y, Tajima Y, Saito K, Urata M, Murayama M, Wakisaka M<sup>\*</sup>, Kumagai Y<sup>\*</sup>, Saito Y: Fundamental properties of human blood as samples for appropriate lipid biomarker exploration.

The 9th Annual Conference of the Metabolomics Society (2013.7)

\* Kitazato University

田島陽子, 前川京子, 妹尾勇弥, 浦田政世, 石川将己, 村山真由子, 頭金正博\*, 斎藤嘉朗: ヒト尿中脂質代謝物の基本的性質(性差および年齢差, 安定性)に関する網羅的検討.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

\* 名古屋市立大学

石川将己, 前川京子, 妹尾勇弥, 田島陽子, 齊藤公亮, 浦田政世, 村山真由子, 脇坂真美\*, 熊谷雄治\*, 斎藤嘉朗: バイオマーカー探索・検証のための, ヒト血液中高度不飽和脂肪酸代謝物レベルに関する基盤的検討.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

\* 北里大学

前川京子, 上番増喬<sup>\*1</sup>, 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>\*2</sup>, 池田和貴<sup>\*3</sup>, 有田誠<sup>\*4</sup>, 田口良<sup>\*5</sup>, 藤井庄人<sup>\*6</sup>, 柴崎友一朗<sup>\*6</sup>, 米山博之<sup>\*6</sup>, 南茂隆生<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マウス)の肝臓における脂肪酸代謝物のメタボローム解析.

第86回日本生化学会大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 国立国際医療研究セ

\*<sup>2</sup> 秋田大学

\*<sup>3</sup> 慶応大学

\*<sup>4</sup> 東京大学

\*<sup>5</sup> 中部大学

\*<sup>6</sup> ステリック再生医科学研

Ishikawa M, Maekawa K, Senoo Y, Tajima Y, Saito K, Urata M, Murayama M, Kumaga Y\*, Saito Y: Lipidomic profiles in blood from fasted healthy adults vary between plasma and serum and by subject's genders and ages.

The 10th International ISSX Meeting (2013.9)

\* Kitazato University

Maekawa K, Ishikawa M, Senoo Y, Tajima Y, Saito K, Urata M, Murayama M, Kumaga Y\*, Saito Y: バイオマーカー探索・検証のためのヒト血液中脂質代謝物レベルに関する網羅的検討.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

\* 北里大学

石川将己, 前川京子, 齊藤公亮, 浦田政世, 田島陽子, 村山真由子, 妹尾勇弥, 熊谷雄治\*, 斎藤嘉朗: ラット血清中の内因性代謝物レベルの雌雄差に関する網羅的検討.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 北里大学

前川京子, 齊藤公亮, 山田弘\*, 斎藤嘉朗: 動物モデルを用いた医薬品化合物によるリン脂質症の脂質メタボローム解析.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 医薬基盤研

杉山永見子, 鹿庭なほ子, 高橋幸利<sup>\*1</sup>, 古谷博和<sup>\*1</sup>, 村松正明<sup>\*1</sup>, 木下茂<sup>\*1</sup>, 蒔田泰誠<sup>\*2</sup>, 久保充明<sup>\*2</sup>, 前川京子, 中村亮介, 矢上晶子<sup>\*1</sup>, 外園千恵<sup>\*1</sup>, 上田真由美<sup>\*1</sup>, 池田浩子<sup>\*1</sup>, 池澤善郎<sup>\*1</sup>, JPDSC<sup>\*3</sup>, 松永佳世子<sup>\*1</sup>, 相原道子<sup>\*1</sup>, 斎藤嘉朗: 日本人における, 抗てんかん薬3種により誘因される重症薬疹とHLA型との関連解析.

第20回日本免疫毒性学会学術大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> SJS/TEN遺伝子多型研究班

\*<sup>2</sup> 理化学研究所

\*<sup>3</sup> 日本ファーマコゲノミクスデータサイエンスコンソーシアム

宮下雪子<sup>\*1</sup>, 上田哲也<sup>\*1</sup>, 前川京子, 宇梶真帆, 松澤由美子, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, 黒瀬光一<sup>\*2</sup>: BIST法を用いたカルバマゼピン誘因性重症薬疹関連多型の迅速同定法の開発.

第36回日本分子生物学会 (2013.12)

\*<sup>1</sup> プレシジョン・システム・サイエンス(株)

\*<sup>2</sup> 東京海洋大学

Kanno J: An Improved Dispersion Method (Taquann Method) of Multiwall Carbon Nanotube for a Whole-Body Inhalation Exposure System.

53rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2014.3)

菅野純: 炎症と癌 - 異物発癌としての中皮腫繊維発癌からの考察 -.

平成25年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ (2014.2)

菅野純, 高橋祐次: 多層カーボンナノチューブの中皮腫発がん性をモデル標的としたナノマテリアル高度分散全身吸入Taquannシステムによるマウス吸入毒性病変評価.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

Kanno J: Progress in Japanese Percellome Project and incorporation of TGP data.

11th International Conference of Environment Mutagens (11th ICEM) (2013.11)

Kanno J: Nanotoxicology-its chronic aspects.

6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOE2013) (2013.10)

菅野純: ナノマテリアル安全性評価の進捗-発がん性に関わる知見を中心に-

第20回がん予防学会 (2013.7)

Kanno J: Percellome Toxicogenomics, A Quantitative and Comprehensive Approach for Basic and Applied Toxicology.

ICT2013 The XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

菅野純: 放射線毒性学における課題.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

菅野純: "Percellome Projectケミカルバイオロジーの視点からのトキシコゲノミクス-Percellome Projectの進捗とその応用性-".

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

菅野純, 高橋祐次: ナノマテリアルの高分散小型全身暴露吸入システムの開発.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

菅野純: 網羅的絶対量遺伝子発現解析による外来物質生体影響の動的ネットワークマーカー描出, Percellome Project.

第102回日本病理学会総会 (2013.6)

Kanno J: Percellome toxicogenomics for more comprehensive and quantitative toxicology-extending the analysis among different organs and different species.

the workshop on Moving Forward in Human Cancer Risk Assessment in the Genomics Era 2.0 (2013.5)

Kanno J: Percellome Toxicogenomics application to Sick House Syndrome-level inhalation toxicity.

the Meeting of the Extended Advisory Group on Molecular Screening (2013.5)

菅野純: 受容体シグナル毒性としての内分泌かく乱化学物質の影響について.

第86回日本内分泌学会学術総会 (2013.4)

北嶋聡, 小川幸男, 大西誠\*, 相磯成敏\*, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 高橋祐次, 菅野純: シックハウス症候群レベルの極低濃度暴露の際の海馬におけるPercellome法による吸入トキシコゲノミクス.

第40回日本トキシコロジー学会学術年会 (2013.6)

\* 中央労働災害防止協会・日本バイオアッセイ研究センター

Kitajima S, Aisaki K, Igarashi K, Kanno J: Application of Percellome Toxicogenomics approach to food safety: A flavor, estragole appears to be a PPAR-alpha agonist. The XIII International Congress of Toxicology 2013 (ICT 2013) (2013.7)

平林容子, 壺井功<sup>\*1</sup>, 菅野純, 楠洋一郎<sup>\*2</sup>, 井上達: 放射線による遷延効果に対する加齢影響: 造血幹・前駆細胞の動態と遺伝子発現プロファイル.

第103回日本病理学会総会 (2014.4)

<sup>\*1</sup> 日本大学医学部

<sup>\*2</sup> 放影研

Hirabayashi Y, Yoon BI<sup>\*1</sup>, Tsuboi I<sup>\*2</sup>, Kanno J, Trosko JE<sup>\*3</sup>, Inoue T: Connexin 32 Maintains Stemness of Hematopoiesis.

Society of Toxicology 53rd Annual Meeting & ToxExpo (2014.3)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University, Republic of Korea

<sup>\*2</sup> 日本大学医学部

<sup>\*3</sup> Michigan State University

平林容子, 壺井功\*, 五十嵐勝秀, 菅野純, 井上達: Gene expression profiling of hematopoietic stem/progenitor

cells in elderly mice after a single dose of whole-body irradiation at 6 weeks of age.

第36回日本分子生物学会年会 (2013.12)

\* 日本大学医学部

原田智紀\*, 壺井功\*, 平林容子, 菅野純, 井上達, 相澤信\*: Age-related stromal cell impairment reduces mast cell regeneration in mice after myeloablation.

第75回日本血液学会総会 (2013.10)

\* 日本大学医学部

平林容子, 壺井功<sup>\*1</sup>, 菅野純, 楠洋一郎<sup>\*2</sup>, 井上達: Synergistic effects of radiation and senescence on cell cycle of immature hematopoietic progenitors.

第75回日本血液学会総会 (2013.10)

<sup>\*1</sup> 日本大学医学部

<sup>\*2</sup> 放影研

平林容子, 壺井功<sup>\*1</sup>, 楠洋一郎<sup>\*2</sup>, 菅野純: 若齢期単回全身照射後の加齢に伴うマウス造血幹・前駆細胞の細胞動態の反応性亢進とその分子背景.

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10)

<sup>\*1</sup> 日本大学医学部

<sup>\*2</sup> 放影研

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 In Hematopoiesis: Maintaining Mechanism of Quiescent Hematopoietic Stem Cells and Their Simultaneous Steady-State Proliferation.

The XIII International Congress of Toxicology (ICT2013) (2013.7)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University, Republic of Korea

<sup>\*2</sup> 日本大学医学部

<sup>\*3</sup> Michigan State University

Lee BW<sup>\*1</sup>, Jeon BS<sup>\*1</sup>, Hirabayashi Y, Inoue T, Yodoi J<sup>\*2</sup>, Kim DY<sup>\*3</sup>, Yoon BI<sup>\*1</sup>: Dynamic expression of thioredoxin and its encouraging effect on cell proliferation during liver regeneration.

The XIII International Congress of Toxicology (ICT2013) (2013.7)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University

<sup>\*2</sup> 京大ウイルス研

<sup>\*3</sup> Seoul National University

Hirabayashi Y, Tsuboi I<sup>\*1</sup>, Yoon BI<sup>\*2</sup>, Kanno J, Trosko JE<sup>\*3</sup>, Inoue T: Role of Connexin 32 in Hematopoiesis: maintaining quiescence of hematopoietic stem cells and their proliferation.

55th ASH Annual Meeting and Exposition (2013.12)

<sup>\*1</sup> 日本大学医学部

<sup>\*2</sup> Kangwon National University

<sup>\*3</sup> Michigan State University

Hirabayashi Y, Tsuboi I<sup>\*1</sup>, Kanno J, Kusunoki Y<sup>\*2</sup>, Inoue T: Radiation and senescence: cell cycle of primitive hematopoietic progenitor cells (CFU-S13) accelerated in 2-Gy whole-body irradiated senescent mice, which shows deceleration during aging in the steady state.

The 42nd Annual meeting for the International Society for Hematology and Stem Cells (ISEH) (2013.8)

<sup>\*1</sup> 日本大学医学部

<sup>\*2</sup> 放影研

平林容子, 尹秉一<sup>\*1</sup>, 五十嵐勝秀, 菅野純, 藤井義明<sup>\*2</sup>, 井上達: アリールハイドロカーボン受容体を介した造血幹・前駆細胞の制御機構.

第40回日本毒性学会 (2013.6)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University

<sup>\*2</sup> 東大分生研

Hirabayashi Y, Yoon BI<sup>\*1</sup>, Tsuboi I<sup>\*2</sup>, Kanno J, Fujii-Kuriyama Y<sup>\*3</sup>, Inoue T: Regulatory function of hematopoietic stem/progenitor cells through the aryl hydrocarbon receptor.

The 11th Annual meeting for the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (2013.6)

<sup>\*1</sup> Kangwon National University

<sup>\*2</sup> 日本大学医学部

<sup>\*3</sup> 東大分生研

平林容子, 尹秉一\*, 五十嵐勝秀, 菅野純, 井上達: ベ

ンゼンが惹起する造血障害の分子病理学：C57BL/6系及びC3H/He系マウスにおける障害制御シグナルの異同。  
第102回日本病理学会総会（2013.6）

\* Kangwon National University

Hirabayashi Y: Apoptosis-related gene-expression-profiling of hematopoietic stem/progenitor cells after radiation exposure.

The Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia: Impact of Drugs, Chemicals, and the Environment (2013.5)

高橋祐次, 小川幸男, 高木篤也, 辻昌貴, 森田紘一, 菅野純：多層カーボンナノチューブのp53+/-マウス全身暴露吸入実験。

「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ (2014.2)

Taquahashi Y, Ogawa Y, Takagi A, Tsuji M, Kanno J: An Improved Dispersion Method of MWCNT for Whole Body Inhalation Exposure System.

6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (2013.10)

Taquahashi Y, Ogawa Y, Takagi A, Tsuji M, Hirose A, Kanno J: Highly-Dispersed, Aggregate/Agglomerate-Eliminated Multi-Wall Carbon Nanotube Shows Increase In Mesotheliomagenic Potency Per Unit Weight In P53 Heterozygous Mice Intraperitoneal Injection Model.

The XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

高橋祐次, 高木篤也, 辻昌貴, 菅野純：凝集体を除去し分散性を高めた多層カーボンナノチューブはp53+/-マウス腹腔内投与モデルにおいて単位重量当りの中皮腫誘発能が増加する。

第40回日本毒性学会学術年会（2013.6）

Takahashi Y, Yasuhiko Y, Takahashi J<sup>\*1</sup>, Takada S<sup>\*1</sup>, Johnson RL<sup>\*2</sup>, Saga Y<sup>\*3</sup>, Kanno J: Metameric pattern of intervertebral disc/vertebral body is generated independently of Mesp2/Ripply-mediated rostro-caudal patterning of somites in the mouse embryo.

第36回日本分子生物学会（2013.12）

\*<sup>1</sup> 岡崎統合バイオサイエンスセンター

\*<sup>2</sup> テキサス大学

\*<sup>3</sup> 国立遺伝学研究所

Okubo Y, Sugawara T\*, Abe N\*, Kanno J, Kimura A\*, Saga Y\*: Lfng regulates the synchronized oscillation of the mouse segmentation clock via the trans-repression of Notch signaling.

第46回日本発生生物学会（2013.5）

\* National Institute of Genetics

Okubo Y, Sugawara T\*, Abe N\*, Kanno J, Kimura A\*, Saga Y\*: Lfng regulates the synchronized oscillation of the mouse segmentation clock via the trans-repression of Notch signaling.

17th International Congress of Developmental Biology (2013.6)

\* National Institute of Genetics

大久保佑亮, 五十嵐勝秀, 相賀裕美子\*, 菅野純：後根神経節神経形成における双方向性のNotchシグナルの生理機能解析。

日本発生生物学会秋季シンポジウム2013（2013.11）

\* 国立遺伝学研究所

Okubo Y, Sugawara T\*, Abe N\*, Kanno J, Kimura A\*, Saga Y\*: The Mechanism to Generate the Synchronized Oscillation of the Mouse Segmentation Clock via Notch Signaling.

第36回分子生物学会年会（2013.12）

\* National Institute of Genetics

関野祐子, 白尾智明\*：iPS細胞由来分化細胞の生理機能を確認するための実験プロトコル作成の試み。

第6回上肢の神経機能回復セミナー（2013.6）

\* 群馬大学

関野祐子：ヒトiPS 由来分化細胞の非臨床試験法への応用：試験法の標準化の重要性について。

日本製薬医学会2013年度年次大会（2013.7）

関野祐子：ヒトiPS細胞の安全性試験法への応用。

平成25年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム

(2013.7)

関野祐子：レギュラトリーサイエンスからみた創薬応用への課題。

第8回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～再生医療の早期実現に向けて～ (2013.10)

関野祐子：Cardiovascular safety pharmacology Studies - Japan's future directions -.

第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング (2014.1)

関野祐子：ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理試験法の開発と公定化。

第87回日本薬理学会年会 (2014.3)

Sekino Y, Takahashi K, Mogami-Shigemoto Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano H\*, Sato K: Calcium imaging of responses to ATP and L-glutamate stimulation of human iPS-derived neurons.

ISN-ASN 2013 satellite meeting (2013.4)

\* Keio University

Sekino Y, Takahashi K, Mogami-Shigemoto Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano H\*, Sato K: Calcium signalling of human iPS-derived neurons responding to ATP and L-glutamate stimulation.

ISN-ASN 2013 (2013.4)

\* Keio University

Sato K, Takaki J\*, Fujimori K\*, Miura M\*, Suzuki T\*, Sekino Y: L-Glutamate released from activated microglia down regulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation.

ISN-ASN 2013 satellite meeting (2013.4)

\* Keio University

Sato K, Takaki J\*, Fujimori K\*, Miura M\*, Suzuki T\*, Sekino Y: L-Glutamate released from activated microglia down regulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation.

ISN-ASN 2013 (2013.4)

\* Keio University

Katayama A, Monma A\*, Akitomo K\*, Hirose M\*, Hoshi Y\*, Moriguchi T\*, Sekino Y, Sato K: Search for genetic markers for the risk of the postnatal exposure to chemical compounds in emotion and social behavior after maturation.

Neuro2013 (2013.6)

\* Azabu University

Hoshikawa K, Shigemoto-Mogami Y, Ohno Y, Goldman JE\*, Sekino Y, Sato K: Activated microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis via inflammatory cytokines.

Neuro2013 (2013.6)

\* Columbia University

Ohara Y\*, Yamazaki H\*, Sato K, Shirao T\*, Sekino Y: Morphological development and expression of synaptic proteins of human iPSC-derived neurons.

SfN2013 (2013.11)

\* Gunma University

Ohtsu K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Okada Y\*, Okano H\*, Sato K, Sekino Y: An Attempt to develop a neurotoxicity evaluation system using human induced pluripotent stem cell-derived neurons vulnerable to excitotoxicity.

Neuro2013 (2013.6)

\* 慶応大学

Takahashi K, Irie T, Sekino Y, Sato K: The function of glial excitatory amino-acid transporter EAAT2 is enhanced by docosahexanoic acid.

Neuro2013 (2013.6)

Sato K, Shigemoto-Mogami Y, Goldman JE\*, Sekino Y: The role of microglia in neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone.

SfN2013 (2013.11)



\* Columbia University

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Miura M, Sekino Y, Sato K: Development of in vitro blood-brain barrier model reflecting the function of neurovascular unit. Neuro2013 (2013.6)

Sato K, Fujimori K\*, Takaki J\*, Suzuki T\*, Sekino Y: P2X4 receptor-mediated acceleration of microglial activation is important for the L-glutamate release from activated microglia in the early stage of inflammation. Neuro2013 (2013.6)

\* 慶応大学

佐藤薫, 高橋華奈子, 重本-最上由香里, 大津香苗, 岡田洋平\*, 岡野栄之\*, 関野祐子: ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた神経毒性評価系確立の試み. 第22回日本バイオイメージング学会 (2013.9)

\* 慶応大学

Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y\*, Okano\*, Sekino Y, Sato K: An attempt to establish the neurotoxicity evaluation system using human induced pluripotent stem cell-derived neurons. The 7th Takeda science foundation symposium on pharmasciences 'iPS Cells in drug discovery and development' (2014.1)

\* 慶応大学

佐藤薫: hiPSC-ニューロンで神経特異的有害反応は予測可能か. 公開シンポジウムヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～ (2014.2)

佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経細胞に期待すること. 4社共催: ヒトiPS細胞由来神経ワークショップ (講演) (2014.3)

大原由貴\*, 山崎博幸\*, 大津真生\*, 佐藤薫, 関野祐子, 白尾智明\*: ヒトiPS細胞由来神経細胞の発達に関する研究. 第91回日本生理学会大会 (2014.3)

\* 群馬大学

佐藤薫: ミクログリアの病理的新機能と生理的新機能-極性からみた神経疾患治療の可能性.

第87回日本薬理学会年会シンポジウム「ニューロン・グリア関連から紐解く神経疾患」(2014.3)

佐藤薫, 関野祐子: 化学物質が生後初期神経・グリア新生に及ぼす影響を簡便に検討するための in vitro評価系の開発.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

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を用いた神経毒性評価系の構築.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 慶応大学

片山敦子, 門馬彰彦\*, 秋友孝文\*, 虞末愛\*, 星裕姫乃\*, 守口徹\*, 関野祐子, 佐藤薫: 胎生期および新生期の化学物質暴露の情緒社会性への影響を予測する-遺伝子発現解析に基づく新規評価手法の開発.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 麻布大学

最上(重本)由香里, 干川和枝, 関野祐子, 佐藤薫: ミクログリアによる血液脳関門の機能制御機構の解明.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

笠原由香\*, 三浦真理恵\*, 最上(重本)由香里, 関野祐子, 佐藤薫, 鈴木岳之\*: 抗うつ薬とP2X4受容体の相互作用の比較検討.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

\* 慶応大学

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: ADAM17 mediates cancer stem cell phenotype in MCF-7 cells. 第10回幹細胞シンポジウム (2013.05)

山田茂, 古武弥一郎\*, 関野祐子, 諫田泰成: ヒト胎児性癌細胞のエネルギー産生に対する有機スズ化合物の影響.

第128回日本薬理学会関東部会 (2013.07)

\* 広島大学

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: NO/sGC/cGMP経路を介した乳癌幹細胞の増殖.  
第86回日本生化学会 (2013.09)

平田尚也, 諫田泰成: In vitroおよびin vivoにおけるmammosphereの増殖に対するニコチンの影響.  
第72回日本癌学会学術総会 (2013.09)

石田慶士\*, 古武弥一郎\*, 宮良政嗣\*, 青木香織\*, 佐能正剛\*, 諫田泰成, 太田茂\*: グルタミン酸受容体が関与する鉛の神経毒性メカニズムの解明.  
フォーラム2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2013.09)

\* 広島大学

黒川洵子\*, 李敏\*, 諫田泰成, 関野祐子, 古川哲史\*: ヒトiPS由来心筋を用いた心臓毒性評価系の構築.  
第30回心電学会 (2013.10)

\* 東京医科歯科大学

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: スフィンゴシン1リン酸受容体S1PR3を介した乳癌幹細胞の増殖機構.  
第129回日本薬理学会関東部会 (2013.10)

黒川洵子\*, 李敏\*, 諫田泰成, 芦原貴司\*, 関野祐子, 古川哲史\*: ヒトiPS由来心筋を用いた薬剤誘発性不整脈の研究.  
生理研研究会 (2013.11)

\*<sup>1</sup> 東京医科歯科大学

\*<sup>2</sup> 滋賀医科大学

山田茂, 古武弥一郎\*, 関野祐子, 諫田泰成: トリブチルスズの新規標的分子IDH3の同定.  
第36回分子生物学会 (2013.12)

\* 広島大学

黒川洵子\*, 諫田泰成, 古川哲史\*: iPS心筋を用いた心機能評価.  
第23回日本循環薬理学会 (2013.12)

\* 東京医科歯科大学

高橋和也\*, 早川智広\*, 國弘威\*, 辰田寛和\*, 松居恵理子\*, 矢田博昭\*, 諫田泰成, 黒川洵子\*, 古川哲史\*: イメージングによる培養心筋細胞の拍動伝播評価.  
第5回日本安全性薬理研究会 (2014.02)

\*<sup>1</sup> ソニー(株)

\*<sup>2</sup> 東京医科歯科大学

中村裕二\*, 松尾純子\*, 宮本憲優\*, 小島敦子\*, 安東賢太郎\*, 諫田泰成, 澤田光平\*, 杉山篤\*, 関野祐子: Assessment of testing methods of the drug-induced repolarization delay and arrhythmias in an iPS-derived cardiomyocytes sheet: Multi-site validation study.  
第5回日本安全性薬理研究会 (2014.02)

\*<sup>1</sup> 東邦大学

\*<sup>2</sup> エーザイ(株)

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スフィンゴシン1リン酸受容体S1PR3の影響.  
第13回日本再生医療学会 (2014.03)

平田尚也, 山田茂, 正田卓司, 栗原正明, 関野祐子, 諫田泰成: S1PR3は乳癌幹細胞に対する新規標的分子である.  
第87回日本薬理学会 (2014.03)

山田茂, 古武弥一郎\*, 関野祐子, 諫田泰成: メタボロミクスによる有機スズの新規標的分子IDH3の同定.  
第87回日本薬理学会 (2014.03)

\* 広島大学

麻薙美紀, 山田茂, 平田尚也, 板垣宏\*, 関野祐子, 諫田泰成: 有機スズ化合物のミトコンドリア機能に対する影響.  
第87回日本薬理学会 (2014.03)

\* 横浜国立大学

李敏\*, 諫田泰成, 芦原貴司\*, 笹野哲郎\*, 関野祐子, 古川哲史\*, 黒川洵子\*: ヒトiPS由来心筋を用いた薬物誘発性QT延長に対する新規in vitro評価系.  
第87回日本薬理学会 (2014.03)

\*<sup>1</sup> 東京医科歯科大学

\*<sup>2</sup> 滋賀医科大学

藤塚美紀<sup>\*1</sup>, 黒川洵子<sup>\*1</sup>, 烏野初萌<sup>\*2</sup>, 中井雄二<sup>\*3</sup>, 永森収志<sup>\*3</sup>, 金井好克<sup>\*3</sup>, 諫田泰成, 松居恵理子<sup>\*2</sup>, 古川哲史: ヒトiPS由来心筋細胞の収縮に対する基質硬度の影響.

第87回日本薬理学会 (2014.03)

\*<sup>1</sup> 東京医科歯科大学

\*<sup>2</sup> ソニー(株)

\*<sup>3</sup> 大阪大学

中村裕二<sup>\*1</sup>, 松尾純子<sup>\*1</sup>, 宮本憲優<sup>\*2</sup>, 小島敦子<sup>\*2</sup>, 安東賢太郎<sup>\*1</sup>, 諫田泰成, 澤田光平<sup>\*2</sup>, 杉山篤<sup>\*1</sup>, 関野祐子: iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた薬物性再分極遅延評価法の分析: 多施設間バリデーション.

第87回日本薬理学会 (2014.3)

\*<sup>1</sup> 東邦大学

\*<sup>2</sup> エーザイ(株)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発.

第40回日本毒性学会 (2013.6)

諫田泰成: メタボロミクスによる有機スズの新たな毒性メカニズム.

メタロバイオサイエンス研究会2013 (2013.9)

諫田泰成: 癌幹細胞を標的とした創薬の可能性.

第36回日本生物工学会 (2013.11)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来分化細胞の標準化と創薬への応用.

細胞アッセイ研究会 (2013.11)

諫田泰成: Development of an in vitro cardiac safety testing using human iPS-cell derived mature cardiomyocytes.

第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2014 in霧島 (2014.1)

諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた心毒性評価の現状と課題.

ヒューマンサイエンス振興財団-開発振興/規制基準合同委員会 (2014.2)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来の成熟心筋細胞の開発-実用化に向けて.

第87回日本薬理学会 (2014.3)

Li M\*, Kanda Y, Sekino Y, Furukawa T\*, Kurokawa J\*: Functional optimization of commercially available human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (iCell-CMs) for evaluation of drug-induced QT prolongation.

The 2nd HD physiology international symposium on multi-level systems biology (2013.6)

\* 東京医科歯科大学

Yamada S, Kotake Y\*, Demizu Y, Kurihara M, Sekino Y, Kanda Y: Mitochondrial isocitrate dehydrogenase is the target of tributyltin.

4th DynaMito2013, Okinawa (2013.10)

\* 広島大学

Kanda Y, Yamada S, Kotake Y\*, Sekino Y: Metabolomic approach for tributyltin-induced toxicity. International Society for Trace Element Research in Humans (2013.10)

\* 広島大学

Kanda Y, Li M\*, Sekino Y, Furukawa T\*, Kurokawa J\*: Development of human iPS cell-derived mature cardiomyocytes for assessment of drug-induced QT prolongation.

The 7th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences. (2014.1)

\* 広島大学

Kanda Y, Hirata N, Lin W, Sekino Y: A novel role of sphingosine-1-phosphate receptor S1PR3 in cancer stem cell expansion via a Notch-dependent pathway.

Keystone symposia (2014.2)

Li M\*, Kanda Y, Sekino Y, Furukawa T\*, Kurokawa J\*: A novel approach for evaluation of drug-induced QT prolongation using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.

Biophysical Society 58th Annual Meeting (2014.2)

---

\* 東京医科歯科大学

Oshikata A\*, Ishida S, Takezawa T\*: Development of A Culture Method Activating Hepatic Function of HepG2 Cells Utilizing A Collagen Vitrigel Membrane Chamber And Its Application To Assay System For Liver Metabolism And Toxicity.

日本組織培養学会第86回大会 (2013.5)

---

\* (独)農業生物資源研究所

石田誠一: 創薬安全性評価においてiPS細胞由来肝細胞に望まれる特性とは?.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

石田誠一: iPS細胞由来肝細胞を用いた薬物安全性評価の展望と課題.

第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2013.9)

Ishida S, Kubo T, Hojyo M, Kuroda Y, Su-Ryang Kim, Sekino Y: Simple Culture Method for the Preparation of Deactivated Hepatic Stellate Cells.

17th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid (2013.9)

Kubo T, Kuroda Y, Hojyo M, Su-Ryang Kim, Corlu A\*, Morel F\*, Sekino Y, Ishida S: Establishment of Simple Culture Method for the Stable Maintenance of Hepatic Progenitor Cells.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

---

\* INSEERM

Ishida S, Su-Ryang Kim, Kubo T, Kuroda Y, Hojyo M, Miyajima A, Matsushita T\*, Sekino Y: Comparative Analysis of Human Fetal and Adult Hepatocytes by Metabolomics and Toxicity Test.

日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

---

\* 崇城大

石田誠一: in vitro試験と代替法をつなぐ 計算毒性学の立ち上げ.

CBI学会2013年回大会 (2013.10)

石田誠一: 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. 日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

湯田浩太郎\*, 石田誠一: hiPSC-肝細胞とインシリコのデータ融合による安全性予測/メカニズム解析に向けた考察.

公開シンポジウム「ヒトiPS細胞の創薬プロセスへの応用」(2014.2)

---

\* インシリコデータ

石田誠一: In vitro肝毒性評価系の計算毒性学への展開. 日本薬学会第134年会 (2014.3)

押方歩\*, 石田誠一, 竹澤俊明\*: コラーゲン美鳥膜チャンバーを利用した新しい肝代謝試験法の開発.

日本薬学会第134年会 (2014.3)

---

\* (独)農業生物資源研究所

宇佐見誠, 満長克祥<sup>\*1</sup>, 入江智彦, 宮島敦子, 土井守<sup>\*2</sup>: 発生毒性物質がラット神経堤細胞の遊走に及ぼす影響に関する研究.

第53回日本先天異常学会学術集会 (2013.7)

---

\*<sup>1</sup> 東邦大学

\*<sup>2</sup> 岐阜大学

宇佐見誠: フリーディスカッションで生殖発生毒性を考える (仮) 第1回「生殖発生毒性試験におけるデータ解析について考える」.

第26回生殖・発生毒性学東京セミナー (2014.3)

---

入江智彦, 松崎泰教\*, 関野祐子, 平井宏和\*: 脊髄小脳変性症にみられる変異型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. Neuro2013 (2013.6)

---

\* 群馬大学

小島肇: シンポジウム8「in vitroを用いた創薬安全性評価とその外挿性」, in vitroによるスクリーニング(総論). 第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

山口宏之<sup>\*1,2</sup>, 小島肇, 竹澤俊明<sup>\*1</sup>: Vitrigel-EIT法: ヒト角膜上皮組織シート型培養モデルをもちいた高感度なin vitro眼刺激性試験.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> 農業生物資源研究所

\*<sup>2</sup> 関東化学(株)

川上哲<sup>\*1</sup>, 尾上誠良<sup>\*2</sup>, 松本康浩<sup>\*3</sup>, 戸田嗣人<sup>\*4</sup>, 大崎尚人<sup>\*5</sup>, 若栗忍<sup>\*6</sup>, 岩瀬裕美子<sup>\*7</sup>, 山本敏誠<sup>\*7</sup>, 高木広憲<sup>\*5</sup>, 中村和希<sup>\*4</sup>, 細井一弘<sup>\*8</sup>, 小島肇: 医薬品の光毒性ポテンシャル評価のためのROSアッセイバリデーション試験. 第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> 旭化成ファーマ(株)

\*<sup>2</sup> 静岡県立大学大学院薬学研究科

\*<sup>3</sup> あすか製薬(株)

\*<sup>4</sup> 塩野義製薬(株)

\*<sup>5</sup> 大正製薬(株)

\*<sup>6</sup> (一財)食品薬品安全センター

\*<sup>7</sup> 田辺三菱製薬(株)

\*<sup>8</sup> 参天製薬(株)

Kojima H: Workshop: Alternative Test Methods and International Regulatory perspectives (ワークショップ: 動物実験代替法と国際的な行政展望)JaCVAM: Recent Progress and Future Plans for the Validation and Acceptance of Alternative Testing in Japan (JaCVAM: 日本における動物実験代替法バリデーションと受入れの昨今の進捗と将来計画).

The XIII International Congress of Toxicology (2013.6-7)

Kojima H: Our Practical Examples of International Validation Studies for Establishing OECD Test Guidelines (OECDテストガイドライン成立のための国際バリデーションにおける経験例).

The International Symposium of the Center of Alternative Methods for Safety Evaluation of Cosmetics (2013.7)

Kojima H, Oshimura M<sup>\*1</sup>, Saito K<sup>\*2</sup>, Saito F<sup>\*3</sup>, Imatanaka N<sup>\*3</sup>: Japanese Project "ARCH-Tox" for the Future Chemicals Management Policy: Research and Development of in vitro and in vivo Assays for Internationally Leading Hazard Assessment and Test Methods (将来の化学物質管理政策のための日本プロジェクト ARCH-Tox: 有害性評価の国際表示のためのin vitroおよびin vivo試験の研究および開発).

15th Annual Congress of European Society for

Alternative to Animal Testing (2013.9)

\*<sup>1</sup> 鳥取大学

\*<sup>2</sup> 住友化学(株)

\*<sup>3</sup> (一財)化学物質評価研究機構

Kojima H, Stokes W<sup>\*1</sup>, Horii I<sup>\*2</sup>, Hwan K.B<sup>\*3</sup>, Spielmann H<sup>\*4</sup>: Peer Review Panel Evaluation of the ROS Photosafety Assay (ROS光安全性試験の第三者評価).

15th Annual Congress of European Society for Alternative to Animal Testing (2013.9)

\*<sup>1</sup> National Institute of Environmental and Health Sciences

\*<sup>2</sup> Pfizer

\*<sup>3</sup> Keimyung University

\*<sup>4</sup> Free University Berlin

小島肇: シンポジウム9「薬物動態・安全性研究における細胞アッセイ系の進歩」, in vitro探索毒性試験の展望. 日本薬物動態学会第28回年会 (2013.10)

Kojima H, Oshimura M<sup>\*1</sup>, Imatanaka N<sup>\*2</sup>: Japanese Project "ARCH-Tox" for alternative to 28-day repeated dose oral toxicity study (日本プロジェクト ARCH-Tox: 28日間反復経口投与毒性試験の代替法).

10th Annual Meeting of KSAEA (Korean Society of Alternative Animal Experiments) (2013.11)

\*<sup>1</sup> 鳥取大学

\*<sup>2</sup> (一財)化学物質評価研究機構

小島肇: JaCVAM国際シンポジウム: 日本動物実験代替法学会の活動.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

小島肇: シンポジウム4「化粧品における動物実験代替法への取り組み」, 動物実験代替法の化粧品規制に関する現状.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

小島肇: ランチオンセミナー「シルクワームによる挑戦」, 動物実験代替法開発における課題とカイコの可能性.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

木村裕<sup>\*1</sup>, 藤村千鶴<sup>\*1</sup>, 渡辺美香<sup>\*2</sup>, 齋藤るみ子<sup>\*2,3</sup>, 鈴

木紀之<sup>\*4</sup>, 岩城知子<sup>\*5</sup>, 山影康次<sup>\*2</sup>, 斎藤幸一<sup>\*4</sup>, 中島芳浩<sup>\*5</sup>, 近江谷克裕<sup>\*6</sup>, 酒井綾子<sup>\*2</sup>, 丸谷あおい<sup>\*7</sup>, 大森崇<sup>\*7</sup>, 山崎晶次郎<sup>\*8</sup>, 小島肇, 田中憲穂<sup>\*8</sup>, 相場節也<sup>\*1</sup>: IL-8 Luc assayの施設間差試験およびデータセットの作製.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> 東北大学大学院医学系研究科皮膚科学講座

<sup>\*2</sup> (一財)食品薬品安全センター秦野研究所

<sup>\*3</sup> 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

<sup>\*4</sup> 住友化学(株)生物環境科学研究所

<sup>\*5</sup> (独)産業技術総合研究所・健康工学研究部門

<sup>\*6</sup> (独)産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門

<sup>\*7</sup> 同志社大学文化情報学部

<sup>\*8</sup> (公財)鳥取県産業振興機構

丸谷あおい<sup>\*1</sup>, 相場節也<sup>\*2</sup>, 木村裕<sup>\*2</sup>, 渡辺美香<sup>\*3</sup>, 鈴木紀之<sup>\*4</sup>, 岩城知子<sup>\*5</sup>, 山影康次<sup>\*3</sup>, 斎藤幸一<sup>\*4</sup>, 中島芳浩<sup>\*5</sup>, 近江谷克裕<sup>\*6</sup>, 山崎晶次郎<sup>\*3</sup>, 小島肇, 田中憲穂<sup>\*3</sup>, 小林眞弓<sup>\*1</sup>, 森梓<sup>\*1</sup>, 大森崇<sup>\*1</sup>: IL-8 Luc assayにおけるばらつきを考慮した班手基準の提案.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> 同志社大学文化情報学部

<sup>\*2</sup> 東北大学大学院医学系研究科皮膚科学講座

<sup>\*3</sup> (一財)食品薬品安全センター秦野研究所

<sup>\*4</sup> 住友化学(株)生物環境科学研究所

<sup>\*5</sup> (独)産業技術総合研究所・健康工学研究部門

<sup>\*6</sup> (独)産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門

Kojima H, Stokes W<sup>\*1</sup>, Horii I<sup>\*2</sup>, Hwan K.B<sup>\*3</sup>, Spielmann H<sup>\*4</sup>: Peer Review Panel of the Japanese validation study of the ROS *in vitro* phototoxicity for ICH (ICHのためのROS *in vitro* 光毒性試験バリデーション研究の第三者評価).

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> National Institute of Environmental and Health Sciences

<sup>\*2</sup> Pfizer

<sup>\*3</sup> Keimyung University

<sup>\*4</sup> Free University Berlin

加藤義直<sup>\*1</sup>, 山本直樹<sup>\*2</sup>, 佐藤淳<sup>\*1</sup>, 中田悟<sup>\*1</sup>, 小島肇: 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY) を用いた三次元角膜再構築モデルの作製.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> 日本メナード化粧品(株)

<sup>\*2</sup> 藤田保健衛生大学共同利用研究施設

古川正敏<sup>\*1</sup>, 榎原隆史<sup>\*1</sup>, 六川潤美<sup>\*1</sup>, 伊藤浩太<sup>\*1</sup>, 佐々木啓<sup>\*1</sup>, 平賀武夫<sup>\*2</sup>, 小島肇, 松浦正男<sup>\*1</sup>: 牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP法) における被験物質の濃度および曝露時間の影響.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> (株)化合物安全性研究所

<sup>\*2</sup> 酪農学園大学獣医学部

大森崇<sup>\*1</sup>, 篠内桃子, 池田英史<sup>\*2</sup>, 中村香織<sup>\*3</sup>, 鄭美淑<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 (II).

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> 同志社大学文化情報学部

<sup>\*2</sup> 日本コルマー(株)研究開発本部

<sup>\*3</sup> (株)ボゾリサーチセンター東京研究所

<sup>\*4</sup> (株)バイオトクステック

<sup>\*5</sup> (一財)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

小島肇, Nicole Kleinstreuer<sup>\*1</sup>, Chae-Hyung Lim<sup>\*2</sup>, 寒水孝司<sup>\*3</sup>, 渡辺美香<sup>\*4</sup>, 新妻健<sup>\*4</sup>, 山下邦彦<sup>\*5</sup>, 福田隆之<sup>\*6</sup>, 山口典子<sup>\*6</sup>, 藤原聖<sup>\*6</sup>, 山口宏之<sup>\*7,8</sup>, 竹澤俊明<sup>\*7</sup>: Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) 法のプレバリデーション研究.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*1</sup> ILS/NICEATM/ICCVAM

<sup>\*2</sup> KOCVAM/MFDS

<sup>\*3</sup> 京都大学

<sup>\*4</sup> (一財)食品薬品安全センター秦野研究所

<sup>\*5</sup> (株)ダイセル

<sup>\*6</sup> (株)ボゾリサーチセンター東京研究所

<sup>\*7</sup> (独)農業生物資源研究所

<sup>\*8</sup> 関東化学(株)

成田和人<sup>\*</sup>, 石原有人<sup>\*</sup>, 小島肇, 板垣宏<sup>\*</sup>: 培養細胞を用いた試験における難水溶性物質の暴露方法の検討.

日本動物実験代替法学会第26回大会 (2013.12)

<sup>\*</sup> 横浜国立大学大学院工学府

古川正敏<sup>\*1</sup>, 榎原隆史<sup>\*1</sup>, 六川潤美<sup>\*1</sup>, 伊藤浩太<sup>\*1</sup>, 佐々木啓<sup>\*1</sup>, 平賀武夫<sup>\*2</sup>, 小島肇, 松浦正男<sup>\*1</sup>: 牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP法) における病理組織学的検査.

第30回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2014.1)

<sup>\*1</sup> (株)化合物安全性研究所

<sup>\*2</sup> 酪農学園大学獣医学

小島肇: シンポジウム「欧州化粧品指令と動物実験代替法の活用」EU化粧品規制による国内外の動向.

第87回日本薬理学会年会 (2014.3)

Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Matsuo S, Tamura K, Ogawa K, Yoshida M: Hypertrophy of rat parotid glands induced by feeding treatment with grape skin extract is no an adverse effect.

32nd Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology (2013.6)

Matsuo S, Takahashi M, Inoue K, Irie K, Tamura K, Yoshida M: Inhibitory effect of postnatal exposure to cyclophamide on medulloblastoma development in Ptch1 heterozygous mice.

32nd Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology (2013.6)

Yoshida M, Inoue K, Isama K, Kawakami T, Kodama Y, Matsuoka A: Comparison of lung lesions in rats treated with nano-suspensions of silica, silver, and zinc oxide.

32nd Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology (2013.6)

梅村隆志: 遺伝毒性発がん物質のリスク評価: 新しいアプローチ.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

大波牙子, 曹永晩, 豊田武士, 赤木純一, 水田保子, 鈴木勇, 藤原賢\*, 落合良介\*, 辻野一茂\*, 西川秋佳, 小川久美子: ラットにおける glycidol と 3-MCPD 及びこれらのエステル化合物の代謝について.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

<sup>\*</sup> (株)島津テクノリサーチ

黒田顕, 日比大介, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 松下幸平, 増村健一, 児玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志:

オクラトキシンAにより誘発されるマウス腎臓のレポーター遺伝子突然変異および病理変化に対するp53の関与. 第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

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: レポーター遺伝子導入ラットを用いた短期腎発がん物質検出モデルの開発.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

日比大介, 木島綾希, 鈴木裕太, 金美蘭, 石井雄二, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt* deltaラットを用いた遺伝毒性および肝発がん性の包括的評価によるフラン誘発肝発がん機序の検索.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

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: 医薬品のがん原性の評価方法変更の提案について - ICH S1 EWGにおける検討内容.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

<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

川嶋潤\*, 中村知裕\*, 菅田恵理世\*, 鈴木紗綾\*, 小川祐布子\*, 吉田緑, 代田真理子\*: 新生ラットへのエチニルエストラジオール曝露が幼若期の卵巣における卵胞発育関連遺伝子の発現に及ぼす影響.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

<sup>\*</sup> 麻布大学

Ogawa K, Onami S, Cho YM, Toyoda T, Akagi J, Suzuki I, Mizuta Y, Nishikawa A: No significant adverse effect of nanoclay primarily consisting of Montmorillonite in a rat 13-week dietary administration study.

The XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

高須伸二, 石井雄二, 松下幸平, 黒田顕, 西川秋佳, 小川久美子, 梅村隆志: DENおよびfuran誘発GST-P陽性細胞巣へのsulforaphaneの修飾効果.

第20回日本がん予防学会 (2013.7)

高橋美和, 松尾沙織里, 井上薫, 田村圭, 入江かをる, 児玉幸夫, 吉田緑: N-ethyl-N-nitrosoureaを用いたPtch1ヘテロマウスに見られる自然発生髄芽腫の短期誘発モデル.

## 第20回日本がん予防学会(2013.7)

土井悠子\*, 秋山真弓\*, 沼野琢旬\*, 古川文夫\*, 小川久美子, 西川秋佳: Dichloromethaneと1,2-dichloropropaneのハムスター肝胆臓における細胞増殖活性の検討.

第20回日本がん予防学会(2013.7)

\* (株)DIMS医科学研究所

豊田武士, 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 大波冴子, 鈴木勇, 西川秋佳, 小川久美子: ヘリコバクター・ピロリ感染スナネズミの除菌後胃癌に対するアスピリンの化学予防効果の検討.

第20回日本がん予防学会(2013.7)

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: LC-MS/MSを用いた網羅的DNA損傷解析によるエストラゴールのDNA傷害性評価.

第26回バイオメディカル分析科学シンポジウム(2013.8)

豊田武士, 曹永晩, 大波冴子, 水田保子, 赤木純一, 堀端克良, 本間正充, 能美健彦, 石井雄二, 梅村隆志, 吉田緑, 西川秋佳, 小川久美子: 食用油中に含まれる脂肪酸エステル類の毒性評価.

第28回発癌病理研究会(2013.8)

野村幸世<sup>\*1</sup>, 豊田武士, 大本安一<sup>\*2</sup>, 大津洋<sup>\*1</sup>, 瀬戸泰之<sup>\*1</sup>: 動物胃癌モデルにおける血清TFFの検討.

第24回日本消化器癌発生学会総会(2013.9)

<sup>\*1</sup> 東京大学

<sup>\*2</sup> (株)大塚製薬

Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kuroda K, Kijima A, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Possible contribution of cell proliferation to gene mutation following exposure to the hepatocarcinogen estragole.

11th European Congress of Toxicologic Pathology(2013.9)

Takasu S, Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Nishikawa A, Ogawa K, Umemura T: Modifying effects of sulfuraphane on diethylnitrosamine or furan induced liver carcinogenesis in rat.

11th European Congress of Toxicologic Pathology(2013.9)

曹永晩, 安達玲子, 酒井信夫, 木村美恵, 中村里香, 福富友馬\*, 手島玲子, 小川久美子: BALB/c マウスにおける酸加水分解コムギタンパク質による経皮感作に関する免疫学的及び病理組織学的解析.

第20回日本免疫毒性学会学術大会(2013.9)

\* 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

豊田武士, 曹永晩, 赤木純一, 大波冴子, 鈴木勇, 西川秋佳, 小川久美子: *Helicobacter pylori*感染スナネズミの除菌後胃癌に対するアスピリンの化学予防効果の検討.

第72回日本癌学会学術総会(2013.10)

野村幸世<sup>\*1</sup>, 豊田武士, 大本安一<sup>\*2</sup>, 多田稔<sup>\*1</sup>, 長田梨比人<sup>\*1</sup>, 市田晃彦<sup>\*1</sup>, 大津洋<sup>\*1</sup>, 愛甲丞<sup>\*1</sup>, 菅原寧彦<sup>\*1</sup>, 國土典宏<sup>\*1</sup>, 瀬戸泰之<sup>\*1</sup>: 胃癌, 膵癌のバイオマーカーとしての血清TFFと動物モデルを用いたその評価.

第72回日本癌学会学術総会(2013.10)

<sup>\*1</sup> 東京大学

<sup>\*2</sup> (株)大塚製薬

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: アルケニルベンゼン類によるDNA付加体形成と遺伝子突然変異の検出.

第72回日本癌学会学術総会(2013.10)

曹永晩, 水田保子, 鈴木勇, 豊田武士, 赤木純一, 西川秋佳, 小川久美子: 3-MCPD脂肪酸エステルによるラット乳腺発がん修飾作用.

第72回日本癌学会学術総会(2013.10)

黒田顕, 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, 梅村隆志: 2-メチルフランのgpt deltaラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性の包括的評価.

日本環境変異原学会第42回大会(2013.11)

石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 木島綾希, 児玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志: アクリルアミドのマウス肺発がん過程への遺伝毒性メカニズムの関与.

日本環境変異原学会第42回大会(2013.11)

前田潤, 井上薫, 市村亮平, 森川朋美, 小川祐布子, 児玉幸夫, 吉田緑: イチョウ葉エキスのマウス肝発がん性機序と遺伝毒性の関与 1. *in vivo*遺伝毒性について.

日本環境変異原学会第42回大会(2013.11)



木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 松下幸平, 児玉幸夫, 梅村隆志: イチョウ葉エキスの*gpt delta*マウスを用いた*in vivo*変異原性試験.

日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

松下幸平, 黒田顕, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt delta*マウスを用いた中期発がん評価系の開発.

日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 大波冴子, 水田保子, 鈴木勇, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: *gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性併合試験法の妥当性について.

第36回日本分子生物学会年会 (2013.12)

Tsukamoto T<sup>\*1</sup>, Toyoda T, Kiriya Y<sup>\*1</sup>, Tatematsu M<sup>\*2</sup>: Gene expression analysis of a *Helicobacter pylori*-infected and high-Salt diet-treated mouse gastric tumor model: identification of CD177 as a novel prognostic factor in patients with gastric cancer.

4th JCA-AACR Special Joint Conference (2013.12)

<sup>\*1</sup> Fujita Health University School of Medicine

<sup>\*2</sup> Japan Bioassay Research Center

小川久美子: 化学物質等をもたらす健康リスクの予測と予防.

第27回公衆衛生情報研究協議会 (2014.1)

吉田緑: 雌性生殖器に関するINHANDのトピックスと問題点について.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 松下幸平, 横尾諭, 木島綾希, 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突然変異誘発過程における細胞増殖活性の影響.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

黒田顕, 日比大介, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 松下幸平, 増村健一, 児玉幸夫, 小川久美子, 梅村隆志: p53欠損マウスにおけるオクラトキシンAの突然変異誘発機序.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

松下幸平, 高須伸二, 石井雄二, 黒田顕, 木島綾希, 北

浦敬介\*, 佐藤亮\*, 松本智志\*, 小川久美子, 梅村隆志: 腎障害に伴う浸透圧性腎症の病態増悪機序の解明.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* (株)大塚製薬

長谷川也須子\*, 久保田久代\*, 吉田緑, 宮川宗之\*: 気管内投与手法およびラットの肺における投与剤の分布.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* (独)労働安全衛生総合研究所

横尾諭, 木島綾希, 高須伸二, 石井雄二, 小川久美子, 梅村隆志: 臭素酸カリウム誘発マウス小腸発がんに対するNRF2の関与.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

鈴木勇, 曹永晩, 豊田武士, 赤木純一, 西川秋佳, 小川久美子: NMBA 誘発ラット食道がんに対するMTBITCの化学予防作用の検討.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

前田潤, 井上薫, 市村亮平, 森川朋美, 小川祐布子\*, 児玉幸夫, 吉田緑: イチョウ葉エキスにより誘発した肝肥大におけるCARの関与について.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* 麻布大学

井上薫, 鈴木大節, 小川祐布子\*, 前田潤, 市村亮平, 高橋美和, 児玉幸夫, 吉田緑: PPAR $\alpha$  作動薬によるマウス肝肥大及び肝発がん過程におけるConstitutive androstane receptor (CAR) の関与について.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* 麻布大学

木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 松下幸平, 黒田顕, 横尾諭, 梅村隆志, 小川久美子: Piperonyl butoxideのF344ラットにおける90日間反復投与性毒性試験.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

笠原健一郎\*, 安藤亮\*, 星谷達\*, 田村一利\*, 小川久美子, 西川秋佳: トコトリエノールにより誘発される肝増殖性病変の早期変化に関する検討.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* (株)ボゾリサーチセンター

高須伸二, 石井雄二, 松下幸平, 黒田顕, 木島綾希, 横尾諭, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: F344系*gpt delta*ラットおよびF344系ラットにおけるDENの一般毒性および肝発がん性の比較.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

豊田武士, 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 鈴木勇, 小川久美子: 化学物質投与ラット膀胱におけるDNA二重鎖切断マーカー ( $\gamma$ H2AX) 発現の病理組織学的特徴.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

市村亮平, 高橋美和, 森川朋美, プラモド・ダカール, 井上薫, 前田潤, 吉田緑, 渡辺元\*: EEの臨界期曝露による遅発影響がLHサージおよびkiss1mRNA発現に及ぼす影響.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* 東京農工大学

曹永晩, 水田保子, 鈴木勇, 豊田武士, 赤木純一, 西川秋佳, 小川久美子: 3-MCPD脂肪酸エステルによるSDラット乳腺腫瘍発生修飾作用の欠如.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

鈴木倫\*, 大須賀勇\*, 柄内亮太\*, 永田百合子\*, 畑千恵\*, 安藤稔\*, 内田和美\*, 小林稔秀\*, 吉田緑, 角将一\*, 金子公幸\*: 細胞障害性抗がん剤の短期間投与により誘発されたラット卵巣の形態学的特徴.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

\* (株)ヤクルト本社中央研究所

西原香織<sup>\*1</sup>, 山口裕子<sup>\*1</sup>, 高木みづほ<sup>\*1</sup>, 隈部志野<sup>\*2</sup>, 今岡尚子<sup>\*3</sup>, 吉田緑, 佐藤順子<sup>\*2</sup>: ラット膀胱腫瘍の悪性指標としての被膜形成・被膜外浸潤の重要性について.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

<sup>\*1</sup> (株)ボゾリサーチセンター

<sup>\*2</sup> (株)三菱化学メディエンス

<sup>\*3</sup> (株)第一三共

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 大波冴子, 水田保子, 鈴木勇, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: F344系およびSD系*gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性併合試験法の標準化研究.

第30回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2014.1)

豊田武士, 塚本徹哉<sup>\*1</sup>, 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 立松正衛<sup>\*2</sup>, 西川秋佳, 小川久美子: ヘリコバクター・ピロリ感染スナネズミ胃がんモデルにおけるアスピリンの化学予防効果の検討.

個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ (2014.2)

<sup>\*1</sup> 藤田保健衛生大学

<sup>\*2</sup> 日本バイオアッセイ研究センター

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 大波冴子, 水田保子, 鈴木勇, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: 遺伝毒性肝発がん物質DENと非遺伝毒性肝発がん物質DEHPの投与による『*gpt delta*ラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性併合試験法』の標準化研究.

個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ (2014.2)

桐山諭和<sup>\*1</sup>, 豊田武士, 山本昌美<sup>\*2</sup>, 立松正衛<sup>\*3</sup>, 塚本徹哉<sup>\*1</sup>: *N*-methyl-*N*-nitrosourea誘発マウス腺胃発癌モデルにおける*Helicobacter pylori*感染と高食塩食による遺伝子発現変動.

個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ (2014.2)

<sup>\*1</sup> 藤田保健衛生大学

<sup>\*2</sup> 日本獣医生命科学大学

<sup>\*3</sup> 日本バイオアッセイ研究センター

Akagi J, Hashimoto K<sup>\*1</sup>, Yokoi M<sup>\*2</sup>, Ohmori H<sup>\*2</sup>, Iwai S<sup>\*3</sup>, Moriya M<sup>\*1</sup>, Hanaoka F<sup>\*2</sup>: Site-specific replicative analysis of 6-4 photoproduct using a series of TLS polymerases deficient mouse cells.

International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases (2014.3)

<sup>\*1</sup> State University of New York at Stony Brook

<sup>\*2</sup> Gakushuin University

<sup>\*3</sup> Osaka University

Kuroda K, Hibi D, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Matsushita K, Masumura K, Watanabe M, Sugita-Konishi Y\*, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T: Ochratoxin A induces DNA double-strand breaks and large deletion mutations in the carcinogenic

target site of *gpt* delta rats.

53rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2014.3)

\* Azabu University

Yoshida M, Ichimura R, Inoue K, Watanabe G\*, Takahashi M: Disruption in the hypothalamus neonatally exposed to p-tert octylphenol is essential for induction of early occurrence of persistent estrus, a feature of delayed effect in rats.

53rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2014.3)

\* Tokyo University of Agriculture and Technology

Inoue K, Suzuki D, Ogawa Y\*, Maeda J, Morikawa T, Ichimura R, Takahashi M, Kodama Y, Yoshida M: Involvement of constitutive androstane receptor (CAR) in the liver hypertrophy and hepatocarcinogenesis induced by three fibrates in mice.

53rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2014.3)

\* Azabu University

Maeda J, Inoue K, Ichimura R, Morikawa T, Ogawa Y\*, Kodama Y, Yoshida M: *Ginkgo biloba* extract is nongenotoxic *in vivo* and constitutive androstane receptor is involved in its hepatocarcinogenesis.

53rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2014.3)

\* Azabu University

本間正充: ICHガイドライン状況: 遺伝毒性不純物M7. MMS研究会第62回定例会 (2013.5)

堀端克良: 共同研究報告II: *Pig-a*.

MMS研究会第62回定例会 (2013.5)

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.

JEMS/BMS研究会第49回定例会 (2013.6)

山田雅巳: OECDガイドライン471 ガイダンス作成進捗状況報告.

JEMS/BMS研究会第49回定例会 (2013.6)

杉山圭一: Ames試験に関する講義-試験原理-

JEMS/BMS研究会第49回定例会 (2013.6)

本間正充: 医薬品開発における遺伝毒性の予測とリスク評価.

CBI学会講演会「e-ADMET構築に向けて4: 毒性予測の現状と今後の展開」(2013.7)

本間正充: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals.

第3回中国薬物毒理学会医薬品非臨床安全性評価研究フォーラム (2013.7)

Masumura K: Aging and accumulation of gene mutations: Identification of spontaneous mutations in the tissues of *gpt* delta transgenic mice.

National Cancer Forum 2013 (2013.8)

山田雅巳, 清水雅富\*<sup>1</sup>, 片渕淳, ピーター・グルーズ, 藤井慎吾\*<sup>2</sup>, 碓井之雄\*<sup>1</sup>, ロベール・フックス\*<sup>2</sup>, 能美健彦: 大腸菌DNAポリメラーゼIIIの特異的な性質と *mutT* ミューテーター株における高い変異頻度との関係.

日本遺伝学会第85回大会 (2013.9)

\*<sup>1</sup> 東京医療保健大学

\*<sup>2</sup> フランスCNRS

鈴木哲也\*, 安井学, 鴨下渚, 鶴飼明子, 本間正充: A role of BLM helicase on double strand break repair.

第44回米国環境変異原学会 (2013.9)

\* (独)労働安全衛生総合研究所

増村健一, 豊田尚美, 石井雄二, 梅村隆志, 能美健彦, 西川秋佳, 本間正充: *gpt* deltaラット肝臓における自然突然変異および加齢に伴う変異蓄積の検討.

第72回日本癌学会学術総会 (2013.10)

安井学, 鴨下渚, 本間正充: DNA付加体1分子による遺伝子変異誘発性.

日本放射線影響学会第56回大会 (2013.10)

安井学: DNA付加体を部位特異的に含むDNAオリゴマーの生化学的構築とその突然変異誘発機構の解析.

日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

山田雅巳, 高宗万希子, 松田知成\*: 次世代DNAシーケンサーを用いた表現型によらない変異原性試験の開発.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

\* 京都大学・院

堀端克良, 鶴飼明子, 木本崇文\*, 鴨下渚, 本間正充:  
ラットを用いた*Pig-a*アッセイとトランスジェニック突然変異試験の組合せに関する研究.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

\* 帝人ファーマ(株)

本山茂記<sup>\*1</sup>, 竹入章<sup>\*1</sup>, 松尾沙織里<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, Gruz P, 増村健一, 山田雅巳, 能美健彦: MitomycinCによるDNA二本鎖切断誘発に対するDNA polymerase kappaの*in vivo*における役割.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> 中外製薬(株)研究本部

<sup>\*2</sup> 中外医科学研究所

安井学, 鴨下渚, 兼丸祐紀, 本間正充: DNA付加体による突然変異誘発頻度はゼロにならない.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

堀端克良\*, 田中康浩\*, 増村健一, 山田雅巳, 藤居互\*: F344系*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42回大会 (2013.11)

\* サントリービジネスエキスパート(株)

増村健一, 豊田尚美, 権藤洋一\*, 能美健彦, 本間正充:  
*gpt delta*マウスを用いたENU誘発突然変異と全エクソンシーケンスによる経世代変異の検出.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

\* 理化学研究所バイオリソースセンター

Canipa SJ<sup>\*1</sup>, Cayley A<sup>\*1</sup>, Drewe WC<sup>\*1</sup>, Williams RV<sup>\*1</sup>, Hamada S<sup>\*2</sup>, Hirose A, Morita T, Honma M: Using existing *in vitro* structural alerts for chromosome damage to predict *in vivo* activity and direct future testing.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> Lhasa Limited UK

<sup>\*2</sup> 哺乳類変異原性試験研究会

Grúz P, Nohmi T: Partial restoration of UV-mutagenesis in a *umuDC*-deletion mutant of *Escherichia coli* with human DNA polymerase $\eta$ .  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

杉山圭一, 高宗万希子, 本間正充: DNAメチル化かく乱物質の検出を目的としたヒトDNAメチル化酵素発現酵母の分子育種.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

青木康展<sup>\*1</sup>, 松本みちよ<sup>\*1</sup>, 松本理<sup>\*1</sup>, 増村健一, 續輝久<sup>\*2</sup>, 能美健彦: 臭素酸カリウムが*gpt delta*マウス小腸で誘導する突然変異の閾値と変異スペクトルの用量依存性変化.  
日本環境変異原学会第42回大会 (2013.11)

<sup>\*1</sup> (独)国立環境研究所

<sup>\*2</sup> 九州大学

増村健一: 第6回IWGT報告および共同研究進捗報告: 生殖細胞に影響を及ぼす変異原の同定.  
MMS研究会第63回定例会 (2013.11)

堀端克良: 第6回IWGT報告および共同研究進捗報告: *Pig-a*アッセイ.  
MMS研究会第63回定例会 (2013.11)

杉山圭一: OECD専門家会議に関する情報提供.  
日本環境変異原学会微生物変異原性試験研究会第50回定例会 (2013.11)

安井学, 鴨下渚, 本間正充: 遺伝毒性には閾値が無いことの証明.  
日本リスク研究学会第25回年次大会 (2013.11)

Honma M: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals.  
11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

Nohmi T, Suzuki T, Matsumoto K\*, Honma M: Introduction and roles of self-defense mechanisms in thresholds for genotoxic chemicals.

11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

\* (財)残留農薬研究所

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Osugi N\*, Ishii Y, Umemura T, Takagi H\*, Nishikawa A, Nohmi T, Honma M: Spontaneous point mutations and deletions increased with aging in *gpt* delta transgenic mice and rats.

11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

\* Japan SLC. Inc.

Horibata K, Ishikawa S\*<sup>1</sup>, Ukai A, Sugano A\*<sup>2</sup>, Honma M: Establishment of human PIG-A assay and application to genotoxicity monitoring of cancer chemotherapeutic patients.

11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

\*<sup>1</sup> 公立置賜総合病院

\*<sup>2</sup> 山形大学医学部

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>, Uno F\*<sup>5</sup>, Sui H\*<sup>6</sup>, Shimada Y\*<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>, Ogawa I\*<sup>13</sup>, Hayashi A\*<sup>14</sup>, Takayanagi T\*<sup>15</sup>, Ogiwara Y\*<sup>16</sup>, Maeda A\*<sup>17</sup>, Okada E\*<sup>18</sup>, Terashima Y\*<sup>19</sup>, Takasawa H\*<sup>1</sup>, Narumi K\*<sup>18</sup>, Ohyama W\*<sup>18</sup>, Wako Y\*<sup>1</sup>, Kawasaki K\*<sup>1</sup>, Kojima H, Hayashi M\*<sup>5</sup>, Honma M, Morita T: Evaluation of repeated-dose liver micronucleus assay with 22 chemicals using young adult rats.

11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

\*<sup>1</sup> 三菱化学メディエンス

\*<sup>2</sup> アステラス製薬

\*<sup>3</sup> アステラスリサーチテクノロジー

\*<sup>4</sup> 旭化成ファーマ

\*<sup>5</sup> 安評センター

\*<sup>6</sup> 食薬センター

\*<sup>7</sup> 北興化学工業

\*<sup>8</sup> イナリサーチ

\*<sup>9</sup> 花王

\*<sup>10</sup> 科研製薬

\*<sup>11</sup> マルホ

\*<sup>12</sup> 田辺三菱製薬

\*<sup>13</sup> 日産化学工業

\*<sup>14</sup> 新日本科学

\*<sup>15</sup> サントリービジネスエキスパート

\*<sup>16</sup> 大正製薬

\*<sup>17</sup> 東レ

\*<sup>18</sup> ヤクルト本社

\*<sup>19</sup> キッセイ薬品工業

Yamada M, Takamune M, Matsuda Y\*, Matsuda T\*: A pilot study for the new mutation assay using a high-throughput DNA sequencer.

11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11)

\* 京都大学

Honma M: A New Strategy for Hazard and Risk Assessment of Genotoxic Impurities.

6th International Workshop on Genotoxicity Testing (2013.11)

小野敦, 平田睦子, 加藤寛人\*, 伊勢良太\*, 広瀬明彦: 2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazoleによる肝毒性メカニズムのトランスクリプトーム解析. 第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\* (株)新日本科学

花房弘之\*<sup>1</sup>, 森川裕二\*<sup>1,2</sup>, 上原健城\*<sup>1,2</sup>, 兼藤雅子\*<sup>1</sup>, 小野敦, 山田弘\*<sup>2</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎\*<sup>3</sup>: マルチプレックス免疫アッセイによるラット肝障害時のサイトカイン変動解析.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> 塩野義製薬

\*<sup>2</sup> 医薬基盤研究所

\*<sup>3</sup> 同志社女子大学薬学部

大村功\*<sup>1</sup>, 森川裕二\*<sup>2</sup>, 上原健城\*<sup>2</sup>, 林仁美\*<sup>3,4</sup>, 三森国敏\*<sup>3</sup>, 南圭一\*<sup>6</sup>, 神吉将之\*<sup>1</sup>, 小野敦, 山田弘\*<sup>5</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎\*<sup>7</sup>: 肝発がんにおけるDNAメチレーションと遺伝子発現の関連.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> アステラス製薬

\*<sup>2</sup> 塩野義製薬

\*<sup>3</sup> 東京農工大学獣医病理学研究室

\*<sup>4</sup> 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

\*<sup>5</sup> 医薬基盤研究所

\*<sup>6</sup> 小野薬品工業

\*<sup>7</sup> 同志社女子大学薬学部

南圭一<sup>\*1</sup>, 上原健城<sup>\*2</sup>, 近藤千晶<sup>\*2</sup>, 大村功<sup>\*3</sup>, 神吉将之<sup>\*3</sup>,  
堀之内彰<sup>\*4</sup>, 小野敦, 山田弘<sup>\*5</sup>, 大野泰雄, 漆谷徹郎<sup>\*6</sup>:  
ラット腎におけるmiRNA発現と腎障害モデルにおける  
変動の比較検討.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> 小野薬品工業

\*<sup>2</sup> 塩野義製薬

\*<sup>3</sup> アステラス製薬

\*<sup>4</sup> 武田薬品工業

\*<sup>5</sup> 医薬基盤研究所

\*<sup>6</sup> 同志社女子大学薬学部

中根史行<sup>\*1,2</sup>, 八舟宏典<sup>\*1,3</sup>, 盛田怜子<sup>\*1,3</sup>, 板橋恵<sup>\*1,3</sup>,  
赤根弘敏<sup>\*1,2</sup>, 小野敦, 鈴木和彦<sup>\*4</sup>, 渋谷淳<sup>\*1</sup>: Diheptyl  
phthalate (DHP) のラット90日間混餌投与によって誘発  
された肝前がん病変における細胞周期とアポトーシス関  
連分子の発現解析.

第40回日本毒性学会学術年会 (2013.6)

\*<sup>1</sup> 東京農工大学・獣医病理

\*<sup>2</sup> シミックバイオリサーチセンター

\*<sup>3</sup> 岐阜大・連合獣医

\*<sup>4</sup> 東京農工大学・獣医毒性

広瀬明彦: 食品等に含まれる化学物質のリスク評価の経  
験とそこから見えてきた課題.

日本リスク研究学会第26回シンポジウム (2013.6)

Ono A, Takahashi M, Yabe K\*, Kato H, Kawamura T,  
Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A: The  
Japanese Existing Chemical Safety Survey Program:  
Reproductive Toxicity of 3-Cyanopyridine In Rats.  
XIII International Congress of Toxicology (2013.7)

\* Safety Research Institute for Chemical Compounds  
Co., Ltd.

Hirose A: Risk assessment methodology for chemicals

and contaminants in foods.

ILSI HESI Workshop: Risk Assessment in the 21st  
Century (2013.7)

Hirose A, Kobayashi N, Fujitani T<sup>\*1</sup>, Sakamoto Y<sup>\*1</sup>,  
Yoshioka Y<sup>\*2</sup>, Tsutsumi Y<sup>\*2</sup>, Tsuda H<sup>\*3</sup>, Kanno J:  
Nanotoxicity and nano safety science in various  
exposure scenarios.

The 49th EUROTOX2013 (2013.9)

\*<sup>1</sup> Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

\*<sup>2</sup> Osaka University

\*<sup>3</sup> Nagoya City University

Ono A, Hirata-Koizumi M, Ise R<sup>\*1</sup>, Kato H<sup>\*1</sup>,  
Matsuyama T<sup>\*2</sup>, Ema M<sup>\*3</sup>, Hirose A: Gender-related  
difference in the toxic susceptibility of rats to an  
ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-  
butylphenyl)benzotriazole: a role of peroxisome  
proliferator-activated receptor (PPAR) alpha.

The 49th EUROTOX2013 (2013.9)

\*<sup>1</sup> (株)新日本科学

\*<sup>2</sup> SNBL USA Ltd.

\*<sup>3</sup> (独)産業技術総合研究所

Hirose A, Kobayashi N, Kawabe M<sup>\*1</sup>, Nakashima H<sup>\*1</sup>,  
Numano T<sup>\*1,2</sup>, Kubota R, Ikarashi Y: Developmental  
toxicity by intratracheal instillation of multi-wall carbon  
nanotubes in pregnant mice.

6th International Symposium Nanotechnology,  
Occupational and Environmental Health (2013.10)

\*<sup>1</sup> DIMS医科学研究所

\*<sup>2</sup> 名古屋市立大学

広瀬明彦: Q3Dガイドラインステップ2の元素の毒性評  
価法の概要.

第15回医薬品品質フォーラムシンポジウムICH金属不純  
物のガイドライン(ステップ2)の概要と評価方法  
(2013.11)

Yamada T<sup>\*1</sup>, Tanaka Y<sup>\*1</sup>, Hasegawa R<sup>\*1</sup>, Sakuratani  
Y<sup>\*1</sup>, Yamada J<sup>\*1</sup>, Yoshinari K<sup>\*2</sup>, Yamazoe Y<sup>\*2</sup>, Ono A,  
Hirose A, Hayashi M<sup>\*3</sup>: Hazard Evaluation Support  
System (HESS) -Proposal of in vitro assays useful for  
predicting repeated-dose toxicity of chemical

substances.

FutureTox II: In Vitro Data and In Silico Models for Predictive Toxicology (2014.1)

---

\*<sup>1</sup> National Institute of Technology and Evaluation (NITE)

\*<sup>2</sup> Tohoku University

\*<sup>3</sup> BioSafety Research Center

Ono A, Honma M, Masumori S\*, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A: An In Vivo Mutagenicity Test of Hydroquinone Using the lacZ Transgenic Mice.

第53回米国トキシコロジー学会 (2014.3)

---

\* Biosafety Research Center

Omura K\*<sup>1</sup>, Uehara T\*<sup>1</sup>, Morikawa Y\*<sup>1</sup>, Hayashi H\*<sup>2</sup>, Mitsumori K\*<sup>2</sup>, Minami K\*<sup>1</sup>, Kanki M\*<sup>3</sup>, Yamada H\*<sup>1</sup>, Ono A, Ohno Y, Urushidani T\*<sup>1,4</sup>: Comprehensive DNA Methylation and Gene Expression Study on Livers Using 2-Stage Hepatocarcinogenesis Model in Rats.

第53回米国トキシコロジー学会 (2014.3)

---

\*<sup>1</sup> Toxicogenomics Informatics Project

\*<sup>2</sup> Tokyo University of Agriculture and Technology

\*<sup>3</sup> Astellas Pharma Inc.

\*<sup>4</sup> Doshisha Women's College of Liberal Arts

Hirose A, Fujii S\*<sup>1</sup>, Suzuki T\*<sup>2</sup>, Kato H, Kawamura T, Matsumoto M, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Nishimura T\*<sup>3</sup>, Ema M\*<sup>4</sup>, Ono A: Combined repeated-dose toxicity studies with the reproduction/developmental toxicity screening tests for perfluorotetradecanoic acid and perfluorohexadecanoic acid in rats.

第53回米国トキシコロジー学会 (2014.3)

---

\*<sup>1</sup> (株)化合物安全性研究所

\*<sup>2</sup> 東京都健康安全研究センター

\*<sup>3</sup> 帝京平成大学

\*<sup>4</sup> (独)産業技術総合研究所

## レギュラトリーサイエンス関連会議報告

## Meeting Reports Related to Regulatory Science

**会議名:** 国際医薬品一般名専門家会議

**出席者:** 副所長 奥田晴宏, 生物薬品部 川崎ナナ

**開催場所, 時期:** ジュネーブ (スイス)

①第56回2013年4月16~19日

②第57回2013年10月22~24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対しても検討を行った。さらに, 再生医療製品やバイオ後続品の命名方針に関して議論した。

**会議名:** 国際標準化機構TC249第4回全体会議

**出席者:** 生薬部 袴塚高志

**開催場所, 時期:** ダーバン (南アフリカ), 2013年5月20日~23日

**参加者内訳, 人数:** 日本, 中国, 韓国, ドイツ, アメリカ, カナダ, オーストラリア等の東洋伝統医学関連の専門家等約150名

**会議内容:** 国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学 (仮題) 専門委員会) に参加し, 東アジア伝統医薬の原料生薬, 製品, 医療機器が安全かつ有効に使用されるための国際規格について審議した。また, 日本より提案した天然物由来医薬品の製造工程に関する標準案が, 新作業提案投票に進むことになった。

**会議名:** 生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第二分科会

**出席者:** 生薬部 合田幸広, 袴塚高志

**開催場所, 時期:** 大田 (韓国), 2013年6月3日~6日

**参加者内訳, 人数:** 日本, 中国, 韓国, ベトナム, WHOの生薬・天然物医薬品の担当者・専門家20名

**会議内容:** 生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第二分科会に参加し, 生薬標準品を第二分科会のテーマとするかどうか議論した。

**会議名:** 新規精神活性物質 (NPS) 専門家会議

**出席者:** 生薬部 花尻 (木倉) 瑠理

**開催場所, 時期:** ウィーン (オーストリア), 2013年9月3日~5日

**参加者内訳, 人数:** 国連薬物犯罪事務所 (UNODC), WHO, INTERPOL, INCB, WCO, EMCDDA等の国際機関の代表者他, 約25カ国の専門家 約40名

**会議内容:** UNODC主催で, 世界的に流通が問題となっている合成カンナビノイドやカチノン誘導体などの新規

精神活性物質 (“脱法ドラッグ”) に対し, 各国の流通状況, 規制状況を報告すると共に, 国際的にこれら物質に対しどのような取り組みを行っていくべきか討議が行われた。

**会議名:** 伝統薬の安全性と品質確保に関するワークショップ

**出席者:** 生薬部 袴塚高志

**開催場所, 時期:** 大田 (韓国), 2013年9月24日~27日

**参加者内訳, 人数:** 日本, 中国, 韓国, マレーシア, ブルネイ, カンボジア, ラオス, フィリピン, ベトナム, カナダ, フィジー, モンゴル, WHOの伝統薬の担当者・専門家50名

**会議内容:** WHO西太平洋地区事務局主催の「伝統薬の安全性と品質確保に関するワークショップ」に参加し, 日本の伝統医学の規制に関する講演を行い, 各国の伝統医学に関する政策, 規制, 安全性対策に関する情報交換を行った。

**会議名:** 第4回国際標準化機構 TC249 WG1会議

**出席者:** 生薬部 袴塚高志

**開催場所, 時期:** 北京 (中国), 2013年10月11日~12日

**参加者内訳, 人数:** 日本, 中国, 韓国, アメリカ, オーストラリア, カナダの生薬・天然物の担当者・専門家35名

**会議内容:** 国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学 (仮題) 専門委員会) のワーキンググループ1に参加し, 特に生薬の重金属規格について重点的に議論し, 測定方法は規定するものの具体的な規格値に関しては各国の事情に任せることとして概ね合意した。

**会議名:** 第11回生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議 (FHH) 常任委員会

**出席者:** 薬品部 合田幸広, 生薬部 袴塚高志

**開催場所, 時期:** シンガポール (シンガポール), 2013年10月22日~23日

**参加者内訳, 人数:** 日本, 韓国, ベトナム, シンガポール, 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:** 生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議の第11回常任委員会に参加した。7つのメンバー国より20人を越える代表が参加し, 局方比較や生薬標準品について重点的に議論され, また, FHHのwebサイトの整理とWHO/WPROへのリンクの是非について検討された。



**会議名：**生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第二分科会

**出席者：**薬品部 合田幸広，生薬部 袴塚高志

**開催場所，時期：**ソウル（韓国），2014年2月26日～27日

**参加者内訳，人数：**日本，韓国，ベトナム，WHOの生薬・天然物医薬品の担当者・専門家20名

**会議内容：**生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第二分科会に参加し，生薬標準品の作成，公開，頒布方法等について審議した。

**会議名：**ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）総会及び作業部会

**出席者：**医療機器部 宮島敦子

**開催場所，期間：**バピア（イタリア），2013年4月21～26日

**参加者内訳，人数：**日本，ドイツ，米国，英国，韓国等15カ国，約100名

**会議内容：**WG 17（Nanomaterials）において，ISO/TS 10993-22 Biological evaluation of medical devices - Part 22: Guidance on nanomaterialについて文書策定を行った。

**会議名：**ISO/TC 150（外科用インプラント）総会及びISO/TC 150SC7（再生医療機器）会議

**出席者：**医療機器部 新見伸吾，中岡竜介，迫田秀行

**開催場所，期間：**ロンドン（イギリス），2013年9月15～20日

**参加者内訳，人数：**日本，ドイツ，米国，英国，韓国等15カ国，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，日本から新規提案された多孔体生体活性セラミックスへの細胞侵入程度を評価する手法の取扱い，また，昨年度からその継続作業が課題となっていた「一般的要求事項」及び「用語集」に関する議論が行われた。前者に関しては，米国が正式に賛成に回ったことからSC 7会議でその成立が決議され，新規案件としての登録作業が行われることになった。後者に関しては，翌年春を目処に予備的提案を受け付けることになり，その取りまとめをドイツ代表，SC 7議長が行うことになった。また，SC 7会議での決議を受けて，会議後，議長とTC 194/SC 1議長との間でお互いの業務範囲に関する調整が行われ，その調整を継続的に行うことになった。TC 150直下のWGや他の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，数件の日本発提案についても活発な議論が行われ，いくつかの案件は成立する方向に動きだした。

**会議名：**ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）作業部会WG17（ナノマテリアル）中間会議

**出席者：**医療機器部 宮島敦子

**開催場所，期間：**セントポール（米国），2013年10月22，23日

**参加者内訳，人数：**6カ国，19名

**会議内容：**WG 17（Nanomaterials）において，ISO/TS 10993-22 Biological evaluation of medical devices - Part 22: Guidance on nanomaterialについて文書策定を行った。

**会議名：**第45回Codex残留農薬部会

**出席者：**食品部 根本了

**開催場所，時期：**北京（中国），2013年5月5日～11日

**参加者内訳，人数：**62加盟国，EU及び13国際機関257名

**会議内容：**食品中残留農薬の最大残留基準値（MRL）設定，食品のCodex分類，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の原則，マイナー作物等に係るMRL設定のガイダンス策定，農薬に関するCodex優先リストの策定及び残留農薬分析法の評価基準の策定等について議論された。

**会議名：**第21回Codex食品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：**ミネアポリス（米国），2013年8月25日～30日

**参加者内訳，人数：**61加盟国，EU及び11国際機関

**会議内容：**JECFAの評価又は再評価を必要とする動物用医薬品の優先順位リスト，ADI/MRLが設定されていない動物用医薬品のリスク管理に関する勧告，他の動物種や臓器へのMRL設定における既存のMRL外挿に関するリスク分析ポリシーなど，食品中残留動物用医薬品に関する様々な議題について議論された。

**会議名：**IAEAアジア原子力地域協定 衛生処理としての放射線照射利用の実施規範に関する管理方針のための会合

**出席者：**食品部 堤智昭

**開催場所，時期：**クアラルンプール（マレーシア），2013年10月28日～31日

**参加者内訳，人数：**アジア17カ国及びIAEA関係者

**会議内容：**食品への放射線照射の現状について報告と情報交換が行われた。また，食品への放射線照射に関する

最良実施マニュアルの利用に関する議論がなされた。

**会議名：**第35回Codex分析サンプリング法部会

**出席者：**食品部 渡邊敬浩, 食品衛生管理部 松田りえ子

**開催場所, 時期：**ブダペスト (ハンガリー), 2014年3月3日～7日

**参加者内訳, 人数：**50加盟国, EU及び14国際組織から156名

**会議内容：**麻痺性貝毒の分析法等が承認された。サンプリングおよび試験法使用の原則 (CAC-GL83) の説明文書は主文書と合一することが決められ, Step 3で作業継続することとされた。その他, 分析法の定期更新, 複数の化学物質を対象とする分析法の性能評価基準等について, 4つの電子作業部会で検討することとなった。

**会議名：**第46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：**香港 (中国), 2014年3月13日～21日

**参加者内訳, 人数：**50加盟国, 1加盟機関 (EC), 33加盟組織及び国際団体

**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), FAO/WHO及び第77回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) からの関心事項, 個別食品規格の食品添加物条項とGSFAの関連条項の整合, 食品添加物の摂取量のシンプルな評価のためのガイドラインの改定, GSFAの表3に規定されている乳化剤, 安定剤, 増粘剤の表1及び表2における食品添加物条項-第45回CCFAからの持ち越し, 選択された甘味料の食品添加物条項への注釈161の使用に関する討議文書, 食品添加物の国際番号システム (INS) の変更/追加に関する修正原案の提案, JECFAによる評価のための食品添加物の優先リストへの追加及び変更の提案, 第77回JECFA会合の食品添加物の同一性及び純度に関する規格の提案, 添加物中の添加物 (副次的添加物) の使用に関する討議文書, 選択された甘味料の食品添加物条項への注釈161の使用に関する討議文書等が検討された。

**会議名：**第77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, 伊藤裕才, 病理部 梅村隆志

**開催場所, 時期：**ローマ (イタリア), 2013年6月4日～13日

**参加者内訳, 人数：**毒性10名, 規格10名, 摂取量3名,

事務局等9名の合計32名

**会議内容：**アドバンテーム, *Trichoderma reesei*由来のグリコアミラーゼ, グリセロールエステル類, オクテニルコハク酸で修飾されたアラビアゴムなどの食品添加物やカカオ製品からのカドミウム摂取量について安全性評価を行い, また添加物規格の新規設定, リン酸やケイ酸を含む添加物の規格見直しなどを行った。

**会議名：**ISO TC 34/SC 9 Working Group meeting

**出席者：**食品衛生管理部 五十君静信

**開催場所, 時期：**ベルリン (ドイツ), 2013年6月24日～26日

**参加者内訳, 人数：**ドイツ, イラン, 日本, オランダ, スペイン, スイス, タンザニア, タイ, イギリス, アメリカ, オーストラリア, ベルギー, カナダ, エジプト, フィンランド, フランス, 参加者43名

**会議内容：**国際標準化機構 (ISO) の食品微生物に係わる国際標準試験法案について審議された。

**会議名：**CEN/TC 275/WG 6 meeting

**出席者：**食品衛生管理部 五十君静信

**開催場所, 時期：**ベルリン (ドイツ), 2013年6月26日～28日

**参加者内訳, 人数：**ドイツ, 日本, オランダ, スペイン, スイス, イギリス, アメリカ, ベルギー, フィンランド, フランス, 参加者31名

**会議内容：**ヨーロッパ標準化委員会の食品微生物に係わるヨーロッパの標準試験法案について審議された。

**会議名：**天然資源の開発利用に関する日米会議 (UJNR)

**出席者：**食品衛生管理部 五十君静信, 朝倉宏, 衛生微生物部 寺嶋淳, 渡辺麻衣子

**開催場所, 時期：**東京, 静岡 (日本), 2014年1月26日～31日

**参加者内訳, 人数：**日本, 米国, 参加者15名

**会議内容：**食品衛生に係わる有害物質をテーマに, 毎年日米交互に開催されており, 今年度は第48回合同部会を東京で開催し, スタディーツアーで静岡市内の施設を訪問した。

**会議名：**第7回コーデックス食品汚染物質部会 (CCCF)

**出席者：**安全情報部 登田美桜

**開催場所, 時期：**モスクワ (ロシア), 2013年4月8～12日

**参加者内訳, 人数：**63加盟国, 1加盟機関, 11国際機関, 213人

**会議内容：**食品汚染物質の最大基準値 (ML) 及びガイ

ドライン値 (GL), 実施規範 (COP), JECFAにおける汚染物質及び自然毒の優先評価リスト, 今後の作業開始を検討するための各種討議文書に関する討議を行った。果実飲料・果実缶詰・野菜缶詰中の鉛のML案, 穀類を主原料とする乳児用食品中のデオキシニバレノール (DON) のML案, ココア中のオクラトキシンA汚染防止及び低減のためのCOP案, 及びキャッサバ及びキャッサバ加工品中の青酸低減のためのCOP案をステップ8にすすめることとなった。他に, 食品中の放射性物質のGLの改訂原案, 穀類及びその加工品中のDONのML案, コメ中のヒ素のML案等が議論された。

**会議名:** 第8回コーデックス食品汚染物質部会 (CCCF)

**出席者:** 安全情報部 登田美桜

**開催場所, 時期:** デン・ハーグ (オランダ), 2014年3月31~4月4日

**参加者内訳, 人数:** 64加盟国, 1加盟機関, 17国際機関, 222人

**会議内容:** 食品汚染物質の最大基準値 (ML) 及びガイドライン値 (GL), 実施規範 (COP), JECFAにおける汚染物質及び自然毒の優先評価リスト, 今後の作業開始を検討するための各種討議文書に関する討議を行った。乳児用調製乳・乳児用特殊医療用調製乳・フォローアップミルク中の鉛のML案, 精米中のヒ素のML案, トウモロコシ及びその加工品中のフモニシンのML案, 穀類中のかび毒防止及び低減のためのCOPに追加するソルガム中の総アフラトキシン及びオクラトキシンA汚染防止及び低減に関する付属書原案, 並びに食品及び飼料中のピロリジンアルカロイド汚染防止及び低減のための雑草管理に関するCOP案をステップ8にすすめることとなった。他に, 穀類及びその加工品中のデオキシニバレノールのML案, 果実・野菜類中の鉛のML案, 食品及び飼料中の汚染物質及び毒素に関する一般規格 (CODEX STAN 193-1995) の修正案等が議論された。

**会議名:** 第33回コーデックス魚類・水産製品部会 (CCFFP)

**出席者:** 安全情報部 登田美桜

**開催場所, 時期:** ベルゲン (ノルウェー), 2014年2月17~21日

**参加者内訳, 人数:** 58加盟国, 1加盟機関, 5国際機関, 161人

**会議内容:** 魚類・水産製品の個別規格, 実施規範 (COP), 今後の作業開始を検討するための各種討議文書に関する討議を行った。生及び活二枚貝の規格におけるバイオトキシンの参照法及び確認法の性能基準案, 急速冷凍ホタテ貝柱の規格案をステップ8にすすめることとなった。他に, 魚類及び水産製品に関するCOP案 (フィッシュソースのセクション), 魚類及び水産製品に関するCOP案 (ホタテ貝のセクション), ヒスタミンの討議文書等が議論された。

**会議名:** IPCS国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

**出席者:** 安全情報部 森田健

**開催場所, 時期:** ヘルシンキ (フィンランド), 2013年4月8~12日

**参加者内訳, 人数:** ICSC作成担当機関, WHO, ILO等, 22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4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン) 及び1,3-ジクロロプロペンを含む40物質のICSCが最終化された。新ICSC作成システムにおける翻訳版作成手順等についても協議した。

**会議名:** IPCS国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

**出席者:** 安全情報部 森田健

**開催場所, 時期:** ビルバオ (スペイン), 2013年9月30日~10月4日

**参加者内訳, 人数:** ICSC作成担当機関, WHO, ILO, EU-OSHA等20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, 11物質のICSCが最終化された。新ICSC作成システムにおける翻訳版作成のための標準語句翻訳について協議した。

**会議名:** OECD 25th Working Group of National Coordinators of the Test Guidelines Programme meeting (OECDテストガイドラインナショナルコーディネーター・ワーキンググループ会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** パリ (フランス), 2013年4月9~11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:** OECDテストガイドラインの進捗について, 各国の代表による議論がなされた。日本から提唱していた日本製の培養表皮モデルを用いた皮膚刺激性試験がTG439に加えられることになった。

**会議名:** OECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics meeting (OECD分子スクリーニング及びトキシコゲノミクス拡大助言会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** パリ (フランス) 2013年5月14~15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:** OECDで進んでいるAOP(有害性転帰経路)に関するプロジェクトの仕組みおよび進捗に関する説明を受け, 各国の代表と情報交換および意見交換をした。

**会議名:** International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) Coordination Meeting (動物実験代替法国際協調の調整会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** ソウル (韓国) 2013年7月3日

**参加者内訳, 人数:** 各国のバリデーションセンター代表, KoCVAM職員 約10名

**会議内容:** 日本, 米国, EU, 韓国のそれぞれの動物実験代替法バリデーションセンターより昨今の動向が報告され, 協調して対処すべき試験法について確認し合った。

**会議名:** ECVAM (欧州動物実験代替法センター) 第3回薬物動態・毒性代替法会議

**出席者:** 薬理部 篠内桃子

**開催場所, 時期:** イスプラ (イタリア), 2013年10月24日~25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25名

**会議内容:** 欧州におけるヒト肝細胞を用いた薬物誘導・毒性代替法バリデーション最終試験結果について討議が行われた。今後はin vivo データと照らし, 本試験法におけるCYP誘導能の予測性を加味した最終報告書を作成してESACへ提出することとされた。

**会議名:** Consultation Meeting on Alternative methods with KoCVAM (韓国動物実験代替法センターとの動物実験代替法に関する協議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** ソウル (韓国), 2013年11月7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:** 韓国において動物実験代替法バリデーションを進める専門家から進捗報告を受け, 現状の問題点を指摘して議論した。

**会議名:** ICATM Coordination Meeting (動物実験代替法国際調整会議)

**出席者:** センター長 西川秋佳, 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** イスプラ (イタリア), 2013年11月26~27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:** 日米欧韓の動物実験代替法センターの代表が一同に介し, 各センターの組織, システム, 進捗を確認した後, 協力関係の構築について打ち合わせた。

**会議名:** OECD skin irritation/corrosion expert group (OECD 皮膚刺激性/腐食性専門家グループ会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** ベルリン (ドイツ), 2013年12月9~10日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国の皮膚刺激性/腐食性試験専門家, OECD職員 約20名

**会議内容:** OECD 皮膚刺激性専門家会議に参加し, 検討が進んでいる皮膚刺激性/腐食性ガイダンス案の内容について討論した。

**会議名:** OECD cell transformation assay expert group (OECD 形質転換試験専門家グループ会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** パリ (フランス), 2014年1月14~16日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国の形質転換専門家, OECD職員 約20名

**会議内容:** OECD 形質転換試験専門家会議に参加し, 検討が進んでいるSHEアッセイおよびBhasアッセイ試験法ガイドライン案の内容について討論した。

**会議名:** OECD skin sensitization assay expert group (OECD 皮膚感作性試験専門家グループ会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** パリ (フランス), 2014年2月12~14日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国の皮膚感作性試験専門家, OECD職員 約20名

**会議内容:** OECD 皮膚感作性試験専門家会議に参加し, DPRA (ペプチド結合試験) およびKeratinoSense試験法ガイドライン案の内容について討論した。

**会議名:** OECD skin sensitization assay expert group (OECD 皮膚感作性試験専門家グループ会議)

**出席者:** 薬理部 小島肇

**開催場所, 時期:** イスプラ (イタリア), 2014年3月11~12日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国の皮膚感作性試験専門家, OECD職員 約20名

**会議内容:** 日本で開発されたin vitro皮膚感作性試験h-CLATの第三者評価に参加し, 討論を支援した。

**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：**ブリュッセル（ベルギー），2013年6月4日～6日

**参加者内訳，人数：**20名（米国FDA 2名，米国製薬協3名，EU 1名，EU製薬協3名，日本規制側3名，日本製薬協3名，EFTA 1名，カナダ規制側1名，シンガポール規制側1名，中国規制側1名，韓国規制側1名）

**会議内容：**2013年ICHブリュッセル会合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，がん原性アセスメント文書作成を求める通知文書へのパブリックコメントに基づいて，前向きデータ収集の方法再検討し，通知文書を修正した。

**会議名：**2013 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) (FAO/WHO合同残留農薬専門家会合(JMPR))

**出席者：**病理部 吉田緑

**開催場所，時期：**ジュネーブ（スイス），2013年9月17日～27日

**参加者内訳，人数：**WHO側として17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，ガーナ，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）2013のWHO主催の毒性部門にrosterとして農薬リスク評価およびモノグラフ原案作成者として参加し，新規評価，定期的な再評価等計17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。

**会議名：**78th Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (第78回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議-動物用医薬品)

**出席者：**病理部 小川久美子

**開催場所，時期：**ジュネーブ（スイス），2013年11月5日～14日

**参加者内訳，人数：**31名（米国5名，カナダ4名，英国3名，イタリア5名，フランス2名，スイス3名，スペイン，ポルトガル，ブラジル，南アフリカ，ニュージーランド，オーストラリア，韓国，日本，中国各1名）

**会議内容：**11月5～14日，WHOで開催された第78回

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議-動物用医薬品部会に出席した。6剤について議論し，1日許容摂取量(ADI)の設定と評価書の作成および，Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods (CCRVDF) 会議内容へのコメント作成に参加した。

**会議名：**ILSI/HESI GTTC (Genetic Toxicology Technical Committee) meeting (健康環境科学研究所 遺伝毒性試験技術委員会会議)

**出席者：**変異遺伝部 本間正充

**開催場所，時期：**ワシントンDC（米国），2013年4月15日～17日

**参加者内訳，人数：**50名

**会議内容：**健康環境科学研究所が主催する遺伝毒性試験委員会会議。遺伝毒性試験結果の定量的評価，遺伝毒性試験データの評価法，生殖細胞遺伝毒性評価法，ナノ物質・生体物質の以前毒性評価法，既存試験法の改良，新規試験法について議論を行った。

**会議名：**OECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (分子スクリーニングとトキシコゲノミクスに関する拡大顧問グループ会議)

**出席者：**毒性部 菅野純，変異遺伝部 本間正充

**開催場所，時期：**パリ（フランス），2013年5月14日～15日

**参加者内訳，人数：**50名

**会議内容：**分子スクリーニングとトキシコゲノミクスに関する拡大顧問グループ会議。主として，トキシコゲノミクスに関する最近の活動状況の報告，OECDでAOP開発のための手法とこれまでの進め方，HTS解析の相互理解を深めるための方法と活動などについて議論された。

**会議名：**OECD Workshop "Moving forward in human cancer risk assessment in the genomics era 2.0"(ワークショップ 新たなゲノミクス時代におけるヒトでのがんリスク評価への動向)

**出席者：**毒性部 菅野純，変異遺伝部 本間正充

**開催場所，時期：**パリ（フランス），2013年5月16日～17日

**参加者内訳，人数：**50名

**会議内容：**ゲノミクスアプローチの最新の手法や，医薬品開発や，環境汚染物質のリスク評価での適用条件・場面に関する議論を行った。

**会議名：**ICH-M7 (DNA反応性不純物)に関する専門家会議

**出席者：**変異遺伝部 本間正充，薬品部 阿曾幸男

**開催場所, 時期:** 福岡 (日本), 2013年11月11日~14日

**参加者内訳, 人数:** 30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。主に前回合意したStep2ガイドラインに対する各局からのコメントを精査し、文書の明確化を計った。

**会議名:** 工業ナノマテリアルの遺伝毒性に関するWPMN専門家ワークショップ

**出席者:** 変異遺伝部 本間正充, 杉山圭一

**開催場所, 時期:** オタワ (カナダ), 2013年11月18日~19日

**参加者内訳, 人数:** 50名

**会議内容:** 工業ナノマテリアルの遺伝毒性試験について、インビトロおよびインビボ両遺伝毒性試験法について討議し、共同声明を採択した。

**会議名:** 遺伝毒性に関わる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, 杉山圭一

**開催場所, 時期:** オタワ (カナダ), 2013年11月20日~22日

**参加者内訳, 人数:** 50名

**会議内容:** OECD遺伝毒性試験ガイドラインのTG473, 487, 476, 474, 485, 478, 483および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、WNTへの勧告文案を作成した。

**会議名:** 第4回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-4)

**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4月16日~18日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国, 産業界, 欧州化学物質庁, 37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4回OECD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:** 日米EU医薬品規制調和国際会議(Q3D EWG)

**出席者:** 総合評価研究室 広瀬明彦

**開催場所, 時期:** ブリュッセル (ベルギー), 2013年5月

31日~6月8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、医薬品の金属不純物についてのガイドライン作成に関するQ3D専門家会合に参加し討議に加わった。今回の会議では、プレステップ2ドキュメントのコメント等を基に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、Q3Dのステップ2文書として最終化された。

**会議名:** 第5回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-5)

**出席者:** 総合評価研究室 広瀬明彦

**開催場所, 時期:** ワシントンDC (アメリカ), 2013年10月15日~17日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国, 産業界, ロシア, 45名

**会議内容:** アメリカのワシントンDCにおいて開催されたOECDの第5回OECD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:** 第11回OECD-内分泌かく乱物質の試験・評価プログラムタスクフォースにおける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:** フランス (パリ), 2013年12月3日~5日

**参加者内訳, 人数:** OECD加盟国20名

**会議内容:** 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。我が国でバリデーションを進めている、ER STTAアンタゴニスト評価系については、採用クライテリア変更について了解が得られた。今後、バリデーションレポートとともにアンタゴニスト評価系を含むPBTG案を作成することとなった。一方、AR STTA (AR Ecoscreen) については、ピアレビューコメントに対する対応であるため、バリデーションレポートは、既に提出済みのレポートの追加として作成し、ガイドライン案とともに提出することとなった。

**会議名:** 世界保健機関飲料水ガイドライン専門家会議

**出席者:** 総合評価研究室 広瀬明彦

**開催場所, 時期:** ジュネーブ (スイス), 2013年12月1日~6日

**参加者内訳, 人数:** 各国からの化学物質管理関係専門家

及びWHO事務局, 16名

**会議内容**：WHOの飲料水水質ガイドラインの第5版に向けた化学物質関係の検討項目について3月の合同専門家会議において優先順位が高く設定された化学物質を中心に議論された。JMPRや国際的評価機関に評価された物質については評価結果を引用する形でバックグラウンドドキュメントを簡素化することが合意された。

**会議名**：OECD第12回工業用ナノ材料作業部会会議

**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12月8日～14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**：スポンサーシッププログラムによるDossierは、サマリーレポートの公開を目指すこととなった。ナノ材料に特化したOECDテストガイドライン等に関して7つの改定計画書がWNTに提出されたことや、遺伝毒性、トキシコキネティクス、カテゴリゼーションに関するワークショップに関する説明があった。

## 各審議会, 委員会等について

## Committee Members List in Fiscal Year 2013

## ○厚生労働省

## 薬事・食品衛生審議会

## 薬事分科会

日本薬局方部会：川西徹，川崎ナナ  
 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：新見伸吾，石井明子  
 医薬品再評価部会：新見伸吾  
 生物由来技術部会：新見伸吾，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：新見伸吾  
 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，新見伸吾  
 指定薬物部会：花尻(木倉)瑠理，関野祐子  
 毒物劇物部会：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：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：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：手島玲子，児玉幸  
 夫  
 食品衛生分科会  
 食品規格部会：寺嶋淳，春日文子，小川久美子  
 食中毒部会：五十君静信，野田衛，寺嶋淳  
 乳肉水産食品部会：野田衛，寺嶋淳  
 食肉等の生食に関する調査会：五十君静信，野田  
 衛，朝倉宏  
 添加物部会：穂山浩，佐藤恭子，小川久美子  
 農薬・動物用医薬品部会：根本了  
 器具・容器包装部会：六鹿元雄，広瀬明彦  
 新開発食品調査部会：手島玲子  
 遺伝子組換え食品等調査会：五十君静信

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：手島玲子  
 厚生科学審議会：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  
 平成25年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題(専  
 門)作成委員：五十君静信，寺嶋淳，大西貴弘，工藤由  
 起子，春日文子，北嶋聡，吉田緑  
 生物学的同等性試験ガイドライン委員会：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：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，  
 小林憲弘  
 水質基準逐次改正検討会：五十嵐良明，広瀬明彦  
 水道水質検査法検討会：五十嵐良明，小林憲弘  
 水道における微生物問題検討会：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，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，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  
 化審法GLP査察官：山本雅也，増村健一，杉山圭一，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検討会：新見伸吾  
 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：新見伸吾，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，袴塚高志，  
 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  
 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，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，袴塚高志，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：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：手島玲子、根本了、坂井隆敏

残留農薬等分析法検討会：手島玲子、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：手島玲子、根本了、坂井隆敏

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：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：奥田晴宏、河上強志、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

殺虫剤指針等の改訂に関する検討委員会：坂本知昭

がん原性試験指示検討委員会：西川秋佳

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25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：大城直雅、百瀬愛佳

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、工藤由起子

発がん性評価ワーキンググループ：西川秋佳、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

難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業移植医療技術開発研究分野）研究事業に係

る企画評価委員会：山口照英

食品製造におけるHACCPによる衛生管理のための調査及び手引作成事業に係る提案書技術審査委員会：五十君静信

家庭用品安全確保マニュアル（防水スプレー等）検討会：河上強志、森田健

遺伝毒性評価ワーキンググループ：本間正充、山田雅巳

GHS分類検討委員会：森田健

リスク評価のための有害性評価委員会：小川久美子

#### ○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、内藤幹彦、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

添加物専門調査会：梅村隆志、山田雅巳、穂山浩、宇佐見誠

農薬専門調査会：森田健、西川秋佳、高木篤也、吉田緑、井上薫、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：六鹿元雄、広瀬明彦、小野敦

化学物質・汚染物質専門調査会：広瀬明彦、増村健一  
化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会：広瀬明彦

化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ：広瀬明彦

微生物・ウイルス専門調査会：工藤由起子、大西貴弘  
かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広、渡辺麻衣子、杉山圭一

遺伝子組換え食品等専門調査会：手島玲子、近藤一成  
新開発食品専門調査会：本間正充、佐藤恭子

肥料・飼料等専門調査会：宮島敦子、山田雅巳

消費者委員会

新開発食品調査部会：手島玲子

食品表示部会：安達玲子

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

化学物質の安全評価に関するシンポジウム実行委員会：菅野純

#### ○消費者庁

食品表示一元化検討会：手島玲子

食品の新たな機能性表示制度に関する検討会：合田幸広

### ○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25年度健康リスク評価分科会：菅野純

平成25年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：平林容子，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：手島玲子

化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会：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

平成25年度新規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  
東京電力福島第一原子力発電所事故に伴う住民の健康管理のあり方に関する専門家会議：春日文子

### ○原子力規制庁

帰還に向けた安全・安心対策に関する検討チーム：春日文子

AEGLに関する検討：森田健

### ○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：佐藤恭子，北嶋聡

飼料安全部会：佐藤恭子，北嶋聡

農薬分科会：吉田緑

農林物資規格調査会：手島玲子

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第10条の規定に基づく農林水産大臣及び環境大臣が意見を聴く学識経験者：新見伸吾，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

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，五十君静信

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：手島玲子

平成25年度委託プロジェクト研究「食品の安全性と動物衛生の向上のためのプロジェクト」運営委員：五十君静信

平成25年度委託プロジェクト研究「食品の安全性と動物

衛生の向上のためのプロジェクト」審査委員：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：新見伸吾

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，広瀬明彦

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

「再生医療等産業化促進事業」第三者審査委員会：佐藤陽治

化審法のスクリーニング評価に関する検討会：森田健

### ○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：寺嶋淳，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

「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

オーダーメイド医療の実現プログラム（第3期）課題選考委員会：齋藤嘉朗

### ○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：川西徹

審査・安全業務委員会：川西徹

日本薬局方原案審議委員会総合委員会：川西徹，奥田晴宏，合田幸広，栗原正明，山口照英

総合小委員会：川西徹，奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健一，香取典子，坂本知昭，川崎ナナ，栗原正明，山口照英

日本薬局方原案審議委員会標準品委員会：香取典子，加藤くみ子

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

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，伊豆津健一，柴田寛子  
 製剤WG：伊豆津健一  
 国際調和検討委員会：川西徹，菊池裕  
 理化学試験法委員会：加藤くみ子，花尻（木倉）瑠理，杉本直樹  
 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：香取典子，花尻（木倉）瑠理  
 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，日向昌司，原園景，内田恵理子，橋井則貴，山口照英，多田稔  
 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，香取典子，川崎ナナ，合田幸広，山口照英  
 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，正田卓司，大野彰子，中野達也，小島肇，石井明子  
 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：新見伸吾，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：新見伸吾，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：伊豆津健一  
 専門委員：川西徹，奥田晴宏，香取典子，阿曾幸男，宮崎玉樹，伊豆津健一，柴田寛子，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，小林哲，鈴木琢雄，多田稔，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，新見伸吾，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，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，小野敦  
 科学委員会専門部会：奥田晴宏，川崎ナナ，佐藤陽治，新見伸吾

#### ○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：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，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25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  
 日本スポーツ振興センター平成25年度食中毒防止に関する実態調査委員会：寺嶋淳，春日文子  
 医薬基盤研究所人事委員会外部委員：川西徹  
 医薬基盤研究所基盤的研究等外部評価委員：川西徹，山口照英  
 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  
 医薬基盤研究所医薬推進研究評価委員会：川西徹，靛島由二  
 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  
 産業技術総合研究所NEDO技術委員：関野祐子  
 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会：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：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25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 合同食品規格計画（コーデックス委員会）残留農薬部会：根本了

FAO/WHO 合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品残留動物用医薬品部会：坂井隆敏

FAO/WHO 合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品汚染物質部会（CCCF）：登田美桜

FAO/WHO 合同食品規格計画（コーデックス委員会）魚類・水産製品部会（CCFFP）：登田美桜

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：伊藤裕才，河村葉子，小川久美子，梅村隆志

FAO/WHO 合同農薬専門家委員会（JMPPR）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）非動物試験バリデーションマネジメント委員会：小島肇，小野敦

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

OECD: Expert group on skin sensitization 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：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 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 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（化粧品の国際規制会議）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 Allergen Working Group：手島玲子

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

FHH Sub-committee II：袴塚高志

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

福島県「県民健康管理調査」検討委員会：春日文子

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，寺嶋淳，広瀬明彦

東京都情報選定専門委員会：穂山浩

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：川西徹

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

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：川西徹

## ○その他

ISO/TC34/SC9国内対策委員：五十君静信

ISO/TC106国際規格作成委員会：靛島由二

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：新見伸吾，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：新見伸吾，靛島由二，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/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：靛島由二

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

天然資源の開発利用に関する日米会議（UJNR）有毒微生物専門部会：五十君静信，朝倉宏，寺嶋淳，渡辺麻衣子

## 1. 講義

- 川西徹, 「化学薬品の品質審査」, 星薬科大学 (2013.6)
- 川西徹, 「薬学への招待」, 東邦大学薬学部 (2013.6)
- 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 (2013.12)
- 奥田晴宏, 「医薬品の品質・審査の考え方」, 東大大学院医薬品評価科学レギュラーコース (2013.7)
- 奥田晴宏, 「承認審査と品質保証」, 国立保健医療科学院 (2013.5)
- 合田幸広, 「生活に即した薬学 レギュラトリーサイエンスの実践, 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に」, 星薬科大学早期体験学習講義 (2012.4)
- 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 (2013.6)
- 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 (2013.11)
- 香取典子, 「薬事衛生管理コース: 統計学的手法」, 国立保健医療科学院 (2013.5)
- 香取典子, 「レギュラトリーサイエンスと科学的根拠」, 星薬科大学医薬品評価レギュラトリーサイエンス II (2013.6)
- 香取典子, 「医薬品申請とガイドライン」, 星薬科大学医薬品評価レギュラトリーサイエンス II (2013.6)
- 香取典子, 「医薬品申請における国際調和」, 星薬科大学医薬品評価レギュラトリーサイエンス II (2013.7)
- 坂本知昭, 「薬事衛生管理コース: 品質試験検査概論」, 国立保健医療科学院 (2013.5)
- 坂本知昭, 「薬事衛生管理コース: 分析法バリデーション」, 国立保健医療科学院 (2013.5)
- 小出達夫, 「薬事衛生管理コース: 理化学試験機器概論」, 国立保健医療科学院 (2013.6)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造工程の設計と管理」, 明治薬科大学健康薬学コース (2013.4)
- 川崎ナナ, 「医薬品の安全性を確保するために - グローバル化の中で」, 北海道大学大学院 (2013.5)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」, 高崎健康福祉大学 評価医療科学 (2013.5)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健科学院講義 (2013.6)
- 川崎ナナ, 「バイオテクノロジーで医薬品を創る」, 横浜市立大学大学院 (2013.10)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「麻薬植物」, 平成25年度漢方薬・生薬研修会 (2013.9)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「指定薬物の現状についてUpdate 2013」, 麻薬取締部鑑定部門研修会 (2013.9)
- 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」, 麻薬取締部鑑定部門研修会 (2013.9)
- 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25年度指定薬物分析研修会 (2013.11)
- 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25年度指定薬物分析研修会議 (2013.11)
- 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25年度指定薬物分析研修会議 (2013.11)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「いわゆる"脱法ドラッグ"の流通実態と指定薬物制度について」, 三重県警科学捜査研究所 研究発表会特別講演 (2014.2)
- 内田恵理子, 「国立衛研の役割とレギュラトリーサイエンス - 遺伝子治療薬・核酸医薬の最近の話題を含めて -」, 名古屋市立大学薬学部 (2013.4)
- 佐藤陽治, 「再生医療/細胞治療や創薬研究に用いられる細胞の「品質」とは何か」, 名古屋市立大学大学院薬学研究所 (2013.4)

- 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 (2013.10)
- 佐藤陽治, 「再生医療製品(細胞治療製品/組織工学製品)の品質・安全性確保」薬学振興会FDDセミナー第9回先端創薬科学講座セミナーコース (2014.2)
- 新見伸吾, 「バイオシミラー医薬品の承認申請における品質・有効性・安全性に関する評価のポイント」, 日本大学生物資源科学部生体活性物質特論 (2013.12)
- 渡邊敬浩, “What is Sampling? -General aspects of sampling and the specified plan and procedure for aflatoxin testing-”, JICA 平成24年度食品安全のためのマイコトキシン検査技術コース (2013.4)
- 松田りえ子, 「分析値の信頼性保証について」, 国税庁鑑定官研修 (2013.5)
- 渡邊敬浩, “General aspects of sampling and the specified plan and procedure for aflatoxin testing”, 農林水産省・FAOアジア太平洋事務所共同開催・コーディネックスに関するアジア地域ワークショップ (2013.6)
- 渡邊敬浩, 「輸入食品検査における分析法の妥当性確認と分析結果の信頼性保証の背景と考え方」, 食品衛生登録検査機関協会平成25年度「初心者研修会」(2013.6)
- 渡邊敬浩, 「国際化を踏まえた食品中有害物質の規制と分析法妥当性確認ガイドラインの改訂について」, 食品衛生登録検査機関協会平成25年度「精度管理研修会」(2013.7)
- 根本了, 「食品中の残留農薬等の規制と公示試験法」, 国立保健医療科学院平成25年度短期研修食肉衛生検査研修 (2013.7)
- 松田りえ子, 「食品中の放射性物質検査の方法と信頼性」, 平成25年度食品衛生検査施設信頼性確保部門研修会 (2013.8)
- 松田りえ子, 「妥当性試験評価ガイドラインについて」, 平成25年度食品衛生検査施設信頼性確保部門研修会 (2013.8)
- 坂井隆敏, 「残留農薬等試験法の妥当性評価ガイドラインについて」, 第31回全国食肉衛生検査所協議会理化学部会研修会 (2013.10)
- 根本了, 「残留農薬等公示試験法の見方・考え方」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成25年度残留農薬等研修会 (2013.10)
- 坂井隆敏, 「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法について」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成25年度残留農薬等研修会 (2013.10)
- 松田りえ子, 「放射能と食品の安全」, 北沢区民講座 (2013.10)
- 鍋師裕美, 「食品中の放射性物質の現状について」, 大阪大学薬学部食品安全学講義 (2013.12)
- 渡邊敬浩, 「国際化を踏まえた食品中有害物質の規制と分析法妥当性確認ガイドラインの改訂について」, 食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会 (2014.2)
- 渡邊敬浩, 「国際化を踏まえた食品中有害物質の規制と分析法妥当性確認ガイドラインの改訂について」, 食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会 (2014.2)
- 手島玲子, “Positive list system in regulation of agrochemicals (pesticides) and detection methods”, 平成25年度JICA食品衛生のための行政能力強化コース研修 (2014.2)
- 穂山浩, 「食物アレルギーと食品添加物のレギュラトリーサイエンス研究について」, 三重大学大学院 (2013.7)
- 穂山浩, 「食品の安全性確保におけるレギュラトリーサイエンス研究について」, 東京大学農学生命研究科アグリコクーン食の安全ゼミナールII (2013.7)
- 穂山浩, 「食品中アレルギーのリスク評価」, 東京農工大学 (2013.11)
- 穂山浩, 「第9版食品添加物公定書改訂に関する変更, 改定内容について」, 食品衛生登録検査機関協会平成25年度食品添加物研修会 (2013.11)
- 佐藤恭子, 「第3版食品中の食品添加物分析法に関する変更, 改定内容について」, 食品衛生登録検査機関協会平成25年度食品添加物研修会 (2013.11)

- 大槻崇, 「天然物化学概論 (8) 食品と天然物化学」, 千葉大学 (2013.11)
- 杉本直樹, 「天然物化学における計量トレーサビリティの重要性」, 静岡県立大学 (2013.5)
- 杉本直樹, 「機器分析値の計量トレーサビリティの確保」, 福井県立大学生物資源学部 (2013.11)
- 六鹿元雄, 「シリコーンゴム材質試験法」, 食品衛生登録検査機関協会平成25年度業務管理研修会 (2013.9)
- 河村葉子, 「食品添加物とその安全性」, 東京大学 (2013.4)
- 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25年度包装アカデミー (2013.9)
- 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 (2013.10)
- 河村葉子, 「食品添加物の開発と規制」, 東京農工大学 (2013.10)
- 五十君静信, 「生食用食肉の微生物基準の背景とリステリアの微生物基準の策定状況について」, 埼玉県・さいたま市・川越市合同研修会 (2013.8)
- 五十君静信, 「レバーの放射線殺菌に関する最新の知見について」, 平成25年度食肉・食鳥肉衛生技術研修会 (2013.5)
- 五十君静信, 「生食肉の微生物規準の背景と基準のもたらしたもの」, 平成25年度静岡市環境保健研究所技術講演会 (2013.9)
- 五十君静信, 「食品に関わる規格基準の現状解説と, HACCP (工程管理) の重要性」, 第38回沖縄県食肉衛生技術研修会 (2014.2)
- 五十君静信, 「畜産食品に由来する抗菌性薬剤耐性菌: 食品衛生の視点から」, 農林水産省内研修会 (食品安全に係る科学セミナー) (2014.2)
- 五十君静信, 「魚肉練り製品の成分規格-微生物規格の背景, 検査方法の現状及び今後の動向-」, 第四回魚肉練り製品の成分規格に関する勉強会 (2014.2)
- 五十君静信, 「微生物のリスクプロファイルについて- 数的指標を導入した規格基準の解説と平成25年度のトピックス-」, 平成25年度第1回HACCP指導者養成研修会 (2014.3)
- 五十君静信, 「「食体験」の安全対策」, 教育ファームの指導者等を対象とする研修会 (2014.3)
- 五十君静信, 「食品の微生物制御と試験法」, 国立保健医療科学院食肉衛生管理研修 (2013.6)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター・ジェジュニの諸性状及び分子疫学」, 東京農工大学工学部生命工学科 (2013.12)
- 朝倉宏, 「国内におけるカンピロバクター食中毒」, 国立保健医療科学院食肉衛生管理研修 (2013.7)
- 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食肉衛生管理研修 (2013.6)
- 野田衛, 「食品からのウイルス検査法の開発, 標準化に関する研究について」, 明治薬科大学薬学部 (2013.4)
- 野田衛, 「ノロウイルスの試験法」, 厚生労働省平成25年度食品衛生検査信頼性確保部門責任者講習会 (2013.8)
- 野田衛, 「食品衛生監視員, ノロウイルスに関する特別講義」, 北里大学海洋生命科学部 (2013.9)
- 野田衛, 「ノロウイルスの検査法について」, 農林水産省ノロウイルス担当者会議 (2013.9)
- 野田衛, 「ウイルス性食中毒について」, 岩手大学農学部 (2013.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス対策について」, 国立保健医療科学院平成25年度環境衛生監視指導研修 (2013.11)
- 野田衛, 「ノロウイルスについて」, 麻布大学生命環境科学部 (2013.12)
- 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25年度食品衛生監視員危機管理研修 (2014.1)
- 大西貴弘, 「細菌学序論」, 食品衛生管理者登録講習会 (2013.8)



- 大西貴弘, “New parasitic food-borne disease outbreak”, 岐阜大学・大学院教育改革プログラム研修コース (2013.12)
- 大西貴弘, 「生食を原因とする新しい寄生虫性食中毒」, 大阪大学・薬学部食品安全学特別講義 (2014.1)
- 大西貴弘, 「魚の生食に伴う新しい寄生虫性食中毒」, 東京農業大学・応用生物科学部特別講義 (2014.1)
- 大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 食品衛生危機管理講習・保健医療科学院 (2014.1)
- 工藤由起子, 「多血清群の腸管出血性大腸菌試験法の検討」, 食品衛生登録検査機関協会平成25年度微生物研修会 (2013.12)
- 寺嶋淳, 「学校給食調理場における衛生管理について」, 人間市教育委員会学校給食関係職員衛生研修会 (2013.7)
- 寺嶋淳, 「学校給食調理場における衛生管理について」, 公益財団法人茨城県学校給食会平成25年度学校給食調理従事員衛生等講習会 (2013.8)
- 寺嶋淳, 「腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症研究の前線模様」, 宮崎大学人と動物の感染症卒後教育プログラム (2014.2)
- 渡辺麻衣子, 「食品真菌の検査－遺物としての真菌とその同定－」, 平成25年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2014.2)
- 菊池裕, 「原因不明食中毒と医薬品の微生物学的安全性確保について」, 明治薬科大学 (2013.4)
- 内藤幹彦, 「抗がん剤耐性と細胞死の分子機構」, 平成25年度東京大学薬学部がん細胞生物学 (2013.6)
- 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25年度慶応大学薬学部バイオと医療・ゲノム医学 (2013.6)
- 内藤幹彦, 「分子標的医薬品の創製」, 平成25年度昭和薬科大学 (2013.5)
- 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 (2013.10)
- 近藤一成, 「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成25年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2014.2)
- 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 (2014.2)
- 安達玲子, 「アレルギー物質を含む食品の表示と検査方法」, 平成25年度愛知県食品衛生監視員研修会 (2013.5)
- 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について」, 平成25年度福井県衛生環境研究センター研修会 (2014.2)
- 最上知子, 「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25年度東北大学薬学部薬学概論2 (2013.5)
- 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 (2013.4)
- 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 (2013.5)
- 青木良子, 「医薬品を安全に使うために～海外の副作用情報を活用する～」, 東北大学薬学部薬学科 (2013.11)
- 畝山智香子, 「食品の安全性と健康」, 山陽女子短期大学創立50周年記念特別講座 (2013.6)
- 畝山智香子, 「食の安全について考える」, 大阪府立大学公開講座 消費者力育成セミナー (2013.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 千葉大学園芸学部公開講座 食の安全と安心 (2013.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 宮城大学食産業学部フードビジネス学科 (2013.11)
- 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33・34期食品保健指導士養成講習会 (2013.6,2013.11)
- 斎藤嘉朗, 「ファーマコゲノミクスに関する日米欧のガイドランスについて」, 東北大学薬学部 (2013.6)

斎藤嘉朗, 「重篤副作用と発症予測バイオマーカーについて」, 東北大学医学部 (2013.6)

佐井君江, 「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 (2013.11)

斎藤嘉朗, 「メタボロームの今」, 和歌山県立医科大学 (2013.11)

斎藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院薬学研究科 (2013.12)

中村亮介, 「医薬品の重篤副作用に関する国立衛研の取り組み～ゲノム薬理とアレルギー～」, 東北大学薬学部 (2014.1)

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医療情報データベースを用いた研究」, 東北大学薬学部 (2014.1)

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 (2014.2)

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 (2013.11)

杉山圭一, 「栄養保健」, 東京医科歯科大学 (2013.5)

広瀬明彦, 「化学物質のリスク評価の不確実性と規制<毒性学特別講義>」, 大阪大学薬学部 (2013.11)

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 (2013.11)

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 (2014.1)

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 (2013.8)

## 2. 講演

川西徹, 「国立医薬品食品衛生研究所の紹介－革新的医薬品・医療機器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を中心に－」, 実験動物中央研究所平成25年度学術懇話会 (2013.7)

川西徹, 「日局の今日的課題について－製法問題, プロスペクティブハーモナイゼーション等－」, 東京医薬品工業協会/大阪医薬品協会研修会 (2013.11)

川西徹, 「日局17以降にむけての日局の課題について－製造工程管理への日局の取組とフレキシブル化－」, 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 (2014.3)

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 (2013.9)

合田幸広, 「多成分系としての生薬・漢方製剤の特性と課題」, 富山大学・和漢医薬学総合研究所創立50周年記念講演会 (2013.10)

合田幸広, 「分析から判る健康食品の品質の問題点」, 健康ジャーナルセミナー (2014.2)

Goda Y, "Introduction of qNMR to the Japanese Pharmacopoeia (JP) for specification of marker compounds used for standardization of herbal medicines", The 11th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (2013.10)

香取典子, 「QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望－公的試験規格を適用する場合の諸問題」, インターフェックスジャパン2013 (2013.7)

香取典子, 「日本のBMVガイドライン策定状況」, 第20回クロマトグラフィーシンポジウム ワークショップ (2013.6)

香取典子, 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法バリデーション (BMV) に関するガイドライン」, 日本ジェネリック製薬協会第19回製剤研究会 (2013.7)

香取典子, 「PATとは何か－品質を廻るパラダイムの変遷」, 日本薬剤学会主催「PATに関する実習講習会」 (2013.9)

香取典子, 「医薬品の収去検査におけるPIC/S加盟の影響」, 第50回全国薬事指導協議会総会 (2013.10)

香取典子, 「日本のBMVガイドラインの概要」, 第5回バイオアナリシスフォーラムシンポジウム (JBF2014)

(2014.3)

坂本知昭, 「機器分析とGMP品質管理」, 医薬品・化粧品等品質管理研修会 (2013.11)

坂本知昭, 「医薬品科学における分光分析の役割と将来への展望・期待」, 文部科学省大学等ニーズ・シーズ創出強化支援事業・テラヘルツ光と生命科学融合による革新的イノベーションワークショップ (2014.1)

坂本知昭, 「薬の品質評価方法とテラヘルツ分光装置」, 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4回イノベーションアーナセミナー (2014.1)

加藤くみ子, 「ナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究」 「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」, キックオフシンポジウム (2014.3)

加藤くみ子, 「ブロック共重合体ミセル医薬品に関する欧州医薬品庁 (EMA) との共同文書作成」, 第10回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2014.1)

加藤くみ子, 「リポソーム製剤の評価手法について」, ナノ製剤技術研究会 (2013.10)

加藤くみ子, 「DDS製剤キャリアの動態とトランスポーター」, 第29回日本DDS学会学術集会 (2013.7)

加藤くみ子, 「ナノテクノロジーの医薬品開発への応用」, 第50回薬剤学懇談会研究討論会 (2013.6)

Sakai-Kato K, “Current Initiatives relevant to Nanomedicines in Japan”, The European Summit for clinical nanomedicines 2013 (2013.6)

川崎ナナ, 「バイオ医薬品の品質に関する今後の展望」, レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会・特別コース 第一回医薬品品質分野次世代リーダー育成研修講座 (2013.12)

川崎ナナ, 「医薬品の名前: 由来, 構造, 作用機序から効能・効果まで その2. 生物薬品」, チーム医療に貢献する薬局薬剤師養成研修薬学基礎講座 名古屋市立大学薬学部薬剤師養成研修 (2013.12)

川崎ナナ, 「次世代バイオ医薬品における安全性評価技術」, (独) 科学技術振興機構研究開発戦略センター「次世代バイオ医薬品の俯瞰に関するワークショップ」 (2013.12)

袴塚高志, 「ISO/TC249における生薬・製剤分野の動向」, 第30回和漢医薬学会学術大会 (2013.9)

袴塚高志, 「ISO/TC249における生薬及び関連製剤の国際標準化の動向」, 日本生薬学会第60回年会 (2013.9)

Hakamatsuka T, “Japanese pharmacopoeia and relevant monographs, and practical use of natural medicines in healthcare systems in Japan”, International Pharmaceutical Federation (FIP) 2013 (2013.9)

袴塚高志, 「漢方の標準化及び補完代替医療との関係」, 第18回静岡健康・長寿学術フォーラム (2013.11)

花尻 (木倉) 瑠理, 「“脱法ドラッグ (脱法ハーブ)”による健康被害を防ぐために」, 日本法科学技術学会 第19回学術集会特別講演 (2013.11)

袴塚高志, 「漢方・生薬製剤の現状と伝統医学国際標準化の動向について」, 奈良県医薬品製造販売業等管理者講習会 (2014.2)

花尻 (木倉) 瑠理, 「違法ドラッグ流通の現状と指定薬物制度」, 日本薬学会第134年会シンポジウム (2014.3)

内山奈穂子, 「国立衛研における違法ドラッグ製品の流通実態調査」, 日本薬学会第134年会シンポジウム (2014.3)

佐藤陽治, 「再生医療製品 (細胞組織加工製品) の造腫瘍性評価」, 第5回PMDA科学委員会細胞組織加工製品専門部会 (2013.4)

内田恵理子, 「遺伝子治療用ベクターの定義と適用範囲」, 第3回遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会 (2013.8)

佐藤陽治, 「細胞・組織加工製品 (再生医療製品) の品質および安全性の確保」, PMDA特別研修 (2013.6.7,9)

佐藤陽治, 「再生医療製品の品質評価法開発 - 残存造腫

瘍性細胞の定量－」, 再生医療実現化ハイウェイ第5回MCP策定会議／第5回再生医療薬事講習会 (2013.10)

佐藤陽治, 「再生医療製品の品質評価法開発－残存造腫瘍性細胞の定量－」, 第5回MCP策定会議／第5回再生医療薬事講習会 (2013.10)

佐藤陽治, 「ヒト多能性幹細胞由来再生医療製品の原料・材料に関する留意点について」, 次世代医療機器評価指標再生医療分野審査WG(ヒト同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞) (2013.11)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発の現状と課題およびガイドライン策定に向けた取り組み」, ヒューマンサイエンス振興財団規制動向調査講演会 (2013.7)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発の動向と課題」, 第144回ヒューマンサイエンスエキスパート研修会 (2013.10)

井上貴雄, 「核酸医薬品の現状と課題(総論)」, ライフサイエンス技術部会材料分科会講演会 (2013.11)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発の動向と課題」, 医薬基盤研究所講演会 (2013.12)

Niimi S, "Immunogenicity Evaluation of Biotechnology-derived Drugs Including Biosimilar Therapeutic Monoclonal Antibodies", URI/EpiVax Westin Immunogenicity Seminar 2013 (2013.5)

新見伸吾, 「免疫原性の予測, リスク因子, 臨床における有効性, 安全性に及ぼす影響」, 第40回日本毒性学会学術年会ワークショップ4 (2013.6)

新見伸吾, 「バイオシミラー抗体医薬品の承認申請における品質・有効性・安全性に関するポイント」, 第23回日本医療薬学会年会日本薬剤学会ジョイントシンポジウム (2013.9)

新見伸吾, 「抗体医薬品の特性・品質の評価」, 第30回動物細胞工学シンポジウム (2013.9)

Niimi S, "Government-private Sector Joint Research Project to Establishment and Standardize Immunogenicity Assays in Japan", Immunogenicity and Immunotoxicity (2014.1)

新見伸吾, 「次世代医療機器の評価指標作成事業の取り組み」, 医療機器ガイドライン活用セミナー#5 (2014.1)

新見伸吾, 「ガイドライン等の作成－次世代医療機器評価指標作成事業－」, 医療機器開発における留意点と国際標準化に関する取り組み (2014.2)

澤田留美, 「再生医療製品に使用される間葉系幹細胞の安全性評価法の確立を目指して」, 日本バイオマテリアル学会2013年度第1回セミナー (2013.5)

松岡厚子, 澤田留美, 加藤玲子, 河野健, 「次世代医療機器評価指標作成事業－再生医療分野審査WG活動報告」, 日本バイオマテリアル学会2013年度第1回セミナー (2013.5)

澤田留美, 「再生医療製品開発における動物実験」, 平成25年度公益社団法人日本実験動物学会維持会員懇談会 (2013.11)

澤田留美, 「再生医療に関連する次世代医療機器評価指標の解説」, 医療機器ガイドライン活用セミナー#4 再生医療関連ガイドライン入門解説 (2014.1)

中岡竜介, 齋島由二, 「医療機器規格・基準の国際標準化戦略に係る政策的提言」, 医療機器開発における留意点と国際標準化に関する取り組み (2014.2)

小林憲弘, 「水道水中の農薬類の分析法開発とその妥当性評価－農薬類を例に－」, 平成25年度水質検査精度管理研修会 (2013.5)

小林憲弘, 「水道水質検査方法に関する最近の話題と今後の展望－農薬類の通知改正を例に－」, 水質分析セミナー2013 (2013.5)

小林憲弘, 「水質基準改正における最近の国の動向と検査手法に関する今後の展望について」, 平成25年度兵庫県立健康生活科学研究所・研究アドバイザーによる講演会 (2013.5)

小林憲弘, 「水道水中の農薬類のGC/MSおよびLC/MS/MS一斉分析方法の開発」, 環境科学会2013年会 (2013.9)

小林憲弘, 「農薬類の分類の見直しとその検査法について」, 平成25年度飲料水検査技術講習会 (2013.9)

- 小林憲弘, 「水道水質検査方法における妥当性評価ガイドラインについて」, 平成25年度専門研修「検査技術」(2013.9)
- 小林憲弘, 「農薬類の分類の見直しに伴う新たな検査法開発とその妥当性評価について」, 水道水質検査法セミナー「妥当性評価ガイドラインからの農薬類の検査法分析のポイント」(2013.10)
- 小林憲弘, 「農薬類の分類の見直しに伴う新たな検査法開発とその妥当性評価について」, 水道水質検査法セミナー「妥当性評価ガイドラインからの農薬類の検査法分析のポイント」(2013.11)
- 小林憲弘, 「水道水質管理における農薬類の分類見直しとその分析方法について」, 第31回農薬環境科学研究会(2013.11)
- 神野透人, 「日本の室内空気質の現状：全国実態調査の結果から」, 平成25年室内環境学会学術大会(2013.12)
- 神野透人, 「室内空気中の揮発性有機化合物：汚染実態の全国調査と気道刺激性を指標とする有害性評価」, 関東甲信静ブロック専門家会議(環境衛生部門)(2013.12)
- 河上強志, 「家庭用品中の接触皮膚炎を引き起こす防腐剤の実態」, 第56回日本環境化学講演会「-生活環境中の化学物質に関する講演会 POPs条約会議の動向・食品・一般家庭用品・室内環境・化成品及び不純物など-」(2013.12)
- 小林憲弘, 「水道水質管理と検査方法に関する最近の動向」, 日本水環境学会関西支部企画～水道水中に存在する微量有機物質に関するセミナー～(2014.2)
- 神野透人, 「モノクロラミン消毒による消毒副生成物の低減について」, 平成25年度生活衛生関係技術担当者研修会(2014.3)
- 久保田領志, 「平成26年度統一試料を用いた精度管理調査について」, 水道水質検査精度管理に関する研修会(2014.3)
- 手島玲子, 「食品添加物の安全性評価におけるアレルギー性の評価について」, ifia JAPAN 2013(2013.5)
- 手島玲子, 「WHO化学物質の免疫毒性リスク評価ガイドラインについて」, 第40回日本毒性学会学術年会(2013.6)
- 手島玲子, 「食品添加物等のアレルギー性についてのリスク評価」, 第40回日本毒性学会学術年会(2013.6)
- 手島玲子, 「[食物アレルギーについて]-食物中のアレルギーを起こす物質とアレルギー表示について-」, にいがた食の安全・安心を考える講演会(2013.7)
- 手島玲子, 「経皮感作のメカニズムと食物感作のクロストーク」, 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会(2013.12)
- 堤智昭, 「食品中の有害物質の実態調査および摂取量調査～ダイオキシン類, 多環芳香族炭化水素類, 放射性物質を中心に～」, 第56回日本環境化学学会講演会(2013.12)
- 手島玲子, 「遺伝子組換え食品と食の安全を考える」, バイオインダストリー協会主催「食の安全を考えるセミナー」(2014.1)
- 手島玲子, 「加水分解小麦による小麦アレルギー発症の基礎的検討」, 医薬部外品に関する共催シンポジウム(2014.2)
- 手島玲子, 「食品中のアレルゲンの性質とアレルゲン検査法」, 第79回小児アレルギー同好会(2014.3)
- 穂山浩, 「第9版食品添加物公定書作成の方針及び最近の規格について」, ifia JAPAN 2013(第18回国際食品素材/添加物展・会議)/HFE JAPAN2013(第11回ヘルスフードエキスポ)セミナー(2013.5)
- Hiroshi Akiyama, "Risk Management of food Contact Materials in Japan", Society of the Plastics Industry's (SPI) International Symposium on Worldwide Regulation of Food Packaging(2013.6)
- 穂山浩, 「国立医薬品食品衛生研究所における食品添加物のリスク管理の取り組みについて」, 平成25年度全国地方衛生研究所長会議(2013.6)
- 穂山浩, 「食品添加物公定書第9版の方針と最近の規格の動向」, 日本界面活性剤工業会研修会(2013.8)
- 穂山浩, 「第9版公定書の改定とアルミニウム摂取量に

関して」, 平成25年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2014.1)

佐藤恭子, 「マーケットバスケット方式によるアルミニウム摂取量推定」, 日本食品添加物協会第42回食品添加物技術フォーラム (2013.8)

佐藤恭子, 「食品中の食品添加物分析法について」, 平成25年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2014.1)

久保田浩樹, 「食品添加物の摂取量調査について」, 平成25年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2014.1)

久保田浩樹, 「リスク管理を施行した食品添加物の分析と調査に関する研究」, 第19回日本食品化学学会奨励賞受賞講演 (2013.8)

大槻崇, 「鮮魚中の一酸化炭素の検査法について」, 平成25年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2013.8)

杉本直樹, 「食品添加物公定書第9版における試験法の改正①～鉛試験法, 新規既存添加物に関する規格案～」, 第18回国際食品素材/添加物展・会議 (2013.5)

杉本直樹, 「日本薬局方の第17改正に向けた最近の動き－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－」, JASIS2013日本薬局方セミナー (2013.9)

六鹿元雄, 「乳首・おしゃぶりのニトロソアミンについて」, 育児用品衛生連絡協議会勉強会 (2013.10)

六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装の規格試験法の性能評価」, 平成25年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2014.1)

河村葉子, 「第77回JECFA会議報告」, 日本添加物協会・日本香料工業会 (2013.7)

五十君静信, 「数的指標の考え方に基づく規格基準策定に於いてどのような科学的データのサポートが求められたか」, フードフォーラムつくば (2013.4)

Igimi S, "Collaborative study for validation of the

Campylobacter detection method from chicken.", Meeting with Ministry of Food and Drug Safety of Korea (2013.4)

五十君静信, 「プロバイオティクスの安全性について」, 日本生菌製剤協会講演会 (2013.5)

五十君静信, 「食品衛生における国際ハーモナイゼーションの重要性」, 日本食品工業倶楽部品質保証懇話会 (2013.11)

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と進め方」, 食品産業戦略研究所教育セミナー (2014.2)

朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の予防と対策」, 平成25年度千葉県食肉衛生技術研修会 (2013.11)

百瀬愛佳, 「新たな標準試験法の紹介2 カンピロバクター」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会第11回講演会 (2013.5)

岡田由美子, 「リステリア試験法の国際ハーモナイゼーション」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会平成25年度研修会 (2013.11)

野田衛, 「ノロウイルス感染症の現状と課題」, 平成25年度岐阜県獣医師会主催学術研修会 (2013.8)

野田衛, 「ノロウイルス研究の動向」, 第18回食の安全を考えるつどい (2013.5)

野田衛, 「A型肝炎の分子疫学と国際的なウイルス伝搬」, 第87回日本感染症学会学術講演会 (2013.6)

野田衛, 「我が国におけるノロウイルス対策研究の取組み」, 第58回ウォーター研究会セミナー (2013.6)

野田衛, 「ノロウイルスの生き残り戦略に関する最新の知見」, 第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)

野田衛, 「知って防ごうノロウイルス食中毒－ノロウイルスはなぜ流行したのか－」, 平成25年度食中毒予防セミナー (福井県) (2013.10)

野田衛, 「集団給食施設におけるノロウイルス対策」, 平成25年度ノロウイルス対策研修会 (岩手県) (2013.10)

- 野田衛, 「ノロウイルスに関する最新の知見」, 第45回日本小児感染症学会学術総会シンポジウムII小児科医が知っておきたい食を介した感染症 (2013.10)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と対策」, 長野県食品衛生協会ノロウイルス食中毒対策セミナー (2013.11)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と予防」, 第48回徳島県食品衛生大会 (2013.11)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒対策について－学識経験者の立場から－」, 日本食品衛生協会「ノロウイルス食中毒の予防と対策講習会」(東京会場) (2013.11)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒対策について－学識経験者の立場から－」, 日本食品衛生協会「ノロウイルス食中毒の予防と対策講習会」(京都会場) (2013.11)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒対策について－学識経験者の立場から－」, 日本食品衛生協会「ノロウイルス食中毒の予防と対策講習会」(仙台会場) (2013.12)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒対策について－学識経験者の立場から－」, 日本食品衛生協会「ノロウイルス食中毒の予防と対策講習会」(広島会場) (2013.12)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒対策について－学識経験者の立場から－」, 日本食品衛生協会「ノロウイルス食中毒の予防と対策講習会」(福岡会場) (2013.12)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒とリスクコミュニケーション」, 大分県新任食品衛生監視員等後期研修会 (2013.12)
- 野田衛, 「食品を介するウイルス感染症：ノロウイルス, 肝炎ウイルス」, 明治薬科大学市民講座 (2013.12)
- 野田衛, 「ノロウイルス…母としてできること」, 岩国市食品のリスクを考えるサイエンスカフェ (リスコミ) (2013.12)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現状と対策」, 川崎市食品衛生協会ノロウイルス食中毒予防に関する講習会 (2013.12)
- 野田衛, 「ノロウイルスの検査法の現状」, 静岡県環境衛生科学研究所技術講習会 (2014.1)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と対策」, 山梨県食品衛生協会ノロウイルス食中毒予防に関する研修会 (2014.2)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と対策」, 小田原市食品衛生協会ノロウイルス食中毒予防に関する講習会 (2014.2)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の予防対策」, 厚生労働省ノロウイルスによる食中毒の発生予防のリスクコミュニケーション (東京会場) (2014.2)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の予防対策」, 厚生労働省ノロウイルスによる食中毒の発生予防のリスクコミュニケーション (大阪会場) (2014.2)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と対策」, 川崎市食品衛生協会ノロウイルス食中毒の予防に関する講習会 (2014.2)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と対策」, 東京都食品衛生自主管理認証制度認証取得業者向け講習会 (2014.2)
- 大西貴弘, 「クドアとサルコシステイスによる新しい寄生虫性食中毒」, 農水省食品安全に係る科学セミナー (2013.7)
- 工藤由起子, 「腸炎ビブリオの魚介類での汚染実態の解明および生残性の解析に関する研究」, 平成25年度学術貢献賞受賞講演, 第105回日本食品衛生学会学術講演会 (2013.5)
- 工藤由起子, 「検証：なぜ日本の腸炎ビブリオ食中毒は減少したのか?」, 第34回日本食品微生物学会学術総会 (2013.10)
- 寺嶋淳, 「腸管出血性大腸菌感染症の動向について」, 第23回北海道感染症フォーラム (2013.9)
- 春日文子, 「感染症研究の現状と将来展開：国際活動について」, 岡山大学感染症フォーラム (2014.1)
- 春日文子, 「世界的な健康問題」, 京都大学第3回GSS国際アドバイザー会議 (2014.2)
- 畝山智香子, 「食品中発がん物質のリスク評価について

- て」, FOOCOMセミナー (2013.4)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える」, 生活協同組合コープあいち勉強会 (2013.4)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 2013年度放射線教育フォーラム第一回勉強会 (2013.6)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, ILSI Japan食品リスク研究部会勉強会 (2013.6)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 水産食品衛生協議会総会定例研修会 (2013.6)
- 畝山智香子, 「子どもの食の安全を守る」, 小児保健協会学校保健委員会・栄養委員会合同研修会 (2013.7)
- 畝山智香子, 「ほんとうの“食の安全”を考える」, 毎日新聞 栄養教諭・学校栄養職員対象セミナー (2013.7)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 千葉県栄養士会 生涯学習研修会 (2013.8)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク分析について」, 船橋市学校栄養士会研修会 (2013.8)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える」, 平成25年度長野県食品衛生推進大会 (2013.9)
- 畝山智香子, 「食の安全について」, 第231回山の手小児懇話会 (2013.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 大分県衛生環境研究センター食の安全に係る研修会 (2013.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスクの考え方」, 平成25年度宮城県農業・園芸総合研究所職員研修 (2013.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 岐阜県食品衛生監視員研修 (2013.11)
- 畝山智香子, 「「安全な食べもの」ってなんだろう?」, 大田区食の安全・安心講演会と意見交換 (2013.11)
- 畝山智香子, 「食品のリスクの考え方と食育」, 日本小児科学会・日本小児保健協会・日本小児科医会 共催 子どもの食育を考えるフォーラム (2014.1)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価の考え方」, 日本香料協会講演会 (2014.1)
- 畝山智香子, 「安全な食べもの」ってなんだろう」, 平成25年度群馬県「農産物の安全・安心セミナー」 (2014.2)
- 畝山智香子, 「食品のリスクの考え方から見た輸入食品のリスクについて」, 平成25年度和歌山県食の安全タウンミーティング (2014.2)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう?」, コープながの 食の安全学習会 (2014.2)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう」, 日本アイソトープ協会放射線安全取扱部会中部支部研修会 (2014.3)
- 前川京子, 「SIMCAを用いた脂質メタボローム解析」, Umetrics日本ユーザー会2013 (2014.8)
- 小島肇, 「日本での皮膚感作性代替法開発状況について」, 皮膚感作性試験ワークショップ (2013.7)
- 小島肇, 「代替法の国内外の動向」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2013.8)
- 小島肇, 「動物実験代替法の国内外の動向と化粧品・医薬部外品の規制」, 日本化粧品技術者会大阪支部勉強会 (2013.8)
- 小島肇, 「代替法の最新情報」, 動物実験についての知識を高めるための教育訓練 (2013.9)
- 小島肇, 「動物を用いないで医薬部外品の承認申請を取ることとは可能か?」, 日皮協会員研修会 (2013.10)
- 小島肇, 「昨今の皮膚毒性評価法の動向」, 安全性評価研究会2013年冬のセミナー (2013.12)
- 小島肇, 「動物実験代替法の長期的展望」, 第3回学術講演会生物学的安全性評価の新たな動向について (2014.3)
- Yoshida M, “Risk Assessment of Pesticides Residue by JMPR - To set ADI and ARfD-”, The FAO Regional Training Course: Strengthening Capacity of Data



Collection and Generation for Food Safety Risk Analysis Support to Capacity Building and Implementation of International Safety Standards in ASEAN Countries (GCP/RAS/280/JPN) (2013.6)

広瀬明彦, 「食品等に含まれる化学物質のリスク評価の経験とそこから見えてきた課題」, 日本リスク研究学会第26回シンポジウム (2013.6)

Hirose A, "Risk assessment methodology for chemicals and contaminants in foods", ILSI HESI Workshop: Risk Assessment in the 21st Century (2013.7)

広瀬明彦, 「Q3Dガイドラインステップ2の元素の毒性評価法の概要」, 第15回医薬品品質フォーラムシンポジウムICH金属不純物のガイドライン(ステップ2)の概要と評価方法 (2013.11)

## 平成25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
受田 浩之	高知大学教育研究部総合科学系生命環境医学部門 教授	食品機能を測って、探して、確かめる ～地域食材の付加価値向上を目指して～	平成25年 7月2日	食品添加物部
吉田 優	神戸大学大学院医学研究科 消化器内科学分野 准教授	メタボロミクスの疾患研究への応用	平成25年 9月10日	医薬安全科学部
八村 敏志	東京大学大学院 農学生命科学研究科食の安全研究センター免疫制御研究室 准教授	食品と免疫の接点としての腸管免疫系	平成25年 9月20日	代謝生化学部 ・ 食品添加物部
山本 卓	広島大学大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻・分子遺伝学研究室 教授	次世代ゲノム編集技術の現状と今後	平成25年10月17日	代謝生化学部
Dr. Kai Savolainen	Finnish Institute of Occupational Health 教授	Rigid rod-like carbon nanotubes induce signs of allergic asthma. 硬性棒状カーボンナノチューブは、アレルギー性喘息の兆候を誘発する	平成25年10月25日	毒性部
堀井 郁夫	昭和大学薬学部・客員教授、ファイザー(株)	薬効・副作用を見据えての創薬 - Darwinian Toxicology 思考を基に -	平成26年 2月13日	毒性部・ 変異遺伝部

## 2. 所内セミナー

講師名	所属	講演名	講演日
花尻 瑠理	生薬部第三室長	いわゆる“脱法ドラッグ(脱法ハーブ)”による健康被害を防ぐために	平成25年 6月19日
佐藤 陽治	遺伝子細胞医薬部長	iPS細胞をもとに製造される再生医療製品の品質・安全性の評価	平成25年 9月27日
菊池 裕	衛生微生物部第一室長	牛海綿状脳症(BSE)対策の歩みとプリオン病	平成25年12月25日
安達 玲子 中村 亮介	代謝生化学部第三室長 医薬安全科学部第三室長	茶のしずく石鹼による食物アレルギーについて	平成26年 2月13日

**医薬品審査等業務庁費（厚生労働省）**

1. 医療用後発医薬品再評価品質規格設定等（溶出試験規格の設定等）（薬品）  
Reevaluation of generic prescription drugs by dissolution tests and application of dissolution specifications
2. 日局各条へパリンナトリウム等に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究（生物）  
Studies on purity test of heparin products in JP monographs
3. バイオ後続品の品質等に係る調査（生物）  
Studies on the quality attributes of biosimilar products
4. 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
5. 次世代医療機器評価指標作成事業（医療）  
Development of guidances for the approval process of brand - new medical devices
6. 化粧品・医薬部外品成分の分析法に関する研究（生活）  
Studies on the analytical methods for ingredients of cosmetics and quasi drugs
7. 後発医薬品品質確保対策事業 化粧品及び医薬部外品の一斉収去試験（生活）  
Survey for quality ascertainment of quasi drugs and cosmetics
8. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究（衛徴）  
Studies on 3<sup>rd</sup> international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
9. 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査および評価研究（情報）  
Studies on the toxicological information and evaluation of chemicals for designation of poisonous and deleterious substances
10. 医薬品使用実態調査（医安）  
Drug utilization study
11. 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. 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

13. 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. 外部精度管理調査のデータ集計解析等効率化のためのシステム構築業務（生活）  
Systems construction for efficiency improvement of data aggregation analysis in the external investigation of accuracy control
5. 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
6. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品）  
Estimation of dietary intake of radionuclides
7. 食品中の製造副生成物に関する試験検査（食品）  
Studies on food-born contaminants
8. 食品中の製造副生成物（アクリルアミド）に関する試験検査（食品）  
Studies on food-born contaminants (acrylamide)
9. 食品中の放射性物質実態調査事業（食品）  
Survey of radioactive materials in foods
10. 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
11. ミネラルウォーター中の有害物質実態調査事業（食品）  
Survey of contaminants in mineral water
12. 農産品中の金属類実態調査事業（食品）  
Survey of metals in agricultural products
13. 農薬等検査データの集計・解析事業（食品）  
Analysis of results of testing for contaminants and pesticides residues in foods

14. 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
15. 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
16. 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 ingredients of agricultural chemicals and naturally contained in food
17. 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
18. 食品添加物一日摂取量調査(食添)  
Estimation of daily intake of food additives
19. 既存添加物の成分規格の設定(食添)  
Research on specifications of natural food additives
20. 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
21. 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
22. 塩素系殺菌剤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
23. 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
24. 平成25年度食品中の過酢酸製剤実態調査(食添)  
Survey of peracetic acid preparation in food in FY 2013
25. 平成25年度未指定添加物監視対策(食添)  
Research on unspecified additives in FY 2013
26. GC/MS/MSによる食品中の添加剤一斉分析法の開発(食添)  
Development of simultaneous analytical methods for additive agents in the foods by GC/MS/MS
27. 器具・容器包装等の告示試験法の性能に関する研究(食添)  
Performance evaluation of official test method for utensils and packages
28. 貝毒規制に係る試験方法(食管)  
Official Analysis Method for Shellfish Toxins
29. 食品中の微生物検査における衛生指標菌に関する試験検査(食管)  
Studies on Indicator Microbes for microbiological examination of foods
30. マリントキシン検査外部精度管理の実施について(食管)  
External Investigation of Accuracy Control on Marine Toxin Analysis
31. 製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査(食管)  
Studies about the processing standard of foods (sterilization temperature and sterilization time)
32. 微生物の標準物質製造に関する調査研究(食管)  
Studies on production of microbial standards
33. ボツリヌス菌及びボツリヌス毒素検査(食管)  
*Clostridium botulinum* and botulinum toxin detection tests
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 安全性未承認GM食品監視対策(代謝)  
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
40. 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
41. 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
42. イチョウ葉エキスの遺伝毒性試験 (代謝, 病理)  
Genotoxicity of Ginkgo biloba extracts
43. 平成25年度アミノ酸含有健康食品(クレアチン含む)の健康被害状況調査 (代謝)  
Studies on health hazard of amino acid health food, creatine and others
44. クレアチンサプリメントの安全性に関する試験研究 (代謝)  
Studies on safety of creatine dietary supplements
45. 食中毒関連情報調査 (情報, 衛徴, 食管)  
Studies on food poisoning information
46. 生食される牛の内臓 (赤物) 等に係る危害分析に関する調査 (情報)  
Studies on hazard in bovine meat and offal, which are likely to be eaten raw
47. 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
48. 諸外国におけるフロクマリン類の管理状況調査 (情報)  
Studies on the control systems of furocoumarins in other countries
49. 食品中の製造副生成物に関する調査研究 (情報)  
Studies on processing byproducts in food
50. 成形肉等に係る危害分析に関する調査 (情報)  
Studies on hazard analysis of mechanically tenderized meat
51. 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査 (情報)  
Studies on microbial contamination of food in exporting countries
52. 指定添加物の安全性に関する試験 (毒性)  
Toxicity studies of designated food additives
53. 既存添加物 (マスティック, 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
54. 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
55. 既存添加物等の安全性に関する試験 (DL-酒石酸水素カリウムに関する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 potassium DL-bitartrate)
56. 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)
57. 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)
58. 指定添加物の安全性に関する試験 (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 study of aluminum potassium sulfate)
59. 指定添加物の安全性に関する試験 ( $\delta$ -ドデカラクトンとヘキシルアセテートに関する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  $\delta$ -dodecalactone and hexyl acetate)
60. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)  
Mutagenicity of food additives
- 家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)**
1. 有害物質含有家庭用品の規制基準に関する試験検査 (生活)  
Studies for the control of household products containing harmful substances
  2. 家庭用品による健康被害防止に関する試験検査 (生活)  
Studies on the prevention of health hazards due to household products
  3. 家庭用品からの揮発性有機化合物 (VOC) 放散に関する研究 (生活)  
Studies on the emission of volatile organic compounds from household products
  4. 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. 無作為抽出による室内空気汚染実態調査 (生活)  
Random sampling survey of indoor air total volatile organic compounds in Kanto region, Japan
7. シックハウス (室内空気汚染) 問題に係るTVOC等文献調査 (生活)  
Investigation on the TVOC regulation review for the improvement of indoor air quality
8. 家庭用品等試験検査 (毒性)  
Studies on safety evaluation of household products
9. 次世代高速シーケ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. 化審法等に係る化学物質リスク評価に必要な最新毒性情報更新 (評価)  
Update of the latest toxicity information necessary for risk assessment under the Law concerning the Examination and Regulation of Manufacture, etc. of Chemical Substances and others.

#### 化学物質安全対策費 (厚生労働省)

1. 実験動物による急性毒性試験 (毒性)  
Acute toxicity studies in laboratory animals
2. 内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験 (毒性)  
Endocrine toxicological studies by using endocrine disruptor screening tests

#### 食品健康影響評価技術研究委託 (内閣府食品安全委員会)

1. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究 (食管)  
Studies for the microbiological risk assessment of the high-pathogenic *Listeria monocytogenes* in consideration of the host immune systems
2. 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. 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
4. ハイリスクグループにおける評価に関する研究-不確実係数の妥当性について (病理)  
Validation study of uncertainty factor in safety evaluation of high-risk group
5. 化学物質により誘発される肝肥大の毒性学的評価手法の確立と今後の問題点 (病理)  
Principle of toxicological evaluation for rodent liver hypertrophy induced with chemicals and issues for the evaluation
6. 遺伝毒性発がん物質のリスク評価に関する研究 (評価, 変異)  
Studies for the risk assessment of genotoxic carcinogens.

#### 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防止のための資料改訂及び各種食物アレルゲンに関する解析並びにアレルギー物質を含む食品の検査法の開発及び改良 (代謝)  
Studies on food allergens, detection methods of food allergens in processed foods, and revision of handbooks for food allergy patients and medical specialists
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. 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. 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（所長，薬品，生物，遺細）  
Regulatory science promoting improvement in developing environment of innovative drugs
2. ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究（所長，生活，代謝）  
Studies on pathogenic mechanism and recurrence prevention of vitiligo induced by quasi-drugs containing Rhododendol
3. 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（副所長，薬品）  
Studies on systems that assure and enhance quality of pharmaceutical products across their lifecycle
4. 医薬品品質保証システムの進歩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 advanced pharmaceutical quality

assurance system

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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（薬品，生薬）  
Studies on reevaluation of risk category of chemical synthetic compounds used for OTC drugs and ensuring safety of Kampo products
9. 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（薬品，生薬）  
Studies on quality assurance and equivalence, safety and international harmonization of crude drugs and crude drug products
10. 後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験方法の改正に関する研究（薬品）  
Studies for revision of test methods in the guideline for bioequivalence studies of generic products
11. わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築（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，遺細，医療，衛微）  
Studies on the safety evaluation of innovative drugs against virus and infectious agents
13. がんワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関するレギュラトリーサイエンス研究（生物）  
Studies on evaluation for quality and efficacy of cancer vaccines
14. Claudinを標的とした創薬基盤技術の開発（生物）  
Development of fundamental technologies for the creation of claudin-targeting drugs
15. 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，

- 薬品)  
Studies on monitoring, analysis, hazard assessment and surveillance of illegal drugs sold as "health foods"
16. 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, 薬品, 有機, 薬理)  
Studies on analytical methods of psychoactive substances/plants and estimation of their harmful effects on the central nervous system
17. 乱用薬物の鑑別法に関する研究 (生薬, 有機)  
Studies on the method for distinguishing of abused drugs
18. 薬用植物栽培並びに関連産業振興を指向した薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備に関する研究 (生薬)  
Studies on enhancement of 'Comprehensive Medicinal Plant Database' aiming for cultivation of medicinal plants and industrial development
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究 (遺細)  
Etiological approaches for prevention of malignant tumors derived from human stem cell-based products
25. 小児難病患者及び成育疾患患者由来iPS細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立 (遺細)  
Development of the drug screening system using iPS cell lines derived from patients with incurable pediatric diseases or developmental disorders
26. 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
27. 医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究 (医療)  
Construction of frameworks to support international standardization of standards of medical devices
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 家庭用品から放散される揮発性有機化合物/準揮発性有機化合物の健康リスク評価モデルの確立に関する研究 (生活)  
Studies on the development of risk assessment model of volatile/semi-volatile organic compounds emitted from household products
33. 化粧品中の微量不純物の分析法と実態調査に関する研究 (生活)  
Studies on the development of analytical methods for trace impurities and the investigation of their levels in commercially available cosmetics
34. 水道水質検査における対象農薬リスト掲載農薬のうち標準検査法未設定の農薬類の分析法開発 (生活)  
Development of analytical method for agricultural chemicals listed on complementary items in drinking water



35. 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
36. 水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究 (生活, 評価)  
Comprehensive research on the risk evaluation and management of drinking water quality
37. カーボンおよび金属ナノマテリアルによる肺および全身臓器障害と発がん作用の機序解析とそれに基づく中期検索法の開発に関する研究 (生活)  
Development of a medium-term assay system for the lung and multi-organ carcinogenic potential of carbon based and metal nanomaterials
38. レジオネラ検査の標準化及び消毒等に係る公衆浴場等における衛生管理手法に関する研究 (生活)  
Studies on health control management for standardizing detection methods and disinfection of Legionella in public bath facilities
39. 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, 情報)  
Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use
40. 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 (食品, 食管, 代謝)  
Studies on the safety assessment and public acceptance of newly developed genetically modified foods
41. 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 (食品, 生活, 代謝)  
Studies on safety of the components contained in quasi-drugs and cosmetics
42. 食品中残留農薬等の安全性確保に関する研究 (食品)  
Studies on the safety assessment of agricultural chemical residues in foods
43. 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 (食品)  
Studies on the pathological condition of anaphylaxis in adult patients
44. 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
45. 食品添加物の規格試験法の向上及び摂取量推定等に関する研究 (食添, 変異)  
Study on improvement of specification tests and estimation of daily intake of food additives
46. 食品用器具・容器包装等に含有される化学物質の分析に関する研究 (食添)  
Study on the analysis of chemical substances contained in food contact utensils and packages
47. 食品添加物の指定の迅速化と国際整合性に関する研究 (食添, 病理)  
Study on the acceleration of food additive designation and international harmonization
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究 (食管, 情報)  
Study on the distribution of pathogenic microbes in vegetables and fruits
53. 畜産食品の安全性確保に関する研究 (食管)  
Study on the safety assessment of meats and offal
54. 食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究 (食管)  
Study for virus detection methods in foods
55. 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
56. 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
57. 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 for establishment and validation of useful

- method for food protection.
58. 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
59. 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
60. フグ等の安全性確保に関する総括的研究 (食管)  
Blanket study for food risk management of pufferfishes
61. 子宮頸癌に対する粘膜免疫を介したヒトパピローマウイルス (HPV) 分子標的免疫療法の臨床応用に関する研究 (食管)  
Study on clinical application with the mucosal vaccine against Human Papillomavirus (HPV) for Cervical cancer prevention
62. 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
63. 食中毒調査における食品中の病原大腸菌の統括的検査法の開発に関する研究 (衛微)  
Development of universal detection methods for pathogenic Escherichia coli in food
64. 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 temporary-dwelling environments in the Great East Japan Earthquake
65. 食品中の食中毒菌等の遺伝特性及び制御に関する研究 (衛微)  
Studies on the genetic characterization of food-borne bacteria.
66. 基準値の策定に資する食品汚染カビ毒の実態調査と生体影響評価に関する研究 (衛微)  
Studies on the actual condition and the assessment of the biological effects of food-borne mycotoxins for the development of reference values in foods
67. QSAR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 QSAR
68. 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
69. 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
70. 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, 食管, 情報)  
Studies on the actual conditions of radioactive and hazardous chemical substances in food caused by the earthquake disaster
71. 次世代バイオテクノロジー技術応用食品等の安全性確保に関する研究 (代謝)  
Studies on the safety assessment generated by next generation genome editing techniques
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. 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 (情報)  
Studies on epidemiological methods for estimating food-borne illness, contributing to policy-making and evaluation
74. 国際食品規格策定に係る効果的な検討プロセスの開発に関する研究 (情報)  
Studies on development of effective discussion processes for elaborating international food standards
75. 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
76. 機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究 (医安)  
Population differences in genetic polymorphisms related to drug responses
77. 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

78. 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
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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究 (センター長)  
The Epidemiological and Cause-Investigated Study of Cholangiocarcinoma in Workers of A Printing Company
85. 化学物質の経気道暴露による毒性評価の開発, 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
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. 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
91. 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
92. 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 (薬理, 所長, 副所長, 薬品, 生物, 遺細, 医療, センター長, 毒性, 変異, 評価)  
Study to establish the revised guidance on the investigation of drug interaction
93. 医薬品開発における薬物相互作用の検討方法に関するガイダンスの運用と普及に関する研究 (薬理, 医安)  
Study to establish the revised guideline on the investigation of drug interaction
94. 個体の成長期における毒性メカニズムに基づく新規in vitro発達神経毒性評価法に関する研究 (薬理)  
Studies on in vitro developmental neurotoxicity

- methods for health effects of chemicals on developing individuals
95. 新規動物試験代替法の開発, 国際標準化及び普及促進に関する研究 (薬理)  
Study for development, international standardization and promoting diffusion on novel alternative to animal testings
96. 化粧品等のQSAR/in silico/インフォマテクス技術等の安全性評価応用に関する調査研究 (薬理)  
Study of application of QSAR/in silico/informatics techniques to the safety testings of cosmetics, chemicals and drugs
97. ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬剤性不整脈評価の薬事申請利用における妥当性の検討 (薬理)  
Studies on pharmaceutical application of human ES/iPS-derived cardiomyocytes
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
103. 化学物質の臨界期曝露による生殖内分泌機能の遅発影響に視床下部キスペプチンニューロンの部位特異的変化が果たす役割と閾値に関する研究 (病理)  
Site-specific changes and their threshold of neonatal exposure to chemicals on kiss-peptin neuron, a crucial target of delayed effect
104. 畜水産食品中に含まれ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
105. 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
106. 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
107. 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
108. 新規*in vivo*遺伝毒性試験である*Pig-a*遺伝子遺伝毒性試験の胎子を含めた週齢および性差に関する開発研究 (変異)  
Studies on comparative analyses of *Pig-a* gene mutation assays on the differences of age and sex of mice
109. 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, 代謝, 毒性, 変異)  
Studies on the evaluation methodology for chronic and delayed health effects by exposure of nanomaterials
110. ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究 (評価)  
Studies on guideline for environmental risk assessment and risk management of pharmaceuticals for humans
- 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)  
Translational researches on the assessment of the safety and efficacy of human stem cell-based products
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 nano-bio 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, 医療)  
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 (代謝)  
Studies on the development of novel drugs for atherosclerosis by improving HDL level and function
7. 副作用のインビトロ評価系の開発 (医安)  
In vitro evaluation system to predict drug-induced adverse effects
8. 分化誘導された肝実質細胞の成熟化と標準化に関する基礎検討 (薬理)  
Fundamental study of maturation of progenitor derived hepatocytes and their standardization for drug safety testing
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. ケミカルバイオロジーを利用した人工的ユビキチン修飾システムの開発 (機能)  
Systematic manipulation of the ubiquitylation by chemical compounds.
4. 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. 離散変量に起因する不確かさの評価と標準リスク対  
応の確立—食品微生物規格への反映 (情報)

Evaluation of uncertainties associated with  
discrete variables and establishing standard risk  
response - application to microbiological standards  
for foods

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

5. 腫瘍組織におけるオーファン P450発言の病態生理  
学的意義の解明と創薬への応用 (医安)

Elucidation on pathophysiological significance of  
orphan P450 expression in tumor tissue and its  
application to drug discovery research

6. 遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関す  
る研究 (変異)

Studies on quantitative evaluation of inherited  
germline mutations

7. DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の  
緻密性に関する研究 (変異)

Mechanism of gene mutations involving a single  
DNA adduct

8. 過去の大気浮遊粒子暴露が現在の肺がん発症等の健  
康リスクに及ぼす影響の評価 (変異)

Studies on health effects by suspended particulate  
matter exposed in the past

**(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 cell therapy products  
derived from mesenchymal stem cells

7. 多能性幹細胞のAW551984Bによる心筋分化制御機  
構の解明 (遺細)

Analysis of the mechanism for the cardiomyogenic  
effect of AW551984 on pluripotent stem cells

8. 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

9. 下痢性貝毒のマウス・バイオアッセイの原理解明,  
及び動物福祉に配慮したその改良 (食管)

Studies on the mechanism of mouse bioassay for  
diarrhetic shellfish poisoning toxins and its  
improvement in consideration of animal welfare

10. 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

11. 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

12. 部位選択的DNA脱メチル化誘導による新規細胞機

- 能改変法の検討 (衛微)  
Studies on cell conversion methods by site-specific DNA demethylation
13. 乳がん治療を指向したエストロゲン受容体分解誘導剤の開発と細胞死誘導機構の解明 (機能)  
Development of estrogen receptor degrader and analysis of drug-induced cell death mechanism for breast cancer therapy
14. ApollonによるMitosis制御機構 (機能)  
Regulation of mitosis by Apollon.
15. 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 (代謝)  
Mechanism underlying carbon nanotube-induced inflammation and its modulation by sterol
16. 食物アレル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 (食品, 代謝)  
Analysis of the allergenicity change of structurally modified food allergens and development of highly sensitive detection method
17. ExiLE法と質量分析法とを用いたアレルゲンエピトープの網羅的解析技術の開発 (医安)  
Development of comprehensive allergenic epitope exploring method by means of EXiLE and mass spectrometry
18. 医療データベースを用いた免疫関連バイオ医薬品と化学薬品間の相互作用評価 (医安)  
Evaluation of interaction between biotechnology-based drug and chemical drug using medical information databases
19. 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
20. 体節の分節化と脊椎骨の分節化の関係の解析 (毒性)  
Analysis of relationship between somite segmentation and vertebral segmentation
21. 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
22. 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 three-dimensional culture on the drug-resistance in cancer-derived cell lines and its application to the screening of new anti-cancer drug candidates
23. 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
24. 胃がんバイオマーカーとしての血清TFF3の起原の検討 (病理)  
Analysis of the origin of serum TFF3 as a biomarker for gastric cancer
25. DNA二本鎖切断モデルの構築と、それを用いた修復と低線量影響に関する研究 (変異)  
Development of a model for DNA double strand break in mammalian cells and its application to studies of DNA repair and low dose irradiation effects
- (挑戦的萌芽研究)**
1. レーザ誘起創発的インパルス応力波による遺伝子導入法の開発と細胞影響の遺伝学的解析 (遺細)  
Development of a gene transfer method using laser-induced emergent impulse stress wave and genetic analysis of its effect on transduced cells
2. 新規医療機器の評価型シミュレーション導入による開発から審査への突破戦略 (医療)  
Study on how to apply a simulation technique to evaluate a development of new medical devices and a possibility of their market approval
3. 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
4. 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
5. ユビキチン・コードの解明 (毒性)  
Studies on the ubiquitin code
6. DNA損傷応答因子欠損細胞を用いた迅速、簡便かつ高感度な遺伝毒性検出法の研究 (病理)  
Study for the rapid, easy and highly sensitive genotoxicity assay by using DDR (DNA damage responses)-deficient cells
- (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. イオンモビリティ質量分析装置を用いた生薬成分分析と品質評価法の確立 (生薬)  
Studies on structural and positional identification of isomeric constituents in crude drugs using ion mobility mass spectrometry
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. 生体内物質による医用材料の劣化機構の解明 (医療)  
Investigation on the degradation mechanism of biomaterials induced by biological substances in vivo.
6. フラーレンC60の生体内代謝排泄機構に関する研究 (生活)  
Study on mechanism of metabolism and excretion of fullerene C60
7. 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
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学的研究 (衛徴)  
Study on the risk assessment and preventive health from fungal contamination of dwelling environments in disaster areas of the great earthquake
9. 野生動物での水系感染症病原微生物の保有状況と水源汚染の疫学研究 (衛徴)  
Epidemiological research on prevalence of waterborne pathogenic microorganisms in wild animals.
10. 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
11. 特異的タンパク質分解による新規活性型Ras分子標的癌治療薬の開発 (機能)  
Development of novel molecular target drug for activated Ras protein by means of the specific protein degradation system
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. 双方向のNotch-Deltaシグナルによる組織発生制御機構の解明 (毒性)  
Analysis of the Delta signaling as the reverse signaling of Notch during mouse development
15. 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
16. 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
- (研究活動スタート支援)**
1. 変異型ABCD1の細胞内挙動を制御する新規副腎白質ジストロフィー治療薬の開発 (有機)  
Development of molecules for the treatment of adrenoleukodystrophy
- 新需要創出 (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進的有害性試験法の開発 (経済産業省)

1. 遺伝子発現変動データから各種毒性の発現可能性情報を取得する手法の開発 (薬理)

Development of methods to obtain data on the possibility of the expression of toxicity on the basis of altered gene expression

2. 標的臓器毒性等の毒性やヒト代謝機能の影響を検出し得る細胞試験法 (*in vitro*試験法) の開発及び、これら試験法等の複数の細胞試験法を迅速かつ効率的に実施可能なHTP試験システムの開発 (薬理)

Development of cell assays to detect toxicities, including target organ toxicity and metabolic function

#### 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, 代謝, 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

#### (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. クオリティ・バイ・デザインにより製造・管理され

る抗体医薬品の医薬品各条記載に関する研究 (生物)

Study on the monograph for monoclonal antibodies developed by the Quality by Design approach.

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 (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

#### (公財) 武田科学振興財団研究助成金

1. 組織機能回復の革新を目指した細胞パーティ編成技術の開発 (毒性)

Development of tissue engineering method for regenerative medicine

#### 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. 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 studies on the development of integrated genotoxicity and carcinogenicity testing

6. 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

- |   |   |
|---|---|
| <p>7. 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)<br/>Studies on mechanisms and evaluation methods for ovarian toxicity using animal models</p> <p>8. 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)<br/>Studies on involvement of oxidative stress in carcinogenesis process</p> <p>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)<br/>Studies on modifying effects of compound from cruciferous vegetables on esophageal carcinogenesis</p> <p>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)<br/>Construction of a mechanism-based analysis to evaluate hepatocellular hypertrophy leading to liver tumors by chemicals</p> <p>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, 代謝)<br/>Studies on the development of risk assessment methodology for chronic health effects of nanomaterials</p> | <p>薬理部……………薬理</p> <p>病理部……………病理</p> <p>変異遺伝部……………変異</p> <p>総合評価研究室……………評価</p> |
|---|---|

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

## 平成25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	240
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	567
	登録試験検査機関精度管理等適正化推進事業	*** 85
	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	25
	地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理事業	*** 15
	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	1
	日本薬局方収載医薬品構造式等策定事業	50
	違法ドラッグ買上調査における成分分析	279,480
	第1回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	48
	第2回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	32
	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	5,685
	国内産あへんのモルヒネ含有率試験	7
	医薬品迅速分析法作成のための試験	** 3
	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	** 1
	次世代医療機器評価指標作成事業	4
	JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業	13
	水道水質検査	882
	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	9,277
	化粧品成分の分析法に関する研究	7
食品関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	47,094
	食中毒関連情報調査等	65
	食品表示に関する試験検査等	83
	安全性未承認GM食品監視対策	149
	食品中の放射性物質等実態調査事業	8,985
	食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法の検討	** 17
	マリントキシン検査外部精度管理	18
	輸出国における農薬等の使用状況等調査等	2
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	334
	化学物質に係る調査等	27
	タール色素等毒性試験法に関する調査研究	** 1
(※2)		
医薬品・医療機器関係	違法ドラッグ製品分析	63,020
食品関係	食中毒疑い検体試験	108
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	99
	指定薬物配布	124
	鑑識用麻薬標品配布	12

※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×試験項目を計上。

## 平成25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

昨年度整備した医薬品収去試験に係る品質システムに従って、公的試験検査に係る担当者に対して教育訓練を実施するとともに、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、73件の試験検査を、医薬部外品・化粧品に関しては1種類、22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、苦情処理等の特段の問題は認められなかった(表1)。さらに昨年のマネジメントレビューにおける教育訓練手順書に関する指摘事項に対応して該当する手順書の改訂作業を実施した。その指摘の主な論点は、教育訓練には、室/部レベルでの訓練と全所レベルでの訓練が存在

し、それぞれ教育訓練責任者等が異なることから、それぞれの訓練に対応した報告書の様式を整えるべきであることを指摘するものであり、必要な報告書の様式を整備した。

2013年9月、PIC/S本部から数カ国のメンバーから構成される調査団が来日し、PIC/S加盟申請に伴う実地調査が実施された。GMP調査担当部局および公的試験検査機関からいくつかの部局及び機関が査察対象として選択された。当所も査察対象に選ばれた。調査団から自己点検の方法等に関し指摘を受け、ガイドラインの改訂などで対応した。なお、2014年5月に45番目のメンバーとして日本のPIC/S加盟が承認された。PIC/S当局からの査察に対応していただいた総務部、薬品部をはじめ関係部局の協力に感謝したい。

PIC/S査察の指摘対応状況の確認を含めて、厚生労働省監視指導麻薬対策課による本年度認定査察が実施され、平成25年度公的認定試験検査施設として認定された。

表1 平成25年度一斉監視指導収去指定品目の試験検査品目一覧

試験担当部局	試験品目	試験項目	試験数	結果
薬品部	リセドロン酸ナトリウム錠(20品目)	溶出試験	20	全て規格に適合
	イブリフラボン錠(12品目)	定量 純度試験(類縁物質)	24	全て規格に適合
生薬部	サイコおよびサイコを含む漢方処方製剤(小柴胡湯及び大柴胡湯, 29品目)	重金属試験	29	全て規格に適合
生活衛生化学部	メチルイソチアゾリノンまたはメチルクロロイソチアゾリノンを有する医薬部外品および化粧品(22品目) <sup>1)</sup>	定量	22	全て規格に適合

<sup>1)</sup> メチルイソチアゾリノンを配合した製品とメチルクロロイソチアゾリノン・メチルイソチアゾリノン液を配合した製品の数はそれぞれ12及び10品目、両成分を配合した製品のうち2品目のみ医薬部外品である。

平成26年度衛研報告第132号 人名索引

**A**

Abe, Yutaka	(阿部裕)	187, 188, 288, 316, 320, 321, 371
Adachi, Reiko	(安達玲子)	212, 217, 220, 271, 289, 315, 333, 334, 336, 337, 340, 354, 371, 379
Adachi, Rika	(足立利華)	181, 287, 314, 315
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	224, 227, 343
Akagi, Junichi	(赤木純一)	237, 246, 353, 354, 355, 356
Akiyama, Hiroshi	(穠山浩)	67, 106, 178, 180, 184, 185, 186, 187, 188, 211, 213, 214, 215, 216, 217, 266, 267, 281, 287, 288, 291, 313, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 334, 335, 336, 370, 371, 374, 375, 377, 383
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	178, 285, 310, 311, 312, 313, 319, 374
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	271, 337, 338
Amanuma, Kimiko	(天沼喜美子)	271, 281, 337
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	271, 281, 337, 379
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	192, 193, 195, 268, 281, 288, 322, 364, 370, 371, 375, 378, 384
Aso, Yukio	(阿曾幸男)	259, 283, 295, 367, 370, 373, 374
Azuma, Yuichiro	(東雄一郎)	218, 339

**C**

Cho, Young-Man	(曹永晩)	237, 238, 246, 289, 292, 353, 354, 355, 356
----------------	-------	---

**D**

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	207, 208, 209, 329, 330, 331, 332, 333,
----------------	--------	--

349, 373

**E**

Ekawa, Tomoya	(江川智哉)	193, 195, 322
---------------	--------	---------------

**F**

Fukuhara, Kiyoshi	(福原潔)	208
Furusawa, Hiroko	(古沢博子)	196, 197, 198, 199, 203, 326
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	67, 185, 287, 288, 318
Furuta, Birei	(古田美玲)	304, 328

**G**

Goda, Yukihiro	(合田幸広)	3, 78, 86, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 208, 258, 259, 260, 280, 283, 284, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 318, 319, 362, 363, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 380
Grúz, Peter	(ピーターグルーズ)	251, 253, 254, 357, 358

**H**

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	180, 181, 182, 212, 220, 270, 281, 287, 314, 315, 316, 333, 336, 370
Haishima, Yuji	(藪島由二)	16, 155, 170, 173, 284, 306, 307, 308, 309, 336, 370, 373, 375, 382
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	86, 164, 165, 262, 263, 280, 283, 284, 293, 302, 303, 304,

		362, 363, 370, 373, 374, 375, 381			376	
Hanatani, Tadaaki	(花谷忠昭)	218, 219, 290, 339, 340				
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	200, 201, 202, 203, 206, 269, 270, 281, 289, 326, 327, 328, 370, 371, 379, 385				
Harazono, Akira	(原園景)	159, 298, 299, 301, 373				
Haruta, Ichie	(春田一絵)	338				
Hasegawa, Chie	(長谷川千恵)	170				
Hasegawa, Ryuichi	(長谷川隆一)	218, 278, 279				
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	159, 160, 161, 162, 163, 192, 283, 298, 299, 300, 301, 303, 373				
Hatano, Akiko	(幡野晶子)	290, 338, 339				
Hattori, Takayuki	(服部隆行)	209, 210, 332, 333				
Hayashi, Tomoko	(林智子)	287, 315				
Hidaka, Masayuki	(日高征幸)	158, 298				
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	226, 343, 344, 345, 372, 373				
Hirata-Koizumi, Mutsuko	(平田睦子)	254, 255, 278, 279, 292, 359, 360, 361				
Hirata, Naoya	(平田尚也)	347, 348, 349				
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	145, 224, 225, 226, 255, 278, 279, 292, 310, 345, 358, 359, 360, 361, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 380, 387				
Hiruma, Hitomi	(比留間瞳)	309				
Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	162, 283				
Hiyama, Yukio	(檜山行雄)	157, 257, 295, 296				
Honma, Masamitsu	(本間正充)	141, 251, 252, 253, 254, 277, 282, 306, 338, 339, 354, 357, 358, 359, 361, 367, 368, 370, 371, 373, 374				
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	251, 253, 354, 357, 358, 359				
Hoshikawa, Kazue	(干川和枝)	230, 346, 347				
Hosoe, Junko	(細江潤子)	154				
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	152, 161, 293, 298, 299, 300, 301, 373,				
				<b>I</b>		
				Ichimura, Ryohei	(市村亮平)	306, 354, 355, 356, 357
				Igarashi, Katsuhide	(五十嵐勝秀)	224, 225, 227, 228, 343, 344, 345
				Igarashi, Yuka	(五十嵐友香)	10, 264
				Igimi, Shizunobu	(五十君静信)	108, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 268, 269, 281, 288, 289, 316, 319, 321, 322, 323, 364, 370, 371, 372, 374, 375, 378, 384
				Ikarashi, Atsuko	(五十嵐敦子)	180, 316
				Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	57, 98, 176, 177, 178, 179, 180, 264, 265, 280, 285, 286, 310, 311, 312, 313, 314, 319, 360, 370, 371, 373, 374
				Inoue, Kaoru	(井上薫)	243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 289, 291, 292, 306, 353, 354, 355, 356, 357, 371
				Inoue, Takao	(井上貴雄)	13, 167, 168, 235, 237, 243, 280, 304, 382
				Irie, Tomonohiko	(入江智彦)	232, 274, 346, 350
				Isama, Kazuo	(伊佐間和郎)	57, 170, 173, 179, 281, 284, 285, 286, 306, 307, 308, 310, 311, 312, 313, 314, 353
				Ishida, Seiichi	(石田誠一)	350, 370
				Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	161, 261, 262, 280, 283, 298, 299, 300, 301, 370, 373, 376
				Ishii, Yuji	(石井雄二)	235, 236, 237, 240, 241, 242, 244, 246, 247, 249, 250, 291, 353, 354, 355, 356, 357, 359
				Ishikawa, Masaki	(石川将己)	220, 221, 222, 273,

		340, 341, 342			370, 375, 382
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	186, 288, 291, 319	Katori, Noriko	(香取典子)	22, 156, 157, 219,
Ito, Yusai	(伊藤裕才)	178, 287, 288, 291,			260, 283, 295, 296,
		316, 318, 319, 364,			297, 339, 340, 370,
		374			372, 373, 376, 380
Izutsu, Kenichi	(伊豆津健一)	259, 283, 294, 295,	Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	57, 170, 179, 180,
		372, 373			285, 286, 306, 307,
					310, 311, 312, 313,
					314, 353, 371, 383
			Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	164, 165, 166, 167,
					207, 302, 303, 304
Jinno, Hideto	(神野透人)	177, 178, 285, 310,	Kawamura, Tomoko	(川村智子)	254, 292, 360, 361
		311, 312, 313, 371,	Kawamura, Yoko	(河村葉子)	186, 187, 188, 189,
		373, 374, 375, 383			267, 318, 320, 321,
					364, 371, 374, 378,
					384
			Kawanishi, Toru	(川西徹)	73, 157, 158, 257,
					261, 294, 297, 298,
					299, 370, 371, 372,
					373, 374, 375, 376,
					380
			Kawasaki, Hiromi	(河崎裕美)	288
			Kawasaki, Nana	(川崎ナナ)	81, 159, 160, 161,
					162, 163, 192, 261,
					262, 280, 283, 298,
					299, 300, 301, 303,
					362, 370, 372, 373,
					374, 376, 381
			Kijima, Aki	(木島綾希)	236, 240, 242, 243,
					244, 247, 249, 250,
					289, 353, 354, 355,
					356
			Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	182, 314
			Kikuchi, Yutaka	(菊池裕)	203, 289, 304, 325,
					326, 328, 329, 373,
					375, 379
			Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻(木倉)瑠理)	
					164, 165, 166, 167,
					263, 283, 284, 302,
					303, 304, 362, 370,
					372, 373, 376, 381
			Kim, Su-Ryang	(金秀良)	350
			Kimura, Yoshie	(木村美恵)	336, 337, 354
			Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	224, 227, 291, 343,
					370, 372
			Kobayashi, Naoki	(小林直樹)	202, 203, 269, 270,
					326, 327, 328

Kobayashi, Norihiro (小林憲弘)	176, 177, 179, 180, 265, 281, 285, 310, 311, 312, 360, 370, 382, 383	Kuroda, Yukie (黒田幸恵)	350
Kobayashi, Tetsu (小林哲)	261, 299, 373	Kurose, Kouichi (黒瀬光一)	218, 219, 273, 339, 340
Kobayashi, Tomoko (小林友子)	213, 214, 216, 334, 335	Kusakawa, Shinji (草川森士)	264, 305, 308
Kodama, Yukio (児玉幸夫)	227, 243, 248, 249, 353, 354, 355, 357, 370, 373	Kuwana, Akemi (桑名明美)	295
Koide, Tatsuo (小出達夫)	157, 260, 280, 283, 296, 297, 372, 373, 376	<b>M</b>	
Koizumi, Tomoko (小泉朋子)	219, 339, 340	Maeda, Hatsuyo (前田初代)	337
Kojima, Hajime (小島肇)	233, 234, 274, 275, 282, 291, 310, 311, 313, 336, 338, 350, 351, 352, 353, 359, 365, 366, 373, 374, 375, 386	Maeda, Jun (前田潤)	306, 354, 355, 356, 357
Komiya, Satomi (小宮沙登美)	318	Maekawa, Keiko (前川京子)	19, 208, 218, 221, 222, 273, 282, 306, 339, 340, 341, 342, 386
Komoriya, Kaoru (小森谷薫)	307, 314	Maruno, Yuriko (丸野有利子)	337
Kondo, Kazunari (近藤一成)	211, 213, 214, 215, 216, 271, 289, 334, 335, 336, 371, 375, 379	Maruyama, Takuro (丸山卓郎)	163, 164, 165, 208, 262, 263, 280, 283, 302, 303, 304, 370, 373
Kono, Ken (河野健)	173, 174, 175, 284, 306, 308, 370, 382	Masada-Atsumi, Sayaka (渥美さやか)	165, 263, 302, 303
Kubosaki, Atsutaka (窪崎敦隆)	304, 328, 329	Masuda, Kazuya (柘田和彌)	192, 195, 322
Kubota, Hiroki (久保田浩樹)	67, 287, 288, 318, 384	Masumura, Kenichi (増村健一)	250, 252, 253, 353, 355, 356, 357, 358, 359, 370, 371
Kubo, Takashi (久保崇)	350	Matsuda, Rieko (松田りえ子)	180, 181, 182, 266, 281, 286, 287, 314, 315, 316, 333, 364, 374, 377
Kubota, Kunihiro (窪田邦宏)	271, 289, 290, 337, 338	Matsumoto, Mariko (松本真理子)	254, 278, 279, 292, 360, 361
Kubota, Reiji (久保田領志)	176, 177, 179, 265, 285, 310, 311, 312, 360, 370, 383	Matsuoka, Atsuko (松岡厚子)	170, 172, 173, 175, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 353, 382
Kumeta, Yukie (桑田幸恵)	164, 165, 208, 263, 303	Matsuo, Saori (松尾沙織里)	243, 246, 248, 249, 353
Kurihara, Masaaki (栗原正明)	114, 207, 208, 209, 329, 330, 331, 332, 333, 348, 349, 370, 372, 373	Matsushita, Kohei (松下幸平)	235, 236, 240, 242, 243, 247, 249, 250, 353, 354, 355, 356
Kuroda, Ken (黒田顕)	236, 240, 242, 244, 247, 249, 250, 353, 354, 355, 356	Matsutani, Sachiko (松谷佐知子)	199, 326
Kuroda, Takuya (黒田拓也)	305, 308	Matsuyama, Satoko (松山さと子)	305
		Matsuzawa, Yumiko (松澤由美子)	339, 340, 342
		Mitsumoto, Masami (三元昌美)	324, 325
		Miyahara, Michiko (宮原美知子)	200, 281, 304, 328
		Miyajima, Atsuko (宮島敦子)	232, 284, 307, 310, 311, 314, 350, 363, 370, 371, 375



- 
- Miyazaki, Tamaki (宮崎玉樹) 283, 295, 373  
Mizuta, Yasuko (水田保子) 237, 238, 246, 353, 354, 355, 356  
Mogami, Tomoko (最上知子) 116, 209, 214, 221, 273, 289, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 340, 341, 379  
Momose, Yoshika (百瀬愛佳) 193, 195, 268, 288, 322, 323, 371, 384  
Morikawa, Kaoru (森川馨) 281  
Morikawa, Tomomi (森川朋美) 245, 248, 306, 353, 354, 355, 356, 357  
Morita, Takeshi (森田健) 244, 250, 277, 282, 290, 338, 339, 358, 359, 365, 370, 371, 372, 374, 375  
Muraoka, Hitomi (村岡ひとみ) 263  
Murata, Ryu (村田龍) 323, 324  
Murayama, Mayumi (村山真由子) 220, 221, 222, 340, 341, 342  
Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 186, 187, 188, 288, 316, 320, 321, 370, 371, 378, 384
- N**
- Nabeshi, Hiromi (鍋師裕美) 180, 181, 182, 183, 281, 287, 314, 315, 316, 333, 377  
Nagao, Sayaka (長尾清香) 327  
Naito, Mikihiko (内藤幹彦) 115, 209, 210, 211, 330, 331, 332, 333, 371, 373, 379  
Nakajima, Noriya (中嶋徳弥) 278  
Nakajima, Osamu (中島治) 211  
Nakamura, Kosuke (中村公亮) 211, 213, 214, 215, 216, 289, 334, 335  
Nakamura, Rika (中村里香) 211, 212, 220, 270, 271, 281, 314, 315, 333, 336, 337, 340, 354  
Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 19, 212, 220, 273, 290, 315, 333, 334, 336, 337, 339, 340, 342, 380  
Nakano, Tatsuya (中野達也) 222, 309, 331, 341, 373  
Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介) 16, 175, 264, 280, 285, 309, 363, 370, 373, 375, 382  
Nakashima, Hiroyuki (中島啓行) 280  
Nakazawa, Kenichi (中澤憲一) 230, 373  
Nakazawa, Shiori (中澤志織) 159, 298, 299, 301  
Nanjo, Kunie (南條邦江) 158, 297  
Nemoto, Satoru (根本了) 182, 286, 287, 314, 315, 316, 363, 370, 371, 374, 377  
Niimi, Naoko (新見直子) 251, 254, 358  
Niimi, Shingo (新見伸吾) 16, 95, 169, 170, 280, 284, 285, 298, 306, 307, 308, 309, 363, 370, 372, 373, 375, 377, 382  
Nishikawa, Akiyoshi (西川秋佳) 126, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 275, 291, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 366, 370, 371, 372, 373, 374  
Nishimura, Kazuko (西村和子) 300  
Noda, Mamoru (野田衛) 191, 196, 281, 289, 324, 325, 370, 378, 384, 385  
Noguchi, Akio (野口秋雄) 213, 214, 215, 216, 289, 334, 335  
Nohmi, Takehiko (能美健彦) 235, 236, 240, 242, 244, 250, 251, 252, 253, 254, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359  
Nomura, Yusuke (野村祐介) 171, 280, 306, 307
- O**
- Obama, Tomoko (小濱とも子) 178, 179, 310, 312, 313  
Oda, Takuma (小田琢磨) 318  
Ogata, Jun (緒方潤) 167, 284, 304, 376  
Ogawa, Kumiko (小川久美子) 138, 235, 236, 237, 238, 239, 241, 242, 245, 246, 250, 289, 291, 292, 306, 353, 354, 355, 356, 367,

		S	
		370, 371, 372, 373, 374	
Ogawa, Yukio	(小川幸男)	227, 291, 343, 345, 373	Sai, Kimie (佐井君江) 218, 219, 223, 273, 290, 339, 340, 380
Ohnishi, Takahiro	(大西貴弘)	196, 197, 198, 199, 200, 203, 206, 268, 269, 281, 288, 325, 326, 370, 371, 378, 379, 385	Saisho, Kazuhiro (最所和宏) 163, 283, 284, 302, 303, 304
Ohno, Akiko	(大野彰子)	208, 331, 373	Saito, Kosuke (齊藤公亮) 222, 340, 341, 342
Ohno, Yasuo	(大野泰雄)	264, 265, 346, 359, 360, 361	Saito, Shizuka (齊藤静夏) 182, 286, 287, 315, 316, 371
Ohoka, Nobumichi	(大岡伸通)	209, 211, 332, 333	Saito, Yoshiro (斎藤嘉朗) 19, 54, 55, 122, 208, 218, 219, 221, 222, 223, 272, 273, 282, 290, 306, 333, 334, 339, 340, 341, 342, 372, 373, 379, 380
Ohta, Yuki	(太田悠葵)	301	
Ohta, Yuko	(太田有子)	337	Sakai, Shinobu (酒井信夫) 217, 220, 271, 289, 315, 334, 336, 337, 340, 354
Ohtsu, Kanae	(大津香苗)	346, 347	
Ohtsuki, Takashi	(大槻崇)	67, 166, 185, 287, 288, 318, 319, 378, 384	Sakai, Takatoshi (坂井隆敏) 286, 287, 315, 363, 371, 374, 377
Okada, Yumiko	(岡田由美子)	194, 195, 281, 288, 289, 322, 323, 324, 378, 384	Sakamoto, Tomoaki (坂本知昭) 260, 280, 283, 295, 296, 370, 371, 372, 373, 376, 381
Okamoto, Yoko	(岡元陽子)	310, 311, 312, 313	
Okuda, Haruhiro	(奥田晴宏)	108, 111, 155, 157, 158, 208, 209, 219, 257, 258, 259, 261, 280, 294, 295, 296, 297, 298, 331, 332, 333, 339, 340, 362, 370, 371, 372, 373, 374, 376, 406	Sakata, Kozue (坂田こずえ) 214, 215, 334, 335
Okuhira, Keiichiro	(奥平桂一郎)	209, 330, 331, 332, 333	Sakoda, Hideyuki (迫田秀行) 172, 173, 280, 284, 307, 308, 363, 370, 375
Onami, Saeko	(大波冴子)	237, 238, 353, 354, 355, 356	Sasaki, Kiyomi (佐々木澄美) 304
Ono, Atsushi	(小野敦)	244, 250, 254, 255, 278, 279, 282, 292, 359, 360, 361, 368, 370, 371, 372, 373, 374, 380	Sassa, Akira (佐々彰) 253, 254
Ookubo, Yusuke	(大久保佑亮)	345	Sato, Kaoru (佐藤薫) 230, 231, 346, 347
Oshima, Naohiro	(大嶋直浩)	303	Sato, Kyoko (佐藤恭子) 67, 185, 266, 287, 288, 316, 317, 318, 319, 370, 371, 372, 373, 377, 384
Oshiro, Naomasa	(大城直雅)	194, 268, 323, 324, 371	Sato, Yoji (佐藤陽治) 6, 8, 10, 11, 55, 91, 169, 207, 208, 209, 263, 264, 280, 304, 305, 306, 308, 370, 372, 373, 375, 376, 377, 381, 382
Otsuki, Noriko	(大月典子)	316, 317, 319	Sato, Yukiko (佐藤由紀子) 55, 169, 207, 208, 209, 304, 305, 306, 308, 329, 330, 331, 332
			Sawada, Jun-ichi (澤田純一) 223
			Sawada, Rumi (澤田留美) 173, 280, 284, 305,

		306, 307, 308, 309, 370, 382	Suzuki, Tetsuya (鈴木哲矢)	253, 254, 358
Segawa, Katsunori (瀬川勝智)		218, 219, 309, 339, 340		
Sekiguchi, Wakana (関口若菜)		178, 318, 319	Tachi, Shiori (城しおり)	305
Sekino, Yuko (関野祐子)		132, 229, 230, 231, 232, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 370, 371, 373	Tada, Atsuko (多田敦子)	178, 186, 267, 287, 288, 291, 316, 318, 319
Senoo, Yuya (妹尾勇弥)		208, 220, 221, 222, 340, 341, 342	Tada, Minoru (多田稔)	262, 280, 283, 298, 299, 300, 301, 373
Shibata, Hiroko (柴田寛子)		155, 283, 294, 295, 373	Tahara, Maiko (田原麻衣子)	176, 177, 178, 179, 180, 285, 310, 311, 312, 313, 319
Shibata, Norihito (柴田識人)		209, 210, 332, 333	Tajima, Yoko (田島陽子)	220, 221, 222, 273, 340, 341, 342
Shigemoto-mogami, Yukari (重本 (最上) 由香里)		230, 346, 347	Takada, Nozomi (高田のぞみ)	305, 308
Shimizu, Kumiko (清水久美子)		177, 179, 310, 311, 312, 313	Takagi, Atsuya (高木篤也)	227, 345, 370, 371, 373
Shoda, Takuji (正田卓司)		209, 330, 331, 348, 373	Takahashi, Haruo (高橋治男)	242, 328
Sugimoto, Naoki (杉本直樹)		154, 176, 177, 178, 179, 180, 185, 186, 265, 267, 287, 288, 291, 310, 311, 312, 316, 317, 318, 319, 320, 373, 378, 384	Takahashi, Kanako (高橋華奈子)	346, 347
Sugita-Konishi, Yoshiko (小西良子)		196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 240, 242, 244, 250, 252, 268, 281, 325, 326, 327, 328	Takahashi, Mika (高橋美加)	254, 255, 278, 279, 292, 360, 361
Sugiyama, Emiko (杉山永見子)		218, 339, 340, 342	Takahashi, Miwa (高橋美和)	243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 291, 292, 306, 353, 355, 356, 357
Sugiyama, Kei-ichi (杉山圭一)		251, 252, 316, 357, 358, 368, 370, 371, 380	Takahashi, Yu (高橋雄)	228, 345
Sunouchi, Momoko (簾内桃子)		352, 366	Takaku, Akemi (高久明美)	159, 283
Suresh, Thiruppathi (スレッシュティルパッティ)		306	Takakura, Daisuke (高倉大輔)	163, 298, 299, 300
Suzuki, Hodaka (鈴木穂高)		194, 195, 323, 324	Takamune, Makiko (高宗万希子)	250, 358, 359
Suzuki, Isamu (鈴木勇)		237, 238, 353, 354, 355, 356	Takasu, Shinji (高須伸二)	236, 239, 240, 242, 247, 249, 250, 291, 353, 354, 355, 356
Suzuki, Kazuhiro (鈴木和博)		306	Takatsuki, Satoshi (高附巧)	181, 287, 315
Suzuki, Takayoshi (鈴木孝昌)		169, 264, 280, 306, 336, 373	Tanabe, Shihori (田邊思帆里)	152, 258, 280, 293
Suzuki, Takuo (鈴木琢雄)		161, 262, 283, 299, 300, 301, 373	Tanaka-Kagawa, Toshiko (香川 (田中) 聡子)	178, 285, 310, 311, 312, 313
			Tano, Keiko (田埜慶子)	263, 305
			Taquahashi, Yuhji (高橋祐次)	227, 290, 291, 343, 345, 370
			Tatebe-Sasaki, Chiye (建部 (佐々木) 千絵)	67, 185, 287, 288, 316, 317, 318
			Terajima, Jun (寺嶋淳)	111, 199, 270, 288, 289, 328, 364, 370, 372, 373, 374, 375,

		379, 385			379, 385, 386
Terami, Shoko	(寺見祥子)	318	Un, Keita	(運敬太)	157, 158, 297, 298
Teshima, Reiko	(手島玲子)	47, 102, 116, 181, 184, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 220, 264, 265, 266, 270, 271, 281, 286, 287, 289, 314, 315, 316, 317, 333, 334, 335, 336, 337, 340, 354, 370, 371, 372, 373, 374, 377, 383	Urata, Masayo	(浦田政代)	222, 340, 341, 342
			Usami, Makoto	(宇佐見誠)	232, 274, 350, 370, 371
			<b>W</b>		
Toda, Miou	(登田美桜)	218, 271, 282, 290, 338, 364, 365, 374	Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	198, 204, 205, 206, 242, 250, 270, 281, 289, 327, 328, 329, 356, 364, 371, 375, 379
Tokumoto, Hiroko	(徳本廣子)	153, 293	Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	287, 314, 315, 316, 364, 374, 377
Toyoda, Naomi	(豊田尚美)	357, 358, 359	<b>Y</b>		
Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	236, 237, 238, 239, 246, 249, 276, 292, 353, 354, 355, 356	Yamada, Masami	(山田雅巳)	250, 251, 306, 357, 358, 359, 370, 371, 373, 374
Toyoda, Toshie	(豊田淑江)	299, 329	Yamaguchi, Miku	(山口未来)	186, 187, 188, 288, 320, 321
Tsutsumi, Tomoaki	(堤智昭)	180, 181, 182, 266, 287, 314, 315, 316, 333, 363, 383	Yamaguchi, Teruhide	(山口照英)	36, 158, 162, 280, 297, 299, 304, 328, 329, 370, 371, 372, 373
<b>U</b>			Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	370
Uchida, Eriko	(内田恵理子)	10, 280, 304, 328, 370, 373, 376, 381	Yamamoto, Shigeki	(山本茂貴)	193, 322
Uchino, Tadashi	(内野正)	285, 310, 311, 312, 313	Yamazaki, Akiko	(山崎朗子)	196, 198, 202, 325, 326, 328
Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	165, 166, 167, 263, 283, 284, 302, 303, 304, 373, 376, 381	Yamazaki, Takeshi	(山崎壮)	178, 186, 319
Uekusa, Yoshinori	(植草義徳)	287, 315	Yasuda, Satoshi	(安田智)	280, 305, 306, 308
Uema, Masashi	(上間匡)	192, 281, 289, 324, 325	Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	228, 345
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	176, 284, 309, 370	Yasui, Manabu	(安井学)	254, 357, 358
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	253, 357, 358, 359	Yokoo, Yuh	(横尾諭)	355, 356
Ukaji, Maho	(宇梶真帆)	340, 342	Yomota, Chikako	(四方田千佳子)	155, 259, 294, 295
Umemura, Takashi	(梅村隆志)	235, 236, 237, 240, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 276, 289, 291, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 364, 370, 371, 373, 374	Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	283, 294, 295
			Yoshida, Midori	(吉田緑)	237, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 289, 291, 292, 306, 353, 354, 355, 356, 357, 367, 370, 371, 372, 373, 374, 380, 386
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	218, 272, 282, 290, 338, 370, 371, 374,	Yoshida, Tokuyuki	(吉田徳幸)	13, 304
			Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	196, 198, 199, 281,

---

		288, 325, 326, 327, 328
Yuan, Yuzhe	(苑宇哲)	160, 261, 300
Yusa, Keisuke	(遊佐敬介)	160, 261, 299, 300
Yusa, Sei-ichi	(遊佐精一)	304, 328, 329

## Z

Zaima, Kazumasa	(在間一将)	163, 208, 302, 303
Zhong Xining	(鐘熙寧)	318

## 国立医薬品食品衛生研究所報告第132号キーワード索引 (アルファベット順)

## A

A-834735 167  
absolute quantification 185  
*Achyranthes bidentata* 155  
Achyranthes root 155  
acid 202  
acid-hydrolyzed wheat protein 271  
a column packed with nonporous particles 159  
acrylonitrile-styrene-butadiene resin (ABS) 188  
acrylonitrile-styrene resin (AS) 188  
Active repression 224  
acute reference dose 244  
acyltransferase 168  
additives for food contact plastics 187  
additives for packaging materials 189  
adenosine monophosphate kinase (AMPK) 174  
adhesion 173  
Adipogenesis 228  
affinity maturation 220  
Aflatoxin 198  
AIF 215  
Aire 228  
alclometasone dipropionate 260  
ALDH 274  
allergen 212  
allergenomics 271  
allergy 47  
alpha 1 acid glycoprotein 220  
alternative 265, 274, 276  
Alternative method 233  
Alternative methods 234  
alternative plasticizer 170  
alveolus 178  
alymphoplasia mouse 194  
Alzheimer's disease 208, 221  
AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) 167  
Ames test 251  
amine 188  
amino acid 208  
amino acid-sequiterpene adduct 208  
AML1 171, 172  
amorphous nanosilica particles 182  
amplicon length 216  
Amplification refractory mutation system (ARMS)

analysis 165  
amygdala 231  
analytical trend 259  
Analytical validation 260  
anorexia 207  
antibody-drug conjugate 36  
anti-HIV-1 agents 207  
Anti-IIa assay 161  
antisense 13  
anti-uterotrophic assay 246  
Anti-Xa assay 161  
Apollon 211  
apoptosis 169, 215  
Application time 233  
ARID 250  
artificial hip joint 172  
artificial joint 173  
*Asini Corii Collas* 164  
asteraceae 208  
Astrocytes 231  
astrocytic L-glutamate transporter 230  
ATMP 264  
ATP citrate lyase 199  
atrazine 248  
autoimmunity 47  
azidoglycerol 253  
azo colorant 57

## B

Bacterial pathogen 268  
bacterial translocation 194  
basophil activation test 220  
beef 181, 182  
benchmark 223  
benefit-risk balance 176  
benzo[*a*]pyrene 254  
Beverage 206  
BFRs 237  
Biochemical and hematologic effects 183  
bio-equivalence 165  
biofilm 172  
Bioinformatics 223  
Biomarker 221, 222, 274  
biomarker 19

biomarkers 183  
 biomaterial 173  
 biosimilar 36  
 bisphenol A 188, 267  
 Black cohosh 165  
 BLAST 167  
 Blastacidin S 198  
 Block copolymer micelles 159  
 block copolymer micelles 158  
 BMP2 228  
 boar 196  
 Bone tissue engineering 176  
 BPA reduced can 188, 267  
 Breast cancer 209  
 breast cancer 210  
 bromocriptine 248  
 burden of foodborne illness 271  
 Busulfan 195

## C

$C_{60}$  177  
 Campanulaceae 153  
*Campylobacter* 195, 201, 268  
*Campylobacter jejuni* 193, 194  
 Cancer stem cell 258  
 Cancer stem cells 274  
 canned foods 188, 267  
 CAR 249  
 caramel 179  
 carcinogen 272  
 carcinogenesis 242  
 carcinogen food 272  
 carthamin 186  
*Carthamus tinctorius* (Asteraceae) 186  
 CCR5 161  
 Cd177 240  
 cell bank 264  
 cell-penetrating peptide 209  
 cell proliferation 242  
 Cellular phenotype 258  
 Cellular Therapy 6  
 cerebellar development 243  
 Cerebellum 233  
 ChE assay 180  
 chemicals 272  
 chemoprevention 238, 276

Chicken 195  
 Chicken colonization 194  
 Chicken serum 203  
 chirality 208  
 cholangiofibrosis 244  
 cholecystokinin 207  
 cholesterol 168, 169  
 Chondroitin sulfate 217  
 chronic toxicity and carcinogenicity studies 247  
*Cimicifuga racemosa* 165  
 citrinin 242, 252  
 cobalt-chromium alloy 172  
 Codex Alimentarius Commission 271  
 Codex committee 272  
 Codonopsis 154  
*Codonopsis pilosula* 153  
 coiled-coil domains 230  
 collagen vitrigel membrane 234  
 colon 239  
 Common ancestry of prokaryotes and eukaryotes 200  
 concentration by part 182  
 conformation 208  
 constitutive active/androstane receptor 245  
 contact allergens 266  
 contaminants 272  
 control strategy of chirality 257  
 control strategy of genotoxic impurities 257  
 Corn 198  
 corneal epithelium 234  
 Cosmetics 264  
 cosmetics 266  
 crude cell lysate 214  
 crustacean 185  
 cyanogen 181  
 cyclin A 211  
 cyclobutanones 182  
 Cycloforskamide 166  
 Cynomolgus monkey 174  
 cytochrome *b* 164  
 cytotoxic activity 177  
 cytotoxicity 179

## D

daily intake of aluminum 267  
 dapoxetine 163  
 DDS 261

DDS carrier. 209  
death receptor 5 241  
decabromodiphenyl ether 248  
deer meat 204  
Definition 274  
DEHP 170, 171, 177  
dehydroacetic acid 185  
delamination 172, 173  
dendritic spines 229  
Deoxynivalenol 199, 204  
descriptive epidemiology 218  
designer drugs 209  
design space 258  
detection method 191, 192, 213, 217  
development report 257  
diamond-like-carbon-coated chip 220  
diarrheal patients 201  
dietary supplement 164  
Differentiation 258  
differentiation 210  
direct real-time PCR 214  
disinfection byproducts 265  
dispersion 227  
distal promoter region 220  
DMBA 238  
DNA 223  
DNA adduct 254  
DNA barcode 167  
DNA damage 244, 254  
DNA extraction 184, 215, 216  
DNA identification 165  
DNA methylation 236  
DNA polymerase  $\kappa$  251, 254  
DNA repair 237  
DNA sequencing analysis 164  
DNA synthesis 170  
double-strand breaks 250  
doxorubicin 158  
drebrin 229  
drug hypersensitivity 266  
Drug-induced liver injury 273  
drug resistant virus 161  
drug substance 257

## E

EDTA 177

EHEC 270  
electronic medical records 219  
ellagic acid 239  
Embryotoxicity 232  
emesis 204  
Enteropathogenic *Escherichia coli* 201  
entry inhibitor 161  
environmental substances 47  
enzymatically modified isoquercitrin 241  
Ephedrae herba 161  
Ephedra herb 152  
ephedrine 165  
epidemiology 271  
Epigenetic 228  
epigenetics 236  
epithelial barrier dysfunction 193  
Epithelial-mesenchymal transition 152  
erythropoietin 160, 211  
Establishment of assessment methodology 16  
Establishment of preclinical evaluation methods 16  
Estrogen receptor 209  
estrogen receptor alpha 210  
Estrogen receptor  $\alpha$  226  
Ethanol 232  
ethylene glycol monomethyl ether 248  
evaluation and interpretation 278  
evaluation report 244  
evaporative light scattering 156  
Evolution 200  
Exposure 199  
Eye irritation 233  
eye irritation test 234

## F

F344 rats 245  
female reproductive tract 246  
Fetal rat brain 195  
finished cosmetic product 178  
fish 200  
flagellar motility 193  
flibanserine 163  
Flow cytometric method 192  
flow cytometric sorting 189  
flumequine 250  
food 272  
food additive 247



food additives 67  
 food allergen 266  
 food allergens 270  
 food allergy 185, 217, 271  
 foodborne botulism 271  
 Food-borne disease 197, 198  
 Food composition 215  
 food defence 266  
 FoodNet 271  
 food package 189  
 food poisoning 204, 218  
 food safety 257, 266, 272  
 food security 266  
 foods on the market 181  
 formaldehyde 265  
 fragment molecular orbital calculation 222  
 Fragment molecular orbital method 223  
 Freeze-drying 155  
 frozen storage 203  
 Fukushima nuclear accident 169, 264  
 Fumonisin 198  
 Functionality 264  
*Fusarium* 206

## G

galactosamine 162  
 garden balsam extract 239  
 gas chromatography 180  
 Gastric cancer 152, 223  
 gastric cancer 240, 249  
 GC-FID 67  
 GC/MS analysis 187  
 Gemcitabine 223  
 gene cluster 191  
 Gene combination 258  
 gene expression 246  
 gene targeting 254  
 gene therapy 10  
 genetically modified chicken 211  
 genetically modified (GM) papaya 216  
 genetically modified maize 184  
 genetically modified organism 184, 214  
 genetically modified potato 216  
 genetically modified rice 213  
 genetic analysis 202  
 Genetic polymorphisms 273

genetic polymorphism 154  
 genome sequence 191  
 Genome-wide association study 223  
 genome-wide screen 192  
 genotoxicity 253, 277  
 Gestation period 255  
 glial development 237  
 Glucoside 199  
 glucuronyltransferase-P 163  
 GluR2 232  
 glutathione peroxidase 2 242  
 glycoform analysis 160  
 Glycoproteomics 163  
 Glycosylation analysis 163  
 glycosyl Fmoc-amino acid 216  
 Golgi 168  
*gpt* delta mice 241  
*gpt* delta mouse 250  
*gpt* delta rat 240, 250, 253  
*gpt* delta rats 236  
 grape skin extract 245  
 growth 196  
 Guanidine hydrochloride 163  
 guidance 19  
 guideline 10  
 guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV)  
 156, 260

## H

hapten 266  
 HCT/P 264  
 HDX/MS 160  
 health food products 259  
 Hedysari Radix 164  
 helical structure 208, 209  
*Helicobacter pylori* 192, 236, 240, 249, 276  
 Heparin 161  
 heparin-induced thrombocytopenia 219  
 Heparin sodium 162  
 hepatitis E virus 196  
 hepatocarcinogenesis 243, 247, 248  
 hepatocellular carcinoma 242  
 hepatocellular hypertrophy 246  
 herbacetin 161  
 herbacetin 7-*O*-neohesperidoside 152  
 herbal product 167

hexamethylenetetramine 265  
 histamine forming bacterium 203  
 Histone modification 228  
 HIV-1 174, 175  
 HIV-1RT 207  
 HLA 272  
 HNK-1 163  
 HopQ protein 192  
 horse meat 206  
 HPLC 57, 179  
 Human leukocyte antigen 273  
 Human leukocyte antigen-B 222  
 human leukocyte antigen (HLA) 273  
 human stefins 213  
 Hupermine A 167  
*Huperzia phlegmaria* 167  
 Hydrolyzed wheat protein 220  
 hydrolyzed wheat protein 266  
 hydrolyzed wheat proteins 270  
 hydroxylated fullerene 177  
 hydroxyl value 186  
 hypersensitivity 271  
 hypochlorite oxidation 180  
 hypothyroidism 237

## I

IAP 210  
 ICH 260  
 ICH Q8-10 261  
 ICMSF 271  
 ICP-MS 189  
 Identification 67  
 identification test 57, 164  
 IgE 220, 271  
 IgE-binding ability 218  
 IgE-mediated allergy 220  
 IgG2 159  
 illegal constituents 259  
 Image analysis 157  
 imaging analysis 260  
 Immunocompromised host 205  
 immunosuppression 47  
 immunotoxicity 47, 252  
*Impatiens balsamina* 239  
 impurity 178  
 Impurity signals 155

indole-3-carbinol 243  
 induced pluripotent stem cells 169, 264  
 industrial chemical 279  
 injection speed 194  
 innovation 257  
 innovative drug 257  
 in silico 279  
 Insulin 160  
 Insulin lispro 160  
 Interferon signaling genes 227  
 interlaboratory study 184  
 Inter-laboratory study 198  
 interleukin-1 $\beta$  249  
 intermembrane transport 158  
 International Harmonization of GMP 22  
 internationalization 257  
 Interstitial pneumonitis 226  
 intracellular signaling peptides and proteins 169  
 intracellular trafficking 158  
 intracellular traffickingm 158  
 Intranasal exposure 182  
 intrinsic coagulation 182  
 Inula helenium 208  
 invasion 239  
*in vitro* comet assay 252  
*in vitro* micronucleus assay 252  
 in vitro model 158  
*in vivo* genotoxicity 236, 253  
*in vivo* mutagenicity 251  
 irradiated food 182  
 ISO 264  
 isocyanate 188  
 Isopropyl citrate 67  
 isothiocyanate 238

## J

JaCVAM 274, 275, 276  
 Japan Bioanalysis Forum (JBF) 156, 260  
 Japanese Environmental Mutagen Society 264  
 Japanese marine fish 203  
 Japanese Pharmacopoeia 155  
 Japanese unique flavoring substances 256  
 JECFA specifications 186  
 JMPR 250  
 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 256

justification 257

## K

Kakkonto 165  
 karyomegaly 244  
*Kudoa* 197, 198  
*Kudoa septempunctata* 203

## L

labdane diterpene 152  
 labeling system 270  
*Lactobacillus casei* 191  
 L -asparaginase 220  
 lateral flow assay 185  
 LC/ESI-MS 160  
 LC-MS metabolomics 153  
 LC-MS/MS 189, 194  
 LC/MS/MS 179  
 LC-PDA-MS analysis 163  
 Lead 232  
*Leonurus japonicus* 152  
*Leptospira* vaccines 234  
 limiting test 162  
 Lipid metabolites 221, 222  
 Lipidomic analysis 221  
 lipopolysaccharides 193  
 liposomal formulations 159  
 liposome 156  
 Liquid chromatography-tandem mass spectrometry  
 (LC-MS/MS) 165  
*Listeria monocytogenes* 268  
*Listeria monocytogenes* 190, 191, 196  
 liver failure 252  
 liver hypertrophy 249  
 LKS fraction 227  
 localization 212  
 local lymph node assay 265  
 Low-methoxyl amidated pectin 204  
 Low-methoxyl non-amidated pectin 204  
 LPA 168  
 LPIAT1 168  
 L-Selectin 217  
 luciferase 191  
 Lung toxicity 226  
 lung toxicity 225

*Lycopodium phlegmaria* 167

## M

macaque-tropic HIV-1 175  
 macrocyclic peptide 166  
 macrophages 210  
 mammary carcinogenesis 238  
 Mao 152  
 market basket method 267  
 medical information database 219  
 medical product 257  
 medium-term animal model 236  
 medium-term exposure 240  
 medulloblastoma 243  
 Megakaryoblastic leukemia 1 230  
 MeIQx 250  
 Menthol 256  
 Mesenchymal stem cell 152  
 Mesenchymal stem cell 258  
 mesenteric lymph node (MLN) 194  
 Metabolome 198  
 Metabolomics 231, 274  
 metabolomics 208  
 metastasis 237, 239  
 methyleugenol 240  
 Met inhibitor 161  
 Mice model 221  
 microarray 231  
 microbiological criteria 271  
 microcystin 179  
 microglia 230  
 microorganism 189, 206  
 microRNA 183  
 microscopic analyses 153  
 microwave digestion 189  
 Min mouse 239  
 MIP1 $\alpha$  225  
 mitochondria 168  
 mitochondrial morphological dynamics 170  
 mitosis 211  
 Mito-Tokugawa heirloom gallipot 153  
 MMP-9 231  
 MNU 235  
 molecular identification 154  
 molecular stability 213  
 molecular typing 268

Mongolian gerbil 276  
 monoclonal antibody 36  
 monoclonal IgG2 isoforms 159  
 mouse bioassay 194  
 MT-45 [1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine,  
 synonym: I-C6] 167  
 MucoRice 212  
 Multilocus sequence typing 194  
 multiresidue method 182  
 Multiwall carbon nanotube 227  
 mutation assay 251  
 mutation spectrum 253  
 MWCNT 224  
 mycotoxin 244  
 mycotoxin production 206  
 myopathy 219  
 myosin II ATPase 229  
 myosin light chain kinase 229

## N

*N*-(1-Amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (ADB-FUBINACA) 166  
*N*-acetyllactosamine-binding lectin 216  
 nanomaterials 158, 183, 184, 277  
 nanomedicines 3  
 Nano-Safety Science 184  
 nano-similars 159  
 Nanosized titanium dioxide 225  
 Nanosized zinc oxide particles 226  
 nanotechnology 3  
 neonatal exposure 248  
 Neural progenitor cell damage 195  
 neurogenesis 230  
 Neurotoxicity 231, 232  
 neutron 237  
 niflumic acid 230  
 NIR 260  
 Nisin 190  
 nitric oxide 153  
 Nivalenol 199  
 NMDA receptor 246  
 NMR 172, 208  
 NMR structure 171  
*N,N'*-diphenyl-*p*-phenylenediamine 255  
*N*-nitrosamine 187

*N*-nitrosatable substances 187  
 non-genotoxic hepatocarcinogen 236  
 non-O157 STEC 269  
 non-polar capillary column 187  
 Noopept [ethyl 2-(1-(2-phenylacetyl)pyrrolidine-2-carboxamido)acetate, synonym: GVS-111] 167  
 Novel allele 222  
*nrf2*-deficient mice 244  
 Nucleotide-sugar 231  
 NuMA 211  
 numerical model 178

## O

ochratoxin 241  
 Ochratoxin A 199  
 ochratoxin A 250  
 OECD 278, 279  
 ointments 260  
 oleanan sulfated saponin 155  
 Oligo-astheno-teratozoospermia 169  
 Oligonucleotide Therapeutics 13  
 olive 271  
 O-mannose 163  
 OMCL 260  
 OMCL (Official Medicines Control Laboratories) 22  
 oral administration 183  
 organophosphate pesticides 180  
 orosomuroid 220  
 ORP4 169  
 orphenadrine 245  
 Osaka City 201  
 osmolality 202  
 osteoblastic differentiation 170  
 Osteocyte 226  
 osteogenesis 173  
 outbreak 196  
 oxidative DNA damage 236  
 ozokerite 247

## P

p16(INK4a) 170  
 p27 235  
 p53 241  
 pancreatic cancer 238  
 papain-inhibitory activity 213

- papaya 214  
*Paralichthys olivaceus* 203  
paralytic shellfish poisoning toxin 194  
Parasite 197, 198  
parathyroid carcinoma 237  
PAT 260  
Patch test 233  
PCR 214  
*Penicillium digitatum* 205  
Pentachlorophenol 227  
peptide 208  
Peptide modification 176  
Percellome toxicogenomics 227  
Perfluoroundecanoic acid 255  
pesticide 182, 244, 250  
pesticide and agricultural chemicals 278  
PFGE 192  
Pharmacogenomics 274  
pharmacogenomics 272  
pharmacophore-fingerprint 209  
pharmacopoeia 257  
Pharmacovigilance 219  
Phase separation 155  
phenobarbital 218  
PHF2 228  
phosphatidylinositol 168  
phosphorylation 210  
phthalate 178  
phytoxic relationship 206  
PIC/S 260  
PIC/S (Pharmaceutical Inspection convention and  
Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme) 22  
pig 196  
*Pig-a* assay 251  
*Pig-a* mutation assay 253  
PiK3r1 227  
piperonyl butoxide 246, 248  
plant toxin 218  
Plasma 222  
Plasma and Serum 221  
plastic bottle 206  
*Pleurobranchus forskalii* 166  
pluripotent stem cells 264  
polyethylene glycol-modified liposome 157  
polylactosaminoglycan 216  
polymerase chain reaction 214, 215  
polyoxyethylene sorbitan monostearate 186  
Polysorbate 60 186  
polyurethane 188  
polyvinylpyrrolidone (PVP)-wrapped fullerene C60  
183  
pond smelt 181  
Posterior Hox 224  
Potency 234  
Practical use of innovative medical devices 16  
pRB 210, 211  
premarket approval 176  
primary aromatic amine 57  
primary cultured rat hepatocytes 170  
processed food 189  
processed foods 184  
processed potato products 216  
product diversification 154  
Prostaglandin 255  
Protein formulation 155  
proteomics 212, 213  
*Providencia alcalifaciens* 193  
pruno 271  
Ptroteomics 232  
public health objectives 271  
*Pueraria candollei* var. *mirifica* 164  
Pulmonary emphysema 205  
Purkinje cells 233  
PVC medical device 170, 171  
pyridine carbonate-pyrazolone method 181  
pyrrolidine alkaloid 153
- ## Q
- qNMR 267  
QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)  
209  
qualitative PCR 184  
quality 264  
quality by design 257, 258  
quality control 257  
quantitative <sup>1</sup>H NMR 185  
quantitative NMR 186  
Quantitative NMR 155  
Quinolin-8-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indole-3-  
carboxylate (QUCHIC) 166  
Quinolin-8-yl 1-pentyl-(1*H*-indole)-3-carboxylate  
(QUPIC) 166

**R**

radiation 272  
Radiation late effects 227  
radiation risk 169, 264, 272  
radioactive cesium 181, 182  
radioactive cesium, pond smelt 181  
radioactive material contaminated food 181  
Rat 224  
raw bean paste 181  
Raw ham 190, 191  
reactive oxygen species 170, 236, 243, 245  
real-time PCR 215, 216  
real-time polymerase chain reaction 211  
real time release tasting 261  
refrigerating 196  
regenerative hepatocellular hyperplasia 244  
Regenerative Medicine 6  
regulated bioanalysis 156, 260  
Regulation, Regulatory Science 6  
regulatory acceptance 274  
Regulatory Science 6  
regulatory science 3, 10, 13, 19, 176, 257  
REMS 271  
renal carcinogenesis 242  
Repeated dose toxicity 255  
replication checkpoint 251  
Reproductive and developmental toxicity 255  
Reproductive index 274  
resegmentation 229  
resveratrol 174  
reticulocyte 251  
Retinoic acid receptor 224  
reversed-phase HPLC 156  
Rheological property 157  
RIP1 215  
risk 272  
risk analysis 272  
risk assessment 271, 279  
risk assessment on mutagenicity 278  
risk based-approach 264  
risk communication 169  
risk management 272  
risk management plan 271  
risk minimization 271  
risk profiling 272  
RNA aptamer 171, 172

RNA binding protein 213  
RNA polymerase III transcription machinery 200

**S**

Safety 6, 264  
safety/quality control 264  
salivary glands 246  
*Salmonella* 201  
sapovirus 196  
*Sarcocystis* 204  
*Sarcocystis fayeri* 205, 206  
SCA13 233  
screening method 181  
*Scutellaria baicalensis* 153  
seafood 272  
secondary amine 187  
Self-renewal 258  
Sequence-based typing 222  
serum response factor 230  
severe adverse reaction 272  
shaking extraction method 182  
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* 202  
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 201  
silica particles 158  
simultaneous determination methods 189  
SJS/TEN 218  
Skin accumulation 157  
Skin irritation 233  
skin sensitization 265  
Slaughter 192  
Smoke compounds 191  
SNARE 168  
social welfare facility 196  
sodium iron chlorophyllin 246  
Sodium Lactate 190  
sonic hedgehog 243  
species identification 164  
spiker 229  
spiro-carbon-bearing natural product 154  
spirotyrostatin 154  
splenocytes 217  
Standard method 195, 268  
*Staphylococcus epidermidis* 173  
stapled helical peptide 207  
starting material 257  
statin 219

STEC O157 192  
stem cell 173  
Stevens-Johnson syndrome 273  
steviol glycosides 186  
stevioside 186  
stiblene analog 174  
stomach 235  
stress response 210  
structure-based drug design 222  
subchronic toxicity 239, 245, 246  
Sublimation drying. 227  
subventricular zone 230  
surface modification 171, 173  
surveillance of radioactive cesium 181  
SVOCs 177  
sweet corn 215

## T

tamoxifen 253  
Tamoxifen. 209  
tea 182  
telephone survey 271  
textile 180  
textile and leather product 57  
thioacetamide 241, 247  
Three- and four-body corrected 222  
Tin compound 231  
Tissue transglutaminase 220  
TK6 cells 252  
TLC-MS 152  
Toll-like receptor 197  
toll-like receptor 4 252  
Toxicological database 274  
toxic epidermal necrolysis 273  
Toxic epidermal necrolysis 273  
toy 188  
Tracheal damage 224  
transdermal exposure 271  
transgenic rice 213  
transgenic rodent mutation assay 253  
triazole 249  
tributylamine 189  
trichothecene 204, 207  
triethylamine 189  
TRIM5 174, 175  
trypsin inhibitor 213

tris(2,3-dibromopropyl) phosphate 180  
tumorigenicity 264

## U

ubiquitin 211  
UHMWPE 172  
Uncoating 175  
Uncx4.1 229  
uracil analogs 207  
URB-754 166  
urinary bladder 237  
Usain preparation 153  
uterine carcinogenesis 248

## V

Validation 233  
validation 217, 261, 276  
valproic acid 231  
variants 179  
VDR-coactivator interaction inhibitor 207  
vertebra 229  
viable cells 189, 192  
*Vibrio cholerae* 203  
*Vibrio parahaemolyticus* 200, 202, 203  
*Vibrio vulnificus* 203  
Virulence gene 202  
Vitamin B6 193  
vitamin D receptor 207  
vitamin E 173  
vitellogenin 218  
volatile substance 188  
vomitoxin 204  
Vpu 175

## W

washing 200  
Wheat 199  
Wheat gluten 220  
whole-genome sequencing 251  
Wnt signaling 226  
workshop 277

**X**

X-irradiation 239

**Z**

zinc finger protein 191

zirconium oxide 172

zonisamide 218

Zucker rat 238

1,4-dioxane 178

2-acetyl-4-tetrahydroxybutylimidazole 179

2D-DIGE 212

2-アミノベンザミド誘導体化 159

3D Cell culture 176

4-Methylbuphedrone 166

9-O-methylcoumestrol 164

15-kDa protein 206

17alpha-ethynylestradiol 248

25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog 167

25-Hydroxycholesterol 210

*(N*,5-dimethyl-*N*-(1-oxo-1-(*p*-tolyl) butan-2-yl)-2-(*N*-  
(*p*-tolyl)ureido) benzamide) 166*(4*-Methylpiperazin-1-yl) (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)  
methanone (MEPIRAPIM) 167

CHO細胞 261

DNA抽出法 185

*gpt* delta動物 277

iPS細胞 263

O抗原合成遺伝子クラスター 269

SIDS初期評価会議 278, 279

X線顕微CT解析 259

 $\alpha$ -lipoic acid 247 $\beta'$ -component 218 $\gamma$ -H2AX 237

アガリクス 271

アルカロイド 263

アレルギー 267

安全性 274, 275

安全性評価 275

イチョウ葉 271

一般用医薬品 262

一般用漢方製剤 263

遺伝毒性試験 274, 275

違法ドラッグ 263

医薬部外品 275

ウイルス安全性 261

エイムス 274

オクラトキシンA 277

化学物質共同評価会議 278, 279

ガスクロマトグラフ質量分析計 177

カルミン 267

眼刺激性試験 275

感染症 270

漢方製剤 262

規格基準 268

基原 267

基原種鑑別 262

寄生虫 198, 268

規制の国際調和 260

既存添加物 267

魚介類 269

クドア 198, 268, 269

経済協力開発機構 278, 279

経皮吸収型製剤 274

化粧品 274, 275

健康食品 271

検査 270

検査法 269

減少 270

合成カンナビノイド 263

抗体医薬品 159, 262

高分子医薬品 262

国際対応 268

国際的な専門家会議 261

国際標準化 262, 263, 264

固相抽出 177

コチニール 267

サイズ排除クロマトグラフィー 185

再生医療 263, 264

再生医療製品 264

ザルコシステイス 269

シアン配糖体 266

シガテラ 194, 268

シガトキシン 194, 268

次世代シーケンサー 264



- 自然毒食中毒 268  
 実験動物 275  
 実験動物代替法 275  
 室内真菌叢 270  
 指定薬物 263  
 シヤタバリ 263  
 純度 180  
 小核試験 275  
 承認基準 262  
 承認申請 275  
 生薬 262, 263  
 生薬各条 259  
 生薬・漢方製剤 258  
 食中毒 198, 268, 269, 270  
 食品 270  
 食薬区分 263  
 真菌 270  
 真菌関連疾患 270  
 腎発がん 277  
 水質試験 180  
 水道水 177, 179  
 スギヒラタケ 266  
 スプレードライ 259  
 生殖毒性試験 275  
 精度管理 180  
 成分組成 267  
 染色体異常試験 274  
 造腫瘍性 263  
 造腫瘍性試験 264  
 ダイオキシシン類 266  
 サイズ 185  
 第2類医薬品 263  
 ダウンストリーム工程 259  
 多成分系 258  
 脱法ハーブ 263  
 妥当性評価 177  
 タンパク質製剤 259  
 治験 263  
 腸炎ピブリオ 269, 270  
 腸管出血性大腸菌 269, 270  
 定量NMR 258, 259, 267  
 定量分析 267  
 伝統医学 263  
 凍結乾燥 259  
 糖鎖試験法 159  
 同等性/同質性 261, 262  
 精度管理 180  
 動物実験代替法 275  
 動物実験の3Rs 275  
 トータルダイエット調査 266  
 塗抹培養法 270  
 内在性レトロウイルス 261  
 ナノテクノロジー 261  
 日米会議 268  
 日本薬局方 258  
 日本薬局方試薬 259  
 乳製品 268  
 農薬 177, 179  
 ノズル設計 259  
 バイオアナリシス 262  
 バイオ医薬品 261  
 バイオ後続品 261, 262  
 バイオシミラー 262  
 バッテリー 274  
 馬肉 205  
 バリデーション 275  
 東日本大震災 270  
 微生物試験法 268  
 皮膚刺激性試験 275  
 皮膚適用 274  
 標準化 258  
 氷晶核形成誘導 259  
 プレート吸着 177  
 ブロック共重合体ミセル医薬品 261  
 分子設計 262  
 噴霧乾燥 259  
 平板MPN法 270  
 変異原性不純物 260  
 放射性セシウム 266  
 放射線測定 270  
 マイクロコラプス 259  
 モンテカルロシミュレーション 266  
 薬物動態 262  
 薬用植物 262  
 有害性評価 278, 279  
 有害微生物 268  
 リガンド結合法 262  
 リスク評価 266  
 リステリア症 268  
 リフレクションペーパー 261  
 リポソーム 261  
 リポソーム製剤 261  
 流通食品 266  
 臨床研究 263

冷凍処理 205

レギュラトリーサイエンス 258, 261, 262, 263

# 国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

## 投 稿 規 程

1. **投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする。
2. **種類**：原稿は、特論、総説、研究論文、ノート、資料、ステートメントとする。そのほか業務報告、誌上発表（原著論文、総説・解説）、単行本、行政報告、学会発表、レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。
 

**特論**：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。

**総説**：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。

**研究論文**：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究結果をまとめたもので、投稿により受理する。

**ノート**：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究結果をまとめたもので、投稿により受理する。

**研究に関する資料**：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。

**ステートメント**：レギュラトリーサイエンス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**：レギュラトリーサイエンス関連会議内容の報告。
3. **原稿の作成**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。書式及び枚数は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 程

1. **文体、用語**：常用漢字を用い、現代仮名づかい、新送り仮名の口語文とし、簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし、英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。

原稿の語句の統一をはかるため、送り仮名、仮名で書くもの、文字の書換え並びに述語などについては、原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[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）」、「示差熱分析法ーガスクロマトグラフィー（DTA-GC）」と書き、「イソニコチン酸（以下INAと略す）」などとしなない。

4. **句読点**：「,」, 「.」を用い、「、」, 「。」としない。
5. **数字**：算用数字（アラビア数字）を用いる。千（, 百万, …）の単位にコンマを付ける。また、必要に応じてローマ数字を用いることができ、慣用語などについては和数字を用いる。（例：一般, 二酸化イオウ）
6. **繰り返し符号**：「々」, 「ゝ」, 「ゞ」は、原則として用いない。ただし、慣用語は用いても差し支えない。（例：徐々, 各々）

7. **字体指定**：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26年 4 月21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 あたらしい あたる あつかう あつめる あてる あらかじめ あらたに あらためる あらゆる あらかわす  ある あるいは あわ あわす	明 <u>る</u> い 明 <u>ら</u> かに 上 <u>げ</u> る →加温する 新 <u>し</u> い 当 <u>た</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 当 <u>て</u> る あらかじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あらかゆる 表(現)す	明 <u>い</u> 明 <u>か</u> に 上 <u>る</u>  新 <u>し</u> い 当 <u>る</u> 扱 <u>う</u> 集 <u>る</u> 当 <u>る</u> 予 <u>め</u> 新 <u>た</u> に  全 <u>る</u> 表(現)わす 表→表面に出し 示す。著わす 現→かくさずに 示す  在 <u>る</u> 、有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 合 <u>す</u>		オ	おそらく おそれ おだやかに おとし おのおの おのずから おびる おもな およそ および おわる	恐 <u>ら</u> く お <u>そ</u> れ 穩 <u>や</u> かに 落 <u>と</u> し 各 <u>々</u> おのずから 帯 <u>び</u> る 主 <u>な</u> お <u>よ</u> そ 及 <u>び</u> 終 <u>わ</u> る	恐れ、畏 <u>れ</u> お <u>だ</u> やかに 落 <u>し</u> お <u>の</u> おの 自 <u>ら</u>  おも <u>な</u> 凡 <u>そ</u>  終 <u>る</u>
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 <u>れ</u> 著 <u>し</u> い 一 <u>カ</u> 年 一層 一 <u>端</u> い <u>っ</u> て い <u>る</u> 入 <u>る</u> 入 <u>れ</u> る い <u>わ</u> ゆる	言 <u>う</u> 幾分 何 <u>れ</u> 著 <u>し</u> い 1 箇年、一ケ年 い <u>っ</u> そう い <u>っ</u> たん 行 <u>っ</u> て 居 <u>る</u>  入 <u>る</u> 所請		カ	かえす かえって かかわらず かける かさねる かつ かつしょく かならず かねる ～から  がらす かわる  かわる  カ月 10カ所	返 <u>す</u> か <u>え</u> って か <u>か</u> わらず 欠 <u>け</u> る 重 <u>ね</u> る か <u>つ</u> 褐 <u>色</u> 必 <u>ず</u> 兼 <u>ね</u> る 〇〇から作る。 △△から再結晶 よりは使 <u>わ</u> ない	返 <u>す</u> 却 <u>て</u> 拘 <u>ら</u> ず 欠 <u>る</u>  且 <u>つ</u> か <u>つ</u> 色 必 <u>ず</u> 兼 <u>る</u>  硝子 代 <u>る</u> (代理・代人など) 変 <u>る</u> (うつりか わ <u>る</u> 、変化)  箇月 10ヶ所、10箇所
ウ	うしなう うすい (物) うすい (色) うすめる うちに うながす うる  うるおす	失 <u>う</u> 薄 <u>い</u> う <u>す</u> い →希釈する う <u>ち</u> に 促 <u>す</u> う <u>る</u>  潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u>  薄 <u>め</u> る 内 <u>に</u> 、中 <u>に</u> 促 <u>す</u> 得 <u>る</u> (can or may) → <u>え</u> る 潤 <u>す</u>		キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希 <u>釈</u> 決 <u>め</u> る 切 <u>上</u> げ 極 <u>め</u> て	決 <u>る</u> 切 <u>り</u> あげ き <u>わ</u> めて
エ	えがく えらぶ える	描 <u>く</u> 選 <u>ぶ</u> 得 <u>る</u>	画 <u>く</u>  (get) → <u>う</u> る		ク	くふう くみあわせ  くらい (助詞) くらべる くりかえす	工 <u>夫</u> 組 <u>み</u> 合せ (名詞) 組 <u>み</u> 合せ (動詞) く <u>ら</u> い 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u>	く <u>ふ</u> う  位 比 <u>る</u> 繰 <u>り</u> 返 <u>え</u> す
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	お <u>い</u> て 覆 <u>う</u> 大 <u>き</u> い お <u>お</u> むね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於 <u>い</u> て 被 <u>う</u> 大 <u>い</u> 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起 <u>る</u>		ケ	けんだく	懸濁	け <u>ん</u> だく
				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 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こ <u>た</u> える こ <u>と</u> ご <u>と</u> 異 <u>な</u> る 殊 <u>に</u> こ <u>の</u>	越 <u>え</u> る 焦 <u>る</u> 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答 (表中) 応 <u>え</u> る 事* 毎 異 <u>る</u>  此 <u>の</u>	

分類	用語	使う字	使わない字 備考
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
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
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 じゅうぶん しゅうまつてん 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 充分, 十分 →終点 生じる 蒸溜 徐々に 調べる	然し, 併し, 而し 刺戟 したがう  屢々 しぶい 終う, 了う  湿ぬる しゃ光 し易い, 仕易い じゅうぶん 終末点 生ずる 蒸溜 調る
ス	すくない ずつ すでに すてる すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 既に 捨てる すなわち すべて 速やかに	少い 宛 すでに 捨る 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌
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
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ	だいたい たいてい 絶えず たがいに 確かめる 出す 唯, 只
タ	ただし ただちに たとえば ために	ただし 直ちに 例えば ために	但し 直に たとえば 為に
チ	ちいさい ちかづく	小さい 近づく	小い 近付く, 近づく

分類	用語	使う字	使わない字 備考
チ	ちょうど ちよっと	ちょうど ちよっと	丁度 一寸
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
テ	ていする できる	呈する できる	出来る
ト	とおり とき ときどき とくに どこ ところ ともせん ともなう ともに とりあつかい	とおり とき 時々 特に どこ ところ 共栓 伴う 共に 取扱い (名詞) 取り扱い (動詞)	通り 時* ときどき  何処 所* 共せん 伴合う
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 尚ば 乍ら 名づける 等  成べく, 成る可く
ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状  2層 乳ばち
ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
ハ	はかり はかる  はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る  初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る→当用 漢字  初て
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくぎつ ふたたび ふりまぜる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近  振混ぜる 触る
ホ	ほか ほど	ほか ほど	他, 外 程



分類	用語	使う字	使わない字 備考
ホ	ほとんど ほほ	ほとんど ほほ	殆んど 略々, 略ほ
マ	ますます まぜあわせ  まぜる また まだ または 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 まだ 又は 全く まで まま	益々  混る 又, 亦, 復 未だ  迄 俣
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見倣す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結 <sub>口</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 もっぱら もどす もとづく もとに 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) 基づく 下に もの 漏る	  燃る 若し  用る 勿論 以て  もっぱら  基く 許に 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい よいに ようす ようだ (に) ようやく ようゆう よほど より  よる	よい 容易に 様子 ようだ (に) ようやく →融解 よほど 比較するとき用 いる. 例: ○○より△△ が大きい  よる	好い, 良い  ようす 様だ (に) 漸く 融融 余程   依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんぱ	留分 リンパ	溜分 淋巴, りんぱ
ロ	ろう ろうと ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蠟 (正名はロウ)

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ワ	わかる わかる わずかに わたって	わかる 分ける わずかに わたって	分る, 判る, 解る 分る 僅かに 互って

## 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）

### 1. SI基本単位の名称と記号

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位記号
長さ	メートル	m	熱力学温度	ケルビン	K
質量	キログラム	kg	物質質量	モル	mol
時間	秒	s	光度	カンデラ	cd
電流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる。

### 2. SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる。それらの名称と記号は次のとおりである。

倍数	接頭語	記号	倍数	接頭語	記号
10	デカ(deca)	da	$10^{-1}$	デシ(dec)	d
$10^2$	ヘクト(hecto)	h	$10^{-2}$	センチ(centi)	c
$10^3$	キロ(kilo)	k	$10^{-3}$	ミリ(milli)	m
$10^6$	メガ(mega)	M	$10^{-6}$	マイクロ(micro)	$\mu$
$10^9$	ギガ(giga)	G	$10^{-9}$	ナノ(nano)	n
$10^{12}$	テラ(tera)	T	$10^{-12}$	ピコ(pico)	p
$10^{15}$	ペタ(peta)	P	$10^{-15}$	フェムト(femto)	f
$10^{18}$	エクサ(exa)	E	$10^{-18}$	アト(atto)	a

例えば，長さの単位mの $10^3$ 倍はkm， $10^{-2}$ 倍はcm， $10^{-3}$ 倍はmm， $10^{-6}$ 倍は $\mu\text{m}$ ， $10^{-9}$ 倍はnmとなる。ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する。例えば，mgは $\mu\text{kg}$ と記さない。

### 3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	$\Omega$
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事，熱量			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電荷	クーロン	C	平面角	ラジアン	rad
電位	ボルト	V	立体角	ステラジアン	sr
静電容量	ファラド	F	光束	ルーメン	lm
照度	ルクス	lx	放射能	ベクレル	Bq
吸収線量	グレイ	Gy	線量当量	シーベルト	Sv

### 4. SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
時間	分	min	質量	トン	t
	時	h	圧力	バール	bar
	日	d	エネルギー	電子ボルト	eV
体積	リットル	l, L	平面角	度	$^{\circ}$

圧力はSI単位ではパスカルであるが，血压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26年度図書委員

奥田晴宏	春日文子	*斎藤嘉朗	*吉田寛幸
多田稔	緒方潤	*黒田拓也	野村祐介
*香川聡子	坂井隆敏	*阿部裕	*岡田由美子
渡辺麻衣子	出水庸介	奥平桂一郎	*酒井信夫
*登田美桜	前川京子	小川幸男	*入江智彦
*豊田武士	増村健一	*小野敦	

(\*印は編集委員)

### 国立医薬品食品衛生研究所報告 第132号

平成27年1月19日 印刷  
平成27年1月26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 日昇印刷株式会社