

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 27 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.133 2015



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 27 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.133 2015

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133号第一部

特論

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業	新見伸吾	1
国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物等相談センターについて	穂山浩, 佐藤恭子	8
化学物質による白斑 - 職業性白斑の機序とロドデノール白斑 -	最上 (西巻) 知子	13
毒性学イノベーション: 生体反応機構に則った共通基本概念としての「シグナル毒性」	菅野純	21

研究論文

球状サイズ標準ポリスチレン粒子によるCHL細胞での倍数体誘発	松岡厚子, Agneta Önfelt, 松田良枝, 伊佐間和郎, 迫田秀行, 加藤玲子, 酒井恵子, 新見伸吾	29
--------------------------------	---	----

研究に関する資料

Particle size distribution of aerosols sprayed from household hand-pump sprays containing fluorine-based and silicone-based compounds	Tsuyoshi Kawakami, Kazuo Isama, Yoshiaki Ikarashi	37
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I)	Mariko Matsumoto, Katsumi Kobayashi, Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Atsushi Ono, Akihiko Hirose	42

国立医薬品食品衛生研究所報告第133号第二部

業務報告	49
平成26年度所外研究員等の受け入れ名簿	127
誌上発表 (原著論文)	131
誌上発表 (総説・解説)	210
単行本	232
行政報告	236
学会発表	247
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	313
各審議会, 委員会等について	320
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	327
特別講演会	340
平成26年度に行った主な研究課題	341
平成26年度行政試験等の処理状況	358
公的認定試験検査機関の活動報告	359
国立医薬品食品衛生研究所報告第133号人名索引	360
国立医薬品食品衛生研究所報告第133号キーワード索引	368

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.133, Part 1**Special Reports**

Development of guidance for the approval process of brand-new medical products and regenerative medicine products	Shingo Niimi	1
FADCC in NIHS for prior consultation system of application of food additives	Hiroshi Akiyama, Kyoko Sato	8
Leukoderma caused by chemicals: mechanisms underlying 4-alkyl/aryl-substituted phenols- and rhododendrol-induced melanocyte loss	Tomoko Nishimaki-Mogami	13
Biomechanism-based innovation of toxicology by the fundamental concept of "Signal Toxicity"	Jun Kanno	21

Original

Polyploidy induction by spherical size standard polystyrene particles in a Chinese hamster cell line CHL	Atsuko Matsuoka, Agneta Önfelt, Yoshie Matsuda, Kazuo Isama, Hideyuki Sakoda, Reiko Kato, Keiko Sakai, Shingo Niimi	29
--	---	----

Technical Data

Particle size distribution of aerosols sprayed from household hand-pump sprays containing fluorine-based and silicone-based compounds	Tsuyoshi Kawakami, Kazuo Isama, Yoshiaki Ikarashi	37
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I)	Mariko Matsumoto, Katsumi Kobayashi, Mika Takahashi, Mutsuko Hirata-Koizumi, Atsushi Ono, Akihiko Hirose	42

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.133, Part 2

Annual Reports of Divisions	49
Researchers List in Fiscal Year 2014	127
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	131
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	210
Title of Scientific Books	232
Scientific Reports to Governmental Agencies	236
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	247
Meeting Reports Related to Regulatory Science	313
Committee Members List in Fiscal Year 2014	320
Other Relative Activities	327
Special Seminars	340
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2014	341
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2014	358
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	359
Author Index	360
Subject Index	368

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

新見伸吾

Development of guidance for the approval process of brand-new medical products and regenerative medicine products

Shingo Niimi

Ministry of Health, Labour and Welfare has been conducting development of guidance for the approval process of brand-new medical products/development of guidance for medical devices in collaboration with Ministry of Economy, Trade and Industry as part of measures to promote practical use of brand-new medical products since 2005. The objective of this project is to expedite the processes from developmental process of medical devices to approval review and to introduce the medical devices to medical front quickly. Ministry of Health, Labour and Welfare side has been making guidance for the guide in approval process of brand-new medical products and regeneration medicine products to aim at acceleration and facilitation of development and approval process of innovative medical products. Twenty-two of the guidance have been issued as director of the evaluation and licensing division. The evaluation index about safety and efficacy required for medical devices and regenerative medicine products in progress were put together in these guidance and useful for medical devices developer to understand the point at the approved review. Therefore, I think that the evaluation index could also contribute to the efficient product development. The guidance about implantable artificial heart is issued as the representative example which was useful in the approved review.

Keywords : 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標, 医療機器開発ガイドライン, デバイス・ラグ, 埋込み型補助人工心臓, 審査報告書

1. はじめに

平成17年度から、数年後に実用化が期待される新しい医療機器（次世代医療機器）を医療現場へ迅速に導入することを目指した事業が経済産業省と厚生労働省の連携のもとに開始された。本事業は国内医療機器産業の活性化に資する施策の一環として実施されており、当該医療機器の開発段階から承認審査までを見通した施策として、厚生労働省側は「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標」、経済産業省では「医療機器開発ガイドライン」を作成している（図1）。本事業の目的は、従来から指摘されていたデバイス・ラグを解消し、次世代医療機器を

いち早く患者のもとに届けることである。なお、本評価指標は従来「次世代医療機器評価指標」と呼ばれていたが、平成26年11月25日に施行された「医薬品医療機器法」により新たに「再生医療等製品」が定義されたことに伴い現行の名称に変更された。また、平成27年度から事務局として、医療機器部に加えて再生・細胞医療製品部が加わった。本稿では、厚生労働省が実施している「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」の概要と事例のほか、その波及効果を中心に概説する。

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標と医療機器開発ガイドラインの目的・スコープ及び内容

本事業の対象は数年後に実用化が見込まれる新規性の高い医療機器及びそれ以外の開発・審査段階で要望の高い機器等である。厚生労働省側では国立医薬品食品衛生研究所が事務局になり次世代医療機器・再生医療等製品評価指標を作製するのに対し、経済産業省側は産業技術

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

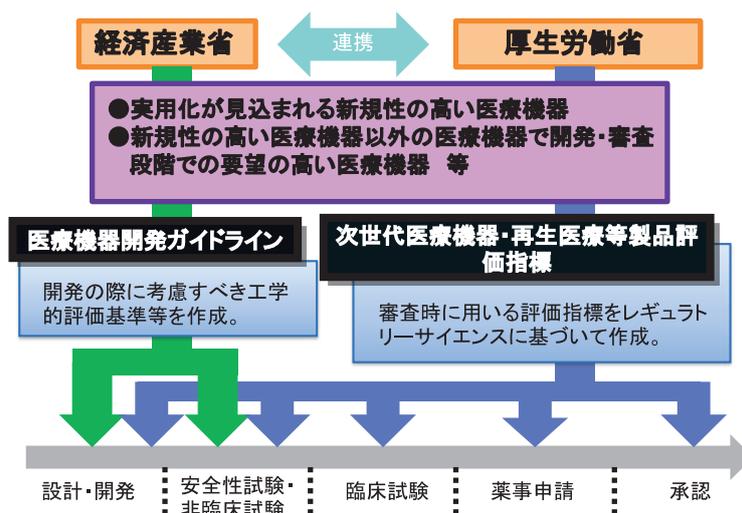


図1 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業/医療機器開発ガイドライン作成事業の概要

総合研究所が事務局となり医療機器開発ガイドラインを作成する。

本事業が実施されるきっかけとなったデバイス・ラグの原因はいくつか存在する。特に新規性の高い医療機器については、開発段階において承認申請に必要な評価項目が定まっていないことが多い。従って、承認申請前には申請者による評価項目の作成及び実施、承認申請後には薬事審査官による評価項目の妥当性評価とそれに対する申請者の対応に時間がかかることも主要な原因の一つと考えられた。そこで、この問題に対処するため、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標は審査の「道しるべ」として、申請者と薬事審査官が相互理解するための項目を示すという位置づけで作成されている。承認審査はレギュラトリーサイエンスに基づいて、リスクベネフィットを考慮した評価が行われ、基本的には各機器に応じた考え方が求められる。評価指標では、品質、有効性、安全性の確保の観点から、承認に必要な評価項目及び承認申請にあたり確認すべきと考えられる評価項目が示されている。承認にあたっての基本的な評価項目は公定試験を参照し、各機器に応じて評価が求められる項目も挙げている。ただし、本事業が対象としている製品は技術開発の進展が著しい次世代医療機器及び再生医療等製品であるため、評価指標自体は将来的に起こり得る技術の革新や更なる知見の集積等によって改定されるものである。したがって、今後、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要となる場合や評価指標に示す項目のうち適用しなくてもよい項目もありうることに留意する必要がある。また、評価指標は申請内容に対して法的な拘束力を有するものではないことに留意する必要がある。

一方、医療機器開発ガイドラインは革新的な医療機器

及び再生医療等製品の開発の円滑化を目的としており、評価項目についての工学的試験方法等開発の際に考慮すべき工学的な評価基準を作成する。また、標準化されていない試験方法については標準化を提案する。医療機器開発ガイドラインは臨床試験以前の段階で使用され、示された試験方法とそれに基づき設定される仕様・規格が承認に相応しいかどうかは、最終的に厚生労働省・医薬品医療機器総合機構が審査において品目別に判断する。

3. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討委員会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会

開発及び審査WGの活動内容は、毎年1回開催され、大学・研究機関における有識者から構成される合同検討会において評価を受け、その評価内容は今後のWGの活動に反映される。平成26年度の合同検討会は平成27年2月19日に開催された。その主な内容を以下に示す¹⁾。

各審査WGより、再生医療（鼻軟骨再生）、循環器系医療機器（心臓カテーテルアブレーション）、体内埋め込み型材料（三次元積層インプラント）、体内埋め込み材料（生体吸収性ステント）に関して評価指標（案）等の検討状況が報告された。各開発WGより、再生医療（ヒト細胞製造システム）、体内埋め込み型材料（高生体適合性 [カスタムメイド] 他関節インプラント）、体内埋め込み型材料（高生体適合性 [カスタムメイド] 脊椎インプラント）、体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）、プラズマ応用技術（プラズマ処置機器）、ナビゲーション医療（PDT機器）、ナビゲーション医療（再発食道がんPDT機器トレーニング）に関する医療機器開発ガイドラインの検討状況が報告された。また、開発WGより、セミナーの開催等、その他の活動について報告された。

成果物たる評価指標（案）については、パブリックコメントの手続きを経て、学会、一般国民等の意見を聴取し、薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会に報告の上、評価指標として通知する予定である旨報告された。開発WGから提案された医療機器開発ガイドライン（案）については、委員の方々から意見を頂いた上で、最終的には、医療機器開発ガイドラインとして、経済産業省のホームページ等で公表する予定である旨報告された。各WGにおける活動報告は平成26年度事業報告書として、WG事務局である国立医薬品食品衛生研究所及び（独）産業技術総合研究所のホームページ等で公開される旨報告された。

また、委員からは主に以下のような意見があった。テーマに応じて、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標・医療機器開発ガイドラインの内容をどの程度具体的に示すことが可能かよく検討すべきである。次世代医療機器・再生医療等製品評価指標・医療機器開発ガイドラインを作成するにあたって、学会との連携が重要である。審査WGと開発WGの活動については、他の事業との関連にも留意すべきである。今後の進め方について、平成27年度において検討すべき課題は国内外の動向や関係者の意見などに基づいて候補を選択し、課題の選定は座長に一任することとされた。

4. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成ワーキンググループ

評価指標の対象は、国内外の動向や国立医薬品食品衛生研究所、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構を含む関係者の意見等に基づいて選択する。委員は国立医薬品食品衛生研究所が候補者を推薦し、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構との協議により選定する。メンバーは臨床系委員及び工学系委員各4名程度で構成される。委員は、専門性だけでなく役職、年齢、所属等も考慮してバランス良く選定される。国立医薬品食品衛生研究所医療機器部は事務局として、厚生労働省は事業主として、医薬品医療機器総合機構及び（独）産業技術総合研究所はオブザーバーとして会議に参加する。構成員について開発WGとの主な違いは、開発WGでは企業の委員が含まれるのに対し、審査WGは利益相反の関係から企業の委員が含まれないことである。

5. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の利用例

5.1 次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標は上記のように、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）は示すが、その具体的な数字については通常示さない。

具体的な数値の記載があるのは、次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標のみであり、耐久性については推奨値及び最低限の必要値、動物実験では望ましい例数と期間、適切と考えられる症例数及びエンドポイント測定までの望ましい治験実施期間が記載されている。

この背景には以下のような事情があった。当時、患者は体外型補助人工心臓を装着し、平均2年以上の心臓移植待機の間入院を継続する必要があった。この人工心臓を装着している間、患者は血栓による梗塞や出血、そして感染という危険に常にさらされていた。一方、海外では一部の体外装置を除いて血液ポンプ本体を体内に埋込むことのできる新しいタイプの植込み型補助人工心臓がすでに多く使用されており、体外式と比較して合併症が少なく移植まで待機の間、自宅療養が可能となる等の利点があった。

日本において患者がこのような新しいタイプの植込み型補助人工心臓を利用できない状況を早期に改善するため、多くの関連学会等から厚労省に対して、7万人の署名と共に植込み型補助人工心臓の早期承認の要望書提出などの強い働きかけが行われた。植込み型補助人工心臓は平成19年の医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会でも選定されていた²⁾。このような強い要望及び国内における開発状況を考慮し、植込み型補助人工心臓の早期審査には、具体的な数字の設定が記載された評価指標の早期作成が必要であると行政側が判断したものと著者は推察する。

次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標（薬食機発第0404002号）は平成20年4月4日発出された³⁾。一方、植込み型補助人工心臓の国内企業による申請は（株）サンメディカル技術研究所が平成21年1月、テルモ（株）が平成21年9月に行われた。外国の企業の申請は米国のセンチリーメディカル社が平成22年1月、米国のソラテック社が平成23年7月に行われた。

次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標が植込み型補助人工心臓の開発及び承認審査にどのように有用であったかについて、5.1.1では審査報告書からの引用、5.1.2では本事業で作成された評価指標と審査報告書に記載された内容の比較、5.1.3では開発者のコメントを紹介する。

5.1.1 審査報告書への引用

DuraHeart, EVAHEART, Heart Mate II及びJarvik2000の審査報告書で、評価指標が引用された箇所を下線で示す。

(1) DuraHeartの審査報告書⁴⁾

<欧州治験と国内治験における患者背景の比較>

欧州治験における選択基準及び除外基準を「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成20年4月4日薬食機発第0404002号)別添1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」(以下、ガイドライン)という)と比較すると、欧州治験では数値による具体的な規定となっているもののガイドラインの規定と同等である。国内治験についても欧州治験及びガイドラインに基づいて規定されている。

(2) EVAHEARTの審査報告書⁵⁾

論証的有用性の閾値生存率を60%、本品の期待生存率を90%と仮定したとき、 α (第一種過誤) < 0.05で閾値生存率に対して統計学的に優越性があることを証明するためには16例必要であったが、植込み症例数15例の時点で登録が打ち切られた。

機構の質問： 予定症例数に満たないピボタルスタディの試験成績により本品の臨床上的有効性及び安全性を評価することは妥当とは言えないと総合機構は考えるが、試験を打ち切って解析を行い、本品の有効性及び安全性を評価する妥当性を説明すること。

申請者の回答： 「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成20年4月4日薬食機発第0404002号)では「これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮したパイロットスタディの性格を持つものは5例前後、ピボタルスタディは15例前後が適切だと考えられる。」とされている。本知見ではピボタルスタディの植込み症例数はこれに合致している。

(3) HeartMate IIの審査報告書⁶⁾

ポンプの耐久性については、拍動流を生じさせた模擬循環回路に接続し、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」(平成20年4月4日付薬食機発第0404002号)で推奨される「6カ月間、60%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る「2年間、60%の信頼水準で95.2%の信頼性」が確認された。

(4) Jarvik2000の審査報告書⁷⁾

ピンベアリングを用いたポンプ耐久性試験については、4年間以上、18台を稼働させて1台の故障もなく、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」(平成20年4月4日付薬食機発第0404002号)で推奨される「6ヶ月間、80%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る信頼性が確認された。

申請者は、米国ピボタル試験においてコーンベアリングポンプの症例が、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」でPivotal Studyにおいて必要とさ

れる症例数15例に達した時点で試験成績をまとめ、これを提出した。

5. 1. 2 評価指標と審査報告書に記載された内容の比較

(1) 耐久性について評価指標に記載された推奨値、最低限の必要値と審査報告書に記載された実測値

耐久性について評価指標に記載された推奨値は、80%の信頼水準で80%の信頼性、6カ月以上であった。また、最低限の必要値は60%の信頼水準で60%の信頼性、6カ月であった。

EVAHEARTの実測値は、90%の信頼水準で88%の信頼性、2年であった。DuraHeartの実測値は80%の信頼水準で84.7%の信頼性、2年であった。HeartMate IIの実測値は60%の信頼水準で95.2%の信頼性、2年であった。

このように、EVAHEARTとDuraHeartは推奨値を上回り、Heart Mate IIは最低限の必要値を上回った。なお、Jarvik2000については上記の通りであった。

(2) 動物実験について評価指標に記載された望ましい例数と期間及び審査報告書に記載された例数と期間

動物実験について評価指標に記載された望ましい例数と期間は、使用目的に応じて最低6頭6ヶ月以上や8頭90日以上であった。EVAHEARTは仔ウシ10頭最低90日、DuraHeartは仔ウシ10頭60日であり、両製品とも評価指標の基準を満たしていた。Heart Mate IIは仔ウシ65頭期間不明、仔ウシ3頭30日であり、評価指標の基準との相違については不明である。Jarvik2000はウシ6頭最大8週間であった。

(3) 治験について評価指標に記載された適切と考えられる症例数とエンドポイント測定までの望ましい治験実施期間及び審査報告書に記載された症例数と治験実施期間

適切と考えられる症例数はFeasibility Studyでは5例前後Pivotal Studyでは15例前後であった。推奨される実施期間はFeasibility Studyでは3ヶ月、Pivotal Studyでは当面移植のブリッジでは6ヶ月、心臓移植代替治療では12ヶ月、24ヶ月であった。

EVAHEARTの症例数は、Feasibility Studyは3例、Pivotal Studyは15例であった。DuraHeartはFeasibility Studyは無く、Pivotal Studyが欧州で33例、日本で6例であった。HeartMate IIはFeasibility Studyは無く、Pivotal Studyが米国で194例、日本で6例であった。Jarvik2000はPivotal Studyが米国で17例、日本で6例であった。これら症例数は推奨される症例数を満たしていた。

エンドポイント測定までの望ましい治験実施期間は、Feasibility Studyで3ヶ月、当面移植のブリッジで6ヶ月、

心臓移植の代替治療で12ヶ月、24ヶ月であった。

EVAHEARTの治験実施期間はFeasibility Studyで3ヶ月、Pivotal Studyで3ヶ月、1年であり2年については継続中であった。DuraHeartの治験実施期間はPivotal Studyで欧州において主要評価項目では13週、副次的評価項目では149日、229日、国内において主要及び副次評価項目では26週であった。HeartMate IIの治験実施期間はPivotal Studyで米国では180日日本では6ヶ月であった。Jarvik2000の治験実施期間は、Pivotal Studyにおいて、主要評価項目では米国及び日本で180日、副次評価項目では米国で60日、180日日本で180日であった。実施期間についてもこれら4製品は総合的に判断すると推奨値を満たしていた。

5.1.3 次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標及び体内植込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン2007⁸⁾に対する申請者からのコメント

次世代人工心臓に対する開発ガイドライン及び評価指標が植込み型補助人工心臓の開発及び承認申請にどのように有用であったかについて、著者は国内の申請者にコメントをお願いした。頂いたコメントを紹介する。

(1) 申請者A

a. 当時臨床開発に関わった方の意見

治験症例数の設定があり、少数例治験について、申請・産学での合意も含めて、迅速な実施となった。策定された評価指標は早期に通知発令となったため、その後の医薬品医療機器総合機構の審査が迅速に行われたことは産学ともに大きなメリットとなった。

b. 当時薬事申請に関わった方の意見

評価指標は有用であった。もし、評価指標がなければ、審査担当者が「必要なデータがこれで十分か」という点に迷いが生じて、際限なくデータを要求したのではないと思われる。一方、今の評価指標で十分かと言われると判断に迷う。もっと細かい点まで明快に決めてくれれば、もっと楽になる（臨床が不要になったりする）かもしれないと期待する半面、あまり細かく決められても、開発の流れに合わず、新たな製品を開発した場合に邪魔になる可能性があるようにも思われる。

(2) 申請者B

a. 当時設計開発に関わった方の意見

開発ガイドラインが策定され、適用すべき規格や試験のサンプルサイズなどが設定されており、前臨床試験を計画するうえで非常に有用であった。

b. 当時臨床開発に関わった方の意見

治験症例数の設定があり、少数例治験計画について、

申請・産学での合意も含めて、迅速な実施となった。開発ガイドラインの策定に続いて評価指標が早期に通知発令となり、その後の医薬品医療機器総合機構の審査が迅速に行われた事は産学ともに大きなメリットとなった。

c. 当時薬事申請に関わった方の意見

新規の医療機器であるため、どのようなデータによって有効性・安全性を示せば良いのか申請者も審査側も迷うところであった。評価指標及び開発ガイドラインは必要なデータの拠り所となったので、評価指標及び開発ガイドラインは有用であった。

d. 総合的な観点からの意見

全体として、植込み型補助人工心臓という新規の医療機器が研究段階から実用化されつつあるタイミングで、産学官が一体となって開発ガイドライン、評価指標が策定されたことは、非常に有効に作用したと考える。

5.2 その他の例

その他の例として軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標（案）、DNAチップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標、関節軟骨再生に関する評価指標、自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標、活動機能回復装置に関する評価指標について紹介する。

5.2.1 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標（案）³⁾

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標（案）は審議した際の議論が元になり、平成20年8月4日付け厚生労働省医療機器審査管理課室長通知：薬食機発第0804001号「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」が発出された⁹⁾。

5.2.2 DNAチップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標

ロシュ・ダイアグノス株式会社により薬物代謝酵素シトクロムP450の遺伝子型の測定に用いる販売名AmpliChip CYP450が平成19年2月に承認申請され、平成21年5月に承認された。第一化学薬品株式会社、株式会社東芝、東芝ホクト株式会社によりヒトパピローマウイルス遺伝子の検出と型判別の測定に用いるクリニチップHPVが平成19年5月に承認申請され、平成21年5月に承認された。DNAチップを用いた遺伝子型判定診断薬に関する評価指標（薬食機発第0404002号）は承認申請の約1年後である平成20年4月4日に発出された³⁾。

DNAチップは体外診断薬であり、部会審議は行われていないため、医療機器のような審査報告書は作成されていない。そのため、評価指標がどのように承認審査に

利用されたかについては不明である。しかし、平成18年度第1回次世代医療機器評価指標検討会テラーメード医療用診断機器（DNAチップ）審査WG議事概要の今後の議論の進め方に関する話し合いには、以下のように本評価指標を両診断用DNAチップの承認審査に活用することを意図していたことを示す記載がある³⁾。

FDAのP450の例を参考に、ジェノタイピングの装置に関する基準を考える。また、申請が予定されている東芝と第一化学のパピローマウイルスのジェノタイピングのケーススタディを行う。P450の例を元に、数値目標ではなく確認すべき事項としての評価指標をジェノタイピングについて作成願いたい。

5.2.3 関節軟骨再生に関する評価指標

関節軟骨再生に関する評価指標（薬食機発1215第1号）は平成22年12月15日に発出された³⁾。本評価指標は、損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞等に関するもので、平成24年6月5日に承認されたジャックの承認審査に利用された。

5.2.4 自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標（薬食機発0529第1号）は平成25年5月29日に発出された³⁾。本評価指標は、結果的に昨年度理研により行われた加齢性黄斑変性症の自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞による臨床研究において使用された。評価指標が本臨床研究における有効に利用されたことは、ライフイノベーションに向けた先端的取り組み講演会資料、「iPS細胞の臨床応用—基礎研究から臨床へ」の高橋政代氏の細胞の品質及び腫瘍形成に関する講演内容¹⁰⁾から示唆された。今後、コスト及び手間の軽減等の観点から、加齢性黄斑変性症の臨床研究は同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞を用いて行われる予定である。これに関連し、同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標（薬食機参発0912号）も平成26年9月12日に発出されている。

5.2.5 活動機能回復装置に関する評価指標

活動機能回復装置に関する評価指標（薬食機発0529第1号）が平成25年5月29日に発出された³⁾。本評価指標は一般的な義肢装具のように、受動的に使用されるのではなく、使用者の運動機能をロボティクスにより能動的に制御し、使用者の活動機能を回復させる機器を対象としている。研究分野では世界でも数多くの試作機があるが、実用化されているものはまだ少数である。我が国の得意分野であるロボット技術がこのような医療機器分野でも

数年後に実用化され、広く普及していくことが予想されるため、評価指標が作成された。サイバーダインのロボットスーツHAL医療用（下肢タイプ）が筋ジストロフィーや筋委縮性側索硬化症等の希少性の神経・筋難病疾患に対する新医療機器として平成27年3月に薬事承認申請された。他にも自動車メーカー等による臨床研究も始まっており、今後の実用化が期待される。

6. 今後の課題

評価指標は、数年後に実用化が期待される新しい医療機器及び再生医療等製品を見越して作成される。しかし、これら医療機器及び再生医療等製品の中には想定していたよりも開発が遅れる場合あるいは開発が中止になり、評価指標が有効利用されない場合もありうる。したがって、開発状況を的確に把握し、開発及び承認申請と連動して有効利用されるようにタイミングよく評価指標を作成することに今後も留意する必要がある。

評価指標は作成時点で考えられる評価項目が記載されているが、その後の学問の進歩、経験及び技術の蓄積により時代に合わなくなる場合もありうる。例えば、再生医療分野における評価指標では、ES細胞、iPS細胞等新規の幹細胞についてはあえて除外しているものもあるが、作成当時に想定されていなかったために記載されていないものもある。このような評価指標については、必要に応じて最新の学問、経験及び技術の進歩を組み入れた改正が早急に望まれる。

7. おわりに

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標は22件発出され³⁾、新医療機器及び再生医療等製品の開発及び承認の迅速化、円滑化に貢献してきた。平成27年度には、さらに3件の評価指標（心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標、「カスタムメイド整形外科用インプラント等」に関する評価指標 患者の画像データから再現する三次元骨形状の設計を中心として、鼻軟骨再生に関する評価指標）が通知として発出される予定である³⁾。新しい医療機器については、評価項目が定まっていないものが多いが、その傾向は今後さらに増大することが想定される。したがって、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の開発側及び審査側における有用性は今後も増加することが予想され、審査WG事務局としての医療機器部及び再生・細胞医療製品部の役割も、さらに重要になってくるものと思われる。

謝辞

本特論の執筆にあたり、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成WGの事務局の皆様にご助言をいただ

くと共に松岡厚子博士の総説¹¹⁾を参考にさせていただきました。ここに感謝の意を表します。

引用文献

- 1) http://www.meti.go.jp/committee/summary/0001450/014_gji.html
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/txt/s0607-2.txt>
- 3) <http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>
- 4) http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2010/M201000011/470034000_22200BZX00940000_A100_2.pdf
- 5) http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2010/M201000010/201333000_22200BZX00939000_A100_1.pdf
- 6) http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M201200029/390147001_22400BZI00017000_A100_1.pdf
- 7) http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M201300037/380130000_22500BZX00504000_A100_1.pdf
- 8) http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryuu_fukushi/downloadfiles/200705-2.pdf
- 9) http://www.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/life/142613_50603716_misc.pdf
- 10) http://www.jst.go.jp/shincho/sympo/kenkou/pdf/10guest_speech.pdf
- 11) 松岡厚子：次世代医療機器評価指標作成事業，電子情報通信学会誌，96，722-4（2013）

国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物等相談センターについて

穂山浩[#], 佐藤恭子

FADCC in NIHS for prior consultation system of application of food additives

Hiroshi Akiyama[#], Kyoko Sato

An increasing number of inquiries about application of food additives have been made from businesses in and outside Japan. The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) is requested to expedite the procedure for designation and revision of use standards. In June 2014, the MHLW set up a center for consultation on application concerning food additives (Food Additive Designation Consultation Center, FADCC) in the National Institute of Health Sciences, aiming to smoothly and expeditiously handle clerical work for designation or revision of the use standards. FADCC gives advice on how to prepare documents on the information such as physicochemical characteristics, effectiveness, safety, daily intake and use standards, based on actual cases and experience.

Keywords: application, food additive, use standard, consultation, designation

1. はじめに

食品産業の国際化が進行するに伴い、厚生労働省（厚労省）において平成14年から行っている国際汎用添加物の指定手続きは概ね終了したが、その間に新たな食品添加物の指定や従来の食品添加物の使用基準拡大等（指定等）に関する相談が増加している。これまで、内閣府食品安全委員会（食安委）に安全性評価を依頼するまでに2～5年かかるなど、手続きの遅れが問題になっていた。一方、環太平洋戦略的経済連携協定（TPP）等の経済連携交渉の拡大の動きから、海外から食品添加物の新規指定や使用基準改正の手続きを迅速に行うことが求められるようになってきた。

そのような状況に対応するため、厚労省は国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）に食品添加物指定等相談センター（Food Additive Designation Consultation Center, FADCC）を設立した¹⁾。本稿では、FADCCの設立の経緯と業務内容について概説する。

2. 我が国の指定等手続き

我が国において、食品添加物は食品衛生法第10条の規定に基づき、人の健康を損なう恐れのない場合として、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて定めるものを除き、その製造・販売等が禁止されている。また、同法第11条第1項により、厚生労働大臣は基準または規格を定めることができ、基準または規格が定められた食品添加物については、同条第2項の規定に基づき、その基準または規格に適合しないものの製造・販売等を行ってはならないこととされている。このため、新たな食品添加物の使用や、既に使用が認められている食品添加物の対象食品や添加量等の拡大を希望する場合、指定等要請者は、厚生労働大臣宛てに要請する必要がある²⁾。

指定等要請者から要請を受けた後、厚労省では、リスク評価機関である食安委に対して食品健康影響評価を依頼し、食安委では毒性試験成績等に基づき、一日摂取許容量（Acceptable Daily Intake, ADI）の設定等が行われる。この食品健康影響評価の結果を踏まえ、リスク管理機関の厚労省では、薬事・食品衛生審議会において食品添加物の指定の可否や規格基準の設定に関して審議・検討を行い、WTO通報、パブリックコメント等の手続きを経て、食品添加物の指定等が行われる（図1）。

[#] To whom correspondence should be addressed:
Hiroshi Akiyama; 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: akiyama@nihs.go.jp

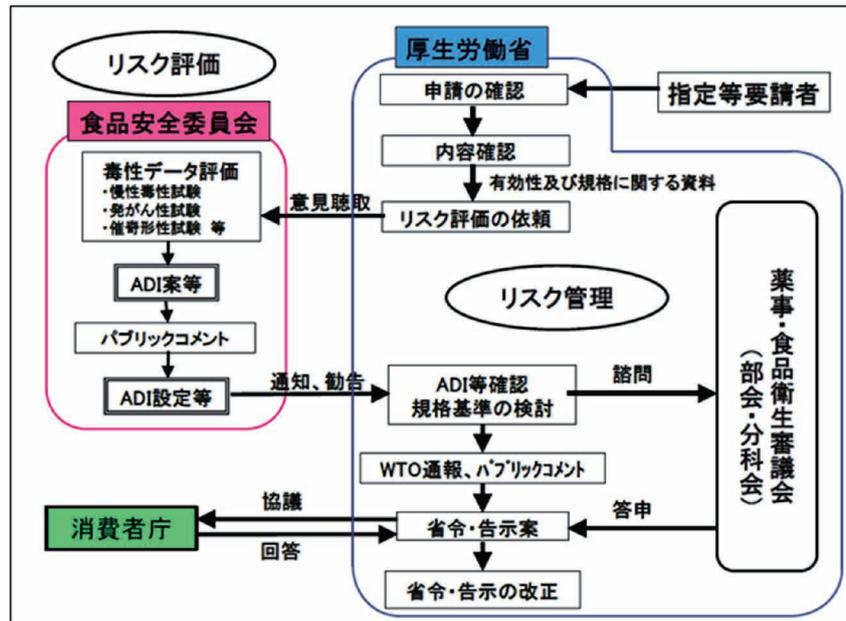


図1 我が国の食品添加物指定の流れ

3. FADCC設立の経緯

3.1 添加物の指定迅速化の動向

2002年頃に国際的に安全性の評価が行われ、海外で広く使用されているにもかかわらず、わが国では添加物として指定されていないために使用できない添加物について指定の要望が高まった。その対応のため、国が自ら安全性のデータを収集し、指定するという国際汎用添加物に係る調査が開始された。対象の添加物として、45品目がリストアップされ、この調査を財団法人日本食品化学研究振興財団（現：公益財団法人日本食品化学研究振興財団）が受託して指定要請作業が進められてきた。現在、国際汎用添加物の指定は概ね終了したが、その間に二国間あるいは多国間の貿易協定の締結やその交渉が世界的に進む中、食品流通のグローバル化は著しく進展した。また、新たな添加物の指定や既に指定されている添加物の使用基準の拡大等の要望も多く、手続きの迅速化や透明化が国際的に求められてきた。

我々はこのような国際的動向を踏まえ、2013年度の厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）「食品添加物の指定作業と国際整合性の迅速化に関する研究」（研究代表者：穂山浩）において、食品添加物の指定などの手続きの各段階を解析した。その結果、指定要請者と厚生労働省の調整過程に遅れの原因があることが明らかになった。さらに手続きが遅れる要因として、厚生労働省の人員不足や要請資料の不備があることが判明した。厚生労働省は、本研究成果の原案をもとに要請資料の不備を解消するために、「指定要請資料作成の手引」を作成することになった。さらに指定等に関わる手続きを迅速化するため、食品添加物に関する科学的知見を持つ国立衛研内に

FADCCを設立することになった。

3.2 「指定要請資料作成の手引」の作成

食品添加物の指定手続きについては、1996年に厚労省より「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」³⁾が通知され、2010年には食安委より「添加物に関する食品健康影響評価指針」⁴⁾（以下「食安委指針」という。）が出されており、これまで、添加物指定等の要請者はこれらを参考にして要請書を作成してきた。

2013年度に行われた前述の厚生労働科学研究費補助金の研究成果において、指定要請資料作成の手引案がまとめられた。その研究成果を受けて、厚生労働省は、2014年に、要請者が容易に、かつ的確に要請書を作成できるよう、要請書に添付する資料の作成方法や、調査の方法、具体的記載例等を盛り込んだ「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」⁵⁾（以下「手引」という。）を作成し、2014年9月に通知した（英訳版⁶⁾は2015年4月に公開した）。

3.3 FADCCの設立

事業者が食品添加物の指定や、使用基準の拡大を厚生労働大臣に要請する際には、要請資料として、要請書に、添加物の有効性、安全性、品質等に関するデータを取りまとめた概要書等を添付して提出する必要があるが、これまで要請資料の作成や厚生労働省の確認に数年かかる場合もあった。その原因として、作成途上等に生じる不明な点や疑問点への対応があった。それ故、これらについて専門的な立場から助言が得られれば、効率的な資料作成が可能となり、資料作成着手から要請書提出までの時間

を短縮することが可能と考えられた。

このような趣旨から、2014年6月に国立衛研の食品添加物部にFADCCが設立され、1か月間の準備期間を置いた後、7月から相談業務を開始した。FADCCの設置場所は、東急田園都市線桜新町駅から徒歩8～10分程度に位置する(図2)。相談員は、実践女子大学名誉教授の西島基弘特任研究員(センター長)、長野健一特任研究員、安原加壽雄特任研究員、渡邊英俊特任研究員の4名である。

4. FADCCの業務内容

FADCCでは、我が国の食品衛生法で使用が認められていない新規の食品添加物の指定や、既に指定されている添加物の使用出来る食品の範囲の拡大等の使用基準の改正に関する指定等要請者からの要請資料の作成方法、内容確認等の事項についての事前相談を業務としている。要請資料の作成方法については、手引に詳細に解説されているが、要請資料は1. 要請者から厚生労働大臣宛ての要請書、2. 指定等を要請する添加物の概要、有効性、安全性等を簡潔にまとめた概要書、3. 概要書で引用し、記載の根拠となった文献等の資料の3種類から構成される。このうちFADCCで助言するのは、2の概要書の記載状況及び3の引用資料の整備状況に対してであ

る。2の概要書の記載状況は、手引に示されている記載項目(表1)ごとに記載内容をチェックし、助言を行っている。

具体的な相談内容は①添加物の起源又は発見の経緯、及び外国における使用状況に関する事項、②物理化学的性質及び成分規格に関する事項、③有効性に関する事項、④安全性及び摂取量に関する事項、⑤使用基準に関する事項、⑥その他、指定要請に係る全般的事項(資料のまとめ方等)等である。また、食安委による食品健康影響評価の審議過程における食安委からの追加資料の提出依頼に関する事項についても相談を行っている(図3)。以上の業務内容は要請資料の主要な項目別に紹介したものであるが、要請書作成のいろいろな段階において相談を受けている。具体的な相談事例や留意事項を以下に例示する。

- (1) 概要書作成前の初期段階での相談においては、当該添加物の簡単な説明書、海外での使用状況、海外の評価機関の評価書等入手している資料等を、事前に提出することで効率的な相談が可能となる。
- (2) 概要書案の内容について相談する場合には、概要書案を事前に提出すると、助言事項を整理でき、効率的な相談が可能となる。



図2 FADCCの外観と行き方

A: 正面玄関写真 B: 3階まで階段を上った後、右へ進み、つきあたりを左に曲がった一番奥にFADCCがある。

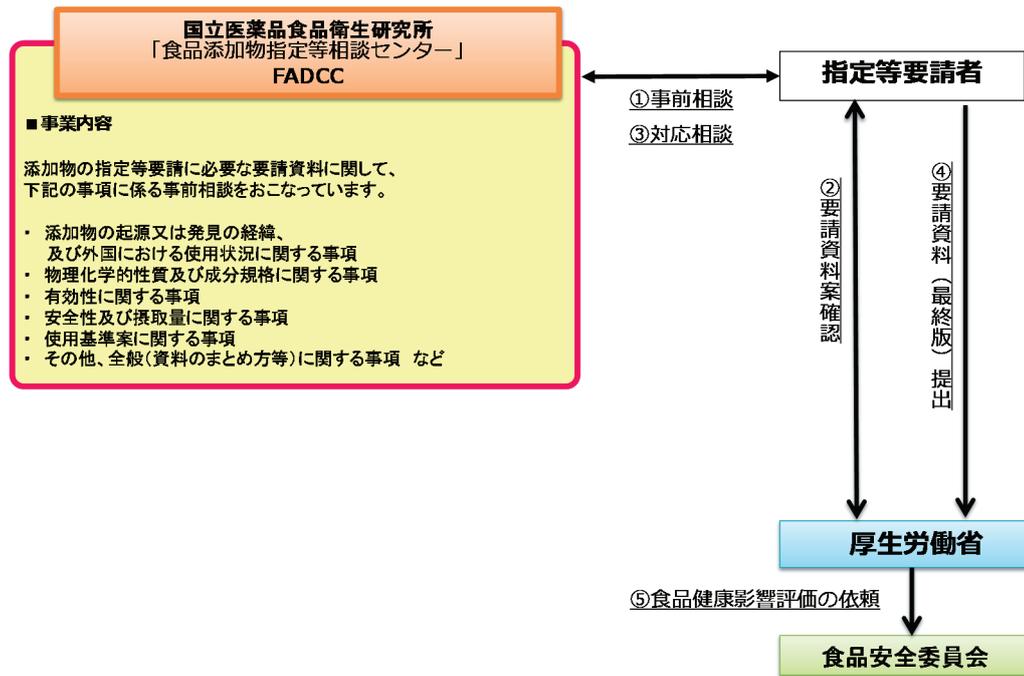


図3 食品添加物の指定要請等に係る事前相談等業務のイメージ

- (3) 成分規格は、国際機関によって設定された成分規格、諸外国の成分規格、医薬品等の規格等と当該食品添加物の成分規格案との対照表を添付することになるが、国際的な知見情報の入手先を助言する。
- (4) 成分規格の試験法は食品添加物公定書の試験法やFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) 等の国際規格の試験法があるが、可能な限り食品添加物公定書の試験法に合わせることを推奨する。
- (5) 使用基準や成分規格の改正を要請する場合には、安全性に係る資料が必要な場合があるので、留意する必要がある。
- (6) 安全性の資料については食安委で評価されるものであるため、FADCCにおいては、手引に示されている資料が揃っているかどうか(資料の整備状況)の相談が主体であり、資料の記載内容(例えば、無毒性量(No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL)やADIの設定が適切かどうか等)についての相談は行わない。
- (7) 安全性試験成績等の資料に関しては、食安委指針において「要請者は、評価に必要な資料として、原則として、適正に運営管理されていると認められる試験施設(GLP 対応施設)等において信頼性が保証された試験方法によって実施された試験結果、国際機関における評価書等の科学的に信頼できる文献等を提出するものとする。ただし、添加物の安全性に懸念があるとする資料については、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性等にかかわらず提出するものとす

- る。」と記載されており、データの信頼性の確保にも留意する必要がある。古い試験データや論文でも、適切に記載されており、科学的に妥当であれば評価対象となる。しかしGLP対応施設で行った試験結果の論文でも、記載が不適切な文献では資料として信頼性に欠くので評価対象にならないことがある。
- (8) 安全性に関する事項において、1) 試験種類 2) 試験対象 3) 被検物質 4) 用量 5) 試験結果概要 6) 引用文献などを盛り込んだ表形式でまとめて記載することを推奨する。
 - (9) 一日摂取量の推計については、使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法を推奨する。
 - (10) FADCCでは、食品添加物の指定等相談に係るこれまでの事例・経験から指定等要請資料の作成等に助言を行うが、食安委の審議等において補足資料要求がされないことを保証するものではない。また、相談後に新たな知見が出てくる場合等、予期しない追加資料が必要となる場合もあるので留意が必要である。
 - (11) FADCCが受ける相談は、添加物の指定等に係る要請資料の作成に関するものであり、相談の内容によっては、FADCCでは対応できないものもある。そのような相談については、対応可能と思われる他の機関を紹介する場合もある。

5. 今後の方向性と課題

FADCCは食品添加物の指定等に関わる手続きの迅速

化を目指している。指定あるいは使用基準改正を申請する企業は、FADCCを活用すれば指定等の手続きに要する時間の短縮が期待できる。2014年7月～2015年3月までの9ヶ月間で278件（月平均約28件）の相談が寄せられている。海外からの指定手続きの迅速化を求める圧力が強まっており、FADCCの役割は重要性を増している。そのため、FADCCの特任研究員は企業からの相談に対して適切に対応できるように検討を重ねて、指定等の迅速化に貢献できるように研究を行っている。今後は企業からの相談が円滑に進むシステムを構築して効率性を上げることが課題と考えられる。

謝辞

本稿の作成においてご協力いただいた厚生労働省食品安全部基準審査課 竹内大輔課長補佐、FADCCの西島

基弘特任研究員、長野健一特任研究員、安原加壽雄特任研究員、渡邊英俊特任研究員、及び食品添加物部の皆様に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) http://www.nihs.go.jp/dfa/fadcc_home.html
- 2) 竹内大輔, 食品衛生研究, 2014;64:25
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/960322/betu.html>
- 4) http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/tenkabutu-hyou_ka-shishin.pdf
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000061173.pdf>
- 6) http://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/foodad_ditives/index.html

表1 食品添加物の指定要請に必要な資料

I 添加物の概要	II 有効性に係る知見	III 安全性に係る知見	IV 引用文献
1. 名称及び用途 (1) 名称 (2) CAS登録番号等 (3) 用途	(1) 食添としての有性性・同種品との効果比較 (2) 食品中での安定性 (3) 食品中栄養成分に及ぼす影響	1. 体内動態試験	
2. 起源又は発見の経緯		2. 毒性試験 (1) 亜急性・慢性毒性試験 (2) 発がん性試験 (3) 1年間反復投与/発がん性併合試験 (4) 生殖毒性試験 (5) 出生前発生毒性試験 (6) 遺伝毒性試験 (7) アレルゲン性 (8) 一般薬理 (9) その他	
3. 諸外国における使用状況			
4. 国際機関等における評価			
5. 物理化学的性質 (1) 構造式等①構造式又は示性式②分子量式及び分子量 (2) 製造方法 (3) 成分規格 ①成分規格案、②成分規格案と既存の規格との対照表、③成分規格案の設定根拠、④試験法の検証データ及び試験成績 (4) 食品添加物の安定性 (5) 食品中の食添添加物の分析法			
6. 使用基準案 (1) 使用基準案 (2) 使用基準案の設定根拠	3. ヒトにおける知見		
7. その他		4. 1日摂取量の推計	

化学物質による白斑 —職業性白斑の機序とロドデノール白斑—

最上（西巻）知子

Leukoderma caused by chemicals: mechanisms underlying 4-alkyl/aryl-substituted phenols- and rhododendrol-induced melanocyte loss

Tomoko Nishimaki-Mogami

Chemical leukoderma is a skin depigmentation disorder known to occur in manufacturing workplace through contact with chemicals, such as monobenzyl ether of hydroquinone (MBEH) and 4-tert-butylphenol (4-TBP). In the skin depigmented lesions induced by these chemicals, the number of melanocyte was severely decreased. Anti-melanoma agent 4-cysteaminylphenol (4-SCAP) and its derivatives are also known to cause leukoderma. Evidence has accumulated supporting that typical class of chemicals causing leukoderma is "4-alkyl/aryl-substituted phenols/catechols", which are structurally similar to melanin precursor tyrosine. Tyrosinase-mediated oxidation of these chemicals yields toxic ortho-quinones which bind to cellular proteins and produce reactive oxygen species. Accordingly, this tyrosinase-dependent metabolic activation is thought to cause melanocyte-specific damage and subsequent immune reactions toward melanocytes. Recently, rhododendrol, an inhibitor of tyrosinase developed for so-called lightening/whitening cosmetics, was shown to cause leukoderma in the users. In this review, I document the causes of known chemical leukoderma and rhododendrol-induced leukoderma, focusing on their common mechanisms underlying melanocyte loss.

Keywords: Chemical leukoderma, monobenzyl ether of hydroquinone, rhododendrol, melanocyte, tyrosinase

はじめに

メラニン生成抑制物質であるロドデノール (4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール, rhododendrol, Rhododenol) (図1) を配合した薬用化粧品の使用者の皮膚適用部位に「白斑」が多発することが判明し, 2013年7月より製品の自主回収が行われた。製造販売業者の調査により, 2014年7月31日の時点で19073人が発症し¹⁾, 使用者数80万人に基づく発症率は約2%と報告されている²⁾。

皮膚色素であるメラニンは, チロシナーゼを初発酵素とする経路においてチロシンより合成される (図2)。メ

ラニンの生成を抑える化粧品成分, いわゆる「美白」成分の開発が盛んに行われている。ロドデノールもその一つで, チロシナーゼを競合的に阻害してメラニン生成を抑制する医薬部外品原料として2008年に承認され, 2%配合製品が6年間販売された。ロドデノール白斑の患者においては, メラニン色素低下から完全消失まで様々な程度の脱色素斑が認められ³⁾, 病理組織所見では色素産生細胞であるメラノサイトの減少・消失が報告された^{4,5)}。同様の白斑/脱色素斑病変は, 後天性疾患である「尋常性白斑」や, 工場労働者などが化学物質に接触・曝露することにより発症する「職業性白斑」において認められている。この総説では, 化学物質による白斑とその機序について過去の報告を紹介するとともに, ロドデノールにより引き起こされた白斑との関係について2015年5月まで論文発表された報告をもとに考察した。

To whom correspondence should be addressed;

Tomoko Nishimaki-Mogami; Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel:+81-3-3700-1141 ext.271; Fax:+81-3-3707-6950; Email: mogami@nihs.go.jp

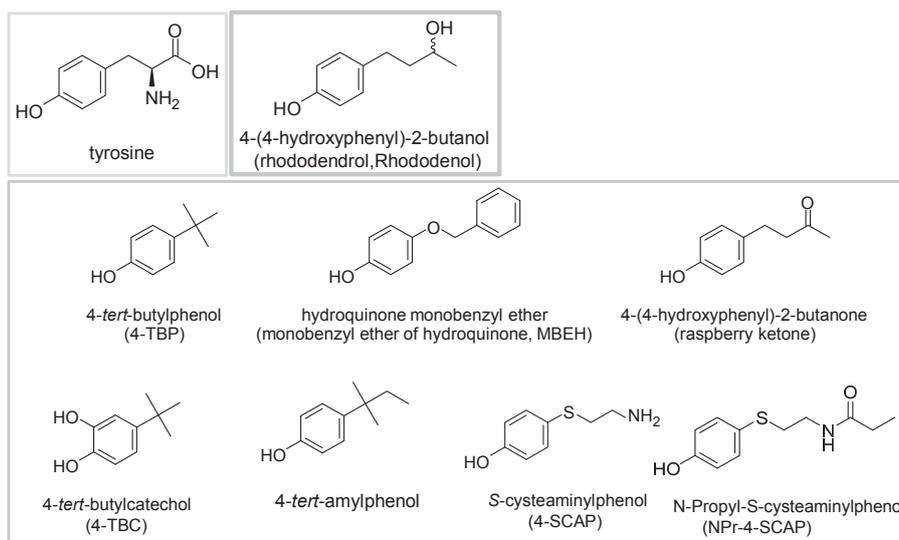


図1 チロシン, ロドデノール, および職業性白斑や皮膚色素脱失を引き起こす化合物
(引用文献6-8, 10-12, 48, 49, 54-56)

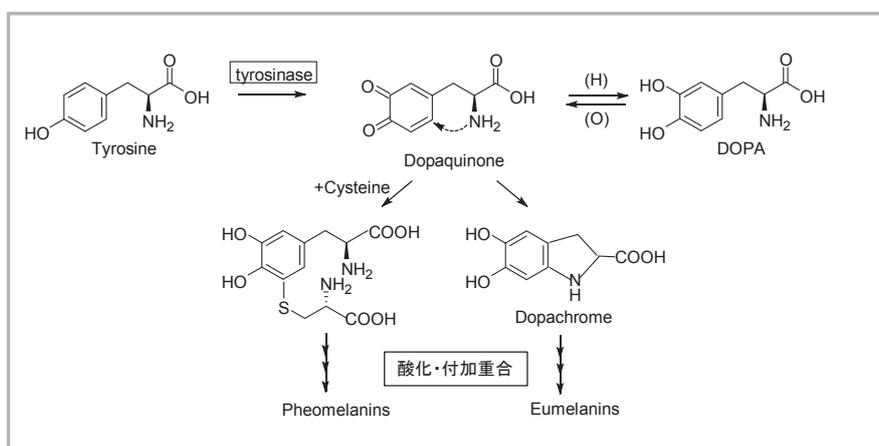


図2 メラニン生成経路

チロシナーゼによりチロシンから生じるドーパキノンは、分子内閉環を受けたのち、酸化・付加重合を繰り返して暗褐色～黒色のユウメラニンが合成される。あるいはシステインとの付加反応を受け、酸化・付加付加重合により黄色～赤褐色のフェオメラニンに転換される。

1. 化学物質による白斑

1-1 4置換フェノール/カテコール類による白斑/脱色素斑形成

化学物質により皮膚に白斑/脱色素斑が生じた例としては、1939年ゴム手袋に含まれるヒドロキノンモノベンジルエーテル（モノベンゾン, MBEH）(図1)に曝露された工場労働者の48人中25人に白斑が発症した事例⁶⁾、英国で4-tert-ブチルフェノール（4-TBP）を扱う工場労働者198人のうち54人が発症し、1977年にLancetに報告された事例などが知られている⁷⁾。このような職業性白斑はフェノール誘導体に大量曝露された人に高頻度に発生しており、動物実験を含む文献調査の結果、皮膚のメラノサイトを選択的に減少、あるいは消失させて白斑・脱色素斑形成を誘導する化学物質の代表的なクラスが、チロシンに似た構造を持つフェノール化合物である「パラ

位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール・カテコール類」であると結論されている^{6,8,9)}(図1)。加えて、メラノーマ(悪性黒色腫)に対する抗ガン剤として開発研究が進められた4-S-システアミニルフェノール(4-SCAP)やその誘導体NPr-4-SCAP(図1)はこの定義に合致する化学構造を有しており、黒色マウスや黒色モルモットに皮下注射や塗布を行うと、皮膚や毛包メラノサイトの消失と毛色の脱色が生じることが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。

1-2 メラノサイト選択的傷害と二相性の機序

MBEHや4-TBP, NPr-4-SCAPなど4(アルキル/アリル)置換フェノール類による皮膚白斑/脱色素斑病変部においては、メラノサイトが選択的に減少・消失している。メラノサイトの消失は、メラノサイトへの直接傷害に加え、免疫系を介する二相性の作用機序によることを示唆

する知見が得られている^{12,13)}。

1-3 メラノサイトの直接傷害—チロシナーゼによる代謝活性化と酸化ストレス

4-TBP, MBEHやNPr-4-SCAPによるメラノサイトへの直接傷害には、チロシナーゼにはじまるメラニン合成経路が大きく関わるのが、*in vitro*ならびに*in vivo*研究において示唆されている。これらの化合物は、皮膚角化細胞（ケラチノサイト）に比較し、チロシナーゼを発現するメラノサイトに、より高い毒性を示す^{14,15)}。また4S-CAPやその誘導体NAc-4-SCAPやNPr-4-SCAPは、メラニン生合成の活発なメラノーマ細胞に、より強い毒性を示す^{12,16,17)}。In vivoにおいても、抗メラノーマ薬候補の4-SCAPは有色実験動物のメラノサイトを減少させる一方、チロシナーゼ活性を欠くアルビノマウスのメラノサイトやケラチノサイトには影響しないことが報告されている¹⁰⁾。

1-3-1 チロシナーゼによる代謝活性化

4-TBP, MBEHやNPr-4-SCAPなどの4(アルキル/アリル)置換フェノール類はチロシンに似た構造を持ち、チロシナーゼを阻害しメラニン合成を低下させるとともに^{18,19)}、チロシナーゼにより代謝されオルトキノンを生じる。これらのオルトキノンは反応性が高く、システインやグルタチオン、チロシナーゼのSH残基に付加反応する^{19,22)}。図3に4-TBPならびにMBEHの例を示した。

オルトキノン体や付加体はさらなる代謝に伴い、セミキノンフリーラジカルやパーオキシド、活性酸素種ROSを産生して細胞を傷害する機序が提唱されている⁸⁾。実際に4-TBP, MBEH, NPr-4-SCAP処理メラノサイトではROS産生が促進されることが確認されており^{12,19,23)}、酸化ストレス増加がメラノサイト選択的な毒性発現をもたらすと考えられている。

1-3-2 メラニン合成系：酸化ストレス亢進と防御

チロシナーゼにはじまるメラニン合成経路は、酸化ストレス産生との大きな関わりが知られている。チロシナーゼが内因性基質であるチロシンを酸化して産生するドーパキノンは、システインのSH基とMichael付加反応してシステニルドーパに転換され、さらに付加重合が繰り返されることにより黄色～赤褐色のフェオメラニンが合成される²⁴⁾ (図2)。ドーパキノンはシステインSH基と反応して生じるフェオメラニン生合成中間体はROS産生を促進し、酸化ストレス増大により毒性を発揮することが知られている²⁵⁾。一方、ドーパキノンは分子内のアミノ基付加反応によりインドールに環化し、重合する経路に入ることにより暗褐色～黒色のユウメラニンが生じる。ユウメラニン合成経路の中間体は、酸化ストレスに対してむしろ保護的に働くとされ、ユウメラニン合成経路を不活化したマウスでは、酸化的傷害を介する発がんが亢進することが報告されている²⁶⁾。

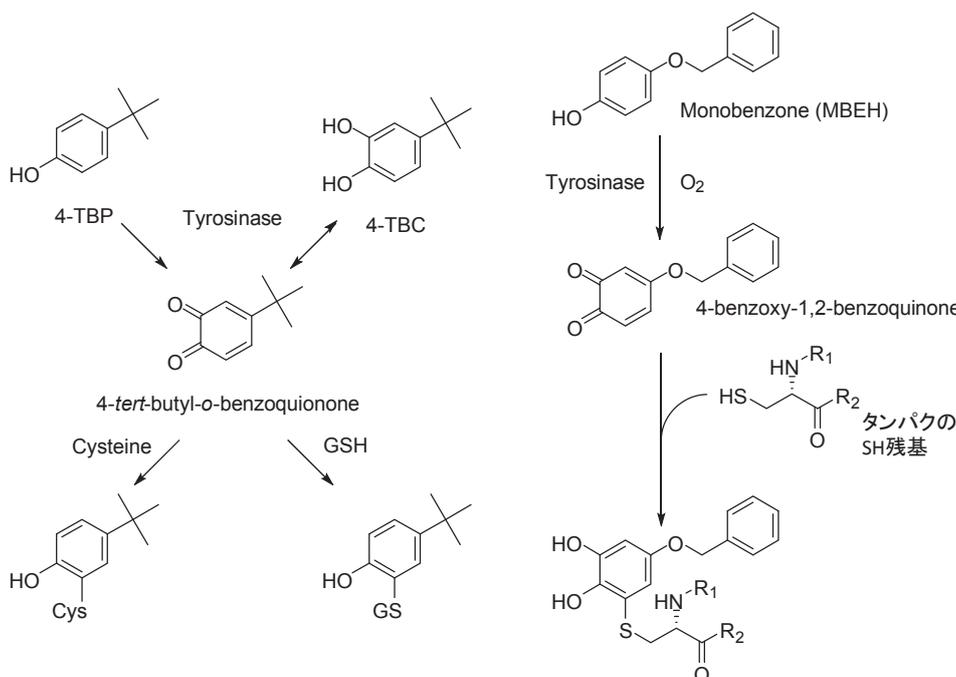


図3 4-TBP, MBEHのオルトキノン体への代謝とSH基との反応

4-TBPやMBEHはチロシナーゼにより代謝される。生成するオルトキノンは反応性に富み、付加反応によりシステインやグルタチオン、タンパクのSH残基を修飾する。(引用文献19-21)

1-3-3 酸化ストレスとメラノサイトの感受性

ROS産生による細胞傷害は、遺伝的に酸化ストレスに弱いメラノサイト、例えば細胞内のラジカスカベンジ系に欠陥を持つようなメラノサイトでは増強されることが予想される。実際に、尋常性白斑の患者では表皮メラノサイトにおける過酸化水素レベルが高く²⁷⁾、過酸化水素を分解するカタラーゼを培地に添加すると4-TBPによる細胞毒性が低減する²³⁾。また4-SCAPのメラノーマ殺傷作用もカタラーゼ添加で抑制される²⁸⁾。したがって、4-置換フェノール類による酸化ストレスが引き金となって白斑を発症するには、酸化ストレスに対するメラノサイトの耐性/感受性が大きく関わると考えられる^{8,23)}。

4-TBPやMBEHはチロシナーゼにより代謝され、ROS産生を促進するが、意外なことに、4-TBPやMBEHによる細胞毒性はチロシナーゼ欠損や過剰発現により影響されず、チロシナーゼ活性との相関は認められない^{14,19)}。しかしながらこれらの細胞毒性はメラニン合成系と強く関係することが明らかにされている。4-TBPの細胞毒性は、メラニン合成の下流でインドールキノン産生に関わる酵素、チロシナーゼ関連タンパク質1 (TYRP1) の過剰発現により増強される^{8,23)}。MBEHの感受性は逆に細胞内のメラニン量増加に伴い低下しており、ユウメラニン合成が酸化ストレスに対して保護的に働くことが感受性に影響する可能性が推定されている¹⁵⁾。

1-4 メラノサイト傷害への免疫系の関与

4-TBPやMBEH, NPr-4-SCAPによる皮膚メラノサイトの消失には、メラノサイトへの直接傷害に加えて、免疫応答やメラノサイトに対する自己免疫誘導も大きな役割を持つことが明らかにされている^{12,29,30)}。

1-4-1 チロシナーゼ代謝によるハプテン形成

これらの4-置換フェノール類はチロシナーゼにより活性代謝物であるオルトキノン体に代謝され、タンパク付加体を形成する(図3)。4-TBP²⁰⁾、MBEH²¹⁾、4-SCAP³¹⁾やその誘導体NPr-4-SCAP²²⁾はグルタチオンやタンパクのSH基にMichael付加する反応性を獲得し、MBEH¹⁹⁾はチロシナーゼのSH基を修飾することが確認されている(図3)。このようなタンパク修飾体がハプテン抗原として提示され、ハプテン特異的あるいはメラノサイト特異的な免疫応答が誘導される機序が提唱されている¹³⁾。

1-4-2 免疫系による応答の増強

MBEHや4-TBPのメラノサイトに対する毒性は強力ではなく、IC₅₀は数百はμMのレベルである。しかしながら樹状細胞とのコミュニケーションにより、4-TBPがメラノサイトにアポトーシスを誘導する感受性が增大する³²⁾。

また、MEBHおよび4-TBPはメラノサイト生存率に大きく影響しない濃度で小胞体ストレス応答(unfolded protein response: UPR)を誘導し、免疫応答増強につながるサイトカインIL-6・IL-8産生を誘導することが報告されている³⁰⁾。

1-4-3 自己免疫の誘導

白斑には様々な病因の疾患が含まれるが、頻度の高い尋常性白斑は、現在では自己免疫性の疾患と認識されている。環境要因や生理的要因が引き金となって局所的なメラノサイトの死をもたらし、メラノサイト抗原が提示され、自己免疫応答を引き起こす。その結果、メラノサイトの破壊は全身に、離れた場所にも起こる^{29,33)}。患者の皮膚脱色部位にはT細胞が浸潤している³⁴⁾。

4-TBPやMBEHによる職業性白斑の事例においても、白斑は曝露された人全てには発症せず、化合物に接触した部位以外にも広がる例が認められることから、化学物質は引き金となる環境要因の一つであり、メラノサイト傷害により自己免疫が誘導され、メラノサイトが破壊される機序が推定されている^{8,29,33)}。

MBEHはいわゆる美白効果を目的として使用した健康人にも白斑症を引き起こすが、尋常性白斑の患者において、脱色素斑を目立たなくするために正常な皮膚を脱色素する薬としてFDAに認可されている³⁵⁾。MBEHを塗布した直後の脱色は局所に起こるが、数ヶ月後には予期せぬ場所に起こる場合が知られている。脱色素部位の皮膚にはCD8陽性の細胞傷害性T細胞が浸潤しており、メラノサイトが特異的に攻撃される自己免疫の誘導が示唆されている^{13,33,35)}。MBEHを皮膚に塗布するとメラノサイト特異的な免疫応答を誘導することは、マウスにおいても確認されている³⁶⁾。また、メラノーマ細胞を移植したマウスをNPr-4-SCAPで治療すると、メラノーマを再移植した場合においても増殖が抑制された。増殖抑制は細胞傷害性T細胞を介しており、同時に尋常性白斑様の脱色素斑が生じたことから、メラノーマ/メラノサイト特異的な免疫が誘導されたことが示唆される¹²⁾。

このようにMBEHなどの化学物質が自己免疫応答を誘導するメカニズムとして、MBEHによるメラノサイトの死が抗原提示を促進する可能性が提唱されている³⁷⁾。また、MBEH代謝物がチロシナーゼを修飾するに伴い、メラノサイト抗原を含むエクソソームがメラノサイトから放出されることが報告されている¹⁹⁾。職業性白斑の事例においては、遺伝的な要因が感受性の違い/個人差をもたらすと考えられ⁸⁾、尋常性白斑に関連が見いだされた遺伝子の多型やMHC (HLA) クラスIの解析が、化学物質による白斑発症の原因究明の手がかりになる可能性も大きいと考えられる。

1-4-4 皮膚感作性試験とチロシナーゼ/メラノサイト遅延型アレルギーの可能性を検討する試験において、メラノサイトやチロシナーゼとの関わりが示唆されている。4-TBPはモルモットを使った感作性試験GPMT (Guinea Pig Maximization Test) において陰性であったが、4-TBPのチロシナーゼによる代謝で生じる4-tert-butylcatechol (4-TBC) は強力な感作性と4-TBPとの交叉反応性を示した³⁸⁾。MBEHについては、ヒト(健常人)でパッチテストを行うと陽性は1.2%であったが、皮膚色素過剰症患者に2~6ヶ月塗布すると13%の人に感作性を示し、皮膚炎を発症した³⁹⁾。白斑症の患者に塗布すると有色部に皮膚炎を発症し、パッチテストでメラノサイトが存在する部位にのみ炎症を起こすことが報告されている⁴⁰⁾。

2. ロドデノールによる白斑

2-1 臨床報告

2013年7月に日本皮膚科学会に特別委員会が設置され、症例の疫学・臨床学的調査が行われた。一次全国疫学調査(1338人)においては、96%に製品使用部位に概ね一致した白斑/脱色素斑が認められた³⁾。二次全国疫学調査の結果(2014年1月)、やや軽快以上が72%で、全体の34%については脱色素斑面積が1/2以下になった⁴¹⁾。多くの例では使用中止により徐々に色素再生が見られたが、一部では進行性や遠隔部位での白斑が報告された⁴²⁾。特別委員会三次全国疫学調査(2014年12月)において、対象患者の16%が使用中止後も脱色素斑が回復傾向を示さないか、あるいは悪化しており、非塗布部への拡大増悪例も認められることが報告された⁴³⁾。

ロドデノールによる白斑/脱色素斑の成因として、メラノサイトの直接傷害に加え、免疫応答を介するメラノサイト消失機序を示唆する知見が報告されている。皮膚脱色素斑病変部では、メラノサイトが減少・消失し、基底層下にメラノソーム(色素顆粒)を貪食した繊維芽細胞が認められた⁴⁵⁾。病変部にはCD4陽性やCD8陽性T細胞など多様な免疫細胞が浸潤しており⁵⁾、さらなる解析により、ロドデノール白斑患者においては、尋常性白斑の場合と同様に、血中ならびに皮膚病変部においてケモカインCCL22と、ケモカイン受容体CCR4を発現するCD8陽性T細胞が有意に高いことが判明した⁴⁴⁾。また、HLA型のHLA-A*02:01保有者では、メラノサイト抗原Melan-A-特異的なCD8陽性細胞傷害性T細胞が高頻度に検出されることが判明した⁴⁵⁾。したがって、メラノサイト消失には、ロドデノールによるメラノサイトの直接傷害に加えて、メラノサイトを特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞が関わる場合が示唆される⁴⁶⁾。

2-2 実験動物での確認

ロドデノールの皮膚色素脱失作用は、実験動物で確認されている。褐色モルモットの皮膚に高濃度のロドデノールを塗布すると、皮膚基底層のメラノサイトやメラニン顆粒が減少して色素脱失を形成すること、作用は可逆的であることが、花王の研究グループにより確認された⁴⁷⁾。一方、C57BL/6など黒色のマウスにおいても、メラノサイトは主として毛包に局在し、皮膚にはきわめて少ない。そこで皮膚と毛包に恒常的にメラノサイトを有するトランスジェニックマウスが作成され、ロドデノール経皮投与による白色化、メラノサイトの減少と回復が

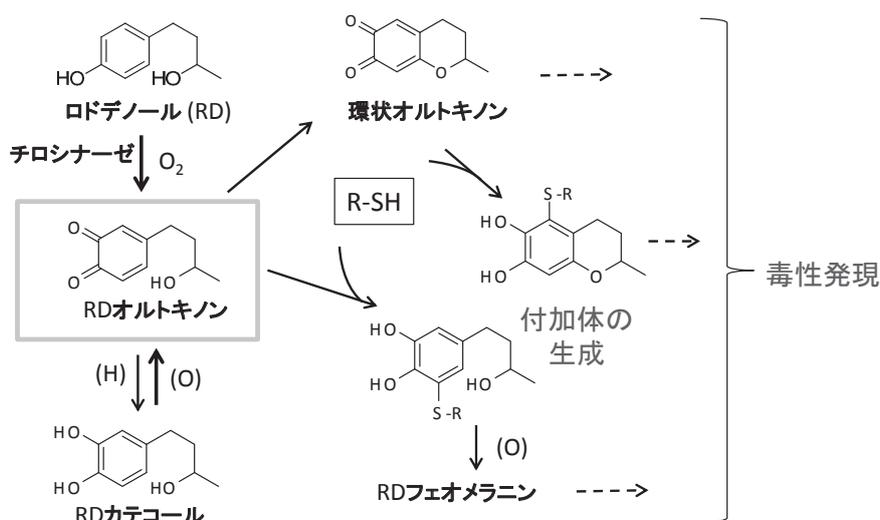


図4 ロドデノールのチロシナーゼによる代謝活性化

ロドデノールはチロシナーゼにより、オルトキノン体に代謝される。オルトキノン体は反応性が高く、環化、H₂O付加するほか、システイン・グルタチオンやタンパクのSH基に付加反応する。システインが付加すると、フェオメラニン様の色素が生成する。これらの代謝物は活性酸素種の生成を介して、毒性を発揮することが推定されている。(引用文献50-52)

学会発表されている。

可逆的な皮膚色素脱失は、ロドデノールと構造が類似する4-TBP⁴⁸⁾やMBEH⁴⁹⁾でも報告されているが、過去の報告は黒色モルモットが使われており、また塗布方法・溶剤など条件が異なることから、ロドデノールと強度の比較は難しい。

2-3 ロドデノールのチロシナーゼによる代謝活性化と細胞毒性発現

ロドデノールはチロシナーゼ阻害によるメラニン生成抑制剤として開発されたが、チロシナーゼにより代謝され、毒性発現に関わる活性代謝物に転換されることが明らかにされている。藤田保健衛生大学の伊藤らは、ロドデノールは4-TBP、MBEH、4-SCAPなど白斑誘導性4-置換フェノール類と同様に、チロシナーゼにより代謝されてオルトキノン体に活性化され、システインやグルタチオンなどのSH化合物に付加反応すること⁵⁰⁾ (図4)、オルトキノンへの代謝活性化はヒトチロシナーゼを用いても効率的に進行することを明らかにした⁵¹⁾。オルトキノン体はまた、タンパクを修飾することが確認され⁵²⁾、チロシナーゼによる代謝活性化によりハプテンを形成する可能性が示された。

生成するオルトキノン体は活性酸素種ROS産生を介して毒性発現に関わる可能性が推定されている⁵⁰⁾。オルトキノン体の非酵素的還元により生じるカテコール体4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ブタノール (図4, RDカテコール) は、容易に自動酸化されてオルトキノン体に戻る。カテコール体をヒトメラノサイトに添加すると、強力にROS産生を促進し、ロドデノールに比較しはるかに強力な細胞毒性を発揮した²⁾。

実際に、ロドデノールのメラノサイトに対する毒性は細胞のチロシナーゼ活性に大きく依存することが、カネボウ・花王の研究グループにより示されている^{2,53)}。ヒトメラノサイトのロドデノール感受性は細胞の由来により大きく異なり、13株のメラノサイトは高感受性 (IC₅₀値: 0.14 ~ 0.54mM) と低感受性 (IC₅₀値: 5.54 ~ 6.8mM) の二群に分かれ、前者はチロシナーゼ活性が高く、後者は低い傾向が認められた⁵³⁾。さらに高感受性細胞のチロシナーゼをsiRNAノックダウン、あるいはフェニルチオウレアで阻害すると、IC₅₀値は低感受性細胞の域まで増加し、毒性発現へのチロシナーゼの関与が明確に示された²⁾。またロドデノールは、チロシナーゼ活性に依存して小胞体ストレス応答を誘導することも報告された²⁾。

このように、ロドデノールはチロシナーゼにより活性代謝物オルトキノン体に転換されることが^{50,51)}、チロシナーゼと毒性発現との大きな関わりが明らかにされたことから^{2,53)}、チロシナーゼによる代謝がメラノサイト選択的傷

害をもたらすことが強く示唆される。このようなメラノサイトの傷害が引き金となり、メラノサイトに対する免疫応答が誘導される可能性が推定される。

ヒトメラノサイトは個人差が大きく⁵³⁾、ロドデノールに高感受性を示す細胞の入手が困難である。いわゆる美白剤の安全性評価には、チロシナーゼによる代謝活性化測定法を確立すること、ならびにロドデノール感受性に関わる因子・白斑発症に強く関連する因子を明らかにし、代替細胞系を確立することが必要と考えられる。

3. まとめ

職業性白斑の原因物質MBEHや4-TBP、抗メラノマ薬候補4-SCAPなど、メラニン前駆体チロシンに構造が似た化学物質「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール類」は、ヒトや実験動物において皮膚の接触部位に白斑様症状を誘導することが知られる。これらフェノール類はチロシナーゼにより酸化され、細胞タンパクに結合するとともにROSを産生する毒性物質、オルトキノンを生じる。このようなチロシナーゼによる代謝活性化がメラノサイト特異的な傷害を引き起こし、引き続きメラノサイトに対する免疫応答の誘導により、メラノサイトが選択的に減少・消失して白斑を発症すると考えられている。

配合化粧品による白斑が問題化したロドデノールは、美白成分として開発されたチロシナーゼ阻害剤であるが、上記フェノール類と同様に、チロシナーゼにより活性代謝物オルトキノン体に転換され、システインやタンパクのSH基を修飾することが判明した。ロドデノールはチロシナーゼ活性に依存してメラノサイトに毒性を発現することが実証され、毒性代謝物によるメラノサイト傷害が示唆されている。

臨床において、ロドデノール白斑患者の多くは徐々に色素再生が見られたが、一部の患者では増悪や非塗布部への拡大が認められた。病変部や血中に免疫細胞が増加し、メラノサイトを特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞が検出される例から、メラノサイトの消失には、直接傷害に加えて、メラノサイトに対する免疫応答が関わることを示唆される。したがって、ロドデノールは、化学構造、皮膚の白斑/脱色素斑の病理、in vitroでの代謝・細胞毒性発現、直接ならびに免疫を介するメラノサイト消失・白斑形成機序の全てにおいて、上記フェノール類と極めて類似すると判断される。

医薬部外品・化粧品成分による健康被害防止のためには、これらの化学物質による白斑発症に重要な因子と評価に有用な指標を明らかにし、評価試験系を確立することが急務と考えられる。

本総説は、平成25-26年度厚生労働科学研究「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」分担研究「原因究明に関する調査研究 I. ロドデノールおよび類似化学物質による白斑症状に関する文献調査」(分担研究者: 最上知子)の成果に基づき執筆した。

引用文献

- 1) <http://www.kanebo-cosmetics.jp/information/correspondence/index.html>
- 2) Sasaki M, Kondo M, Sato K, Umeda M, Kawabata K, Takahashi Y, Suzuki T, Matsunaga K, Inoue S: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:754-63.
- 3) 日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木加余子, 鈴木民夫, 種村篤, 錦織千佳子, 伊藤雅章, 片山一朗, 杉浦伸一, 松永佳世子: *日皮会誌* 2014;124:2095-109.
- 4) 塩見真理子, 青山裕美, 岩月啓氏: *皮膚病診療* 2014;36:590-5.
- 5) Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I: *J Dermatol Sci.* 2015;77:185-8.
- 6) Cummings MP, Nordlund JJ: *Am J of Contact Dermatitis* 1995;6:122-7.
- 7) James O, Mayes RW, Stevenson CJ: *Lancet* 1977; 2:1217-9.
- 8) Boissy RE, Manga P: *Pigment Cell Res.* 2004;17:208-14.
- 9) Casarett, Doull's: *Toxicology: The Basic Science of Poisons* 8th Edition, pp851-2.
- 10) Ito Y, Jimbow K: *Cancer Res.* 1987;47:3278-84.
- 11) Tandon M, Thomas PD, Shokravi M, Singh S, Samra S, Chang D, Jimbow K: *Biochem Pharmacol.* 1998;55:2023-9.
- 12) Ishii-Osai Y, Yamashita T, Tamura Y, Sato N, Ito A, Honda H, Wakamatsu K, Ito S, Nakayama E, Okura M, Jimbow K: *J Dermatol Sci.* 2012;67:51-60.
- 13) Becker JC, Schrama D: *J Invest Dermatol* 2011;131:1185-7.
- 14) Yang F, Sarangarajan R, Le Poole IC, Medrano EE, Boissy RE: *J Invest Dermatol.* 2000;114:157-64.
- 15) Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koshoffer A, McKee MD, Boissy RE, Le Poole IC: *J Invest Dermatol* 2010;130:211-20.
- 16) Prezioso JA, Epperly MW, Wang N, Bloomer WD: *Cancer Lett.* 1992;63:73-9.
- 17) Yamada I, Seki S, Ito S, Suzuki S, Matsubara O, Kasuga T: *Br J Cancer.* 1991;63:187-90.
- 18) Yang F, Boissy RE: *Pigment Cell Res.* 1999;12:237-45.
- 19) van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, van Veen HA, Konijnenberg D, van Veelen PA, van Capel T, Jong EC, Reits EA, Drijfhout JW, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM: *J Invest Dermatol.* 2011;131:1240-51.
- 20) Thörneby-Andersson K, Sterner O, Hansson C: *Pigment Cell Res* 2000;13:33-8.
- 21) Manini P, Napolitano A, Westerhof W, Riley PA, d'Ischia M: *Chem Res Toxicol.* 2009;22:1398-405.
- 22) Ito S, Nishigaki A, Ishii-Osai Y, Ojika M, Wakamatsu K, Yamashita T, Tamura Y, Ito A, Honda H, Nakayama E, Jimbow K: *Biochem Pharmacol.* 2012;84:646-53.
- 23) Manga P, Sheyn D, Yang F, Sarangarajan R, Boissy RE: *Am J Pathol.* 2006;169:1652-62.
- 24) Ito S, Wakamatsu K: *Photochemistry and Photobiology.* 2008;84:582-92.
- 25) Napolitano A, Panzella L, Monfrecola G, d'Ischia M: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:721-33.
- 26) Mitra D, Luo X, Morgan A, Wang J, Hoang MP, Lo J, Guerrero CR, Lennerz JK, Mihm MC, Wargo JA, Robinson KC, Devi SP, Vanover JC, D'Orazio JA, McMahon M, Bosenberg MW, Haigis KM, Haber DA, Wang Y, Fisher DE: *Nature.* 2012;491:449-53.
- 27) Dell'anna ML, Picardo M: *Pigment Cell Res* 2006;19:406-11.
- 28) Yamada K, Jimbow K, Engelhardt R, Ito S: *Biochem Pharmacol.* 1989;38:2217-21.
- 29) Passeron T, Ortonne JP: *J Invest Dermatol* 2012;132:2502-4.
- 30) Toosi S, Orlow SJ, Manga P: *J Invest Dermatol* 2012;132:2601-9.
- 31) Hasegawa K, Ito S, Inoue S, Wakamatsu K, Ozeki H, Ishiguro I: *Biochem Pharmacol.* 1997;53:1435-44.
- 32) Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickoloff BJ, Mestrlil R, Caroline Le Poole I: *J Invest Dermatol* 2005;124:798-806.
- 33) Manga P, Orlow SJ: *J Invest Dermatol.* 2012;132:1752-5.
- 34) Le Poole IC, Wańkowicz-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK: *J Investig*

- Dermatol Symp Proc.* 2004;9:68-724.
- 35) van den Boorn JG, Melief CJ, Luiten RM: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24:673-9.
- 36) van den Boorn JG, Konijnenberg D, Tjin EP, Picavet DI, Meeuwenoord NJ, Filippov DV, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM: *PLoS One.* 2010;5:e10626.
- 37) Hariharan V, Toole T, Klarquist J, Mosenson J, Longley BJ, Le Poole IC: *Melanoma Res* 2011;21:115-26.
- 38) Zimerson E, Bruze M, Goossens A: *J Occup Environ Med* 1999;41:23-8.
- 39) Lerner AB, Fitzpatrick TB: *JAMA* 1953;152:577-82.
- 40) Nordlund JJ, Forget B, Kirkwood J, Lerner AB: *Arch Dermatol.* 1985;121:1141-4.
- 41) 日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品 of 安全性に関する特別委員会 鈴木加余子, 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木民夫, 種村篤, 錦織千佳子, 伊藤雅章, 片山一朗, 大磯直毅, 深井和吉, 船坂陽子, 山下利春, 松永佳世子: *日皮会誌* 2014;124:3125-42.
- 42) 厚生労働科学研究補助金「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」平成26年度総括研究報告書(研究代表者:川西徹)・分担研究報告書(分担研究者:石川治)
- 43) https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=5
- 44) Nishioka M, Tanemura A, Yang L, Tanaka A, Arase N, Katayama I: *J Dermatol Sci.* 2015;77:188-90.
- 45) Fujiyama T, Ikeya S, Ito T, Tatsuno K, Aoshima M, Kasuya A, Sakabe JI, Suzuki T, Tokura Y: *J Dermatol Sci.* 2015;77:190-2.
- 46) Tokura Y, Fujiyama T, Ikeya S, Tatsuno K, Aoshima M, Kasuya A, Ito T: *J Dermatol Sci.* 2015;77:146-9.
- 47) Kuroda Y, Takahashi Y, Sakaguchi H, Matsunaga K, Suzuki T: *J Toxicol Sci.* 2014;39:615-23.
- 48) Gellin GA, Possick PA, Perone VB: *J Invest Dermatol* 1970;55:190-7.
- 49) Peck SM, Sobotka H: *J Invest Dermatol* 1941; 4:325-9.
- 50) Ito S, Ojika M, Yamashita T, Wakamatsu K: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:744-53.
- 51) Ito S, Gerwat W, Kolbe L, Yamashita T, Ojika M, Wakamatsu K: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:1149-53.
- 52) Ito S, Okura M, Nakanishi Y, Ojika M, Wakamatsu K, Yamashita T: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:295-306.
- 53) Kasamatsu S, Hachiya A, Nakamura S, Yasuda Y, Fujimori T, Takano K, Moriwaki S, Hase T, Suzuki T, Matsunaga K: *J Dermatol Sci.* 2014;76:16-24.
- 54) Fukuda Y, Nagano M, Futatsuka M: *J Occup Health* 1998;40:118-22.
- 55) Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB: *J Invest Dermatol* 1968;50:103-17.
- 56) Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G: *Pigment Cell Res.* 2006;19:550-71.

毒性学イノベーション：生体反応機構に則った共通基本概念としての「シグナル毒性」

菅野純

Biomechanism-based innovation of toxicology by the fundamental concept of “Signal Toxicity”

Jun Kanno

When Rachel Carson wrote the “Silent Spring” in 1962, the toxicology society was influenced in an indirect way mainly on environmental effects of massive use of pesticides. However, at that time, for those who were studying DDT and other pesticides, the biological effect of such chemicals were understood as a result of their long-lasting toxicants with slow elimination rates from the body; bio-persistence and in some case bio- and environmentally accumulative. And the chronic effects became overt including complex endpoints not only liver toxicity but, reproductive, immune, and neuronal.

The impact of Silent Spring on toxicology seems to have established the foundations for scientifically accepting the problems widely raised by the Theo Colborn's “Our stolen future”, although its main target was reproductive mechanisms including oestrogen and androgen system.

For basic receptor biologists, non-monotonic dose-response curve was a matter of course, but for toxicologists at that time, all dose-response curves should be monotonic. With further detailed discussion many toxicologists started to understand that there is a good plausibility that such non-monotonic and low dose effect can happen in wild life and may be in humans under certain conditions. Since then, many toxicologists including us have initiated research on the so-called endocrine disrupting chemicals under new paradigm of receptor mediated- or signal-toxicity.

To handle this problem, it became clearer that toxicology has to be innovated towards more biologically mechanistic science. This thinking has linked to the trend of toxicogenomics, where classical pathological findings are used to confirm the results of comprehensive mechanistic analysis data. In contrast, our idea of toxicogenomics, designated as Percellome Toxicogenomics Project, was to develop comprehensive and quantitative gene expression networks out of transcriptomic data alone. Existing biological knowledge is used to help understand the biological or toxicological meaning of the generated networks.

As a whole, the author would like to outline the strategies to cope with the new paradigms and to combine them to construct a more robust toxicological research system under the concept of “signal toxicity”. We believe that this activity should contribute to the development of more comprehensive, faster, cheaper (including less animal to use), and reliable system for the identification, and prediction of toxicity for any kind of agents entering our body and environment.

Keywords: Signal Toxicity, Percellome Toxicogenomics, Receptor, Quantitative, Non-monotonous dose response

To whom correspondence should be addressed;
Jun Kanno; Division of Toxicology, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel:+81-3-3700-1141 ext.401; Fax:+81-3-3700-9647; Email: kanno@nihs.go.jp

●アブストラクト

1962年にレーチェル・カーソンが「沈黙の春」を執筆したとき、毒性学界は、殺虫剤の大量使用による環境影響、という観点から間接的に影響を受けるに留まった。しかし、DDTなどの農薬の生体影響を研究していた毒性研究者らには、それらの生物影響は、それらが体内に長期間残留し、消失速度が遅く、時に難分解性のために

体内に蓄積することが一因となっていることと理解された。そして、慢性影響は、単なる肝毒性ではなく、生殖毒性、免疫毒性、神経毒性などの複雑な毒性症状であることが明らかとなっていた。

この様な「沈黙の春」が毒性学界にもたらしたインパクトは、次のテオ・コルボーンらの「失われし未来」で、エストロゲン系とアンドロゲン系を含む生殖影響が中心であったが、取り上げられた問題を、更に広く科学的に受け止める素地となったと考えられる。

基礎生物学者にとって、非単調性の用量作用関係を目撃することが日常茶飯事であったが、当時の毒性学者にとっては、用量作用関係は単調関数でなければならなかった。詳細な論議が交わされた結果、多くの毒性学者は、ある条件下では、野生生物やおそらく人においても、非単調性の用量作用関係が低用量域で認められる蓋然性があるとの認識を示すようになった。それ以来、我々を含め多くの毒性研究者が内分泌かく乱化学物質問題を新しいパラダイムである受容体原生毒性、あるいは、シグナル毒性の問題として取り扱い始めた。

この問題を取り扱うに際して、明らかになったことは、より生体反応機序に基づいた科学として毒性学のイノベーションを行う必要があるという点である。このような考えは、世界的なトキシコゲノミクスの採用につながった。多くの場合、古典的な病理所見をトキシコゲノミクスのデータの検証に用いる方法がとられた。これに対し、我々は、Percellome Projectと称し遺伝子発現ネットワークを遺伝子発現データのみから網羅的、定量的に描出する方法を取った。そして、その後既存情報を用いて個々のネットワークの生物学的及び毒性学的意味づけを行う事とした。

ここでは、毒性学的に新規な種々のパラダイムに対応する種々の戦略とともに、それらを「シグナル毒性」の概念の下に包括的に統合してより堅固な毒性研究システムを構築する戦略を概説する。我々の身体及び、環境に入り込むありとあらゆる物質の毒性の同定と予測を、これらの戦略が、より包括的、迅速かつ安価（使用動物数削減を含む）、信頼性の高いものとする考える。

●毒性学の範囲

広義の医学には二つの面がある。不幸にして発病してしまった患者の救済のための「個別治療」と、健康なヒトの集団からの発病数・発病率を上げない、あるいは下げるための「集団治療」である。後者を「集団治療」と呼ぶのは一般的でも論理的でもないが、疫学+公衆衛生学+労働衛生学+予防医学+…の複合分野の総体を表す言葉が他には俄かに思いつかなかったので、お許しいただきたい。

毒性学はこれら「個別」と「集団」の治療の全てに深くかかわる複合領域であることは確かであり、近年の分子生物学の進歩が*in vivo*に於けるGenomics研究を飛躍的に促進したことにより、益々、毒性学の関与が深化してきたと実感される。

これらの基盤となる毒性評価（有害性評価）には、多くの場合、人の身代わりとして実験動物が用いられ、その毒性所見を人に外挿することが行われる。これは、実験動物も人も基本的に同等の生体反応を示すという前提に基づいてきた。現在の毒性学は、先端的分子生物学的手法を取り入れ、生体反応メカニズムに踏み込むことにより、種差や個体差（SNPsなどを勘案した）の問題に対しても科学的な検討が進もうとしている。また、遺伝子改変動物やトキシコゲノミクスなどの新技術の導入により、評価の高精度化と迅速化が進んでいる。

●毒性学とは

「毒」という漢字は、英語のPoisonの訳語としてもToxinの訳語としても用いられ、その為、一般の日本人には毒性学が「恐ろしい学問」として捕らえられるようである。Poison（ポイズン：毒物）は、意図的に「毒」として人が使うものごとを表し、動詞として用いるときの意味は、「～に毒を盛る、食中毒にかからせる、～を毒殺する、汚染する」などであり、poison a person with strychnine などと使う。これに対して、Toxin（トキシン）は毒素と訳されるが、身を守るために動植物が作って持っているもの、この場合は、自分自身には毒ではない、を指すことが多い。例えば、テトロドトキシン（フグ毒）がそれに当たる。それが転じて、人が利用するために作り出した物質が意図しない悪さをする場合に、その作用を表すようになったと考えられる。「この薬には、腎臓に対するToxicityがあることがわかった」、という具合である。形容詞がToxic、その名詞形がToxicity（毒性）、そしてその学問がToxicology（毒性学）となる。

古来より、毒物（ポイズン）、及びその原料となる毒素（トキシン）は、薄めて使用した際の薬効や、解毒の研究から、薬（くすり）の元として研究の対象となってきた。薬学の毒物学、或いは副作用学として毒性学では、15世紀の錬金術師かつ医師であったParacelsus（パラケルスス）の有名な言葉が毒性学の基礎としてしばしば引用される。通常引用される英語訳は、“All things are poison and not without poison； only the dose makes a thing not a poison”これは、「すべてのものは毒であり、毒でないものは無い。量だけがものを毒でなくする。」、あるいは、「有害でない物質はなく、用量によって毒であるか薬であるかが決まる。」と日本語訳されたり解釈

されたりしている。これは、非常に良い言葉であり、毒性学の本質を突いている。しかし、実際の起源は、水銀の様な毒物でも薄めて使うと薬になる（癲癇に効いたという話らしい）という「ホルミシス」現象を指していた様である。注意すべきことは、ここでの「毒作用」と「薬作用」の間の用量作用関係や、「薬」用量とゼロの間の用量域は考慮されていないことである（図1）。

この流れを汲んで、現代の薬学も、薬効が期待される薬用量での作用が考察の対象であり、副作用としての毒性は、無意識のうちに薬効量より高い用量を想定して語られることが多い。そして「用量ゼロ」は「服用しない」ことであり、その用量ゼロのところと薬用量との間の半端な投与量の領域は考慮外である。これが、薬学（薬効）の毒性学の特徴であるが、我々は、薬だけに暴露されているわけではない。より一般化された毒性学には、この「パラケルスス」の毒の概念だけでは少し足りないのである。

広義の毒性学は、生体とあらゆる外来性物質 (xenobiotics) との相互作用を研究する分野であり、主目的は「人（ヒト）の安全」であり、少なくとも以下の、相互に絡み合った要因を考慮する必要がある。

- ① 用量作用関係：少なくとも幾つかのパターンが想定される。特に、遺伝子に不可逆的な「傷」を入れる発がん物質の場合のように、閾値が想定できない場合（あるいは設定しないことが合理的な場合）がある。その場合、高用量を暴露されればその人が被害者となるが、低用量の場合、個々の被害者の顔が見えない（1万人中、何人かが発症する確率的な事象）。対象は多数のヒト、例えば国民、消費者、労働者。例えば、アフラトキシンを1ng/kg体重/日毎日摂取すると肝臓癌で死ぬ人の数が100万人につき0.1～3人増える。全国で10人～300人。この人たちの顔は見えないし、「私、汚染されたお米を食べ

ちゃったんですけど、肝臓癌になるのでしょうか？」と聞かれても答えに窮するタイプの毒性である。

- ② 閾値の設定（閾値の有無）の問題：受容体を介したシグナルが毒性の主要因である場合、DNAにアダクトを形成するなどして直接的に「傷」を残す場合（DNA修復機構も完全ではなくある確率で見逃しがあると考え）など、原理的に閾値が無いことが想定される場合のほか、一端身体に入ったら出て行かないアスベストの様に影響が不可逆的に蓄積すると考えられる場合は、閾値を設定しない方が合理的である。
- ③ 不可逆的か可逆的かの問題：DNA障害のほか、エピジェネティックに不可逆的な影響が残る場合が想定される。また、発生、発達期の個体では、暴露された瞬間の影響自体が可逆的であっても、成長中の体の構築に影響が残ることで結果として不可逆となる場合がある。特に、発達中の中枢神経系では一時的な神経活動のかく乱が、形成途上の神経回路の微細構造に不可逆的な乱れを残すことが示されている。
- ④ 毒性発現の時間軸：「急性毒性」、「慢性毒性」、「遅発性毒性」等として表現される。急性毒性は「単回暴露」の影響を指すことが、慢性毒性は「反復暴露」の影響を指すことが多い。遅発影響は、単回または短い期間の反復暴露の後、潜伏期を置いて影響が現れることを指し、毒性学の分野での深刻な問題として「周産期、新生児期、あるいは小児期暴露による成熟後の有害影響」がある。
- ⑤ ADME：体に入る物質の立場からは、ADME（吸収Absorption, 分配Distribution, 代謝Metabolism, 排泄Excretion）が考察される。SNPsが大きく影響すると考えられ、その研究が進んでいるのが代謝、特にP450などの代謝酵素についてである。ADME

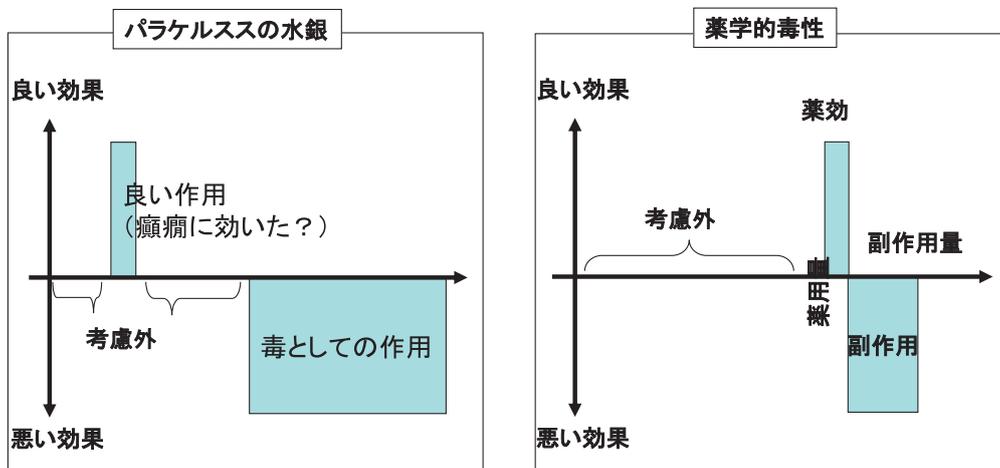


図 1

が胎児・新生児・小児と大人で異なることが知られている。グレープフルーツの問題もこのレベルで語られる。

- ⑥ 複合影響：重要であるが毒性学で最も立ち遅れている研究分野の一つ。薬剤は複合処方が常識であるが、それに加えて、患者の食事、腸内細菌産生物、疾病そのものによる体の異常状態、などとの相互作用は、おそらく、事故や事象が明らかになってから後追いで解析している状況であろう。
- ⑦ ホルミシス現象と、何通りかの閾値：もともとの謂れは、「ホルミシスとは、ある物質が高濃度あるいは大量に用いられた場合には有害であるのに、低濃度あるいは微量に用いられれば逆に有益な作用をもたらす現象」であるとされる。放射線ホルミシスは「高線量は有害だが、低線量は健康によい」という話になる。よく、ホルミシス現象として報告される実験のパターンとして、発癌物質Aで肝臓に低頻度ながら肝腫瘍を誘発しておいて、物質Bを与えると、低用量では発がん率が下がり、途中の用量で発がん率がAのみの時と同じになり、その量を超えると発がん率が上昇を始める、というものがある。一旦、発癌率が下がった用量域において、ホルミシス現象が認められたと判定する。興味深いのは、同じ実験で、発がん率の減少は無視し、増加のみをもって物質Bの発癌促進影響を定義すると、Bは途中の用量から影響を発揮しだしたとの判定になり、Bの発癌促進作用には「閾値」があるとの判定がなされる。ところが、「閾値」には、別の定義も可能である。用量をゼロから増加させた場合、その物質の影響が観察されない用量の最大値を閾値とする、即ち、上

記で「発がん率の減少」を無視しない立場である。この場合、Bには閾値が無いことになる。この、チグハグは、シグナル毒性の立場から「複合影響」の範疇において論議することで解決される。ある特定の原因により誘発されている背景病態がある場合、それと同じ原因が追加されると、その原因の用量作用関係に基づいて病態は悪化する。ところが、背景病態に、別の要因が加わった場合、病態は、悪化する場合、変化しない場合、及び軽快する場合の3つの可能性がある。実際、放射線の場合、ラットに400日間外部照射したのち、全例が死亡するまで生涯観察(1,400日間)した低線量外部照射実験では、寿命短縮や発がん率には、ホルミシス現象は認められない、との結論が出ている(Tanaka et al, Radiation Res. 160:376-379, 2003)。これは、背景病変に対して処置が加算的であること、即ち、背景の放射線等の影響に対して外部照射の影響のメカニズムが同等であることを示唆する。異種の化学物質同士や、化学物質と放射線との組み合わせの場合には、両者間の毒性発現メカニズムが異なる事が多く、モニターする毒性影響(例えば腫瘍発生率)とそのモニター時期を適切に選択すると、容易に「ホルミシス現象」を示す実験を組むことが出来る。異時的に暴露すると更に容易になる。この実態は、シグナル毒性の観点から網羅的にA及びBの影響を解明するに越したことはないが、この場合、実験プロトコルを精査すれば通常は明瞭に予測あるいは解釈がつくことが多い。ここでの結論は「無条件でのホルミシス」は存在しないということである。算数の因数分解の話ではないが、「殴ってさする」たぐいの現象なので

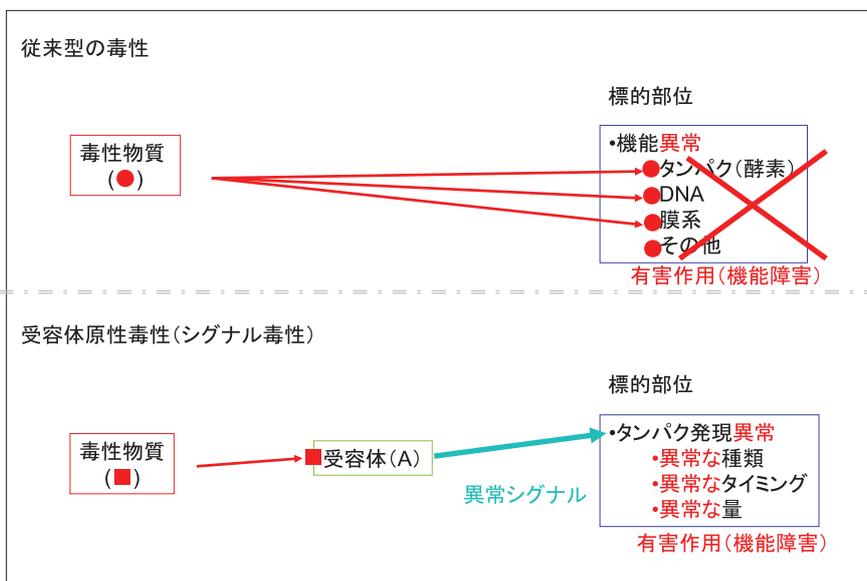


図 2

ある。「殴る」に相当する要因は、実験者自らが用意する場合は明瞭であるが、それが「天然」由来のものを使用する実験では一見「無条件」にホルミシス現象が得られるように錯覚されるので、注意が必要である。そういう意味では、このParacerasusの有名な言葉には落とし穴があるのである（図1）。

●シグナル毒性（受容体原生毒性）

古典的な毒性の場合、毒性物質は、細胞やその中の蛋白質やDNAなどに直接作用し機能障害を起こす。一方、シグナル毒性の場合は、毒性物質は細胞にある受容体に結合してシグナルを伝えるだけで十分に作用が現れる（図2）。受容体と結合して誤ったシグナルを出すことによって障害を起こすが、受容体の無い細胞には何の悪さもしない。

また、内分泌系だけではなく、神経系、免疫系も同じ仕組みであり、これらの系に対するシグナル毒性もある。受容体に結合して反応を引き起こす物質と受容体については、よく「鍵と鍵穴」のような関係と説明され、内分泌系のものなどは多少ルーズに作られているので、ドンピシャの「鍵」となる物質でなくても、構造が似たような物質が鍵穴に作用することもある。受容体に本来の「鍵」となる物質ではなく別の物質がくっついて、間違っただ種類のタンパクを、間違っただタイミングで、間違っただ量を作るという間違っただ指令（シグナル）を出してしまうために有害な作用が生じるのがシグナル毒性の基本である。またシグナル伝達は、通常小さな刺激でより大きな影響として働く増幅系なので、ごく微量のばく露で影響がでて、閾値が設定しにくい。またシグナルのかく乱であるために、遺伝子の損傷などの影響は起こさない。遺伝子の発現を調整する仕組みであるエピジェネティックな仕組みの変化を介して、長く影響を残すと言うことになる。

異常なシグナルが身体に及んだ時期によって個体が受ける影響は違う。特に胎生期～新生児期は、各種のシグナルを体内でやり取りして身体を完成させていくので、そういう時期に異常なシグナルが外部からの化学物質等によりもたらされると、身体の構造や機能に大きな影響が及ぶことがある。シグナル毒性の極端な例として、1981年のノーベル生理学賞を受賞した視覚野の形成に関する研究がある。子猿の片目の瞼を縫い合わせてしまうと、その眼の網膜には、明暗刺激は届くものの、物の輪郭、即ち輪郭刺激が届かないために、縫い合わせた方の目の視覚野の神経領域が発達することなく、その子猿が大人になってから瞼を開いても、そちらの目は失明する。眼球に異常はなくても視覚を喪失する皮質盲であった。人間でも、2歳以下の子どもに2日以上眼帯をさせると、

眼帯をかけた目が弱視になることが知られている。治療は6歳ごろまでなら可能で、見える方の目を隠すことでバランスを取り戻し、きちんと立体視ができるようになるが、それ以降に治療を開始しても症状は修正されなくなってしまう。このノーベル賞の受賞講演の要旨の冒頭に、「この実験のデザインは、先天性の白内障の子供が、白濁したレンズを除去し適切に視力を矯正してもなお重篤かつ恒久的な視覚欠損を示すという知見に、間違いなく影響されたものである」との下りがある。大人になってからの白内障では、レンズを交換するだけで、視力が劇的に回復すが、子供の場合は、猿の実験と同じことが起こってしまっていたのである。

言語の発音、絶対音感など、俗に「頭の固くならない内」でないと身につかないことは他にもたくさん知られている。脳の中には、適切な時期に適切な刺激、即ち、シグナルが適切どころに届かないと正常に機能が完成しなくなるという部位が、今まで、我々がはっきりと認識されていない部位や機能を含めて、沢山あるということなのである。

この様な、異常なシグナルの影響は、極端な例では、組織、臓器の形態形成に直接影響するが、よりマイルドな状況では、特定の影響がしばしば確率的事象としてあらわれるようになる。例えば、胎内で経胎盤的にエストロゲン活性のある化学物質に暴露された雌マウスの性周期を生後6か月以上追跡すると、高用量群は、早期から全動物が一斉に性周期異常を示すのに対し、低用量群は、その内の何匹かが時間差を持って性周期異常を示すことが知られている。この様な状況は、丁度、低線量放射線の影響の説明と同じく、確率的事象として、性周期を制御する中枢神経系に対するエピジェネティックな機構により、引きおこされていると考えられる。

●内分泌かく乱化学物質問題

ホルモン様活性化学物質の、従来の毒性評価試験に於ける無毒性量よりも低用量域（実際の環境からの暴露濃度に近い用量域）での暴露に於いて有害性が現れる懸念が指摘され、内分泌かく乱化学物質（EDCs）問題として、毒性学分野で大きく取り上げられて来た。EDCs問題は、本質的には上記の「シグナル毒性」の問題と捕らえることが出来る。化学物質が特定の受容体に結合し、そこから発せられる異常シグナルが毒性症状を誘発する、と考えられるものである。EDCsの主たる標的は受容体であり、内在性のリガンドと類似した濃度域で作用を発揮することが問題となる。その際、恒常性維持機構が完成している成人（成獣）では、その作用は相殺される可能性が高い。これに対して、永続的・不可逆的な影響が危惧されるのが、恒常性維持機構が完成していない発達途上の胎

児・新生児・小児である。EDCs問題の理解は、「本質の対象は胎児・新生児・小児であり、その分子標的は受容体シグナル系を共有する神経・内分泌・免疫系であり、その有害影響は不可逆的な遅発影響として現れる」ということである。

話は、若干それるが、ダイオキシンはとても不思議な物質と言える。通常ダイオキシンを大量に投与すると、マウスは死んでしまい、人間の場合は体がボロボロになるが、ダイオキシン受容体を取り除いたノックアウトマウスに大量にダイオキシンを与えても、ほとんど症状が出ないという結果になる。つまり、ダイオキシンは受容体が無いと毒性を示さない、即ち、受容体以外のタンパク、酵素、膜成分、などと、ほとんど相互作用しない、というシグナル毒性の典型例ということである。

●化学物質の毒性評価—Percellome (パーセロム) 法—

数万種に及ぶと言われる身の回りの化学物質の毒性評価は、実験動物の所見を人に外挿する事によって実施され、種差や個体差は「安全係数 (不確実係数)」により、量的な安全マージンをとる事で勘案されてきた。しかし、サリドマイドに代表されるが如く、これには科学的な限界があり、人の安全性確保をより確実にするためには「毒性学の近代化」が必要である。それには従来法に加え、ブラックボックスであった毒性発現機序の分子レベルでの把握が重要であり、そのための研究手法としては網羅的に遺伝子発現変動をプロファイリングすることによるトキシコゲノミクス研究法が特に有効である。

トキシコゲノミクスを毒性評価に応用するために、一般的には従来方法により得られた毒性所見にトキシコゲノミクス情報を照合して、毒性所見との対応を検討する方法が行われた。しかし、この方法では、従来法で得られた所見よりも詳細な変化がトキシコゲノミクス情報に含まれていても、それを掘り起こすことが難しいという欠点があった。そこで、我々は、トキシコゲノミクス情報の中から毒性を予見し得る変化を漏れなく抽出する方針を取った。これは、丁度、電子顕微鏡が発明されたときに、そこに映し出された、今までに見たことが無い様な映像が、何なのであるかを明らかにしてきた過程に類似している。この為には、既存の毒性情報に頼らずに、幾通りもの毒性に対応する可能性のある遺伝子発現変化のデータを集積した大規模な網羅的遺伝子発現データベースが必要となる。その構築に際して問題となったのが、多数のマイクロアレイ実験に由来するトキシコゲノミクスデータを一括参照するための基盤技術の開発であった。当時一般的にマイクロアレイで測定した「発現量」は相対比 (fold change) で示され、マイクロアレイ間比較、及び実験間比較に際しては逐一、データを相対

的に比較する計算が必要で、統一的な比較は困難な状況だったからである。

そこで我々はmRNA発現量を細胞1個あたりのコピー数として絶対量化する方法 (Percellome法, 特許第4415079号, Kanno et al., BMC Genomics. 29:7:64, 2006) を独自に開発して、全データの直接比較を可能とした。具体的には、生体材料の破碎液に、そのDNA含量 (=サンプル中の細胞数を反映) に比例した量の、枯草菌由来RNA混合液 (GSC=Grade-dosed Spike Cocktail) を添加してからtotal RNAを抽出し、そのままマイクロアレイ測定を行う (Affymetrix GeneChipには枯草菌遺伝子のプローブセットが5種、予め用意されている)。これにより、マイクロアレイ毎に全ての測定値が、GSCの測定値から生成した換算式によって、細胞1個あたりのコピー数単位に変換 (絶対量化) される。

次に問題となったのは、どの様な時点のデータを採取するか、及び投与量である。前者については、化学物質が生体に次々と変化を誘発して行く様子をmRNAの発現変化として、網羅的に追跡することとした。後者については、大量に投与すると肝に光学顕微鏡的に明瞭なアポトーシスを誘発される事があるが、その際のmRNAデータはアポトーシスのものが中心となってしまい、投与物質の特徴が抽出困難であった。そこで、投与量を「24時間以内に従来法で明らかな毒性が検知されない最大量」、即ち、狙うところを、シグナル毒性量、とした。

この約10数年間に、140種類超 (医薬品、一般化学物質、食品関連物質を含む) の化学物質の単回経口暴露によるマウス肝の初期応答データを含む、延べ5.8億遺伝子情報からなるPercellomeデータベースを得た。これは、基本的に投与後の時間、暴露用量、遺伝子発現量の3軸からなる3次元曲面データにより構成される。解析にはこの3次元曲面の特徴抽出という独創的な方法を採用し、解析ソフトウェア群 (相崎健一) は独自開発である (図3)。また、動物実験レベルからの厳重な実験管理により、高精細且つ高再現性を実現している。このシステムによりシグナル毒性が類似した物質は瞬時に検出可能となり、未知の作用の同定も迅速に行えるようになった (Kanno et al., J Toxicol Sci. 38(4): 643-54, 2013)。シックハウス症候群の指針値程度のごく低濃度域での吸入毒性トキシコゲノミクスも実施しており、ごく低濃度のホルマリンで肺の複数の遺伝子発現が明確に誘導されること、海馬に影響が及ぶこと、キシレン (2ppm) については情動認知行動に影響が現れること、などを見出している。中枢影響が疑われる物質群については、胎生期～幼若期の発達中の脳に対する神経シグナルかく乱が脳構造や神経回路の形成に影響を及ぼし、成熟後に行動異常等の脳高次機能の障害として顕在化することを、妊娠マウスへ神経伝達

物質類似物質を投与する経胎盤暴露実験や、離乳前暴露実験から見いだしており、仔マウスに成長後に誘発される遅発性中枢毒性と海馬の遺伝子発現異常の関連解析から標的ネットワークが示唆されつつある。

反復暴露時の毒性に関する実験も進めている。全動物に同量の検体を反復投与し、遺伝子発現測定直前の投与時に、溶解群、低用量群、中用量群、高用量群に分けて最終投与を一回行う、というプロトコルを開発し、「新型反復暴露」と名付けた。この新型反復暴露は、遺伝子改変マウスに対する単回投与実験からヒントを得ている。「化学物質による遺伝子改変状態 (chemically-induced transgenic state)」を反復暴露により作成し、そこに単回投与を行うという考えである。この新型反復暴露により、反復暴露が2種類の反応を遺伝子発現に及ぼすことが判明した。それは、過渡反応：暴露の都度に概ね24時間以内に収まる速い変化、及び、基線反応：暴露を重ねるに連れ、日を追って発現値の基線が徐々に移動する緩徐な反応である。四塩化炭素、バルプロ酸ナトリウムなどについて、単回暴露と新型反復暴露を比較解析し、過渡反応の振幅の増減と、基線反応の増減傾向が関連することを見出した。ただし四塩化炭素では過渡反応が急速に消失する遺伝子が多いのに対し、バルプロ酸ナトリウムではそのような傾向は弱いという差異も認められた。

また、興味深いことに、基線反応の上流に、化学物質に依存しない共通した分子機構が働いている強い可能性が示された。

以上の、単回暴露プロトコル及び、新型反復暴露プロトコルから得られたPercellome解析結果から、ごく短期（単回暴露及び小数回反復暴露）の、ごく少数のマウスによる実験から、毒性メカニズム予測が可能となる段階に到達したと考えられる。

●まとめ

筆者は、発がんプロモーション作用（今で言うエピジェネティック作用）を研究の主対象に皮膚メラノサイトや甲状腺の発がん実験を手掛け、そこから内分泌かく乱化学物質問題に関わり、受容体原生毒性（シグナル毒性）、Percellome トキシコゲノミクスProjectによる網羅的遺伝子発現ネットワーク解析による毒性予測へと対象を広げてきた。その過程で、特に内分泌かく乱化学物質問題の際に、物議をかもしたのが「生物学的蓋然性 (biological plausibility)」の概念である。生命科学一般には馴染むこの概念は、規制決定に関わる毒性評価システムにはそうではなかった様である。現在OECDなどで取り上げられているAOP (Adverse Outcome Pathway) は内分泌かく乱化学物質問題のアプローチを手本に、それを一般

Percellomeトキシコゲノミクス研究

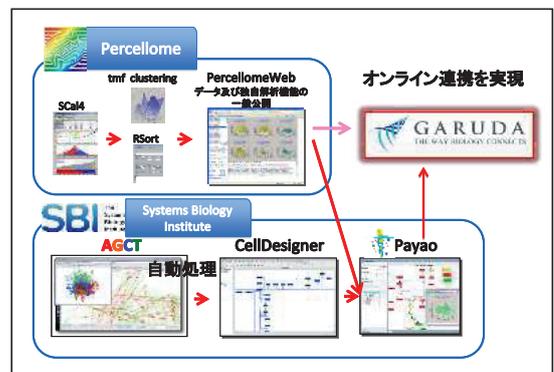
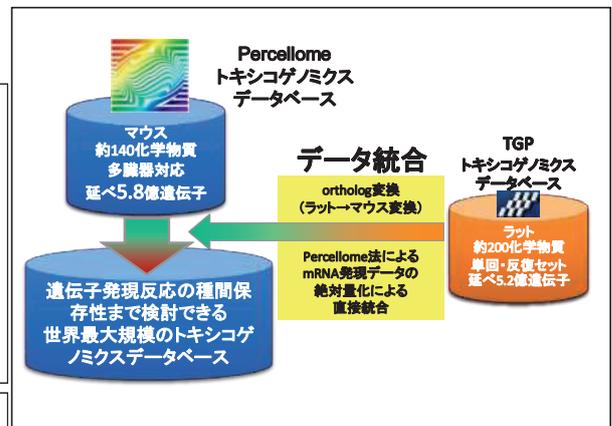
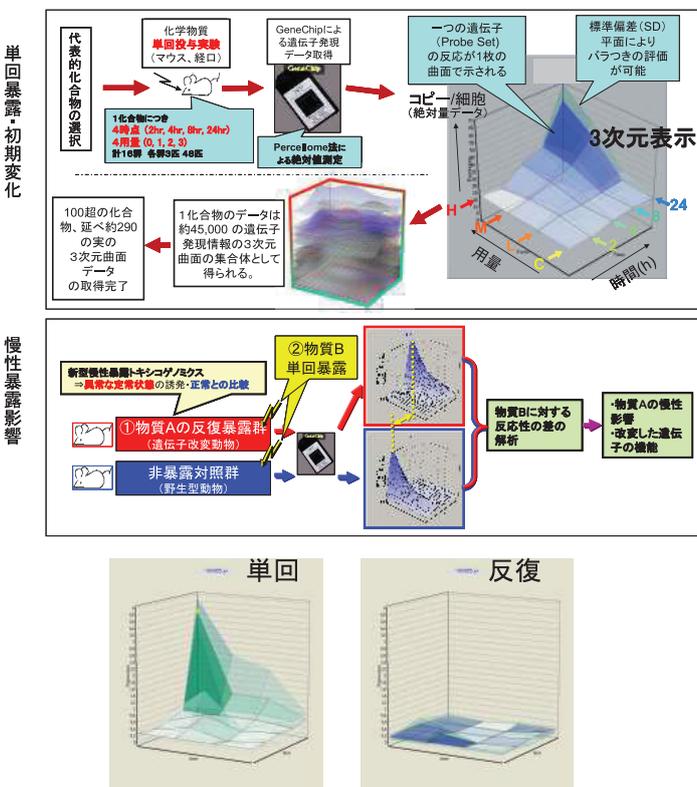


図 3

化しようという試みと理解できよう。蓋然性は、不安や危惧に根ざした当てずっぽうではなく、科学的知見からの演繹に基づく明白な妥当性があることを指す。これを毒性学的に裏返せば、毒性試験が正しく行われたことを判断出来てデータが読めることのみならず、使用した試験プロトコールの限界が把握できること、に該当すると思われる。ナノマテリアル毒性研究は、既存の異物・粉体毒性の限界に対処するための実施可能な工夫を模索する過程であり、特にアスベストの中皮腫発癌メカニズムとの共通性が指摘されるMWCNTの検討は蓋然性の延長に位置するものと考えられよう (Takagi et al., *Cancer Sci.* 103(8):1440-4, 2012, Taquahashi et al., *J Toxicol Sci.* 38(4):619-28, 2013)。毒性評価 (有害性評価) には、多くの場合、人の身代わりとして実験動物が用いられ、その毒性所見を人に外挿することが行われる。今後、当分の間、シグナル毒性解析の手法として少規模の動物実験が必須であり続けると考える。その成果が、バリデーション可能な代替法の開発の基礎となってゆくと考える。

現在の毒性学は、先端的分子生物学的手法を取り入れ、生体反応メカニズムに踏み込むことにより、種差や個体差 (SNPsなどを勘案した) の問題に対しても科学的な検討が進もうとしている。また、遺伝子改変動物やトキシコゲノミクスなどの新技術の導入により、評価の高精度化と迅速化が進んでいる。ちょうど、*in vivo*で分子生物学研究を実施することが可能となった現在、毒性発生機構をシグナル毒性のレベルで、システムバイオロジーの助けを借りモデル系の解析などを通して、毒性評価の更なる最適化とリスク評価の精度の向上が達成されると考える。これらが、患者のみならず健康なすべての人々 (消費者、労働者、製造者を含む) の安全安心と健全な活動の維持に大きく貢献すると考える。

球状サイズ標準ポリスチレン粒子によるCHL細胞での倍数体誘発

松岡厚子[#], Agneta Önfelt^{*1}, 松田良枝^{*2}, 伊佐間和郎, 迫田秀行, 加藤玲子, 酒井恵子^{*2}, 新見伸吾

Polyploidy induction by spherical size standard polystyrene particles in a Chinese hamster cell line CHL

Atsuko Matsuoka[#], Agneta Önfelt^{*1}, Yoshie Matsuda^{*2},
Kazuo Isama, Hideyuki Sakoda, Reiko Kato, Keiko Sakai^{*2}, Shingo Niimi

To investigate relationships between particle (as a model of aggregates) size in a nanomaterial test suspension and its cytotoxicity, a series of eleven sizes of polystyrene (PS) particles were tested in the cytotoxicity test and the chromosome aberration test by using a Chinese hamster cell line CHL. The PS particles were spheres with defined diameters ranging from 0.1 to 9.2 μm . A series of eight sizes of particles with diameters ranging from 0.92 to 4.45 μm showed stronger cytotoxicity than the others. There was a marked difference in cytotoxicity between the 4.45- and 5.26- μm particles. The 0.92- to 4.45- μm particles did not induce structural chromosome aberrations but induced a high frequency of polyploidy in the chromosome aberration test. The 5.26- μm particles showed very weak induction of polyploidy. The incorporation of the 4.45- μm particles into CHL cells was observed by scanning electron microscopy (SEM). Some cells incorporated more than 10 particles. The semi-quantitative measurement of incorporation of particles into cells was performed by flow cytometry with a parameter of side scattered light (SSC) intensity. It showed that CHL cells preferably incorporated the 4.45- μm particles to the 5.26- μm particles. These findings suggest that CHL cells may have a kind of size-recognition ability and incorporate a particular size of particles. The particles may prevent a normal cytokinesis resulting in polyploidy induction. Nanomaterials also may show size-dependent toxicity. Data on particle (or aggregate) size distribution in the test suspension should be provided to evaluate properly the results of toxicity tests of nanomaterials.

Keywords: polystyrene particle, phagocytosis, polyploidy induction, CHL cell, size-dependent toxicity

1. 緒言

ナノマテリアルは近年、その開発が活発になり様々な分野での応用が考案されてきている。医療分野ではドラッグデリバリーシステム、遺伝子導入ベクター、細胞

培養用スキャフォールド等である。製品への応用がすすみ、我々の身の回りでも使用される機会が増え、結果としてそれらに暴露されることも多くなる。ナノマテリアルのヒトの健康への影響は未知の部分が多く、その安全性を確認しておくことは、アスベスト被害を経験している日本社会では特に、慎重に対応しなければならない問題だと考えられる。これまでに多くの研究がなされてきているにもかかわらず、毒性に関しては、いまだ議論があるところではあるが、国際機関 (OECD, ISO/TC 229など) 及び各国行政当局では、ナノマテリアルの計測、安全性評価などについて対応がすすめられてきた。国内では、厚生労働省が平成20年2月7日に通知「ナノマテリアル製造・取扱い作業現場における当面のばく露防止のための予防的対応について」を発出し、平成20年11月に

[#] To whom correspondence should be addressed:

Atsuko Matsuoka: Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; (Present E-mail: matsuoka-atsuko@pmda.go.jp)

^{*1} Formerly, Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, Stockholm, Sweden

^{*2} Formerly, Division of Medical Devices

「ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労働者ばく露の予防的対策に関する検討会」が報告書を取りまとめたのをはじめとして、環境省が「ナノ材料環境影響基礎調査検討会」で、厚生労働省が「ナノマテリアルの安全対策に関する検討会」で報告書を取りまとめた。

ナノマテリアルの安全性評価は、これまでも、材料を開発したグループによって実施されてきている場合もあるが、試験法が一定ではなく、さらに、試験に供した分散液中の粒子サイズに関する情報を提供しているものが少なく、結果を材料間で直接比較することが困難な場合が多い。そこで、我々は比較的簡便な方法でナノマテリアルの生物活性を測定できる手法を開発し、ナノマテリアル全般の毒性をスクリーニングできる手法を提案したいと考えている。

これまでに著者らは、10種類のナノマテリアルを用いて、主にメノウ乳鉢による粉碎及び卓上型超音波洗浄機による分散後、レーザ回折/散乱式粒子径分布測定装置 (Horiba LA-950) による分散液中の粒子径分布測定及び細胞毒性試験を実施した。その結果、これらの手法では分散が不十分であるが、そのような分散液でも細胞毒性の違いは検出でき、分散液中の凝集体径と毒性の間に相関が認められることが示唆された。そこで、本研究では、その基礎研究として、粒子径が細胞に及ぼす毒性を詳細に検討した。

一般的に不溶性粒子の毒性について、その粒子径との関連はこれまでも報告されてきた^{1,2)}が、サイズ数は限られていた。そこで今回、粒子径が高度に調整された、連続する11種の粒子径のポリスチレン (PS) 粒子を入手し、より明確な粒子径とそれらによる生物反応との関連について調べた。ナノマテリアルの試験液には様々な大きさの凝集体も存在することが予想されることから、入手できたPS粒子は主に μm サイズではあるが、使用細胞での粒子 (凝集体) 径と細胞毒性の関係を明らかにするために、細胞毒性試験及び染色体異常試験を実施した。

2. 材料及び方法

2. 1 サイズ標準PS粒子

Spherotec Inc. (Lake Forest, IL, USA) より購入した、以下の11種のサイズのPS粒子を用いた。これらの粒子は、0.02%アジ化ナトリウムを含む脱イオン水に分散されていた。

平均直径 \pm SD: 0.10 \pm 0.0024 μm
0.20 \pm 0.005 μm
0.51 \pm 0.012 μm
0.92 \pm 0.023 μm
1.09 \pm 0.027 μm

2.07 \pm 0.05 μm

3.17 μm

4.45 μm

5.26 μm

6.8 μm

9.2 μm

2. 2 細胞

当研究室で維持している、チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL) を用いた^{3,4)}。医薬品及び医療機器 (材料) をはじめとする各種化学物質の非臨床安全性試験に国内で標準的に使用されている細胞株である。細胞は10%牛胎児血清 (Intergen Company, N.Y, USA) 添加MEM培地 (GIBCO 11095-080) で、5%炭酸ガス、飽湿37°C条件下で培養した。CHL細胞の倍加時間は約13時間、染色体モード数は25本である。

2. 3 細胞毒性試験 (コロニー法)

24-well プレートに50細胞/wellのCHL細胞を播種し、翌日PS粒子を添加し、そのままさらに6日間培養を続け、形成されたコロニーをメタノールで固定、ギムザ染色を行なった後カウントした。コントロール群のコロニー数を100%とした時の、処理群の相対コロニー数 (Survival %, 平均値 \pm SD, n=4) で細胞毒性を表示した。

2. 4 染色体異常試験

直径60 mmのプラスチックシャーレに1 x 10⁵/plateの細胞を播種し、翌日PS粒子を添加、24時間又は48時間処理後に染色体標本を作製した⁵⁾。ギムザ染色後、広がりの良い分裂中期細胞100個を観察し、染色体構造異常と数的異常 (倍数体及び核内倍加) を記録した。背景データに基づき、構造異常を有する細胞又は数的異常を有する細胞の頻度が5%未満を陰性、5%以上10%未満を疑陽性、10%以上を陽性と判定した⁵⁾。陰性対照として溶媒処理群を設定した。実験は少なくとも2回実施し、代表的なデータを示した。

2. 5 フーリエ変換全反射赤外吸収 (FT-IR/ATR) スペクトル測定及びキャピラリー電気泳動分析

PS粒子のFT-IR/ATRスペクトルは、SPX-200 (日本電子株式会社) にDuraScope (Smiths Detection) を装着して測定した。全反射結晶/フォーカシングレンズには、1回反射型のダイヤモンド/セレン化亜鉛を用いた。

分散媒のキャピラリー電気泳動分析は、CAPI-3300システム (大塚電子株式会社) を用いた。泳動条件は、キャピラリー: フューズドシリカ (内径 75 μm \times 有効長 48 cm, 大塚電子株式会社), 緩衝液: 10 mM イミダゾール,

5 mM 2-ヒドロキシイソ酪酸, 2 mM 18-クラウン-6-エーテル及び0.2w% 酢酸, 電圧: 10.0 kV, 温度: 25.0℃, 検出波長: 210 nm並びにサンプル注入: 落差法 (25 mm, 30 sec) とした.

2. 6 走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察

直径35 mmのプラスチックシャーレに 1×10^4 の細胞を播種し, 翌日PS粒子を200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で添加し, 24時間処理後, 観察用試料とした. 具体的には, 処理液を除き, PBSでリンス後, 2%パラホルムアルデヒド-2.5%グルタルアルデヒド液で前固定後, 1%酸化オスミウムで後固定を行った. その後液体窒素で凍結した試料を凍結乾燥させ, 金で蒸着後SEM (日本電子 JSM-5800LV) 観察を行った.

2. 7 フローサイトメトリー

PS粒子の細胞内取り込みを半定量的に測定するために, PS処理後の細胞の前方及び側方散乱光を測定した. 前方散乱光 (FSC) は, レーザービームの光軸に対して前方で検出される光で, 細胞の表面積又は大きさにほぼ比例する. 一方, 側方散乱光 (SSC) はレーザービームの光軸に対して90°の角度で検出される光で, 細胞の顆粒性状, 内部構造にほぼ比例する. 細胞を48時間PS粒子で処理し, 1回リンス後, 解析用に細胞を回収した. 測定は, FACSCalibur (Becton Dickinson) を用いて行い, 20,000細胞について解析した.

3. 研究結果

3. 1 PS粒子の細胞毒性

平均直径0.1-9.2 μm までの11種のPS粒子の細胞毒性を31.25-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で検討した. その結果, 既に報告したように⁶⁾, 0.1-0.51 μm の小さい3種のPS粒子はほとんど細胞毒性を示さなかった. より大きな8種のPS粒子は, 濃度依存性のある毒性を示し, いずれも最高濃度500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で最も強い細胞毒性を示したが, 4.45 μm のPS粒子が8種のうち最も強い細胞毒性を示した (Fig. 1). 8種のPS粒子間の細胞毒性を比較するために100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の単一処理濃度での細胞毒性試験を実施した. その結果, 0.92 μm から4.45 μm までの5種のサイズの粒子が明らかな細胞毒性を示し, そのうち最も強い細胞毒性を示したのは4.45 μm の粒子 (Survival=0%) で, 次に2.07 μm ($1.78 \pm 3.55\%$) と3.17 μm ($0.59 \pm 1.18\%$), その次に0.92 μm ($26.6 \pm 5.59\%$) と1.09 μm ($23.7 \pm 6.97\%$) の粒子であった. 5.26 μm ($85.7 \pm 14.9\%$), 6.8 μm ($102.6 \pm 8.73\%$) 及び9.2 μm ($62.4 \pm 16.8\%$) の粒子はほとんど細胞毒性を示さず, 単純に一方方向性に粒子径と細胞毒性の関係があるのではないことが明らかとなった.

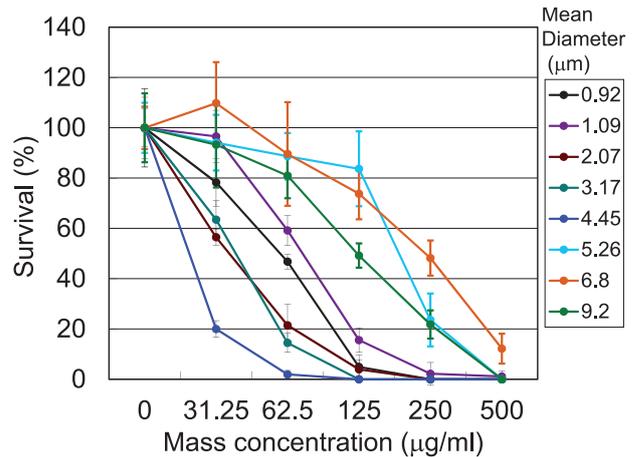


Fig. 1. Cytotoxicity of eight size-different PS particles in CHL cells

The colony formation assay was performed. Cells were seeded at 50 cells per well in 24-well plates. After 24-h incubation, a suspension of PS particles was added to the culture and incubated for further six days. The colonies formed were fixed with methanol and stained with Giemsa solution. The number of colonies on each well was counted, and the survival (%) was calculated as the ratio of the number of colonies in the test group to that in control.

3. 2 PS粒子の表面解析及び分散媒の性状

細胞毒性試験の結果, 4.45 μm と5.26 μm のPS粒子間で細胞毒性に大きなギャップが認められた. いずれの粒子も, 毒性試験終了時には白い沈殿が細胞を覆うように存在し, また, 粒子径の違いも僅かであることから, PS粒子製造時の表面組成の違い, あるいは分散媒の成分の違いがあるのではないかと疑われた. この疑問を解決するために, 高分子材料等の表面組成を測定できるFT-IR/ATR法によるPS粒子の表面解析 (Fig. 2a) 及び微粒子等が混在しても測定が可能なキャピラリー電気泳動法による分散媒成分の分析 (Fig. 2b) を行った. その結果, C=O及びCO-Oのピーク強度に僅かな相違がみられたものの, 4.45 μm と5.26 μm のPS粒子のATRスペクトルは一致し, 粒子表面の構成成分はどちらの粒子もPSであった. また, 本泳動条件において, 保存剤として添加されているアジ化ナトリウムに由来するNaイオンを除くピークは検出されなかった. これらのことから, 細胞毒性の大きな違いは粒子径の違いに起因すると考えられる.

3. 3 PS粒子の染色体異常試験結果

ナノマテリアルの安全性評価で実施する予定の染色体異常試験を, PS粒子についても実施した.

まず, 僅かな粒子径の違いで細胞毒性に大きな違いが認められた4.45 μm と5.26 μm のPS粒子について, 染色体異常試験を実施した. その結果, Table1及びTable2

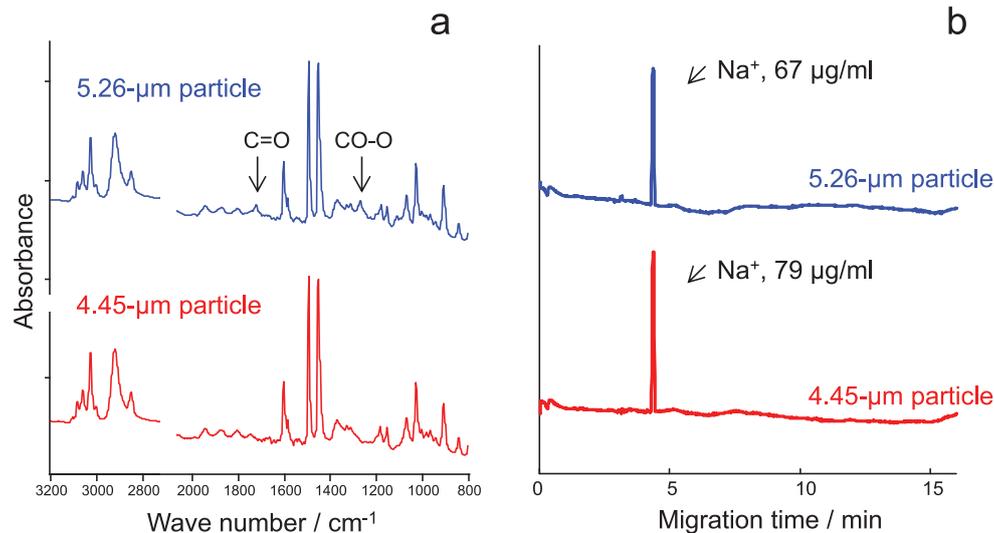


Fig. 2. FT-IR/ATR spectra of the 4.45- and 5.26- μm PS particles (a) and the capillary electropherograms of the dispersion vehicles of them (b)

Both particles showed the same FT-IR/ATR spectra pattern including the peaks for carbonyl and ether bond. The dispersion vehicle contained sodium ion at the similar concentration of around 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to each other.

に示すように、構造異常は誘発されず倍数体の誘発で陽性という結果になった。処理濃度及び倍数体誘発頻度から、4.45 μm PS粒子の方が明らかに濃度依存性もあり、強い陽性結果を示した。そこで、他のサイズのPS粒子についても倍数体誘発性を確認するために、48時間処理のみの染色体異常試験を実施した。11種すべてのサイズのPS粒子の48時間処理後の倍数体出現頻度をFig. 3に示す。グラフ横軸は、各サイズのPS粒子の試験濃度を最低濃度-最高濃度で、縦軸は倍数体頻度を示している。詳細な試験濃度は、脚注に示す。細胞毒性がほとんど観

察されなかった0.1 μm と0.2 μm のPS粒子は、2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで試験を実施した。その他のサイズの粒子は、細胞毒性が認められる濃度まで試験を実施した。使用しているCHL細胞の陰性対照での倍数体出現頻度は、平均値約1%、最大値4%であることから、10%以上を陽性と判定している。0.92-4.45 μm のPS粒子は、実施した複数の濃度すべてで倍数体の誘発において陽性結果を示した。その他のサイズの粒子は、5.26 μm の粒子を除いて、1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 又はそれ以上の濃度でも倍数体を誘発しなかった。

Table 1. Chromosome aberrations induced by the 4.45- μm PS particles in CHL cells

Treat- ment Time (h)	Mass conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Poly- ploidy (%)	Frequency of cells with structural ab. (%) [*]					total
			ctg	ctb	cte	csb	cse	
24	0	5	1	2	2	0	0	4
	50	7	1	0	0	0	0	1
	100	12 ^{**}	0	0	0	0	0	0
	200	14 ^{**}	1	0	0	0	0	1
	300	16 ^{**}	0	0	0	0	0	0
	400	14 ^{**}	0	0	0	0	0	0
48	0	1	0	0	0	0	0	0
	50	12 ^{**}	0	0	0	0	0	0
	100	15 ^{**}	1	0	0	1	0	2
	200	36 ^{**}	1	0	0	0	0	1
	300	37 ^{**}	2	4	0	0	2	6
	400	23 ^{**}	2	2	0	0	0	4

^{*} The structural aberrations were classified as follows; ctg, chromatid and chromosome gaps; ctb, chromatid breaks; cte, chromatid exchanges; csb, chromosome breaks; cse, chromosome exchanges. ^{**}The frequency indicates a positive response.

3. 4 PS粒子の細胞内への取り込み

これまでに、蛍光標識PS粒子（直径2 μm ）の細胞内

Table 2. Chromosome aberrations induced by the 5.26- μm PS particles in CHL cells

Treat- ment Time (h)	Mass conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Poly- ploidy (%)	Frequency of cells with structural ab. (%) [*]					total
			ctg	ctb	cte	csb	cse	
24	0	5	1	2	2	0	0	4
	200	3	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0
	600	6	0	0	0	0	0	0
	800	6	0	0	0	0	0	0
	1000	6	1	1	0	0	0	1
48	0	1	0	0	0	0	0	0
	200	3	0	0	0	0	0	0
	400	5	0	1	0	0	1	1
	600	9	1	0	0	0	1	2
	800	9	1	0	0	0	0	1
	1000	13 ^{**}	0	1	0	2	0	4

^{*} and ^{**}: See legends to Table1.

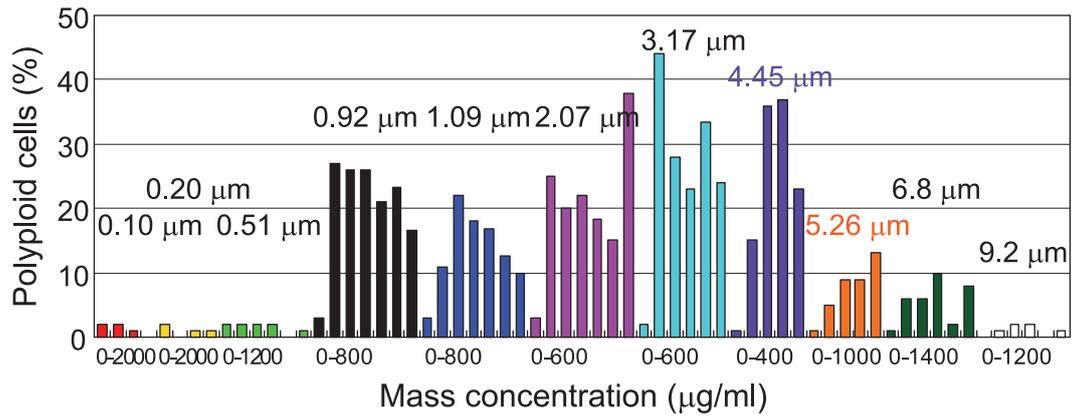


Fig. 3. Polyploidy induction by PS particles after 48-h treatment in CHL cells

Frequency of polyploidy cells in % is indicated to the mass concentrations of the 0.10- to 9.2- μm PS particles. Mass concentrations indicate their range tested. Details are as follows:

- 0, 1500, 1750, and 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 0.10- and 0.20 μm particles
- 0, 400, 600, 800, 1000, and 1200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 0.51- and 9.2 μm particles
- 0, 300, 400, 500, 600, 700, and 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 0.92- and 1.09 μm particles
- 0, 100, 200, 300, 400, 500, and 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 2.07 μm particles
- 0, 200, 300, 400, 500, and 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 3.17 μm particles
- 0, 100, 200, 300, and 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 4.45 μm particles
- 0, 400, 600, 800, and 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 5.26 μm particles
- 0, 600, 800, 1000, 1200, and 1400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the 6.8 μm particles

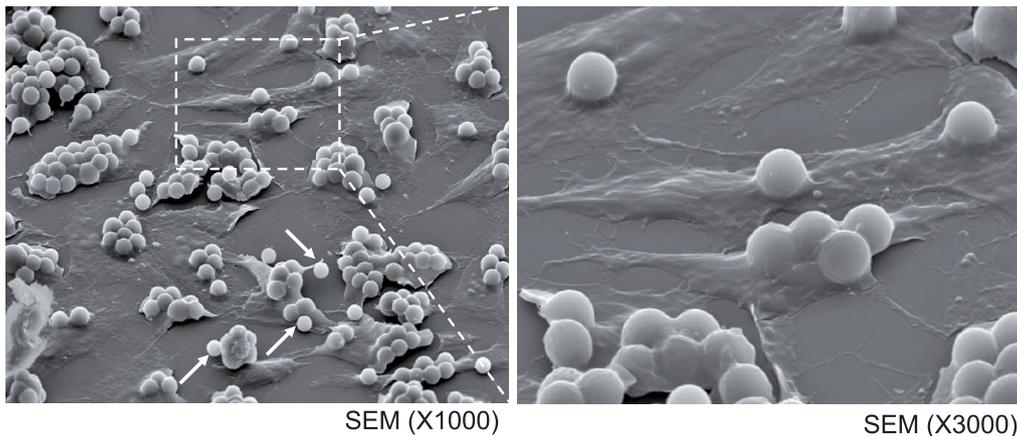


Fig. 4. SEM images of CHL cells with the 4.45- μm particles incorporated

In the right photo with a higher magnification, it is clear that PS particles are covered by the cell membrane like balls covered by a cloth. In the left photo, particles remained not incorporated in a cell (white arrows) can be distinguished from those incorporated.

取り込みを共焦点顕微鏡で観察し、細胞内へ粒子が取り込まれている事を、三次元構築した細胞画像の切断面で確認した⁶⁾。共焦点顕微鏡観察では多数の細胞の観察には時間を要するため、本研究ではSEMを使ってPS粒子の細胞内への取り込みを観察することにした。Fig. 4にその画像を示す。これは、最も強い細胞毒性を示し倍数体誘発性も高かった4.45 μm PS粒子で24時間処理後、2回リンスし観察したCHL細胞の写真である。1000倍で撮影した左図の一箇所(点線で囲まれている部分)を3000倍で観察したものが右の写真である。中央にある2つの

細胞(上の細胞は1個の粒子を、下の細胞は4個の粒子を貪食している)をよく見ると、あたかも布がボールを覆うように、粒子が細胞膜で覆われていることがわかる。左の写真に戻ってみると、裸の粒子(白矢印)と細胞膜で覆われている粒子の識別が可能で、細胞によっては驚くことに10個以上もの粒子を貪食していることが確認できる。この結果は、これまでに位相差顕微鏡で観察した画像とよく一致しており、位相差顕微鏡観察において、細胞輪郭の内部に存在する球状の粒子は貪食された粒子であることが示唆された(Fig. 5)。

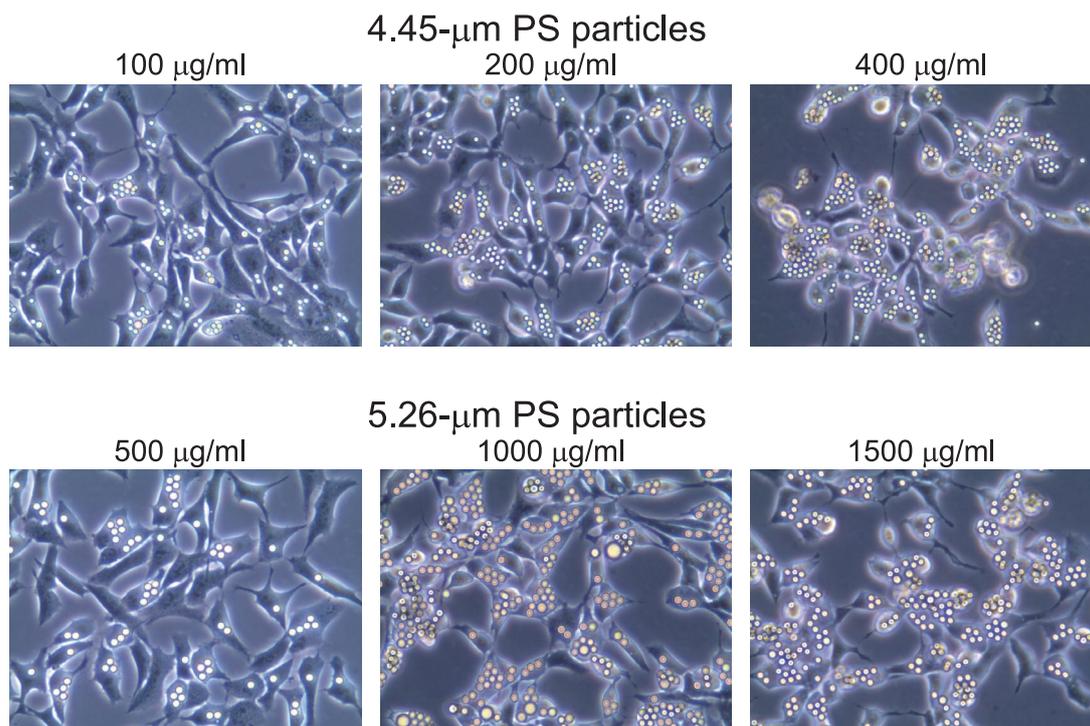


Fig. 5. Phase contrast microscopic images of CHL cells treated with the 4.45- or 5.26- μm PS particles

Cells were treated with PS particles for 48 h and then rinsed twice with the culture medium. They were observed through a phase contrast microscope (Leica DM IL LED) and then collected for the FACS analysis (Fig. 6). The number of particles incorporated in a cell increases with the mass concentration for the both sizes of particles.

3. 5 フローサイトメトリーによるPS粒子取り込み細胞の半定量的測定

SEM観察の結果を受けて、次に位相差顕微鏡で観察される細胞内取り込み粒子量とフローサイトメトリーで測定できるFSC及びSSCとの相関の有無を調べた。

4.45 μm と5.26 μm PS粒子の取り込み量は、同じ処理濃度では明らかに5.26 μm の方が少ないことを予備検討で確認しており、本検討ではいずれも倍数体が誘発される濃度付近での48時間処理を行った。Fig. 5に処理終了時の細胞と粒子量の様子を、位相差顕微鏡像で示す。どちらのサイズのPS粒子でも、低濃度では、一部の細胞内に1個から数個の粒子が観察され、中濃度ではほとんどの細胞内に数個以上の粒子が観察され、高濃度では細胞の形態も丸くなり傷害を受けている様子が観察される。これらの細胞を回収し、20,000個の細胞をフローサイトメトリーで解析した結果 (Fig. 6)、FSCは処理濃度による変化はほとんどなく、粒子を取り込んでも細胞の大きさには変化がないことが判明した。一方、SSCは位相差顕微鏡で観察される粒子取り込み量と相関して、濃度依存的に増大していた。そこで、SSC値に対してその細胞数をプロットしたのがFig. 7である。細胞のみ (Control) では、低いSSC値のところに鋭いピークが認められる分布を示した。また、いずれのサイズの処理群でも粒子を取り込んでいない細胞がControlのSSC値を

示すピークのところに存在し、処理濃度依存的に細胞数が減少している。一方、濃度依存的に、SSC値の分布はブロードになり、より大きなSSC値を示す細胞が増えていることがわかる。5.26 μm PS粒子では、中濃度と高濃度でのグラフの変化が小さく、取り込みが飽和状態に達してきていることが示唆される。4.45 μm PS粒子の方がより低濃度でより大きなSSC値を示す細胞が検出されており、CHL細胞は4.45 μm 粒子を選択的に貪食する傾向が示唆された。

フローサイトメトリーは20,000個もの細胞のデータを用いて細胞内取り込み粒子量に関するデータを示すことができ、共焦点顕微鏡やSEMに比べて、より客観的かつより定量的であるといえる。

4. 考察

細胞毒性試験において、0.1及び0.2 μm のPS粒子は、1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という高濃度まで処理してもほとんど毒性を示さなかった。これらの分散液は理想的な分散状態を示し、処理終了時にも沈殿はほとんど認められなかった。すなわち、接着細胞にほとんど接していないことが原因である可能性が高い。ナノマテリアルの安全性評価では、どうすれば材料凝集体の分散をよくして細胞に処理できるかを検討しているところであるが、理想的なナノレベルの分散液を調製できた時、*in vitro* 実験ではナノマテ

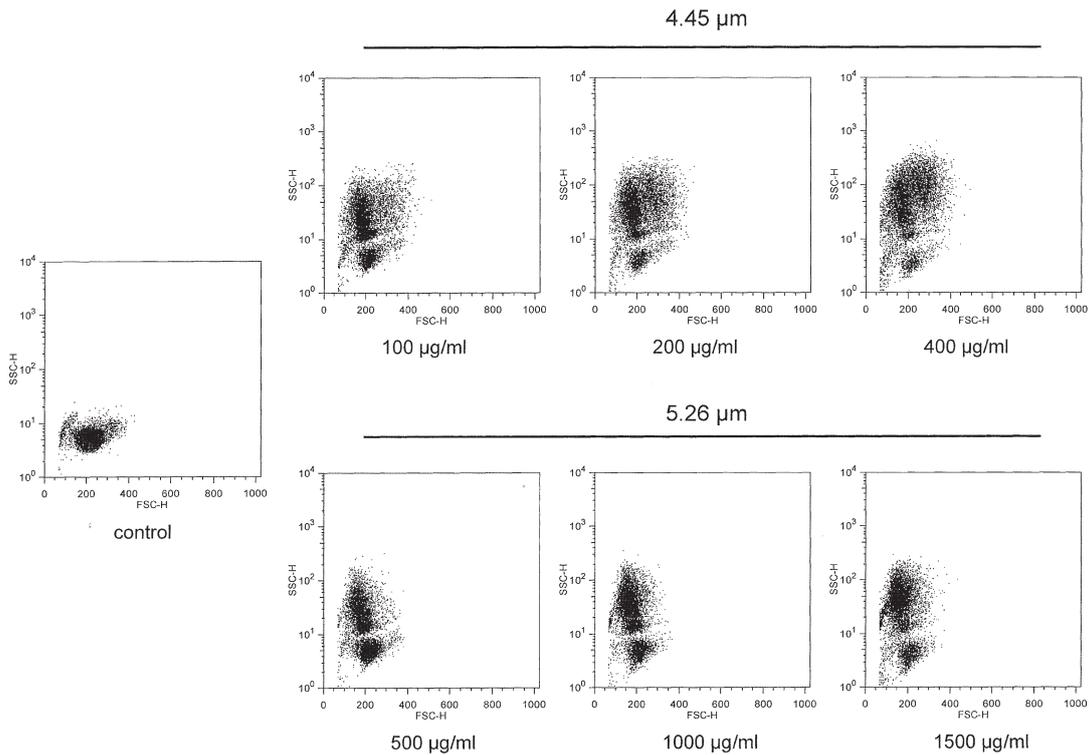


Fig. 6. FSC-SSC dot plot of cells treated with the 4.45- or 5.26- μm PS particles

20,000 cells were analyzed for each mass concentration by flow cytometry and the data are plotted in two-dimensional, the side scattered light (SSC) intensity to the forward scattered light (FSC) intensity, dot plots for the 4.45- (upper) and 5.26- μm (lower) PS particles. The control data are identical. As the change in the FSC intensity is less clear than that in the SSC intensity, the latter is used for the further analysis (Fig. 7) .

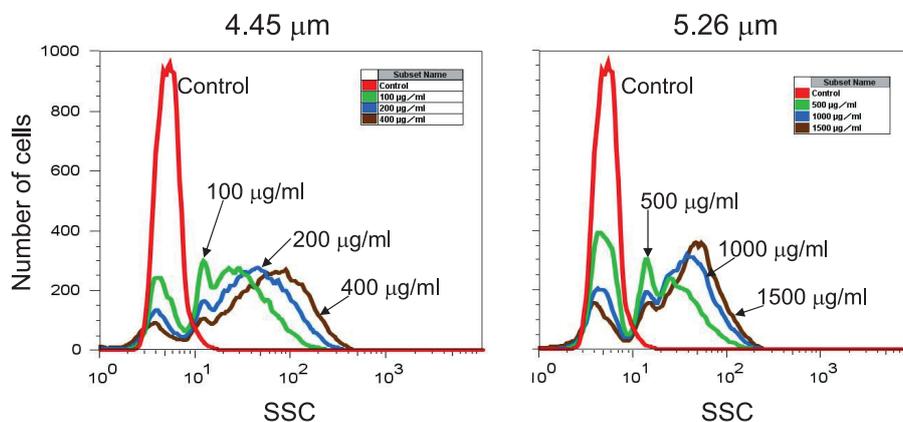


Fig. 7. Semi-quantitative measurement of cells with particles incorporated by flow cytometry

The number of cells is plotted to their SSC intensity. The control data are identical. The SSC intensity of cells increases with the mass concentration for the 4.45- μm particles. On the other hand, that seems to reach the plateau at 1000 $\mu\text{g/ml}$ for the 5.26- μm particles, although the SSC intensity is lower than that for the 4.45- μm particles.

リアルが接着細胞に接触できず、適切な安全性評価を妨げる可能性もあり、注意を要する。

サイズの異なる粒子の生物反応を比較するとき、同じ重量濃度で比較すべきか、同じ粒子数で比較すべきか、あるいは同じ表面積量で比較すべきか、迷うところである。本研究では、一貫して重量濃度で実験データを記載

しているが、例えば、Fig. 7で示した4.45 μm と5.26 μm の比較を同じ粒子数で行うとすれば、4.45 μm 粒子の200 $\mu\text{g/ml}$ での粒子数は、5.26 μm 粒子では328 $\mu\text{g/ml}$ での粒子数と同じである。Fig. 5には、5.26 μm PS粒子の328 $\mu\text{g/ml}$ での処理細胞の写真は示されていないが、500 $\mu\text{g/ml}$ よりも明らかに少ないことを確認しており、同じ

重量濃度で比較しても、同じ粒子数で比較しても5.26 μm PS粒子の取り込み量は4.45 μm 粒子に比べて明らかに少ない。

CHL細胞はこれまで主に化学物質の安全性スクリーニングに使用され、ほとんどの場合溶解する物質が対象であったため、貪食という概念はなかったが、本研究において特定のサイズのPS粒子を積極的に貪食することが判明した。ナノマテリアルは不溶性のものが多く、CHL細胞は貪食機能を有していることからナノマテリアルの評価にも十分使えることが判明したと考えている。

一方、粒子の形状に着目してみると、従来針状の物質については、アスベストをはじめとして*in vitro*で染色体異常を誘発することが既に報告されている。例えば、栄養成分であるビタミンB₂であっても針状で作用させると倍数体が誘発されること⁷⁾、また、針状であるカーボンナノチューブが細胞質に取り込まれている状態で倍数体が誘発されること⁸⁾も報告されている。しかし、SEM画像からも確認できるように、今回の粒子はそれらとは対照的に球状の物質であった。このことから、高頻度の倍数体誘発は、粒子の形状に依存しないと考えられる。

現在ISO/TC 229 Nanotechnology専門委員会WG 3(健康・安全・環境作業部会)では、ナノ粒子の毒性評価のために調製した分散液中のナノ粒子の特性を測定する方法、*in vitro*毒性試験法及びナノ粒子により産生された細胞内活性酸素量測定法を標準化しつつある。本研究で判明したように、粒子径(凝集体径)と毒性の間には相関性があることから、ナノ材料の安全性評価においては、分散液内の粒子性状も明確にすることが必要と考えられ、今後とも当該標準化作業を注視したい。

細胞によって、また、粒子の材質によっても、選択的に取り込まれる粒子径等も変化する事が予想され、更なる研究が必要と考えられる。

5. 結論

CHL細胞は0.1 μm から9.2 μm までの11種のサイズのPS粒子のうち、0.92から4.45 μm までの5種のサイズの粒子を選択的に貪食し、これは細胞毒性及び染色体数異常(倍数体)誘発性を示す粒子のサイズと一致していた。このことから、CHL細胞は何らかのサイズ認識機構をもち、貪食したPS粒子によって物理的に細胞質分裂が阻害され倍数体を誘発し、それが最終的に細胞死につながっている可能性が示唆された。

本研究では、試験分散液中の粒子(凝集体)径分布が毒性に影響する重要な特性であることが示唆された。ナノマテリアルの安全性評価において、分散が不十分で μm サイズの凝集体で処理する場合もあると考えられるが、何らかの分散状態を示すデータとともに各種毒性試

験結果を慎重に評価する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) Koshi K, Hayashi H, Hamada A, Sakabe H: *Bull Nat Inst Indust Health*. 1961;6:10-27.
- 2) Yin H, Too HP, Chow GM: *Biomaterials*. 2005;26:5818-26.
- 3) Koyama H, Utakoji T, Ono T: *Gann*. 1970;61:161-7.
- 4) Ishidate M Jr, Odashima S: *Mutat Res*. 1977;48:337-54.
- 5) Matsuoka A, Sofuni T, Miyata N, Ishidate M Jr: *Mutat Res*. 1991;259:103-10.
- 6) Matsuoka A, Önfelt A, Matsuda Y, Nakaoka R, Haishima Y, Yudasaka M, Iijima S, Tsuchiya T: *Bio-Med Mater Engineering*. 2009;19:19-27.
- 7) Kawaguchi Y, Hayashi H, Sato M, Shindo Y: *Mutat Res*. 1997;373:1-7.
- 8) Asakura M, Sasaki T, Sugiyama T, Takaya M, Koda S, Nagano K, Arito H, Fukushima S: *J Occup Health*. 2010;52:155-66.

Particle size distribution of aerosols sprayed from household hand-pump sprays containing fluorine-based and silicone-based compounds

Tsuyoshi Kawakami[#], Kazuo Isama, Yoshiaki Ikarashi

Japan has published safety guideline on waterproof aerosol sprays. Furthermore, the Aerosol Industry Association of Japan has adopted voluntary regulations on waterproof aerosol sprays. Aerosol particles of diameter less than 10 μm are considered as "fine particles". In order to avoid acute lung injury, this size fraction should account for less than 0.6% of the sprayed aerosol particles. In contrast, the particle size distribution of aerosols released by hand-pump sprays containing fluorine-based or silicone-based compounds have not been investigated in Japan. Thus, the present study investigated the aerosol particle size distribution of 16 household hand-pump sprays. In 4 samples, the ratio of fine particles in aerosols exceeded 0.6%. This study confirmed that several hand-pump sprays available in the Japanese market can spray fine particles. Since the hand-pump sprays use water as a solvent and their ingredients may be more hydrophilic than those of aerosol sprays, the concepts related to the safety of aerosol-sprays do not apply to the hand-pump sprays. Therefore, it may be required for the hand-pump spray to develop a suitable method for evaluating the toxicity and to establish the safety guideline.

Keywords: hand-pump spray, fluorine-based compound, silicone-based compound, particle size distribution, inhalation

1. Introduction

Japan has published guidelines on waterproof aerosol spray to improve product safety by avoiding acute lung injury resulting from inhalation of aerosols containing fluorine-based or silicone-based compounds¹⁾. Furthermore, the Aerosol Industry Association of Japan introduced a voluntary regulation on waterproof aerosol sprays²⁾. The guidelines and voluntary regulations define aerosol particles of diameter $\leq 10 \mu\text{m}$ as "fine particles"; this size fraction is limited to less than 0.6% in aerosols. It is thought that the fine particles can reach alveolar region, and then causing lung injury¹⁾.

However, to the best of our knowledge, there have been no reports in Japan on acute lung injury due to the inhalation of aerosols sprayed from the hand-pump

sprays containing fluorine-based or silicone-based compounds, and the only known case was published in Canada³⁾. It was thought that the size of aerosol particles emitted from the hand-pump sprays was larger than that of aerosol sprays, and that the risk of inhalation of toxic particles was, therefore, low⁴⁾. However, a case of acute lung injury caused by a cleaning agent was reported, where the ratio of fine particles was approximately 1%⁵⁾. Thus, it is necessary to ascertain the particle size distribution of the aerosol particles sprayed from hand-pump sprays containing fluorine-based or silicone-based compounds in order to evaluate the safety of these sprays. However, these data have not been investigated. Therefore, in the present study, the particle size distribution of aerosol particles sprayed from household hand-pump sprays containing fluorine-based or silicone-based compounds in Japan have been determined.

2. Materials and methods

2. 1 Samples

Hand-pump sprays containing fluorine-based or

[#] 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

silicone-based compounds were purchased from several retail and online stores in Japan from April to June 2014 (Table 1). Although the constituents were not described for products A1, A4, and A7, these products were selected because the waterproofing effect was expressed on the product label. A total of 16 samples were surveyed and categorized as follows: sprays for waterproofing textiles, and kitchen and bathroom (8 samples), ironing sprays (2 samples), clothing care sprays (2 samples), and sprays to prevent adhesion of pollen to masks and clothing (4 samples).

2. 2 Measurement of particle size distribution

The particle size distributions of aerosols sprayed from the hand-pump sprays were measured by a HELOS/KR laser diffraction sensor (Sympatec GmbH, Germany). The distance from the laser beam to the nozzle of the sample was fixed at 15 cm and room temperature was 25° C.

Firstly, the sampling time was examined to confirm the reproducibility of the particle size distribution by acquiring data every 10 ms. Based on the results of this preliminary experiment, the sampling time was fixed from 0 to 0.5 s.

Measurements were repeated in triplicate for each sample. The ratios of the particles with diameter $\leq 9 \mu\text{m}$ and $11 \mu\text{m}$ were calculated after determining the particle size distribution. (The ratio of the particles with diameter $\leq 10 \mu\text{m}$ was not calculated by analytical software.)

3. Results and Discussion

3. 1 Particle size distributions

Representative examples of the particle distributions are shown in Fig. 1. The frequency distributions of all the samples showed a single peak and good shape, except for B1 and B2, which showed a slightly bimodal distribution. The ratios of the particles with diameter

Table 1. List of hand-pump sprays surveyed in this study.

	Sample No.	Usage	Country	Ingredients	Refractive index ^a
Waterproofing sprays	A1	Fabric	UK	Unknown	1.34
	A2	Fabric	UK	Perfluoroalkyl acrylate copolymer, sunscreen agent	1.34
	A3	Leather and fabric	Japan	Silicone, ethanol	1.34
	A4	Leather	UK	Unknown	1.34
	A5	Ceramic products, bathroom	Unknown	Silicone, water	1.33
	A6	Kitchen and bathroom	Japan	Modified silicone, fluororesin, solubilizer	1.34
	A7	Kitchen and bathroom	Japan	Unknown	1.34
	A8	Kitchen and bathroom	Unknown	Modified silicone, fluororesin, solubilizer	1.34
Non-waterproofing sprays	B1	Iron	South Korea	Water-soluble polymer, silicone, fragrance	1.34
	B2	Iron	South Korea	Water-soluble polymer, silicone, fragrance	1.34
	B3	Clothing care	Unknown	Acrylic resin, fluororesin, silicone resin	1.34
	B4	Clothing care	Unknown	Silicone, deodorant, degerming agent	1.34
	B5	Preventing pollen adhesion to masks and clothing	South Korea	Polysiloxane derivative, surfactant, ethanol, flocculant, titanium dioxide, fragrance	1.33
	B6	Preventing pollen adhesion to masks and clothing	Japan	Water, alcohol, modified silicone, antistatic agent, sticker, stabilizer, antibacterial agent, degerming agent	1.36
	B7	Preventing pollen adhesion to masks and clothing	Japan	Polysiloxane derivative, nonionic surfactant, green tea extract, pure water, ethanol	1.35
	B8	Preventing pollen adhesion to masks and clothing	Japan	Polysiloxane derivative, nonionic surfactant, green tea extract, pure water, ethanol	1.35

^a Measured by Abbe refractometer.

$\leq 9 \mu\text{m}$ and $11 \mu\text{m}$ are listed in Table 2. In four samples (A3, B4, B6, and B7), the ratio of particles with diameter $<9 \mu\text{m}$ in aerosols exceeded 0.6%. Furthermore, in six samples (A3, A8, B3, B4, B6, and B7), the ratio of particles with diameter $<11 \mu\text{m}$ in aerosols exceeded 0.6%. In contrast, the aerosol particles sprayed from five samples (A4, A5, B1, B2, and B5) contained few or no particles smaller than $11 \mu\text{m}$. In several European countries, it is thought that the risk of an acute lung injury due to the inhalation of a hand-pump spray is lower than that associated with an aerosol spray⁴). However, this study confirmed that several hand-pump sprays available in the Japanese market can spray fine particles with diameter $\leq 10 \mu\text{m}$ whose ratio in aerosol particles exceed 0.6%.

3. 2 Safety of hand-pump sprays

Four of the tested products were labeled as containing fluororesin (A2, A6, A8, and B3) and silicone resin (B3). The use of silicone, modified silicone, and polysilicone derivatives were described in the other products. However, it was not possible to

estimate whether these silicone products were used for waterproofing. In three products (A1, A3, and A7), the ingredients were not described. It is expected that the examination of the cause of acute lung injury by using these products takes time. Furthermore, the medical treatment for acute lung injury might be delayed owing to insufficient information about the product ingredients. Thus, it is advisable that sufficient information about the ingredients of their products be provided by the manufacturers.

In case of an acute lung injury caused by waterproof aerosol spray containing fluororesin, it was thought that the fluororesin reached the alveolus, affecting the surface tension of the lung and leading to alveolar collapse^{6,7}). Cases of acute lung injury by aerosol sprays containing silicone resin were also reported⁸). The experiments on animals have showed that silicone resin were less toxic than fluororesin. In addition, the toxicity of the aerosol spray containing silicone oil was not observed in the animal experiments^{9,10}). However, the Silicones Environmental Health and Safety Council of North America (SEHSC) recommends that, to

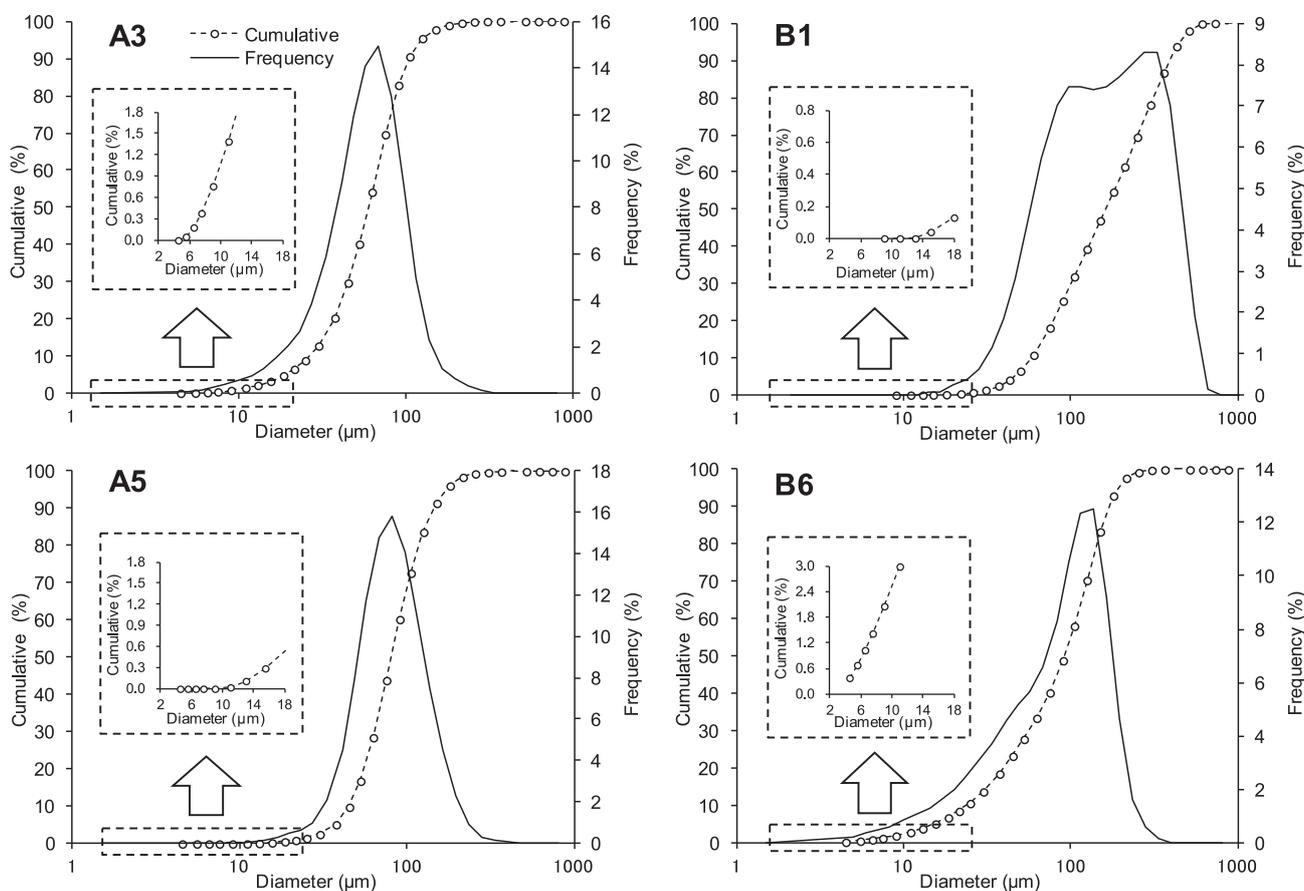


Fig. 1. Cumulative and frequency distributions of aerosol particles sprayed from samples A3, A5, B1, and B6.

Table 2. Ratio of fine particles in aerosols sprayed from hand-pump sprays.

	Sample No.	The ratio of fine particles (%) ^a	
		diameter <9 μm	diameter <11 μm
Waterproofing sprays	A1	0.1	0.4
	A2	0.2	0.5
	A3	0.8	1.4
	A4	0.0	0.1
	A5	0.0	0.0
	A6	0.0	0.2
	A7	0.3	0.6
	A8	0.4	0.8
Non-waterproofing sprays	B1	0.0	0.0
	B2	0.0	0.0
	B3	0.6	1.2
	B4	1.7	2.7
	B5	0.0	0.0
	B6	2.1	3.0
	B7	1.6	2.0
	B8	0.2	0.4

^a Average values calculated from triplicate measurements.

prevent chemical and lipid pneumonia, consumer aerosol application for any hydrophobic silicone-based material (such as silicone oil), regardless of the method of aerosol generation, should contain no more than 1% of particles with a diameter of 10 μm or less¹¹⁾.

The aerosol particles generated from aerosol sprays become smaller over time by the evaporation of organic solvents, such that these particles can easily penetrate the alveolus⁴⁾. In contrast, the size of aerosol particles generated from hand-pump sprays studied in this survey may not change over short time periods because these sprays use water as a solvent. Furthermore, their ingredients may be more hydrophilic than those of aerosol sprays. Thus, the concepts related to the safety of aerosol sprays do not apply directly to the hand-pump sprays. Therefore, it may be required for the hand-pump spray to develop a suitable method for evaluating the toxicity and to establish the safety guideline.

4. Acknowledgment

The authors wish to thank Mr. Hidehiko Matsuno (Japan Laser) for his technical advice during this study.

5. References

- 1) Office of Chemical Safety, Evaluation and Licensing

Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW): <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/manu/bousui/bousuimanual.html>

- 2) Aerosol Industry Association of Japan (AIAJ): http://www.aiaj.or.jp/img/lm_12/aerosol_4.pdf
- 3) Laliberté M, Sanfacon G, Blais R: *Ann Emerg Med*, 1995;25:841-4.
- 4) Division of chemical products, Swiss Federal Office of Public Health (FOPH): Toxicology of waterproofing sprays, 2008.
- 5) Ohta K, Fujimori K, Shimatsu Y, Suzuki E, Fumitake G: *JJRS*, 2001;39:694-8.
- 6) Yamashita M: *The Experiment & therapy*, 1997;647: 110-3.
- 7) Tashiro K, Matsumoto Y, Nishizuka K, Shibata K, Yamamoto K, Yamashita M, Kobayashi T: *Intensive Care Med*, 1998;24:55-60.
- 8) National Consumer Affairs Center of Japan (NCACJ): http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20130404_1.pdf
- 9) Yamashita M: Inhalation toxicity of waterproofing spray, Report of the grant from Ministry of Health and Welfare of Japan, 1996.
- 10) Yamashita M: Inhalation toxicity of waterproofing spray containing silicone oil, Report of the grant from Ministry of Health and Welfare, 1997.
- 11) The Silicones Environmental, Health, and Safety

Council of North America (SEHSC): <http://sehsc.americanchemistry.com/Research-Science-Health-and-Safety/Guidance-for-Aerosol-Applications-of-Silicone-Based-Materials.pdf>

Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I)

Mariko Matsumoto, Katsumi Kobayashi, Mika Takahashi,
Mutsuko Hirata-Koizumi, Atsushi Ono, Akihiko Hirose[#]

Under the Chemical Substances Control Law (CSCL) in Japan, initial hazard information for existing chemical substances has been collected by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW) to assess potential initial risks to human health. We have reviewed all collected toxicity information pertaining to acute toxicity, repeated dose toxicity, genotoxicity, and/or reproductive/developmental toxicity and performed hazard assessments. Approximately 150 substances are currently undergoing review and assessment. For clarification and evaluation of each toxicity study, we have created a dossier (a collection of study data containing a detailed summary of the methods, results, and conclusions of each study) in English using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) version 5. The IUCLID dossier format is widely used and has been accepted as one of the most beneficial formats for providing summarized chemical substance toxicity assessments. In this report, as a contribution to our ongoing hazard assessment activity, we present summary hazard information related to the potential human health effects of the following 5 chemical substances: 4-chlorobenzoyl chloride (CAS: 122-01-0); benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt (CAS: 70974-33-3); chlorocyclohexane (CAS: 542-18-7); 1,3-cyclohexanedimethanamine (CAS: 2579-20-6); and 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione (CAS: 638-16-4). The IUCLID dossiers created for these 5 chemical substances will be made available via the Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) at <http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp>. Additional human health hazard information on existing chemical substances will be provided using the same methodology and website when it is available.

Keywords: hazard assessment, human health, IUCLID, dossier, JECDB

Introduction

Under the Chemical Substances Control Law (CSCL) in Japan, hazard information on existing chemical substances has been collected by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW) to assess potential initial risks to human health¹⁾. This hazard information includes acute toxicity, repeated dose toxicity, genotoxicity, and/or reproductive/developmental toxicity. To date, the MHLW has collected information on over 400 existing chemical substances. We have

reviewed these toxicity studies and drafted initial risk assessments of human health for submission to the OECD Cooperative Chemicals Assessment Programme (CoCAP) or the OECD High Production Volume Chemicals (HPV) programme (former CoCAP). Initial risk assessments for approximately 250 of the >400 chemical substances have received international agreement following our previous contributions to the OECD programs. Although initial risk assessments for existing chemical substances ended at the CoCAP in 2014 due to member country demands for changes to the program's focus, we have continued to develop hazard assessments for the existing chemical substances initially targeted by MHLW, with the remaining 150 substances either under review or their assessments are in progress. For our assessment

[#] To whom correspondence should be addressed:

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

process, we reviewed the chemical's study reports and created a dossier for clarification and evaluation of each study. Each dossier consisted of a collection of all study data, including a detailed summary of the methods, results, and conclusions for each MHLW study, written in English using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) version 5²⁾. IUCLID software is currently used by Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) and other programs such as the OECD CoCAP and EU Biocides programs. Data regarding each chemical substance targeted by multiple programs are stored in IUCLID using the OECD Harmonized Template format. Raw data stored in IUCLID are easily exchanged using the program's export and import tools. The IUCLID dossier format appears to be the most beneficial and useful way to provide chemical substance toxicity data. In addition, avoiding duplication of work between programs or countries is one of the most important global challenges. Shared information should help prevent unnecessary animal studies and provide global access to very meaningful toxicity information presented in English, a widely used language.

In this report, summary hazard information is presented for the following 5 existing chemical substances: 4-chlorobenzoyl chloride (CAS: 122-01-0); benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt (CAS: 70974-33-3); chlorocyclohexane (CAS: 542-18-7); 1,3-cyclohexanedimethanamine (CAS: 2579-20-6); and 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione (CAS: 638-16-4). The IUCLID dossiers for these 5 chemical substances will be available from the Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) accessible at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp¹⁾. Additional human health hazard information on existing chemical substances will be provided using the same methodology and website when it is available.

(1) 4-Chlorobenzoyl chloride (CAS: 122-01-0)

The acute oral LD₅₀ for 4-chlorobenzoyl chloride was established at >2,000 mg/kg bw in female rats on the basis of a study conducted according to the OECD Test Guideline (TG) 423. The substance caused no deaths or clinical signs of toxicity at 2,000 mg/kg bw.

A combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

was performed according to the OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 4-chlorobenzoyl chloride at 0, 20, 100, and 500 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14 day pre-mating period and subsequent mating period; whereas females were dosed for 42-48 days, including the 14 day pre-mating, mating, and gestation periods, and the time until day 4 of lactation. Five out of 12 males at 0 and 500 mg/kg bw/day were used as a recovery assessment group. In addition, 10 females/dose were administered 0 and 500 mg/kg bw/day for 42 days without mating and examined after the administration period or after a 14 day recovery period. At 500 mg/kg bw/day, the absolute and relative thymus weights had decreased in the mating group females. Relative kidney weight increased in males at 500 mg/kg bw/day. Histopathological examination revealed basophilic changes in the tubular cells of kidneys from males and both mating and non-mating females, and tubular dilatation, granular casts, and fibrosis was observed in male kidneys. Atrophy of the thymus was observed in all mating females, including the control group; however, the incidence was particularly high in the 500 mg/kg bw/day group. Furthermore, histopathological changes were observed in the stomach, including intercellular edema in squamous cells and cell infiltration or hyperplasia of the forestomach mucosa, in males and mating and non-mating females. Forestomach erosion and ulceration were present in one mating female administered 500 mg/kg bw/day. These histopathological changes tended to resolve after the 14 day recovery period. Based on the effects of 4-chlorobenzoyl chloride on the thymus, kidney, and stomach, the no observed adverse effect level (NOAEL) for repeated oral dosing was determined to be 100 mg/kg bw/day in male and female rats.

In a bacterial reverse mutation assay using *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA (OECD TG 471), 4-chlorobenzoyl chloride was negative with or

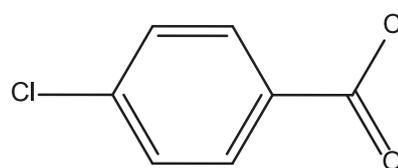


Fig. 1. Structure of 4-chlorobenzoyl chloride

without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) was negative with or without metabolic activation. Based on these results, 4-chlorobenzoyl chloride was regarded as non-genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), reproductive parameters were not affected up to 500 mg/kg bw/day. The body weights of pups on postnatal day (PND) 0 and PND 4 were decreased in pups of both sexes following 500 mg/kg bw/day dosing. The NOAELs for rat reproductive toxicity and developmental toxicity were determined to be 500 mg/kg bw/day and 100 mg/kg bw/day, respectively.

(2) Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt
(CAS: 70974-33-3)

The acute oral LD₅₀ of benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt was >2,000 mg/kg bw in female rats based on a study conducted according to the OECD TG 423. No deaths were observed at 2,000 mg/kg bw. The substance caused transient salivation at 300 mg/kg bw, and the transient effects of dirty nose, loose stool, and no feces at 2,000 mg/kg bw.

A combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed according to the OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt at 0, 12, 60, and 300 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day pre-mating period and subsequent mating period. Females were dosed for 41-51 days, including 14 day pre-mating, mating, and gestation periods, and the time until lactation day 4. Five animals/sex/dose administered 0 and 300 mg/kg bw/day were treated as a recovery group and examined after a 14 day recovery period. Salivation was observed after 4 weeks of administration in males at 300 mg/kg bw/day. After the administration period, rats administered

300 mg/kg bw/day showed decreased hemoglobin and hematocrit levels in females and increased serum alanine transaminase levels in males. By gross pathology, both sexes exhibited thickening of the limiting ridge of the stomach and dilatation of the cecum at 300 mg/kg bw/day. Upon histopathological examination, both sexes had minimal hypertrophy of the duodenal mucosal epithelia at 300 mg/kg bw/day. These changes resolved after the recovery period. Based on the changes in the blood and gastrointestinal organs, the NOAEL of repeated dose toxicity was determined to be 60 mg/kg bw/day in male and female rats.

In a bacterial reverse mutation assay using *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA (OECD TG 471), the benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt was negative with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) was positive, both with and without metabolic activation. Based on these results, benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt was regarded as clastogenic *in vitro*.

In the combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, there were no effects on reproductive and developmental parameters at 300 mg/kg bw/day. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt was determined to be 300 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

(3) Chlorocyclohexane (CAS: 542-18-7)

The acute oral LD₅₀ of chlorocyclohexane was >2,000 mg/kg bw in female rats following a study conducted according to the OECD TG 423. The substance caused no deaths or clinical signs of toxicity up to 2,000 mg/kg bw.

A combined repeated oral dose toxicity study and reproduction/developmental toxicity screening test was performed according to the OECD TG 422. Male

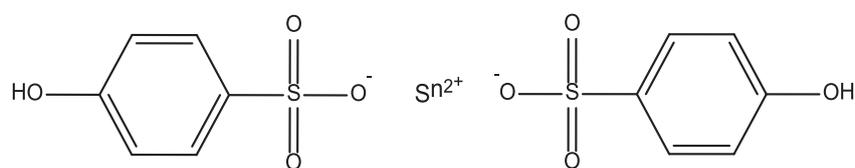


Fig. 2. Structure of benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt

and female rats (12 animals/sex/dose) were administered chlorocyclohexane at 0, 10, 60, and 300 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14 day pre-mating period and subsequent mating period. Females were dosed for up to 55 days, including 14 day pre-mating, mating, and gestation periods, and the time until lactation day 4. Five out of 12 males dosed at 0 and 300 mg/kg bw/day were treated as a recovery group. In addition, 5 females/dose 0 and 300 mg/kg bw/day groups were dosed for 42 days without mating and examined after the recovery period. At 300 mg/kg bw/day, increased salivation and decreased body weight gain were observed in both sexes. Absolute and relative kidney weights increased and hyaline droplet formation in the proximal tubular epithelium increased in males administered 300 mg/kg bw/day. Hyperplasia of the urinary bladder mucosal epithelium was observed in males administered 60 and 300 mg/kg bw/day and in females administered 300 mg/kg bw/day. Among these changes, increased relative kidney weight in males and hyperplasia of the urinary bladder mucosal epithelium in females persisted after the recovery period. Based on these effects in the kidney and urinary bladder, the NOAELs for repeated dose toxicity were determined to be 10 mg/kg bw/day and 60 mg/kg bw/day in male and female rats, respectively.

In a bacterial reverse mutation assay using *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 (OECD TG 471), chlorocyclohexane was negative with or without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) was negative with and without metabolic activation. Based on these results, chlorocyclohexane was regarded as non-genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, there were no effects on reproductive and developmental parameters at 300 mg/kg bw/day. The NOAEL for the rat

reproductive/developmental toxicity of chlorocyclohexane was determined to be 300 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

(4) 1,3-Cyclohexanedimethanamine (CAS: 2579-20-6)

The acute oral LD₅₀ of 1,3-cyclohexanedimethanamine was >300-2,000 mg/kg bw in female rats based on a study conducted according to the OECD TG 423. No deaths were observed after a single dose of 300 mg/kg bw (first and second steps); however, all 3 animals tested died at 2,000 mg/kg bw (third step). At 2,000 mg/kg bw, the substance caused irregular respiration, bradypnea, hypothermia, ptosis, prone position, supine position, crouching position, and decreased locomotor activity.

A combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed as described in the OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 1,3-cyclohexanedimethanamine at 0, 10, 60, and 300 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14 day pre-mating period and subsequent mating period, whereas females were dosed for up to 52 days, including 14 day pre-mating, mating, and gestation periods, and the time until lactation day 4. Five out of 12 males at 0 and 300 mg/kg bw/day were treated as a recovery group. In addition, 5 females/dose administered 0 and 300 mg/kg bw/day were dosed for 42 days without mating and examined after the recovery period. One male died in the 300 mg/kg bw/day group. At this dose, salivation was observed in both sexes, and decreased body weight gain was observed in males. The relative and absolute weights of the adrenal gland in males and relative weights of the kidneys and adrenal gland in females increased in the 300 mg/kg bw/day groups. Upon histopathological examination, inflammatory cell infiltration, focal hyperkeratosis, focal squamous cell hyperplasia, and ulceration in the forestomach in both sexes, and atrophy of seminiferous tubules of the testis in males were

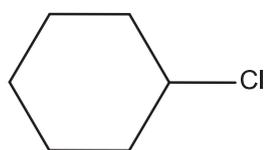


Fig. 3. Structure of chlorocyclohexane

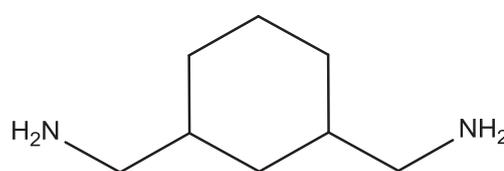


Fig. 4. Structure of 1,3-cyclohexanedimethanamine

observed at 300 mg/kg bw/day. All of these changes resolved after the recovery period. Based on the decreased body weight gain and histopathological changes in the forestomach, the NOAEL for the male and female rat repeated dose toxicity of 1,3-cyclohexanedimethanamine was determined to be 60 mg/kg bw/day.

In a bacterial reverse mutation assay using *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 (OECD TG 471), 1,3-cyclohexanedimethanamine was negative with or without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) was positive without metabolic activation. However, an *in vivo* micronucleus study (OECD TG 474) was negative up to the maximum tolerated dose (500 mg/kg bw/day for 2 days) in mice. Based on these results, 1,3-cyclohexanedimethanamine was regarded as non-genotoxic *in vivo*.

In the combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, there were no effects on reproductive and developmental parameters at 300 mg/kg bw/day. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of 1,3-cyclohexanedimethanamine was regarded as 300 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

(5) 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione (CAS: 638-16-4)

The acute oral LD₅₀ of 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione was >300-2,000 mg/kg bw in female rats based on a study conducted according to the OECD TG 423. No deaths were observed after a single dose of 300 mg/kg bw (first and second steps); however, all 3 animals died at 2,000 mg/kg bw (third step). The substance caused dyspnea, crawling, decumbence, and lid closure at 2,000 mg/kg bw.

A combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed according to the OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione at 0, 62.5, 125, and 250 mg/kg bw/day. Males were dosed for 48 days, including a 14 day pre-mating period and subsequent mating period. Females were dosed for up to 54 days, including 14 day pre-mating, mating, and gestation periods, and the time until lactation day 4. Five out of

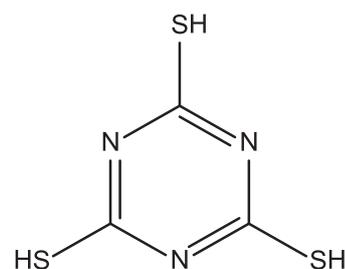


Fig. 5. Structure of 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione

12 males at 0 and 250 mg/kg bw/day were treated as a recovery group. In addition, 5 females/dose administered 0 and 250 mg/kg bw/day were dosed for 42 days without mating and were treated as a recovery group. One male and one female died after 250 mg/kg bw/day dosing. Clinical signs of toxicity included black areas on the pinna, dark purple coloration at the distal end of the tail, reddish urine, induration of the scrotum, and nodules of the tail, pinna, and scrotum in the 250 mg/kg bw/day group. Transient salivation was observed in males at 125 mg/kg bw/day and in both sexes at 250 mg/kg bw/day. At 250 mg/kg bw/day, food consumption and body weight gain were decreased in males and non-mating females. Red blood cells were observed in the urinary sediment from 6 males in the 250 mg/kg bw/day group. In the blood, hematocrit and albumin were decreased in males at 250 mg/kg bw/day. Gross pathological changes were observed in the tail, pinna and scrotum, and the histopathological examination revealed granulation tissues with multinucleated giant cells and inflammatory cell infiltration in the subcutis of the tail, pinna, and scrotum. In the kidney, papilla necrosis and edema were observed in males at doses of 62.5 mg/kg bw/day and higher, and in females at 250 mg/kg bw/day. Deposition of brown pigment in the basophilic tubule cortex was observed in both sexes at doses of 62.5 mg/kg bw/day and higher. In the adrenal gland, diffuse hypertrophy of the fascicular cells was observed in both sexes at doses of 62.5 mg/kg bw/day and higher. The histopathological changes observed in the kidneys and adrenal gland did not resolve after the recovery period. Based on the effects of dosing on the kidney and adrenal gland, the LOAEL for the male and female rat repeated dose toxicity of 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione was determined to be 62.5 mg/kg bw/day.

In a bacterial reverse mutation assay using *Salmonella*

typhimurium TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA (OECD TG 471) 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione was negative with or without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) was positive with and without metabolic activation. However, an *in vivo* micronucleus study (OECD TG 474) was negative up to the maximum tolerated dose (1,000 mg/kg bw/day for 2 days) in mice. Based on these results, 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione was considered to be non-genotoxic *in vivo*.

In the combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, infertility was observed in 3 females at 250 mg/kg bw/day. The number of corpora lutea decreased in rats given 250 mg/kg bw/day. No effects were observed in any pups. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of 1,3,5-triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trithione was determined to be 125 mg/kg bw/day based on infertility and a decrease in corpora lutea.

References

- 1) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) available at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp (April, 2015)
- 2) European chemicals agency (ECHA), IUCLID 5 International Uniform Chemical Information Database available at <http://iuclid.eu/> (April, 2015)

平成26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

国立衛研のミッションは、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・向上に貢献することである。このミッションを遂行すべく、国立衛研は、3つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充（健康危機管理への対応）、あるいは③国として不可欠な試験・検査への対応、を重点的に取り組む課題として設定している。これら課題に沿って、平成26年度においても医薬品・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。

国立衛研は、昨年度に引き続き政府の科学技術政策の動向を踏まえて研究組織再編に取り組んだ。近年、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）が、「科学技術イノベーション総合戦略」や「日本再興戦略」（いずれも平成25年6月閣議決定）などで政府の科学技術政策の重要な概念として取り上げられているところである。新たに成立した「健康・医療戦略推進法」（平成26年5月30日）においても、「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする。」（第十三条第二項）とされ、医療分野での研究開発におけるRSの振興が法律上で、明確に謳われるところとなった。

国立衛研は、このような健康・医療戦略に対応し、医薬品等の安全性の予測・評価機能を強化するために、省令研究室であった総合評価研究室を廃止し、安全性予測評価部を設置することとした。安全性予測評価部には、業務関連物質に関する試験結果に基づく安全性の総合的な予測及び評価研究を実施する第1室が設置されるとともに、安全情報部から第4室（化学物質安全性情報）が、薬理部から新規試験法評価室（安全性試験法の研究及び評価）が、それぞれ第2室および第3室として加わり、平成27年4月からは3室体制で運営されることとなる。またさらに新たにインシリコ手法による安全性予測をとりま

とめる第4室の設置が予定（平成27年10月）されており、一連の再編によって、本研究所における安全性予測評価研究機能が大幅に強化される。

なお、昨年度認められた組織改正は、医薬品医療機器等法の施行に合わせ、平成26年11月25日に実施され、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。組織改正に伴い、代謝生化学部が生化学部となり、生物薬品部、医療機器部の組織が一部変更された。関係の先生方のご努力に感謝する。

移転計画については、平成24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、準備を進めた。平成26年度後期には、昨年度作成した実施設計に基づき、建築等の工事契約が全て締結された。平成29年3月の竣工を目指して、基礎工事が開始されているところである。

国立衛研が移転する殿町地区は、川崎市がライフインベーション事業振興を目的に国際戦略拠点キングスカイフロントとして整備を進めている地区であり、医薬品・医療機器・再生医療や健康安全に関連する研究所が相次いで進出している。このような移転先の研究環境を有効活用するとともに、東京周辺における主要研究拠点に成長させるべく、移転に先立って、そ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実施している。

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ところであるが、試験研究の基盤となる人材の確保に関しては、相変わらず困難な状況が続いている。新たな定員合理化計画によると、平成27年度から5年間で28名の業務改革による定員合理化減が求められている。平成27年度では定員の自律的再配置を含め6名の合理化減を求められ、新規研究事業の実施による増員が認められたものの、総定員としては2名減員となっており、国立衛研の果たすべき業務を遂行するには誠に厳しい状況となっている。

また、インハウス予算も定員と共に厳しい状況に置かれている。予算のマイナスシーリングが、関係者のご尽力で影響は最小限に抑えられているとはいうものの、研究所として必要な経費の確保が困難となっている。特に、電気料金の値上がりの影響を受け、光熱水費の確保は重大な問題である。後述するように節電等、エネルギーの節約に努めてはいるが、インハウス予算を圧迫させる大きな要因となっている。国の財政が厳しい折ではあるが、関係者・納税者のご理解をいただき、研究所の基本的な運営経費が確保されるよう、継続的な努力が必要である。

このように定員やインハウス予算については極めて厳

しい状況にあるものの、国立衛研は過去、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26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：川崎市殿町三丁目地区への移転に向け、国土交通省関東地方整備局及び国立衛研において、建築工事、電気設備工事、機械設備工事等の入札を行い、各工事受注者の決定とともに契約を締結した。また、平成27年2月には移転先地域住民に対する工事説明会を開催した。
- (2) 移転予定地区の研究機関との連携：川崎市健康安全研究所および実験動物中央研究所と共同研究を行い、国立衛研は、「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ゲン性の解析」および「iPS細胞を使った再生医療等製品に混入する造腫瘍性細胞/多能性細胞の検出・除去系の開発」に関する研究を行った。
- (3) 研究活動の活発化を目指して：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おり、現在、10大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施している。
- (4) 医薬品、医療機器、再生医療分野での人材交流：厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を継続し、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、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ている。
- (5) 所員研修：昨年発覚した研究費の不正使用問題を契機として、再びこのような問題を引き起こさないために、国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし、研究費の執行に関するコンプライアンス研修を計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ため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4回国立衛研シンポジウムを「薬と化学物質のレギュラトリーサイエンス－有効性と安全性を求めて－」をテーマとし

て平成26年7月25日（金）に国立衛研講堂で開催し、66名の参加者を頂いた；2) 一般公開は、シンポジウム翌日26日（土）に「医薬品や食品等の品質確保、安全性、有効性を求めて」をテーマに行い、254名の見学者の訪問を受けた；さらに、3) 所ホームページへの「お問い合わせ」への対応及び研究等月例報告（マンスリーレポート）のホームページへの掲載を行うほか、新たな試みとして4) 「研究者による発表スライド」の頁を設け、国立衛研研究者の最新の研究発表スライドを公開し、国立衛研の試験研究活動および業績の広報に努めた。

- (7) 夏季エネルギー節約への取組：夏季のエネルギー節約のため、7～9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、空調、照明の節約、実験機器等の使用の自粛、研究計画の変更等の対策を実施した。

平成26年度の全国衛生化学協議会が別府市で開催された（11/20-21）、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、川西所長はイギリス・ロンドンで開催されたWHO主催、BP（英国薬局方）共催の第3回世界薬局方国際会議（4/9-13）およびフランス・ストラスブールで開催されたEDQM（欧州医薬品品質健康管理庁）主催のEDQM設立50周年記念シンポジウム及びWHO主催、EDQM共催の第4回世界薬局方国際会議（10/5-12）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58回および59回国際一般名称（INN）策定委員会（4/7-10および10/14-16）ならびに薬局方検討会議（米国・ロックビル4/25-26およびフランス・ストラスブール 11/12-13）に出席した。

今年度も厚生労働省等との併任、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、毒性部菅野部長は日本毒性学会学会賞を受賞した。また、医療機器部植松主任研究官らは日本コンピュータ外科学会AS Young Investigator Awardゴールド賞（日立メディコ賞）を、生活衛生化学部神野室長は日本薬学会環境・衛生部会学術賞を、食品部鍋師主任研究官は日本食品衛生学会奨励賞を、有機化学部出水室長は日本ペプチド学会奨励賞を、生化学部中村主任研究官は日本食品化学学会奨励賞をそれぞれ受賞した。さらに、医療機器部野村研究官らは日本生化学会から、生活衛生化学部神野室長らは室内環境学会から、生化学部中村主任研究

官は日本食品化学学会から、食品添加物部穂山部長らは日本食品化学会から、それぞれ論文賞を受賞した。

なお、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当所では引き続き食品部、生化学部（旧代謝生化学部）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。大きな社会問題となっている危険ドラッグに関しては、生薬部を中心に薬理部、有機化学部が協力して対応した。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、並びに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 町 田 吉 夫
前部長 日下田 敏 彦

1. 組織・定員

平成25年度末定員は、205名であったが、26年度においては、①再生医療製品の試験研究体制の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、②ヒトiPS細胞由来分化細胞の創薬応用のための品質評価基準の整備に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③バイオ後続品の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、④違法ドラッグ（いわゆる脱法ハーブ）の包括規制に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成26年度見直し時期到来分の新規指定添加物の規格基準の設定に係る研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、見直し解除が認められた。

一方、4名の削減が行われた結果、26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

(1) 平成26年11月25日付け組織改正に伴い、同日付けで

佐藤陽治遺伝子細胞医薬部長が再生・細胞医療製品部長に、内藤幹彦機能生化学部長が遺伝子医薬部長に、最上知子代謝生化学部長が生化学部長にそれぞれ配置換えとなった。

- (2) 平成27年3月31日付けで日下田敏彦総務部長が退職し、同年4月1日付けで町田吉夫独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (3) 平成27年3月31日付けで手島玲子食品部長が定年退職し、同年4月1日付けで穂山浩食品添加物部長が食品部長に配置換えとなり、奥田晴宏副所長が食品添加物部長の事務取扱となった。
- (4) 平成27年3月31日付けで川崎ナナ生物薬品部長が退職し、同年4月1日付けで奥田晴宏副所長が生物薬品部長の事務取扱となった。

3. 予 算

平成26年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成26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1億1千3百万円の減額となり、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（平成二十四年法律第二号）」による人件費の減等により約1億7千9百万円の減となった。

施設整備費関係は、「川崎移転に係る経費」が認められた結果、約9億3千2百万円の増額となった。

個別の研究費については、「毒性オミクスの大規模高精度データを遅滞なく行政・国民へ還元・有効利用するための整備研究」が平成25年度限りで事業終了となった。

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26年度は、厚生労働科学研究費補助金1,404,320千円、厚生労働科学研究委託費207,950千円及び文部科学省所管の研究費137,545千円等、総計2,003,136千円について、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26年度海外派遣研究者は、延べ222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77名、その他会議・学会への出席が延べ136名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ9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8名、WHOが延べ2名、FAO/WHO合同会議が延べ8名、その他が延べ59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26年度は19名に対し、計356,719千円配分した。

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26年度は7月25日（13:30～17:10）に開催した。

主題として「薬と化学物質のレギュラトリーサイエンス－有効性と安全性を求めて－」を掲げ、担当研究部長等が講演を行い、外部機関の研究者等66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26年度は7月26日（10:00～16:00）に開催した。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「やさしい病理学のはなし－安全性評価のキーマン－」と「iPS細胞と再生医療」の講演を行い、見学者数は254名であった。

平成26年度予算額

事 項	平成25年度 (A)	平成26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	2,895,127	3,887,847	992,720
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	1,979,971	2,144,657	164,686
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	1,979,971	2,144,657	164,686
既定定員に伴う経費	1,786,707	1,971,853	185,146
定員削減に伴う経費	0	△ 26,703	△ 26,703
増員要求に伴う経費	0	16,653	16,653
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	57,079	48,185	△ 8,894
安全性生物試験研究センター運営費	74,874	74,874	0
施設管理事務経費	40,424	38,908	△ 1,516
移転調査検討費	572	572	0
研究情報基盤整備費	20,315	20,315	0
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	22,426	953,970	931,544
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	22,426	953,970	931,544
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	22,426	953,970	931,544
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	882,015	778,505	△ 103,510
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	882,015	778,505	△ 103,510
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	58,158	48,092	△ 10,066
基盤的研究費	181,946	129,526	△ 52,420
安全性生物試験研究センター運営費	40,028	37,354	△ 2,674
施設管理事務経費	22,932	22,932	0
受託研究費	98,122	98,122	0
総合化学物質安全性研究費	72,321	68,580	△ 3,741
共同利用型高額研究機器整備費	151,675	151,675	0
研究情報基盤整備費	29,998	26,041	△ 3,957
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	8,112	8,112	0
競争的研究事務経費	54,282	58,992	4,710
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	28,217	24,134	△ 4,083
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	25,737	17,726	△ 8,011
健康安全確保のための研究費	110,487	87,219	△ 23,268
(項) 血清等製造及検定費	10,715	10,715	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,715	10,715	0
一般事務経費	1,871	1,871	0
事業費	8,844	8,844	0
2. 移替予算			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	44,677	0	△ 44,677
(項) 環境研究総合推進費	0	0	0
(項) 科学技術戦略推進費	0	0	0
(項) 科学技術・学術政策推進費	44,677	0	△ 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、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証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26年度特筆すべきこととしては、薬品部関係者が多方面で関与している日本薬局方第17局の原案作成がほぼ終了したことが挙げられる。また、研究費では、旧来のヒューマンサイエンス財団関連の研究費システムが変更となり、産官学の共同研究として創薬基盤推進研究事業「医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発」がスタートした。さらに、医薬品等規制調和・評価研究事業「高機能性薬物キャリアを利用した医薬品の品質確保に関する研究」も新規に開始された。これらの委託研究は、平成27年度からは、日本医療研究開発機構研究として、引き継がれることになっている。

人事面では阿部康弘研究員が、平成26年8月1日付けで採用された。また、派遣職員の採用は以下の通りである。平成26年4月1日付で阿部讓氏が採用され、同年12月31日付けで任期を終了した。平成26年11月10日付けで要洋子氏が採用され、平成27年2月9日付で任期を終了した。平成26年8月31日付けで黒田翔平氏が、平成27年3月31日付で下條千佳氏が任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。合田は、平成26年11月24日から28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26年11月7日から10日に、香港新會大学で招待講演を行うため、及び平成26年6月16日から20日に、香港生薬標準第8回国際助言委員会へ出席のため、香港に出張した。また、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26年6月)。阿曾幸男室長は、日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) 参加のため米国ミネアポリスに出張した (平成26年6月)。小出達夫主任研究官および香取室長は国際質量分析会議 (20th IMSC) 参加のためスイス、ジュネーブに出張した (平成26年8月)。小出達夫主任研究官は分析化学及び分光学会合同会議 (SCIX 2014) 参加のため米国、リノに出張した (平成26年9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-THz2014) で研究発表のため米国・ツーソンに出張した (平成26年9月)。香取典子室長はEDQM50周年シンポジウムに参加のためフランス、ストラスブールに出張した (平成26年10月)。柴田寛子主任研究官、吉田寛幸主任研究官は、FIP BABE 2014 (経口製剤の生物学的同等性に関する国際シンポジウム) での発表のため韓国ソウルに出張した (平成26年10月)。香取典子室長、宮崎玉樹主任研究官は、2014AAPS (米国薬剤学会年会) 参加のため米国サンディエゴに出張した (平成26年11月)。伊豆津健一室長は医薬品の生物学的同等性ハーモナイゼーションに関する国際研究会議への参加のため、オランダ・アムステルダムに出張した (平成27年3月)。

業務成績

1. 一斉取締試験

ジクロフェナクナトリウムを含有する内用剤16製剤、サルボグレラート塩酸塩6mg錠23製剤。

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会において、ジェネリック医薬品の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。品質に対する信頼確保を目的として検討課題を設定し、テイコプラニン注射剤の成分含量比が、いずれも日本薬局方原薬規格及び欧州薬局方原薬規格の範囲内にあることが確認された。また地方衛生研究所10機関と共に行った抗不安、睡眠剤及び精神神経用剤の溶出試験結果について、類似性の解析・判定を行った。試験結果から規格を満たさないことが示唆された製剤について行政とメーカーの対応を依頼するとともに、軽微な課題が認められたものについては追試験を実施し、ジェネリック医薬品品質情報検討会に結果を報告した。

3. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

薬事法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、66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13機関についても同様の技能試験を実施した。

4. 国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース (GMP研修コース) への協力

香取室長、坂本主任研究官及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主

任として、医薬品等製造所のGMP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26年5月19日～6月20日）。また合田及び伊豆津室長、阿曾室長、香取室長、坂本主任研究官、小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議（医薬食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構）、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、日本薬局方外生薬規格、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、医薬部外品原料規格の改正作業（医薬食品局審査管理課）、「ナノ医薬品に関する勉強会」におけるリポソーム製剤及び核酸（siRNA）搭載ナノ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（医薬食品局審査管理課）、GMP専門分野別研修、公的認定試験検査機関への指導助言（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

産官学の方が参加し、品質保証のあり方について討論する医薬品品質フォーラムに関しては、医薬品品質フォーラム第17回シンポジウム「日本のPIC/S加盟によるインパクト - 企業および規制当局に求められる変化 -」（平成27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

稀少疾病（マラリア感染症）用の国内未承認医薬品であるリアメット錠（有効成分アテメター及びルメファントリン）について、主薬成分の分布について近赤外分光法を用いて調べた。（厚生労働科学研究費補助金／医療技術実用化総合研究事業）。

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について検討を行った。評価のための2値化イメージの作成には含量に対応するスコア値を用いること、製剤均一性を評価するためのスコア値や粒子状態の評価には、その平均よりばらつきを用いる方が有効であることを示した。また、錠剤コーティング工程の評価解析技術の開発に向けてテラヘルツ波技術の導入研究を行い、テラヘルツカメラを用いたリアルタイム計測の可能性を検討した。また、口腔内崩壊（OD）錠の吸湿特性をテラヘルツ分光法により評価した。（厚生労働科学研究費補助金／創薬基盤推進研究事業）。

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルを登録検査機関66機

関および地衛研13機関に配布して技能試験を実施し、各機関の精度管理における実効性を検証した（医薬品安全対策等推進費）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究として以下の研究を実施した（厚生労働科学研究費補助金／医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）。

- ①分光測色計を用いて数値化したヨウ素デンプン反応による呈色の色情報をもとに、デンプンの基原植物が推定できる可能性が示唆された。
- ②定量NMR（qNMR）に関する研究として、ロスマリン酸、レインについて、定量シグナルを決定するとともに、サイコサポニンb2についても、市販形態を考慮した検討を行った。その結果、昨年度定量シグナルを決定した（E）-ケイヒ酸に加えて、新たにレイン、ロスマリン酸、サイコサポニンb2について、qNMRを利用した試薬が供給できる見通しが立った。
- ③口腔内崩壊フィルム剤の技術動向を調査し、規格と評価法を検討した。
- ④局方医薬品の確認試験に対する品質評価手法として、超低波数領域、前方散乱法や顕微マッピング法を用いた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

生体内環境を反映した製剤機能の評価法と処方工程技術に関する研究として、①難溶性製剤の簡易型膜透過モデルの活用について検討した。②フロースルーセル法溶出試験装置の実験室間でのバラツキを検証した。また、浸透圧を利用した放出制御製剤のin vitro放出性を調べた。③空気力学的粒子径測定において推奨される2つの装置を用いて、吸入粉末剤を評価したとき、特に高流量での試験時に、装置間差が大きくなることを示した（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生物学的同等性評価法への溶解性や膜透過性情報の活用を中心に国際的動向を調査し、国内におけるガイドラインの方向性を検討した。②in vitroでの薬物放出特性とポリマー分子量の減少に明確な相関性は認められず、薬物放出は主薬の試験液への溶解性に依存しているものと考えられた。また、リユープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤について先発医薬品と後発医薬品のin vitro薬物放出挙動を比較した。③粒子画像速度測定法を用いることで、フロースルーセル内の流れを可視化するとともに、試験液の温度状況がセル内の流れに大きく影響することを明らかとした（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）。

ネブライザー製剤のレーザー回折法による評価を行うにあたり、まず吸入エアゾール剤を用いた検討を行い、インパクション法との差異を明らかとした。またレーザー回折法におけるばらつきを抑制する手法を提案した。

新規製剤技術評価法として①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、膜透過性や溶出過程の飽和現象について考慮する必要があることを示した。②凍結溶液の熱測定を活用し、凍結乾燥製剤に含まれる主薬と添加剤の相分離が結晶化に必要なことを明らかにした。③アルブミン懸濁剤の調製方法について調査した。④Flow Microscopy法を使った微粒子測定装置について情報収集した。(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

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、ニフェジピンとニコチン酸アミドを等モル混合して作成したコアモルファスはガラス転移温度が非晶質ニフェジピンより低いにも関わらず、室温における結晶化が抑制された。赤外分光スペクトルの変化から、両者間の相互作用が安定化に寄与していると推察された。(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¹³C-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¹³C-NMR緩和時間とタンパク質の凝集速度との間の関連が示唆された。(厚生労働科学研究費補助金／医薬品等規制調和・評価研究事業)

市販の経皮吸収型製剤について情報を収集し、現状を把握した。日局17で新たに収載される貼付剤に対する製剤試験の「放出試験法」と「粘着力試験法」についても情報収集を行った。また、貼付剤中の薬物の多形解析等を行うため、X線回折装置を用いた実験システムを構築した。(厚生労働科学研究費補助金／創薬基盤推進研究事業)

粉末X線回折(XRD)法と熱量測定法により、スルファチアゾールのI型(準安定形)結晶からIV型(安定形)への転移プロファイルを比較したところ、どちらの手法でも同じ結果が得られた。5%以下の微量な異種多形の存在の測定には熱量測定法の方が優れていることが示され、多形転移の評価に、熱量測定法が有用であ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

リポソーム製剤の薬効に関わる品質特性について研究

を行った。具体的には、リポソームを構成する脂質組成がドキソルピシン内包率に及ぼす影響を調べ、脂質のアシル鎖長とコレステロールの有無が内包率に大きく影響することを明らかとした。また、ナノ医薬品の物性評価法について調査した(厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)／厚生労働科学研究費補助金(医薬品等規制調和・評価研究事業))。

ブロック共重合体ミセルの動態についてトランスポーターを欠損したマウスを用いてブロック共重合体の体内動態への影響を明らかとした。siRNA搭載モデルリポソームを作製した(厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)／厚生労働科学研究費補助金(医薬品等規制調和・評価研究事業))。

ナノ医薬品に関する勉強会においてリポソーム製剤ガイドライン案及び核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー案の文書化を行った。ナノ医薬品の血液適合性に関する研究を行った。また、siRNA搭載リポソームの細胞内取り込み量とサイトカイン類の産生について細胞種との関連性を調べた。(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断片を結合したリポソーム(イムノリポソーム)について、細胞表面への結合後の細胞内動態を解析する手法を開発した。またリポソームに結合した抗体断片の受容体を介した薬理的な作用が示唆された。(保健医療分野における基礎研究推進事業(医薬基盤研))。

リポソーム製剤の脂質組成と細胞障害性・薬物放出性との関連性を明らかとした。(科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(独立行政法人日本学術振興会))。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

GMP査察に関しては、医薬品査定協定及び医薬品査察共同スキーム(PIC/S)を通じ、欧州を中心に加盟が進んでおり、我が国も本年、PIC/Sへの加盟申請が受理された。当研究班では引き続きOMCLとして国立医薬品食品衛生研究所の品質システムの維持に努め、毎年実施されることになった監麻課のオンサイト査察に対応し、昨年度同様、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)。

高度品質分析・評価技術に関する研究では、テラヘルツ波、中赤外光及び近赤外光を用いて、医薬品主成分の擬似結晶転移及び脱水に与える影響及びそのメカニズムに関する分子科学的考察を行った。近赤外光による高速In-line定量分析技術の開発に関する研究では、検量モデルの構築及び維持が簡便でかつ特異性の高い定量分析法を検討した。また、市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる近赤外振動分光情報を得た。

近赤外ケミカルイメージングシステムによるモデル製剤の測定において、原料の粒子径や含有量によって主成分分析の第1主成分の解析結果に違いが見られたことから、主成分分析を用いた製剤の品質評価を行う際には、含有成分の物性及び含量も考慮に入れる必要があることが示唆された。

品質システムに関する研究においては、GMP国際化の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進め、具体的な指針作成のための調査を行った。(以上、厚生労働科学研究委託費/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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。国内企業における医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントの具体的な取り込み状況を把握するためにアンケート調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金/地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業)。

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、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。クオリティーバイデザイン(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、結果についての広報活動を行った。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。

引き続きQbDコンセプトの推進を目指し、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実施した。今年度はモデル製剤を具体的に設定し、承認申請書およびCTDへの記載例を検討すると共に、QRMに基づいた管理戦略、分析法へのQbDの適用などの事例について検討を行った。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「サクラ開花錠モック」を作成し、薬品部ホームページにおいて公開した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

NBCD(複雑な構造または機能特性を持つ化学薬品・

製剤)ジェネリック医薬品の品質確保に向けた各国の取り組みについて規格設定と工程管理手法を中心に調査し、国内のシステム向上に向けた課題を抽出した。経口固形製剤の品質評価法の向上を目的に、試験液として炭酸緩衝液を用いた評価法の活用を検討した。また多成分の凍結乾燥製剤の結晶性制御法について、工程パラメータ制御の観点から評価した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH(医薬品規制国際調和会議)のDNA反応性不純物ガイドライン(M7)の専門家会議に参加し、ステップ4文書を作成し、3極で合意に至った(厚生労働科学研究費補助金/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

生物薬品部

部長事務取扱 奥田 晴 宏
前部長 川崎 ナ ナ

概 要

悪性腫瘍や免疫性疾患等の様々な疾患治療におけるバイオ医薬品の貢献は大きく、未だ有効な治療法のない疾患に適応される新たなバイオ医薬品開発の進展と実用化に大きな期待が寄せられている。申請・承認されるバイオ医薬品の品目数は年々増加傾向にあり、平成26年度は11品目の新有効成分含有バイオ医薬品が承認された。これらの中には、非天然型の構造を有する融合タンパク質医薬品や修飾タンパク質医薬品、免疫チェックポイント阻害抗体医薬品のように従来のバイオ医薬品とは異なる特性を有する品目も含まれており、これらの先端的なバイオ医薬品の品質・有効性・安全性確保に資する評価研究の重要性が高まっている。加えて平成26年度には、我が国で初めて抗体医薬品のバイオ後続品が承認されており、特許期間の満了に伴い今後ますますの申請品目数の増加が見込まれるバイオ後続品の品質評価に関する研究の実施が求められている。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26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、及びバイオ医薬品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、新規基材を用いて製造されるバイオ医薬品、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等を実施した。

これらの研究活動を通して得られた知見をもとに、日局各条ヘパリン試験法、一般試験法<2.64>糖鎖試験法、参考情報（単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法、表面プラズモン共鳴法の原案作成、参考情報ペプチドマップ法及び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、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に関するガイドラインの策定に携わった。加えて、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26年11月25日付けで遊佐敬介ウイルス安全性研究室長が再生・細胞医療製品部第四室長に配置換えとなった。平成27年3月1日付けで木吉真人博士が研究員として採用された。平成27年3月31日付けで川崎ナナ部長、山口照英主任研究官が退職した。

海外出張は以下の通りであった。川崎ナナ部長は、第58回及び第59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26年4月15、16日、平成26年10月7、8日）に出席した。石井明子室長は、第6回米国薬局方バイオアクセスワークショップ及びショートコース（米国・ロックビル：平成26年6月2～5日）に参加した。石井明子室長は、米国薬局方のバイオ医薬品専門家を訪問し（米国・ロックビル：平成26年6月6日）、新たに策定されたimmunogenicityに関するgeneral chapterやヘパリンの力価試験法等について議論した。川崎ナナ部長及び石井明子室長は、第11回生物薬品製造用シングルユース応用技術学会（米国・ボストン：平成26年6月9日～10日）に参加した。石井明子室長及び多田稔室長は、2014年米国薬学会年会（米国・サンディエゴ：平成26年11月2～6日）に参加した。石井明子室長は、第7回欧州バイオアナリスフォーラムシンポジウム（スペイン・バルセロナ：平成26年11月19～21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

第十七改正日本薬局方収載に向け、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パブリックコメント案を作成した。日局一般試験法<2.23>原子吸光度法によるナトリウム定量試験により、原薬ロット分析を行い、日局各条ヘパリンナトリウムのナトリウム定量試験として適用可能であることを確認した。

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

川崎ナナ部長は、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

川崎ナナ部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した。

4. 大学との連携

北海道大学大学院生命科学院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。石井明子室長は、平成26年5月30日高崎健康福祉大学薬学部、平成26年6月13日大阪大学大学院薬学研究科において「バイオ医薬品の品質・安全性確保」について講義した。原園景主任研究官は、平成26年7月19日近畿大学薬学部大学院において「バイオ医薬品の品質評価技術及び品質管理」について講義した。川崎ナナ部長は、平成26年9月29日横浜市立大学において「バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するために」等について講義した。日向昌司主任研究官は、平成26年5月1日明治薬科大学健康薬学コースにおいて「バイオ医薬品の製造工程の設計と管理に関する研究」、平成26年12月17日明治薬科大学薬学研究コースにおいて「バイオ医薬品の品質、有効性及び安全性の確保」について講義した。

5. 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12回学術集会「日本のバイオリジクスの発展と国際化」を開催した。多田稔室長は日本薬学会第135年会においてシンポジウム「上皮を標的とした創薬研究の新展開」を企画しオーガナイザーを務めた。

6. 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作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法開発（創薬基盤推進研究事業）

- ① O-結合型糖鎖分析法に関して、非還元的アルカリβ脱離及びPMP誘導体化法の検討を開始した。
- ② 粒子径60nm～10μmの標準粒子を用いて、光遮蔽、フローイメージング、レーザー回折及び動的光散乱法の分析能（真度、直線性、範囲）の比較を行い、粒子径毎に適した分析法を確認した。
- ③ 光遮蔽法によるポリスチレン標準粒子の測定を複数の試料容量で実施し、注射剤の不溶性微粒子試験法の低容量化に必要な課題を明らかにした。
- ④ 各種バイオ医薬品の品質試験におけるシステム適合性の例（案）の一覧を作成した。

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 新規なタイプのバイオ医薬品のための新しいINN命名ルールやルールの変更などについて調査し、既存の命名ルールとの違いなどについて考察した。
- ② 血中抗体医薬品の糖鎖不均一性解析技術を開発する一環として、CDスペクトル及びHDX/MS解析により、これまでに開発した抗体親和性ペプチドの二次構造、及び抗体との相互作用部位を明らかにした。
- ③ 日米欧におけるバイオ後続品／バイオシミラーの製品開発及びガイドライン整備の動向を調査し、日本のバイオ後続品指針における課題を考察した。
- ④ 遺伝子治療薬の臨床開発開始までに実施すべき非臨床試験のありかたについて調査を行った。またカルタヘナ法の適用と海外で求められている環境への影響評価についての類似性と異なる点について比較した。

3) 水素／重水素交換反応及び質量分析法（HDX/MS）による糖タンパク質の高次構造解析技術の開発（科学研究費補助金（日本学術振興会））

HDX/MSにより、抗TNF-α抗体とTNF-αの相互作用解析を行い、抗TNF-α抗体のエピトープを特定すると共に、相互作用に伴い、TNF-αの構造内部にも変化が生じることを明らかにした。

4) 医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

第十六改正日局第二追補に記載されている各条へパリン定量法に関して、トロンビン等の試薬の変化により、反応液の吸光度が低く、直線性が試験成立条件外となるケースがあることが報告されたことを受け、緊急の対策として、流通しているトロンビン、及び、アンチトロンビンより日局収載試験法で良好な定量が可能なロット選定を行った。

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）

薬審第243号及び薬審1第10号通知の現状に合わせた問題点を整理し、これらの内容を反映した新しい通知案として「バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の承認申請の区分及び承認申請に必要な添付資料の作成方法について」を作成した。

6) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発（厚生労働科学研究費補助金）

- ① 改変型抗体医薬品のモデルとしてアミノ酸配列改変型抗体の試験的製造を行うとともに、Fcγ受容体発現レポーター細胞を用いたFcγ受容体活性化評価系、及び、ヒト末梢血単核球を用いたサイトカイン放出評価系の改変型抗体医薬品の薬理作用・免疫作用の評価系としての有用性を明らかにした。
- ② HDX/MSにより、トランスジェニックカイコ由来糖鎖改変型抗CD20抗体、及びCHO細胞由来抗CD20抗体医薬品のHDX/MS解析を行い、糖鎖改変に伴う高次構造変化を明らかにした。
- ③ 次世代抗体医薬品の製造におけるシングルユースシステムの利用が、製造される医薬品の品質と安定供給に及ぼすリスクとリスク低減策を明らかにした。
- ④ 改変型抗体の動態解析法として、FRET型標識体を用いて分解の程度を解析するためのacceptor photobleaching法の解析条件を最適化した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) 膜結合型TNF-αとの複合体形成に着目した抗TNF-α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））

抗TNF-α抗体医薬品の複合体形成能の差異がアゴニスト活性の発揮に及ぼす影響を明らかにした。

2) 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））

表面プラズモン共鳴(SPR)法を用いた、抗原(HER2,

EGFR) 結合性の評価法を構築した。また、化合物をチオール基に結合させたADCモデルを作製し、動態関連受容体結合性を解析した。

3) バイオ医薬品の生体試料中薬物濃度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)

① バイオ医薬品の生体試料中濃度分析において標準的手法として用いられているリガンド結合法に関して、バリデーション及び実試料分析における信頼性確保の要件を明らかにし、「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) のバリデーションに関するガイドライン」を作成した。

② LC/MSを用いたタンパク質等高分子医薬品の生体試料中薬物濃度分析に求められる分析能パラメータを明らかにした。

4) 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))

SPR法を用いて、シアル酸高付加型IgG等の結合性を評価した。

5) 治験対象バイオ医薬品の品質・安全性に関する研究 抗体医薬品治験薬の品質安全性評価の要件を明らかにした。

6) バイオ医薬品の薬剤疫学的研究

トラスツズマブによる心不全、及びベバシズマブによる消化管穿孔の臨床試験における初回発現時期について文献を用いて調査した結果、いずれも公開データベースを用いて得られた市販後における初回発現時期よりも早い傾向にあり、追跡期間が短いことなどによると考えられた。

7) 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

製造工程の異なる各種ヒト免疫グロブリン製剤について定量的レーザー回折による凝集体測定及び糖鎖解析を行い、各製剤の特徴を明らかにした。

8) 非組換え生物薬品 (NRBCD) の品質安全性評価法の開発 (厚生労働科学研究委託費)

① トロンビン及びアンチトロンビンの濃度を限定しないヘパリン定量法を開発した。空試験液の反応液の吸光度が2.0以下、ヘパリン標準液S₄の反応液の吸光度が0.2以上1.0以下と設定することで、良好な直線性が得られることを明らかにした。

② ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤として複数の製剤が存在しているが、それぞれの製剤の特徴は不明である。そこで、タンパク質定量、ELISAによるFSH、LH及びhCG定量を実施したところ、各製剤はそれぞれ異なる特徴を持つことが明らかになり、これらの方法が恒常性を担保する上で有用であること

が示された。

③ 日局に記載されている非組換え生物薬品の各条及び各条試験法の現状を整理し、既存及び今後開発されるNRBCDの品質安全性確保の課題を考察した。

9) 個別化医療に向けた抗体医薬品の標的分子の糖鎖構造と薬効・体内動態の関係の解明 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

① 膜糖タンパク質の部位特異的糖鎖構造解析法を開発し、ヒト上皮様細胞癌由来細胞株に発現しているEGF受容体の糖鎖構造を明らかにした。

② 抗体医薬品セツキシマブの標的タンパク質EGFRとの結合性に対し、ガングリオシドが抑制的に作用する可能性を示した。

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 第十七改正日本薬局方収載に向け、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パブリックコメント案を作成した。

② 昨年度検討した日局一般試験法<2.23>原子吸光度法によるナトリウム定量試験により、原薬ロット分析を行い、日局各条ヘパリンナトリウムのナトリウム定量試験として適用可能であることを確認した。

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 前年度開発したアセトン沈殿法を用いて、ヒト胎児線維芽細胞の膜・ER・リソソーム等に発現している糖タンパク質の糖鎖を明らかにした。

② 関節リウマチ患者由来の抗シトルリン化ペプチド抗体の糖鎖不均一性の解析を行い、結合糖鎖のパターンを明らかにした。

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カイコを用いて製造されたTNFR-Fcの特性解析を行い、CHO細胞で製造されたTNFR-Fcとの糖鎖構造の相違を明らかにした。

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 細胞表面に発現したウイルス受容体を指標とした細胞組織加工製品のウイルス感受性評価手法を開発する一環として、昨年度開発したレセプトーム解析技術を用いて、ヒトiPS細胞のウイルス受容体解析

を行い、12種類のウイルス受容体関連分子を同定した。

- ② 細胞組織加工製品及びバイオ医薬品のウイルス安全性について感染リスク要因を検討し、ウイルス安全性確保に向けたリスクマネジメントケーススタディを行った。
 - ③ バイオ医薬品の異常プリオン検出法の評価を行った。
 - ④ 前年度に引き続き、異常プリオンの細胞感染系について、工程評価のためのスパイク材料としての有用性がある点、さらにin vivo感染系との相関性の考え方についてまとめた。
 - ⑤ 細胞組織加工製品製造に使われる細胞ストックやフィーダー細胞の安全性確保を目指して、次世代シーケンサーによる実用可能な新規試験法のためのパイプラインを樹立した。
- 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）
- SPR法を用いた解析により、IgGサブクラスの異なる抗体を含む種々の抗体について、ヒト、非ヒト霊長類、及びマウスFc γ 受容体結合性の差異を明らかにし、改変型抗体医薬品等の非臨床試験における留意事項の一部を明らかにした。また、ラクトフェリンFc融合タンパク質の特性解析を行い、FcRn及びFc γ 受容体結合性、ならびに、Fc γ 受容体活性化能に関する特徴を明らかにした。
- 4) 抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究（保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、攪拌ストレスを加えた複数の抗体医薬品についてHDX/MSを行い、凝集体形成に関係する領域（hot spot）を特定した。抗体により異なる hot spot が存在することが明らかとなった。
 - ② 種々の改変型抗体を用いた検討により、独自に構築した評価系が抗体医薬品候補クローンの選別や抗体骨格の選定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解析法を組み合わせた動態評価法を用いて、新生児型Fc受容体（FcRn）結合性の異なる既承認抗体医薬品やその改変体等の動態解析を行い、FcRn親和性が抗体の臓器分布に影響を及ぼすことを明らかにした。
- 5) 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）
- 抗Claudin-1抗体による抗腫瘍活性発揮の薬理作用

メカニズムの解析と抗体骨格の最適化を目的として、9種類の改変型抗体発現ベクターを作製した。このうちADCC活性の増減を意図した改変型抗体を用いて、in vitroおよびin vivoでの生物活性評価を実施し、抗Claudin-1抗体の抗腫瘍活性の発揮においてはADCC活性が主要な役割を果たすことを明らかにした。

- 6) 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）

がんワクチンの初期臨床試験における考慮事項について、特に免疫応答の評価法や免疫応答と臨床効果との相関性をどのように評価するべきかについてガイドライン案をまとめた。また、抗原として用いられる抗イデオタイプ抗体の品質評価の要件についてもまとめた。

- 7) 医薬品の力価測定法に関する研究（創薬基盤推進研究事業）

多様な薬効を有する医薬品をモデルとし、疼痛抑制作用を指標とした力価試験法の設定における留意点について検討した。

生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志

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。

第一室関連では、日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会等において、平成28年春公示予定の第17改正日本薬局方に関する審議に参画し、生薬関連の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する総則、一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格2015（局外生規2015）の発出に向けてWGを組織し、検討を進めた。さらに、日本薬局方、局外生規及び業界自主基準に収載された生薬及び漢方処方網羅する「日本生薬関係規格集2014」を上梓した。

第二室関連では、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、漢方製剤が

第2類医薬品に一律に分類されたことについて、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「安全に使うための漢方処方確認票(以下、確認票)」を39処方について完成させた。また、同39処方の使い分け方法を示した「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を作成した。さらに、局方医薬品承認申請の手引きの全面見直しを行い、生薬製剤承認審査基準の原案を作成し、同時に、エキス製剤の開発に資する「単味生薬エキス製剤の開発に関するガイドライン」の原案を作成した。

第三室関連では、危険ドラッグの社会的広がりに対応するため、厚生労働省より「指定薬物である疑いがある物品」について検査依頼があった製品、また、財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」について対応した。また、平成26年度に新たに指定薬物とされた85化合物に関して、本指定の過程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り、同時に、これらの標準分析法を作成し、また、分析用標品として交付する体制を整えた。さらに、平成25年度に構築した違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、平成27年4月時点で656化合物1980製品の情報を持つ同システムを、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的分析機関にアクセスを制限して公開した。本データベースは、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26年度は、「医薬品の成分本質に関するWG」が1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、袴塚及び政田は平成26年11月25～26日にシンガポールで開催された常任委員会に参加した。また、袴塚は、平成26年11月17～19日に香港で開催されたWHO主催の「第2回WHO植物薬の品質管理に関する専門協議」に参加し、植物薬の品質管理に資する指標成分に関するガイドラインの作成に参画した。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、袴塚は平成26年5月26～29日に京都で開催された全体会議、平成27年2月12～13日にドイツ・ベルリンで開催されたWG2会議に参加した。花尻は平成26年5月13～18日にイタリア・ローマで開催された政府主催会議のNew Drugs 2014に参加し、日本の危険ドラッグ流通実態に関する招待講演を行った。また、花尻及び内山は同期間にローマで開催された第3回NPS Conferenceに参加し、危険ドラッグに関する研究発表を行った。また、内山は、平成26年8月31日～9月4日にフランス・パリで開催された欧州生化学会連合及び欧州分子生物学研究機構合同学会 (FEBS-EMBO 2014) に参加発表し、花尻は、平成26年9月6～12日にイギリス・エジンバラで開催された欧州毒科学会 (Eurotox 2014) に参加発表し、また、花尻及び内山は、平成26年11月7～16日にアルゼンチン・ブエノスアイレスで開催された国際法中毒学会 (TIAFT2014) に参加し、研究発表を行った。

平成26年度の人事面の異動は以下の通りである。平成26年7月1日付けで、政田さやか非常勤職員が主任研究官として採用され、また、同年10月1日付けで田中理恵博士が主任研究官として採用された。非常勤職員に関して、平成26年4月1日付けで佐藤直子博士が採用された。派遣研究員に関して、平成26年10月1日付けで櫛田牧絵氏が採用され、同年10月13日付けで下川良彦氏が退職し、平成27年3月31日付けで在間一将博士、大嶋直浩博士、湯浅宗光氏が退職した。

なお、糸田幸恵博士 (現京都大学研究員) は、当部研究員時代に行った研究において、平成27年度 Journal of Natural Medicines誌論文賞の受賞が内定した。

試験・製造・調査・国際協力等の業務

1. 日本薬局方外生薬規格 2015 の作成に向け、WG を組織すると共に、厚生労働省が主催する検討委員会に委員として参画した。
2. サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ、ケイヒ、ケイシを含む漢方処方製剤 (柴胡桂枝湯) 9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. 厚生労働省が委託し、全国の都道府県で買い上げられた危険ドラッグ30製品について、指定薬物を含む代表的な危険ドラッグ成分および構造類似麻薬成分等を分析対象として成分分析を行った結果、16製品から危険ドラッグ成分を検出した。そのうち2製品から麻薬成分を検出した。また、厚生労働省インターネット買い上げ違法ドラッグ52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。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. 厚生労働省から「指定薬物である疑いがある物品」について検査依頼があった572製品について、含有成分を分析し、結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に提出した。
5. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」98試料について含有成分を分析するとともに、植物試料については遺伝子分析を実施し、結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に提出した。
6. 各都道府県より買い上げられた強壮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、171製品(重複17製品)中9製品から対象薬物が検出された。さらに、厚生労働省インターネット買い上げ強壮用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、昨年度買上げた65製品中48製品より対象薬物が検出され定量を行った。また、今年度は、82製品の買上げを行った。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。
7. インターネットにより買い上げられた痩身用と思われる健康食品46製品58検体(13入1製品)のうち、シブトラミンが6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8製品から、ピサコジルが1製品から、ジプロフィリンが3製品から、ノルトリプチリンが1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14製品から、センナ葉が5製品からそれぞれ検出された。結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
8. あへん(国産あへん7件、輸入あへん65件、計72件)中モルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
9. 鑑識用麻薬標品として、平成26年度に新たに麻薬に指定された5-Fluoro-QUPICを大量確保し、これら標品について各種定性試験(NMR, TOF MS, 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、医薬品食品局監視指導・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118化合物を管理し、依頼に応じて全国の鑑識機関に交付した。

10. ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、*N*-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルの迅速分析法を作成した。
11. 平成26年度に薬事法下、新たに指定薬物として個別指定された85化合物(平成26年7月11日施行8化合物、7月25日施行2化合物、8月25日施行21化合物、9月29日施行14化合物、11月8日施行8化合物、11月28日施行7化合物、平成27年1月5日施行8化合物、2月9日施行11化合物、2月28日施行6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, TOF MS, 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、医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。なお、平成27年3月時点で指定薬物分析用標品として251化合物1植物を管理し(包括指定化合物の一部を含む)、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
12. 平成26年度に薬事法下、新たに指定薬物として個別指定された85化合物(平成26年7月11日施行8化合物、7月25日施行2化合物、8月25日施行21化合物、9月29日施行14化合物、11月8日施行8化合物、11月28日施行7化合物、平成27年1月5日施行8化合物、2月9日施行11化合物、2月28日施行6化合物)について、GC-MS及びLC-MSによる標準分析法を作成した。以上の結果は、医薬品食品局監視指導・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26年7月7日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0707第1号、平成26年8月25日薬食監麻発0825第2号、平成26年10月20日薬食監麻発1020第3号、平成26年10月20日薬食監麻発1020第4号、平成26年11月27日薬食監麻発1127第1号、平成26年11月27日薬食監麻発1127第3号、平成27年1月6日薬食監麻発0106第4号、平成27年2月9日薬食監麻発0209第3号、平成27年3月3日薬食監麻発0303第7号「指定薬物の測定結果等について」)
13. 未記載であるNMDA受容体アンタゴニストである麻薬(PCP, ketamine)、指定薬物(methoxetamine, diphenidine, D2PM, desoxy-D2PM, 3-Methoxy-PCP, 4-Methoxy-PCP)及びそれらの構造類似化合物(2-Methoxy-ketamine, PCMPA)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、医薬品食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
14. 前年度に構築した違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き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。さらに今年度に新たに指定された化合物について順次データベース

に追加して更新作業を行った。また、公的機関からの危険ドラッグに対する問い合わせに対応した。平成27年4月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは656化合物1980製品の情報を掲載し、国内268機関、国外19機関が登録している。

15. 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26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27年3月24日、2月17日、1月29日、平成26年12月25日、11月17日、10月23日、9月16日及び7月31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、また7月25日緊急施行された特例指定において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。
16. 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26年11月29日に46都道府県60名の担当者を対象として、平成26年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
17. 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。
18. 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、オリストット、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、チオキナペリフィル）の配布（のべ93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。
19. 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。
20. 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）。
21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究実績

1. 漢方処方の方局方収載のための 原案作成WG会議を実

施し、第17改正日本薬局方（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8処方について作成し、全39処方の「確認票」を完成させた。また、類似の効能効果を有する処方の中から、体質や症状に合った処方を選択するための「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を作成した。
3. シャクヤクおよびセキシャク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. 日本薬局方、局外生規及び業界自主基準に収載された生薬及び漢方処方を網羅する「日本生薬関係規格集2014」を上梓した。
5. 六君子湯に見出されたマウスマクロファージ様細胞における抗炎症性サイトカインIL-10の発現促進活性は、構成生薬のひとつである半夏に含有される高分子画分の寄与が大きいことを明らかにしており、この活性成分同定のため効率的に活性本体を得る方法について検討した。
6. 小青竜湯について、構成生薬のうち、カンキョウの[6]-ショウガオール及びジンゲロ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。また、八味地黄丸について、構成生薬のうち、ブシ末のベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒバコニン及び14-アニソイルアコ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、柴朴湯、半夏厚朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、十全大補湯、小柴胡湯、無コウイ大建中湯、麦門冬湯及び苓桂朮甘湯の9処方131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12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3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. 強壮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、海外で新規に流通が認められたED治療薬類縁体、propoxyphenyl sildenafil及びhydroxythiovardanafilの標品を入手し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。

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定量分析を行った。
12. 日本薬局方外生薬規格（局外生規）新規収載候補品目であるチクヨウ及びその類似生薬タンチクヨウの確認試験法案を作成すると共に指標成分の同定を行った。
13. 危険ドラッグが関与すると考えられている4死亡事例より得た血清、尿試料について、LC-MS/MS MRMモードを用いたスクリーニング法により含有化合物の検索を行った結果、計20種類の危険ドラッグ成分（カチノン系化合物15種類、合成カンナビノイド2種類、フェネチルアミン系化合物1種類、その他2種類）が検出された。また、検出された2種類の合成カンナビノイドの代謝物7化合物を加え、合計27化合物を対象として、LC-MS/MSを用いて上記血清及び尿試料中各薬物の定量分析を実施した結果、4事例のうち、1事例においては1種類の合成カンナビノイド及びその代謝物5化合物が検出され、残りの3事例からは、薬理作用が異なる複数の危険ドラッグ成分が同一試料から検出された。特に2事例からは、それぞれ11種類の化合物（及び代謝物）が検出され、乱用者の危険な使用実態が明らかになった。
14. 幻覚性成分を含有する植物片のDNAによる基原植物種の同定を行った。同定した植物種は*Argyrea nervosa*, *Mimosa tenuiflora*, *Psychotria viridis*, *Echinopsis pachanoi*であった。
15. アサ科アサ属の大麻*Cannabis sativa* L. 32種のマイクロサテライトマーカーによる遺伝子型判定を行った。得られた遺伝子型を基に系統樹を作成し、系統間の比較を行った結果、系統識別に有効であることが示唆された。
16. 法規制植物由来DNAのLoop-Mediated Isothermal Amplificationを用いた目視判定法を検討した。試料中5%程度の植物片の含有があれば目視による判定は可能であり、法規制植物由来DNA単独であれば0.5 ng程度で分析が可能であった。また、HNBに代わる指示薬としてはBTも使用可能であることがわかり、両指示薬を併用することにより誤判定回避することも可能であると考えられた。
17. 生体試料中に存在する危険ドラッグ成分のスクリーニング分析手法を確立するために、LC-QTOFを用いて、指定薬物及びその代謝物を中心とした362化合物について、保持時間情報及びプロダクトイオン（フラグメントイオン）のモノアイソトピック質量情報を取得して、化合物ライブラリーを作成した。また、危険ドラッグが起因して死亡した4事例の血清試料抽出物を用いてLC-QTOF分析を行い、構築した362化合物のデータライブラリーを用いて含有化合物の検索を行った結果、おおむね3～5ng/mL以上の血清中濃度を有する化合物について、含有化合物情報が正しく得られた。
18. 過去3年間に国立衛研危険ドラッグ流通実態調査において検出された指定薬物及びその構造類似麻薬や向精神薬、また流通が確認されている未規制危険ドラッグ成分合計174化合物を対象とし、まずLC-MS/MSのMRM測定条件を最適化した。また、各化合物について保持時間情報を取得するとともに、検出時期ごとに4グループに分け、それぞれのグループにおいて、MRM分析条件を設定した。この4種類のMRM分析条件を用いて、標準化合物を添加したコントロール血清試料抽出物中の各化合物の検出限界を求めた結果、一部の化合物を除き0.05～0.1ng/mLの値が得られた。さらに、危険ドラッグ摂取が起因している死亡4事例から得た血清抽出物4試料について、本法を適用しスクリーニング分析を行った結果、ターゲットとした全ての危険ドラッグ成分及び代謝物（のべ37化合物, 0.10～0.587ng/mL）が検出可能であった。
19. 危険ドラッグ製品の迅速スクリーニング法の構築を目的として、DARTイオン源にOrbitrap MSをつなげたDART-Orbitrap MSによる危険ドラッグ製品の分析を検討した。その結果、危険ドラッグ製品のうち乾燥植物細片の指定薬物成分を溶出させたもの、または液状のものを連続分析用モジュール専用ステンレスメッシュに塗布して測定することで、MSスペクトルとMS/MSスペクトルが効率よく測定できることがわかった。MS/MSスペクトルの測定では組成式が同一の化合物も効果的に識別できると考えられるため、構造類似体や異性体の多い危険ドラッグの成分の分析において、威力を発揮すると期待される。
20. 主に平成24年度以降に指定薬物に指定された168化合物を中心に、分析上注意が必要な化合物（群）について分析データの検討を行った。その結果、①テトラメチルシクロプロピル基を有する合成カンナビノイドのGC-MS分析による分解、②カルボン酸エステル構造を有する合成カンナビノイドのGC-MS分析による分解、③一級アミンを有するフェネチルアミン類のGC-MS分析によるホルミル体 $[M+18]^+$ の形成、④NBOHシリーズ化合物のGC-MS分析による2Cシリーズ化合物への分解、⑤3-Methoxy-PCPのGC-MS分析による分解、⑥メチルフェニデート及びその構造類似化合物のGC-MS分析による分解及び溶液中における異性化、⑦アミノプロピルベンゾフラン構造を有する危険ドラッグの各異性体識別法などに注意が必要であることが示された。また、BiPICANA及びCHMINACA-BAのように、GC-MSでは分析が困難な化合物も存在

した。

21. 平成26年度前半に入手した危険ドラッグ241製品中から新規流通危険ドラッグ成分及びその関連化合物として23化合物を同定した。内訳としては、15種の合成カンナビノイド及び関連化合物（6種類の新規化合物及び9種の新規流通合成カンナビノイド）、2種のカチノン系化合物、5種のフェネチルアミン系化合物、幻覚剤フェンシクリジンの誘導体3-methoxy-PCPを同定した。なお、新規合成カンナビノイドとしては、主成分である1*H*-indazole型の異性体として2*H*-indazole型の化合物が新たに検出された。今回検出された23化合物のうち、14化合物は、平成26年度に指定薬物として規制された。
22. 平成26年度後半に入手した危険ドラッグ488製品中から27種類の新規流通化合物を同定した。内訳としては、6種の合成カンナビノイド、16種のカチノン系化合物、3種のフェネチルアミン系化合物、1種のトリプタミン系化合物、NMDA 受容体チャネルブロッカーであるジフェニジン（指定薬物）の誘導体Methoxphenidine（2-Methoxy-diphenidine）を検出した。なお、カチノン系化合物では、新たな骨格として、benzofuran型やindane型を有する化合物が検出され、フェネチルアミン系化合物では、カチノン系化合物かつ麻薬である α -PVPのデオキシ体であるprolintaneを同定した。なお、今回検出された27化合物のうち、23化合物は、平成26年度に指定薬物として規制された。
23. 5種類の法規制薬物（フェンタニル、ケタミン、PCP、メタンフェタミン、MDMA）それぞれを検出対象薬物とした市販の各簡易薬物スクリーニングキットを用いて、法規制薬物及び構造類似の未規制薬物、計78化合物を対象として検出法の評価を行った。その結果、複数薬物同時検出可能な2種のキットを含め、各検出キットにおいて、例外はあるものの、各対象薬物の一置換体（ハロゲンやメチル基など）が概ね陽性の結果となった。特に、PCP類は10化合物全てが陽性であった。また、危険ドラッグ製品中の薬物も検出可能であった。今回検討を行ったキットでは、法規制薬物及び未規制薬物を区別することは困難であったが、新たな流通が危惧されるフェンタニル、ケタミン、PCP等の構造類似体の簡易検出法の一つとして有用であると考えられた。
24. 近年、危険ドラッグ市場に新規に登場した活性未報告の合成カンナビノイド26化合物について、カンナビノイドCB₁及びCB₂受容体への結合能を測定し、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討した。測定の結果、1化合物を除き、いずれも高い親和性を示した。また、前年度に検討した合成カンナビノイドを含む54

種類の化合物のカンナビノイド受容体親和性について、構造とIC₅₀値の関係について論じた。その結果、ある特定の構造を有する化合物が極めてカンナビノイドCB₁受容体に対する結合親和性が極めて高いことが明らかとなった。また実際に、近年事故や健康被害に関与したと考えられる化合物は、これらの特定構造を有する化合物であった。

25. 平成26年度新規流通合成カンナビノイド（指定薬物18化合物、未規制化合物4化合物）の計22化合物についてマウスの自発運動量に及ぼす作用を検討した。その結果、15化合物はいずれもマウスの自発運動量を有意に減少させ、特に、アミドエステル類は、陽性対照であるJWH-018以上に強力または同程度の行動量抑制作用を示した。特に、MDMB-CHMINACAは投与後4匹中2匹が死亡した。また、アミドエステル類やNM-2201など一部の化合物で投与後に痙攣、歩行失調、挙尾反応、四肢の硬直及び無動状態などが観察された。
26. 合成カンナビノイド:5-Fluoro-ADB（指定薬物）を、マウスの腹腔内に投与し、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、本化合物はマウスの自発運動量を有意に減少させ、その抑制作用は陽性対照JWH-018（麻薬）より強力であり、さらに長時間にわたり持続した。なお、5-Fluoro-ADBを投与後、4匹中1匹が死亡した。さらに、5-Fluoro-ADB及びJWH-018はマウスの脳波パターンに変化を与えたが、両化合物の脳波スペクトルに明らかな共通パターンはみられなかった。
27. 幻覚作用の蓋然性がある平成26年度新規流通成分を含む6化合物について、マウスの自発運動量に及ぼす作用を調べた。その結果、フェネチルアミン系化合物3C-E及びAllylescalineはマウスの自発運動量を有意に増加させた。一方、カチノン系化合物bk-2C-B、トリプタミン系化合物4-OH-MET、DMT（陽性対照）、エチレンジオキシ基を有するフェネチルアミン系化合物：*N*-OH-3,4-EDMAは、いずれもマウスの自発運動量を有意に減少させた。また、3,4-EDMAは、有意差はないものの自発運動量の減少傾向がみられた。
28. GPCRsが関与するセロトニン5-HT_{2A}受容体及びオピオイド受容体に作用する危険ドラッグに着目し、①5-HT_{2A}受容体とエクオリンを安定に共発現する組換え細胞株を用いた*in vitro*活性評価、②5-HT_{2A}受容体-Gq₁₁経路の活性化状態をNFAT-luciferaseレポーター遺伝子によりモニターする*in vitro*活性評価、③ヒト μ -オピオイド受容体に作用する危険ドラッグを包括的にスクリーニングするための*in vitro*評価系の構築、に関する研究を取りまとめた。
29. 合成カンナビノイド5-fluoro-ADBおよびJWH-018(麻

薬)の*c-fos*発現への影響を検討した。また同時に、大麻の主活性カンナビノイド: Δ^9 -THC (麻薬)の結果と比較した。その結果、 Δ^9 -THC, 5-fluoro-ADB, JWH-018の投与は共通して扁桃体中心核 (CeA) の*c-fos*発現の上昇を誘発した。扁桃体は情動を制御する中枢なので、これらの薬剤の投与は情動の異常を誘発する可能性がある。さらに、 Δ^9 -THCとは異なり、5-fluoro-ADB, JWH-018の投与は室傍核 (PVN) や視上核 (SO) における顕著な*c-fos*発現の上昇も誘導した。従って、PVNやSOの*c-fos*発現を指標にすることで、 Δ^9 -THCと5-fluoro-ADBおよびJWH-018の作用を区別できると考えられる。また、全脳活動マッピングの結果から、5-fluoro-ADBおよびJWH-018は Δ^9 -THCよりも大きな影響を脳活動に与えると推定される。

30. 危険ドラッグ成分のうち、合成カンナビノイドの新規流通化合物の予測を試みた。具体的には、これまで検出された合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し、危険ドラッグ成分のアナログにあたる化合物を挙げ、カンナビノイド受容体CB₁に対する親和性などの作用等について調べた。その結果として、指定薬物AB-CHMINACAなどを含む1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体、*N*-benzyl基を有するSDB-006のアナログ、その他carboxiamide基を有する化合物のアナログを挙げ、さらにそのCB₁-Rに対する親和性 (K_i, EC₅₀など) をまとめた。特に、1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体の多くの化合物は強力なCB₁-Rに対する親和性を有しており、今後危険ドラッグとしての流通が懸念された。

(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政策研究事業、健康安全確保研究費)

31. 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。
32. 合成カンナビノイド: cannabicyclohexanol, JWH-018, (-)-CP-55940について、睡眠覚醒障害モデル動物として遺伝子欠損マウス (リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素: LPGDs) に対する自発運動量および脳波に及ぼす変化について検討を行った。その結果、3化合物とも濃度依存的にマウスの自発運動量を顕著に減少させ、また、マウスの脳波に有意な変化を与えた。

(以上、日本学術振興会科学研究費補助金)

33. 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、市場に流通するキクカ及びカンキョウの遺伝子情報を解析した。
34. 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、キキョウ、タイソウ及びコウボクに

含まれる成分について、LC-MS/MS分析を行い、これらの化学情報の集積を行った。

35. 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)

36. 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、ボウフウの純度試験法案の作成を行った。多変量解析を用いた生薬の品質評価法の開発に関する基礎検討として、ショウキョウ及びカンキョウのTRPV1受容体賦活活性を指標にしたLC-MSデータのPLS回帰分析を行い、活性予測モデル式の作成を行った。
37. 我が国で一般用医薬品、あるいは、健康食品として流通する西洋ハーブ製剤について、LC-MS/MSによる成分分析を行い、成分組成や含量のばらつきから、品質評価を行った。

(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業)

38. 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) の見直しを昨年度に引き続き行い、エビデンスのある生薬と効果効能のうち追加収載可能と思われるものの候補を挙げた。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「単味生薬エキス製剤の開発に関するガイドライン (原案)」を、実際の承認申請状況も考慮し作成した。ガイドラインには、各生薬エキスにおいて複数の指標成分を定量することを新たに組み込んだため、各生薬エキスにおける複数指標成分の定量法についても検討し具体例 (案) を提示した。作成したガイドラインを通知として発出するべく、パブリックコメントを募集した。

(以上、厚生労働科学研究費政策創薬総合研究事業及び創薬基盤推進研究事業)

39. 16局追補新規収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

再生・細胞医療製品部

部長 佐藤陽治

概要

再生・細胞医療製品部は、平成26年11月25日の薬事法改正に伴った所内組織改編により、遺伝子細胞医薬部の

第二室（細胞・組織加工医薬品担当）と第四室（iPS/ES細胞加工製品担当）、医療機器部の第三室（細胞・組織加工医療機器担当）並びに生物薬品部のウイルス安全性研究室が統合される形で、新設された。再生・細胞医療製品部新設の目的は、再生医療等の革新的医療技術開発に関する昨今のドラスティックな政府の促進策と世界の研究開発動向に対応し、国立衛研として国益・国民益に適うアウトプットを迅速に行うための体制強化にある。本欄では、新設された再生・細胞医療製品部の組織と、遺伝子細胞医薬部および再生・細胞医療製品部の活動についての概要を述べる。

平成26年11月25日、『薬機法』と『再生医療等安全性確保法』が施行された。『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』）は『薬事法』が改正・改称されたものである。本法の中では「医薬品」「医療機器」から独立して、細胞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、一定の要件を満たせば安全性の確認と有効性の推定により、条件・期限付製造販売承認を与えることができる。この新たな制度により、再生医療等製品の早期の実用化が可能になると期待されている。『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、『薬機法』の対象となるヒト／動物細胞加工製品（再生医療等製品）以外の細胞加工物（特定細胞加工物）を、医師・歯科医師の治療行為ないし臨床研究として患者に投与する再生医療等について、当該医療従事者に提供計画を厚生労働大臣等に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、特定細胞加工物について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った。

再生・細胞医療製品部は、国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、再生医療等製品（遺伝子治療製品を除く）並びに細胞又は組織を利用して製造される医薬品及び医療機器の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる。部は4室から成り、第一室においては、細胞治療製品（再生医療等製品のうち、人又は動物の疾病の治療又は予防に使用されることが目的とされている物）並びに細胞又は組織を利用して製造される医薬品の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うこと（第三室及び第四室の所掌に属するものを除く）をつかさどる〔旧遺伝子細胞医薬部・第二室の業務を移管〕。第二室においては、再生医療製品（再生医療等製品のうち、人又は動物の身体

が目的とされている物）並びに細胞又は組織を利用して製造される医療機器の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うこと（第三室及び第四室の所掌に属するものを除く）をつかさどる〔医療機器部・旧第三室の業務を移管〕。第三室においては、iPS/ES細胞を加工した再生医療等製品（遺伝子治療製品を除く）の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる〔旧遺伝子細胞医薬部・第四室の業務を移管〕。第四室においては、①生物由来製品の安全性評価又は感染症因子の検出、不活化及び除去技術に関する試験及び研究を行うこと、②生物由来製品に混入するおそれのあるウイルスの検出、不活化及び除去の評価に関する試験及び研究を行うこと、③生物由来製品のウイルス安全性評価に関する試験及び検査並びにこれらに関する研究を行うことをつかさどる〔生物薬品部・旧ウイルス安全性研究室の業務を移管〕。なお、第一室の室長には、旧遺伝子細胞医薬部第二室の室長を平成26年4月1日より務めていた三浦巧博士が就任し、第二室室長には澤田留美博士、第三室室長には安田智博士、第四室室長には遊佐敬介博士が就任している。

再生医療等製品や、核酸医薬、新規診断プラットフォームなど、革新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していた旧遺伝子細胞医薬部には、これらの革新的製品の品質・安全性評価に関して、効果的な行政的貢献が期待されてきた。具体的には、平成26年度およびこれに先立つ数年の間、これらの製品の実用化に関し、先述の『薬機法』と『再生医療等安全性確保法』に加え、法規制の面で大きな動きがみられている。例えば、政府閣議決定の『第4期科学技術基本計画』（平成23～27年度）、『科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦』（平成25年6月）、『日本再興戦略』（平成25年6月）には、再生医療をはじめとする革新的医療技術の開発・実用化を推進すること、そのために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掲げられている。また、立法府である国会でも平成25年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、「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国の責務となった。さらに、平成26年5月には、『健康・医療戦略推進法』が成立し、「医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に

基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずる」こと、すなわちレギュラトリーサイエンスを推進することが国の義務となった。

これら一連の動きの背景として、いまだ十分効果的な治療法のない疾患が多数あることに加え、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の構築が急務となっている。

平成26年度、遺伝子細胞医薬部及び再生・細胞医療製品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・協力してきたが、中でも特筆すべきものとして、平成26年9月に理化学研究所と先端医療振興財団によって世界初で初めて実施されたiPS細胞由来移植細胞（ヒトiPS細胞由来網膜色素上皮細胞）の臨床適用に対する貢献が挙げられる。上記症例で使用された移植細胞においては、遺伝子細胞医薬部が開発した品質試験法（移植細胞中に残存・混入する多能性幹細胞の高感度検出法）が、工程管理上重要な試験として採用されており、当部の貢献なしには、臨床適用は成功しなかったとも言われている。本事例は、再生医療等の革新的医療技術の実用化において国立衛研およびレギュラトリーサイエンスの役割がいかに重要であるかを示すケースとして、脚光を浴びた。

人事面としては、前述の組織改編時の異動以外に、上半期の平成26年4月1日に国立成育医療研究センター研究員であった三浦巧博士が遺伝子細胞医薬部第二室室長として採用され（11月25日に再生・細胞医療製品部第一室室長に配置換え）、また平成27年3月1日に国立衛研協力研究員（国立成育医療研究センター研究員）であった田埜慶子博士が再生・細胞医療製品部第一室の研究員として採用されている。なお、遺伝子細胞医薬部の第一室、第三室及び第五室の室長であった内田恵理子博士、鈴木孝昌博士、井上貴雄博士は、11月25日の組織改編に伴い、それぞれ遺伝子細胞医薬部第一室、第四室及び第二室の室長に配置換えとなった。この他、海外との人材交流として、平成26年9月22日より12月21日まで、アンナ大学のラジャグル教授をインド厚生省健康研究局、医学研究評議会の短期在外研究フェローシップとして受け入れ、プロテオーム解析を用いたナノマテリアルの毒性メカニズムに

関する共同研究を行っている。

職員の海外出張としては、佐藤が平成26年4月22日から28日まで、国際細胞治療学会（ISCT）第20回例会への参加のためにフランスのパリに渡航した。安田、三浦、黒田は、平成26年6月17日から23日まで、第12回国際幹細胞学会に参加するため、カナダ・バンクーバーに渡航した。本学会において、黒田はヒトiPS細胞の分化プロペンシティの予測に関してポスター発表を行った。また、井上は、10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Societyでアンチセンスのオフターゲット効果に関する研究成果の発表、および核酸医薬開発に関する最新の情報収集のため米国サンディエゴに出張した（平成26年10月11日～17日）。鈴木は、平成26年10月4日より11日まで、スペインを訪問し、マドリッドにて開催されたヒトプロテオーム機構第13回国際会議参加するとともに、バルセロナの癌の予防と個別化医療研究所を訪問し、横田淳博士と肺がんのバイオマーカーに関する共同研究の検討を行った。また、平成26年10月16日より20日まで中国上海市を訪問し、国際実験生物学・医学会議2014に参加するとともに、共同研究者である上海交通大学の欒洋教授とアリストロキア酸の腎毒性に関するバイオマーカー探索に関する研究打ち合わせを行った。平成26年12月2日から7日まで、安田、三浦が世界幹細胞サミット（WSCS: World Stem Cell Summit）に参加するため、米国テキサス州サンアントニオに渡航した。安田は、日本の再生医療実現化のための新しい法的枠組みについて発表を行った。

業務成績

平成26年11月25日の組織改編以前の遺伝子細胞医薬部及び組織改編以降の再生・細胞医療製品部における業務成績は以下の通りである。

1. 遺伝子治療の指針案作成

遺伝子治療臨床研究指針の別紙「品質、安全性評価項目」案のサブグループでの完成に際し、品質・安全性評価項目を治験と臨床研究でなるべく一致させるための修正案作成で中心的な役割を果たした。本案は8月の本委員会で公表された。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」の国立成育医療研究センター病院の採択課題では、主担当者として臨床研究指針と整合性を取った治験指針の別記改正第三次案を作成し、9月のPO訪問で提出した。

2. 医薬品のウイルス等安全性確保のための指針案報告

前年度作成した血液製剤のNATガイドラインの改正案及びパルボウイルスB19参照パネルの樹立について、

6月の血液事業部会安全技術調査会で報告した。NATガイドラインの改正は7月30日付で局長通知として発出された。

3. 日本薬局方マイコプラズマ否定試験の改正案作成

日局マイコプラズマ否定試験17局改正案を作成し、生物薬品委員会・生物試験法委員会のコメントにより修正を行った。6月にパブリックコメント募集が実施され、複数のコメントに対して回答案を作成した。一方、再生医療等製品の特性を踏まえたマイコプラズマ否定試験法の考え方に関して、PMDAからの通知発出に向けて情報提供を行った。

4. 核酸医薬品レギュラトリーサイエンス勉強会設立

従来、核酸医薬品の規制やレギュラトリーサイエンス研究をオープンに議論する場が存在しなかった状況を受け、産官学が一堂に会し、自由に発言できる勉強会の立ち上げを行い、8月に第1回勉強会を開催した。

5. 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

平成24年度から実施されている厚生労働省「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（国立成育医療研究センター病院、大阪大学大学院薬学研究科、大阪大学大学院医学系研究科、国立成育医療研究センター研究所、医薬基盤研究所、理化学研究所）との人材交流を行い、26年度は7名の協力研究員受け入れた。なお、同事業のうち、大阪大学大学院医学系研究科の研究課題の成果として、ドラフトを作成した改訂版「生物由来原料基準」（平成26年厚生労働省告示第375号）および「生物由来原料基準の運用について」（平成26年10月2日、薬食審査発1002第1号・薬食機参発1002第5号）が発出された。

6. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」の再生医療審査ワーキンググループの委員及び事務局を担当し、口唇口蓋裂の鼻変形のうち隆鼻術及び鼻尖形成が必要な高度な変形の治療を目的として適用されるヒト耳介軟骨細胞加工製品についての評価指標素案を作成した。また、関節軟骨再生に関する評価指標（平成22年12月15日薬食機発1215第1号別添1）の見直しについて議論した。さらに、軟骨再生に関する国内外の最新情報についての調査収集も行い、再生医療ワーキンググループとして報告書に纏めた。

7. シンポジウム開催

バイオリジクスフォーラム主催の第12回バイオリジクスフォーラム学術集会（12月12日、於：タワーホール船堀）の事務局を生物薬品部とともに務めるとともに、日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第15回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「新しい規制下での再生医療の展開とウイルス安全性」（2月7日、於：北里大学薬学部）の世話人を務めた。

8. 国際ワークショップ開催

国際生物薬品標準化連盟（IABS）細胞治療・遺伝子治療委員会の委員として、ワークショップ“International Regulatory Endeavor Towards Sound Development of Human Cell Therapy Products”（2月18・19日、東京）を企画し、事務局を務め、(独)科学技術振興機構、(独)医薬品医療機器総合機構、(独)医薬基盤研究所と共催した。

9. 学会活動

日本環境変異原学会の広報担当理事として学会HPの管理を中心とした学会活動に貢献し、特に、放射線のリスクに関する一般市民向けの情報発信を進めた。

10. 各種委員会等への参画

- ①厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員を務めた。
- ②(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CPC専門部会への委員として参画すると同時に、専門委員としての専門協議に参画している。また、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、医療機器の認証基準に関する助言を行った。
- ③(独)医薬基盤研究所基礎的研究評価委員会及び実用化研究評価委員会専門委員を務めた。
- ④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）の課題運営委員会委員を務めた。
- ⑤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。
- ⑥(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構の技術委員を務めた。
- ⑦京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区（殿町地区）連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑧農林水産省の「動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業」において動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会の委員を務め、「動物用同種由来細胞加工製品の品質・安全性確保のための指針」（案）の策定を主導した。

- ⑨経済産業省「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」採択課題における有識者会議の委員を務めた。
- ⑩日米医学協力研究課題，環境ゲノミクス専門部に研究開発協力者として参加した。

11. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環として従来行われてきた連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、平成26年度も引き続き、名古屋市立大学大学院薬学研究科（医薬品質保証学講座，佐藤），大阪大学大学院薬学研究科（レギュラトリーサイエンス大講座，佐藤・井上），九州大学大学院薬学府（創薬産学官連携講座，佐藤）において実施されている。また，（財）先端医療振興財団客員研究員，慶應義塾大学医学部非常勤講師，群馬大学医学部非常勤講師，東京大学大学院非常勤講師，宇都宮大学非常勤講師としても，レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。

研究業績

平成26年度の遺伝子細胞医薬部，医療機器部，生物薬品部の研究業績のうち，同11月25日の所内組織改編により再生・細胞医療製品部に引き継がれたものについて以下に述べる。

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな試験法に関する研究：

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，これを介して，製品に混入する未分化iPS細胞を培養増殖させて検出する評価法の開発，細胞増殖特性を利用した製品中の不死化細胞検出試験法の評価を行い，国際論文として発表した。再生医療等製品の安全性に関するガイドライン作成に関しては，生物由来原料基準の改定に貢献した。また，再生医療製品の品質や規制に関する総説を発表した。（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）

②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：

重度免疫不全NOGマウスに市販ヒトiPS細胞株を投与し，造腫瘍性試験を行った。腫瘍形成率や腫瘍体積が，細胞株間で大きく異なることが明らかになった。また投与したiPS細胞の核型解析や網羅的遺伝子発現解析を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

③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：

iPS細胞由来分化細胞を用いた小児難治性疾患に対する創薬シーズ探索の体制の構築と薬剤候補物質の安全性を評価する体制の整備を目指し，各種の小児難治性疾患に関する研究情報を調査・収集した。（厚生労働科学研究費補助金）

④多能性幹細胞のAW551984による心筋分化制御機構の解明：

AW551984のヒトホモログであるVWA5Aを標的とするshRNA発現ヒトiPS株を分離し，VWA5Aの発現抑制を確認した。さらに胚葉体形成による分化を行い，VWA5Aが心筋分化の制御に関与することを明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑤胚性幹細胞の新しいリプログラミング技術による高品質化と再生医学応用への基礎的研究：

ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）の従来の培養系を簡便化するために，リプログラミング因子および培養環境の評価を行うことにより，ヒトiPS細胞を高品質に維持できる新たな培養系の構築を行った。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑥特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究：

細胞加工製品の品質変動要因の同定のためのモデルケースとして，製造工程の上流に位置するiPS細胞（原材料）の培養維持期におけるゲノム不安定性を指標にし，その評価手法の検討を行った。（厚生労働科学研究委託費）

⑦ヒトiPS細胞等由来分化細胞の安全性に対するレシピエントの免疫状態の影響評価法の開発に関する研究：

自然免疫において主要な役割を果たすNK細胞のiPS細胞への細胞傷害性をin vivoモデルで検討した。NOGマウスにヒト型IL2が発現したNOG-IL2マウスに，ヒト末梢血単核細胞から拡大培養したNK細胞を生着させ，ヒトiPS細胞の造腫瘍性試験を行った。（厚生労働科学研究委託費）

⑧再生医療実現化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究：

再生医療等製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（MCP）の中で，特に製品の製造方法と品質（試験・評価・管理）および非臨床安全性試験全般に関するものを案出すると同時に造腫瘍性試験の考え方を整理した。（厚生労働科学研究委託費）

⑨iPS由来再生心筋細胞移植の安全性評価：

ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未分化細胞の混入率を，LIN28を指標としてリアルタイムPCRで測定し，細胞を加工する際の製造方法の妥当性を評価した。（JST科学技術イノベーション創出基盤構築事業）

⑩ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究：

足場非依存性増殖を示す形質転換細胞を高感度に検出

する方法として、改良型軟寒天コロニー形成試験の原理を考案、そのProof-of-Conceptを得たのち、特許出願した。また、ホームページから再生医療製品の規制、安全性に関する情報を発信した。(JST科学技術イノベーション創出基盤構築事業)

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：

- a) ヒトiPS細胞の三胚葉への分化プロペンシティと発現量との相関の高いmRNAとmiRNAを同定し、パスウェイ解析によりさらに絞り込みを行った。分化プロペンシティ関連miRNAを標的とするshRNAの安定発現ヒトiPS細胞株を作製し、三胚葉分化への影響を検討した。
- b) 日本人のゲノム解析を高精度で行う際には、日本人のリファレンスゲノムを使用することが望ましいと考え、de novoアセンブラにより、日本人全ゲノム塩基配列の決定を行った。
- c) 細胞加工製品等のゲノム不安定性の解析のために使用される「次世代シーケンサー」について、その機器としての性能および有用性を検証した。
- d) 次世代シーケンサーを用いたホールゲノム解析データを利用したゲノムのリアレンジメント解析手法に関する検討を行った。Web上にて質量分析データを可視化するとともに、MS/MSスペクトル情報および同定結果を提供しうるサービスProteoMap Onlineを構築した。

(厚生労働科学研究費補助金)

②iPS細胞由来移植細胞に混入する不死化細胞検出法の開発：

不死化RPE細胞を検出する試験法を開発するため、不死化RPE細胞で特異的に発現している不死化RPE細胞マーカー遺伝子をマイクロアレイを用いて探索した。同定した不死化RPE細胞マーカー遺伝子をqRT-PCRで検出することにより、約3%の割合で正常RPE細胞に混入する不死化RPE細胞を検出可能な試験法を開発した。また、この遺伝子をノックアウトすることにより、不死化RPE細胞の細胞増殖が著しく低下することを見出した。(科学研究費補助金 (日本学術振興会))

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

①口唇口蓋裂の鼻変形のうち、隆鼻術及び鼻尖形成が必要な高度な変形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、関節軟骨再生に関する評価指標(平成22年12月15日薬食機発1215第1号別添1)の見直しに向けて、国内外の最新の情報収集及び見直すポイントの整理を行った。(庁費)

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①細胞組織加工製品における「ウイルス安全性実現のための基本スキーム」に関する研究：

生物由来原料としてウシ胎児血清を取り上げ、一般に使われているウシ胎児血清中にどのようなウイルス核酸が含まれているのかをRT-qPCR法により解析した。その結果、ウシポリオーマウイルス等の複数のウイルス核酸が検出された。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

②医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発：

バイオ医薬品製造細胞として多用されるCHO細胞が産生する内在性レトロウイルス遺伝子を、公開されているゲノムデータ及びRNA-Seqデータベースを使って明らかにした。(HS財団官民共同研究)

遺伝子医薬部

部長 内藤 幹彦

概要

機能生化学部は、当研究所の組織改編によって平成26年11月25日付けで新しく遺伝子医薬部となり、新規医薬品開発の増加が見込まれる遺伝子治療製品、核酸医薬品等を所掌することとなった。室の構成は、第一室(遺伝子治療製品：旧遺伝子細胞医薬部第一室より振替)、第二室(核酸医薬品：旧遺伝子細胞医薬部第五室より振替)、第三室(分子標的医薬品：旧機能生化学部第二室より振替)、第四室(診断用医薬品：旧遺伝子細胞医薬部第三室より振替)となっている。なお旧機能生化学部第一室は生化学部第四室に振替となった。

研究業務として9つの大課題、遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究、核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究、分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究、診断用医薬品に関する基礎的研究、医薬品・再生医療等製品の有効性・安全性に関する研究、細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究、腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究、代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究、細胞への遺伝毒性評価法に関する研究を中心に行った。

人事面では、平成26年7月1日付けで旧機能生化学部第二室の奥平桂一郎室長が徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部製剤設計薬学分野准教授に異動となり、同時に協力研究員となった。組織改編に伴い、平成26年11月25日付けで機能生化学部内藤幹彦部長が遺伝子医薬部部長に、機能生化学部第二室大岡伸通主任研究官、柴田識人主任研究官、服部隆行主任研究官が遺伝子医薬部

第三室主任研究官に、遺伝子細胞医薬部第一室の内田恵理子室長が遺伝子医薬部第一室長に、遺伝子細胞医薬部第三室の鈴木孝昌室長が遺伝子医薬部第四室長に、遺伝子細胞医薬部第五室の井上貴雄室長が遺伝子医薬部第二室長に、それぞれ配置換えになった。平成27年3月1日付で大阪大学大学院薬学研究科特任助教であった吉田徳幸博士が研究員として採用された。平成27年3月31日付で第二室の井上貴雄室長が退職し（平成27年4月1日より国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）に出向）、同時に本所連携大学院として設置されている大阪大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス講座の招聘准教授を退任した。

また平成26年9月22日より12月21日まで、アンナ大学のラジャグル教授をインド厚生省健康研究局、医学研究評議会の短期在外研究フェローシップとして第四室に受け入れた。平成27年1月より、遺伝子細胞医薬部から引き続き青山学院大学客員教授の降旗千恵博士を客員研究員として第四室に迎えた。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は、米国癌学会2014年総会に参加して細胞周期制御を標的とした抗がん剤開発及び抗がん剤開発におけるレギュラトリーサイエンスについての新しい知見を得るため米国サンディエゴ市に（平成26年4月4日～12日）、第248回米国化学会総会に出席してSNIPERによるプロテインノックダウン法についての招待講演を行うため米国サンフランシスコ市に（平成26年8月9日～16日）、第26回EORTC-NCI-AACRがん分子標的治療に関する国際会議に出席してTACC3を標的としたSNIPERによるプロテインノックダウン法についての最新の研究成果を発表するためにスペイン・バルセロナ市に（平成26年11月17日～23日）出張した。鈴木室長は、国際プロテオーム会議2014および第4回アジア環境変異原学会に参加するとともに、「タンパク質付加体の網羅的解析によるヒトのモニタリング手法」に関する研究成果について講演を行い、あわせて、インド国立生物化学研究所のGiri博士とプロテオーム解析を用いたヒ素の毒性メカニズムの解析に関する共同研究の打ち合わせを行うためにインドのコルカタ市およびムンバイ市に（平成26年12月6日～14日）、分子医学TRICカンファレンス2015に参加し、コンパニオン診断薬および次世代シーケンサーの診断応用に関して最新の情報を入手するために米国サンフランシスコに（平成27年2月14日～22日）出張した。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として医薬品第一部会及び医療機器・再生医療等製品安全対策部会

の審議に参画した。

医薬品医療機器総合機構の臨時委員として日本薬局方原案審議委員会生物薬品委員会における日本薬局方の改正作業に協力した。

日米医学協力研究課題、環境ゲノミクス専門部会に研究開発協力者として参加した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、体外診断薬の承認申請に関わる専門協議への協力を行うとともに、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 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として、ウイルスベクターの品質評価への次世代シーケンサーの適用を検討し、ベクター産生細胞株で製造したベクターと異なり、一過性のトランスフェクションで製造したベクターは品質が毎回異なり、塩基配列解析の重要性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究として、腫瘍溶解性ウイルス製品とワクシニアウイルスベクター製品の開発と規制の国際動向を明らかにすると共に、増殖性ウイルス製品に共通する安全性上の課題をまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) 遺伝子組換え技術応用医薬品の利用における生物多様性の確保に係る規制のあり方に関する研究として、欧米における遺伝子組換え生物等の臨床使用の規制の現状、及び我が国で承認された第一種使用規程に記載されている拡散防止措置の調査に基づき、現状の第一種使用の運用の課題をまとめた（厚生労働科学研究委託費）。
- 4) 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・人材育成として、国立成育医療研究センター、日本医大との共同研究により「遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保に関する指針」の改正案を作成し、学会等にパブコメを行った（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 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として、長鎖の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。また、オフターゲット効果の発現を

in silico解析だけでは予測できないこと、オフターゲット効果の評価にはヒト細胞を用いた網羅的な遺伝子解析手法（アレイ解析等）が必要であることを提示した（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として、siRNAライブラリーを用いたスクリーニングにより、核酸医薬品の細胞内輸送に関わる分子を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) 核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法として、阪大薬との共同研究で作成した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）について産官学で議論し、第三稿として取り纏めた（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）。

4) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発として、市販されているTLR発現HEK細胞を用いて、TLR9を活性化する短鎖オリゴ核酸（18塩基長）を探索／同定した（厚生労働科学研究委託費官民共同研究事業）。

5) アンチセンス医薬品の実用化に向けたオフターゲット効果評価基盤の確立として、Gapmer型アンチセンスでもオフターゲット効果を誘発すること、マウスレベルでは培養細胞の試験系で個体のオフターゲット効果を高い確率で予測できることを示した（科学研究費補助金（文部科学省））。

6) 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築-デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価-として、オフターゲット効果を回避するアンチセンスを抽出するためのin silico解析系を構築し、「ゲノムとの相同箇所ができるだけ少ないアンチセンス」を試験的に数十本抽出した（科学研究費補助金（文部科学省））。

3. 分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究

1) 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。各種合成したSNIPERの中で、SNIPER（TACC3）ががん細胞に対して選択的に細胞死を誘導する事を見出した（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化型Ras分子標的がん治療薬の開発に関する研究では、活性化型KRasと相互作用する低分子化合物をin silicoドッキングシミュレーションによりスクリーニングを行い、候補化合物群を同定した（科学研究費補助金（文部科学省））。

3) 分子標的薬のオフターゲット効果の評価法開発に関する研究では、タンパク質発現の網羅的解析及びユビキチン化タンパク質の網羅的解析について、各プロテオ-

ム解析法の適性を検証した（創薬基盤推進研究事業）。

4) 微小管制御タンパク質を標的とした分解誘導薬剤の開発に関する基礎的研究では、TACC3を分解する化合物をデザイン・合成し、その活性を評価した。培養細胞において良好な分解活性を示す化合物の開発に成功し、分解の分子メカニズムを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

4. 診断用医薬品に関する基礎的研究

1) コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングに関する研究として、国内外のコンパニオン診断薬をめぐる規制動向をまとめるとともに、コンパニオン診断薬をその手法及び対象物質をもとに分類し、臨床性能試験のブリッジングの容易さに関して検討を行った。また、希少変異を人為的に導入した標準細胞株の作成に着手した（厚生労働科学研究委託費）。

2) 血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究として、薬物性肝障害患者の尿プロテオーム解析により、肝障害特異的に上昇する尿中の炎症関連タンパク質を同定した。日本人由来尿プロテオームデータの個体差の要因となるタンパク質の同定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

5. 医薬品・再生医療等製品の有効性・安全性に関する研究

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、PEIカラムをプロテインAと共に抗体医薬品精製に組入れることにより、頑健性のあるウイルス除去や工程由来不純物の除去が達成できることを示した。また複数の抗体医薬品をモデルとして用いることによりプラットフォーム技術として利用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) マイコプラズマ否定試験法の研究として、マイコプラズマの迅速検査法として核酸増幅検査を再生医療等製品に適用する場合の評価法を整理すると共に、検体量が少ない場合や培養上清を検体とする場合の考慮点をまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 血液製剤のウイルス等安全性確保のための評価技術開発に関する研究として、核酸増幅検査（NAT）の精度管理用に樹立したHEVパネルについて、国内標準品を用いたIU単位への校正を行った。またパルボウイルスB19のインビトロ感染系を開発した（厚生労働科学研究委託費）。

4) セル・バンク等を構築する幹細胞等由来製品のウイルス否定試験における評価技術要件に関する研究として、幹細胞を用いる再生医療等製品のウイルス安全性

試験として、in vitroウイルス試験に用いられる細胞基材の評価について検討し、ウイルス高感受性のVero細胞を分離した（厚生労働科学研究委託費）。

- 5) iPS由来心筋細胞の分化誘導条件の最適化では、ヒトskin由来iPSを中胚葉まで分化誘導し、中胚葉マーカーの発現を基に中胚葉分化誘導の最適な条件を決定した。また、マイクロアレイ解析により、未分化iPSと中胚葉分化細胞間の遺伝子発現の相違を網羅的に解析した。さらに、本分化誘導法により得られた中胚葉細胞が心筋まで分化できることを確認しており、本法の妥当性も示された（厚生労働科学研究委託費）。

6. 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、FLIP終止コドンのReadthrough変異タンパク質はC末に46アミノ酸が付加しているが、この変異タンパク質はプロテアソームにより速やかに分解されることがわかった。またC末に付加された46アミノ酸が不安定化配列（degron）として機能していること、このdegronがTRIM21によって認識されFLIP変異タンパク質がユビキチン化されることが明らかになった（一般試験研究費）。
- 2) 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、CRABPタグを融合したタンパク質を発現させ、SNIPER（CRABP）処理によりこの融合タンパク質をユビキチン化する実験系を樹立した。GFP等の細胞質タンパク質にCRABPタグを融合した実験では、SNIPER（CRABP）処理によりCRABP融合タンパク質がプロテアソームで分解されることがわかった（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 3) Apollon野生型マウス胎児繊維芽細胞（MEF）、Apollon-UBC変異型MEF、Apollon欠失MEFを利用してApollon結合タンパク質を探索した結果、MS解析により14種類以上の候補タンパク質が見つかった。これらのうち一部のタンパク質についてはIP/Western解析でApollonとの結合を確認できた（科学研究費補助金（文部科学省））。

7. 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、Brefeldin Aに代わる新規細胞内小胞輸送阻害薬が、志賀毒素による細胞死を抑制することを解明した（一般試験研究費）。

8. 代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究

- 1) 酸化ステロールによる抗ウイルス作用の解明に関す

る研究では、25ヒドロキシコレステロールによる抗ウイルス作用に際して起こるeIF2 α のリン酸化の分子機構を明らかにするため、既知の25ヒドロキシコレステロール結合蛋白質の関与を検討し、本機構に関わる候補タンパク質を見出した（科学研究費補助金（文部科学省））

9. 細胞への遺伝毒性評価法に関する研究

- 1) In vivo遺伝毒性試験の低用量リスク評価法に関する研究として、プロテインアダクトーム解析の手法を用いて、ヒトアルブミンのシステイン残基における未知の付加体を検出し、その構造を推定した（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埋植医療機器（人工関節、ペースメーカ、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。

医療機器分野でのトピックスは、薬事法が改正されて、「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「医薬品医療機器法」が平成26年11月25日に施行されたことである。本法律の医療機器における主な改訂点は以下に示す医療機器の特性を踏まえた規制の構築である。(1)医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品と章を区分して規定する。(2)医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。(3)診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として承認・認証の対象とする。(4)医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。(5)医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図る。この制度改正により、医療機器の国際整合性に配慮した迅速な実用化の促進と規制の合理化が期待される。

医療機器部の1番目のトピックスは、医療機器部が事務局の中心となりISO/TC 194会議が4月22～26日静岡県三島市で開催されたことである。日本での前回の開催は平成12年の逗子であり、今回は14年ぶりの開催となった。参加者は15カ国から約160名であり、日本から約60名海

外から約100名が参加した。本会議では医療機器の生物学的アプローチの標準化と医療機器に適応可能な生物学的試験の標準化に向けた活発な討論が行われ盛会であった。海外の参加者にとっては世界遺産に登録された富士山を会議室から見る事ができたことも好評であった。

医療機器部の2番目のトピックスは国立医薬品食品衛生研究所が医療機器開発支援ネットワークの専門支援機関に選定されたことである。医療機器開発支援ネットワークは医療機器の開発と事業化の促進を目的として平成25年10月に立ち上げられ、関係省庁（内閣官房（健康医療戦略室）、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）やPMDA等の関連機関、地域支援機関が連携し、開発の初期段階から事業化に至るまで切れ目なく支援を提供する。このような医療機器分野におけるオールジャパンとしての取り組みは今回が初めてである。国立医薬品食品衛生研究所の医療機器部は、上記の研究等で得られた広範な知見に基づき、医療機器・医用材料の生体適合性等に関する助言や、各地域で行うセミナーへ講師を派遣し支援を行う。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事が予想される。

人事面では平成26年3月31日付けで短時間非常勤職員池田元恵氏が退職され、4月1日付けで田中久美子氏が採用された。組織再編に伴い、平成26年11月25日付けで第三室の澤田留美室長と河野健主任研究官が再生・細胞医療製品部の第二室に配置換えとなった。

海外出張は以下の通りであった。宮島は、平成26年9月エジンバラ（スコットランド）で開催された第50回欧州毒性学会大会に参加し、ポリマーバイオマテリアルと細胞応答に関する研究成果を発表した。平成26年9月ソウル（韓国）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。迫田は、平成26年12月台中（中華民国）で行われた人工股関節手術の死体骨を使用した評価試験（キャダバートライアル）の見学及び情報収集を行った。宮島は、平成27年3月サンディエゴ（米国）で開催された第54回米国毒性学会に参加し、ナノマテリアルの生物学的安全性評価系に関する研究成果を発表した。迫田は、平成27年3月ラスベガス（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。澤田及び河野は、平成26年6月バンクーバー（カナダ）で開催された第12回国際幹細胞学会に参加し、ヒト間葉系幹細胞におけるLINE-1発現解析についての発表及び情報収集を行った。

平成26年6月24日に第53回日本生体医工学会大会でオーガナイズドセッションとして「医療機器における橋

渡し研究と国際標準化の推進」を開催した。参加者は約100名であった。平成26年9月19日に第12回医療機器フォーラム「コンビネーションプロダクトの最前線開発から上市へ」を開催した。参加者は約90名であった。

業務成績

I. 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/SC 7（再生医療機器）幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/TC 106（歯科材料）国内委員会、ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、ISO/TC 210（医療機器の品質管理と関連する一般事項）国内委員会、IEC/TC 62（医用電気機器）国内委員会及び関連SC国内委員会等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19件のJIS案件（改正）及び132件の医療機器認証基準原案（制定111件、改正21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・再生医療等製品評価指標作成事業

I-1 心臓カテーテルアブレーション装置審査WG：3Dマッピング及びナビゲーションシステムの開発・利用動向を調査したと共に、心臓カテーテルアブレーション装置の安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標（案）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-2 三次元積層インプラント審査WG：患者固有の患部形状に合致したカスタムメイドインプラント作製において重要な工程であり、且つ三次元積層技術以外での製造においても利用可能となる、患者画像データから再現する三次元骨形状等の設計に関する評価指標（案）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

I-3 生体吸収性ステント審査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、ポリマー製又は金属製の冠動脈を中心とした血管用生体吸収性ステントに関する評価指標作成のための調査及び討議を行った。（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：蛋白質吸着特性から判定した血管ステント用金属材料の血液適合性はSUS/30% F/DLC > Co-Cr > SUS/DLC > SUS/Si-DLC

>SUSの順に優れており、動物実験等の成績と合致することが判明した。また、新規高分子であるPTHFVE、PEOEVE及びPMe3Aの血液適合性も蛋白質吸着特性から予測可能であった。(厚生労働科学研究費補助金)

II-2 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、さらにPMEA、PHEMA、PMe3A、PTHFVE、PEOEVEでコートしたPCシート上で培養したTHP-1におけるCD54およびCD86の発現強度および炎症系サイトカインであるIL-8の培養上清中の量を比較した結果、今回検討した高分子材料の中で、THP-1の活性化に与える影響が小さいものはPHEMA < PTHFVE ≤ PMEA << PEOEVE << PMe3Aの順番であることが示された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-3 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：PMEA、PMEMAのisotactic、syndiotacticの50量体を対象に水が捕捉されるターゲットとなる酸素原子との距離、捕捉時間、そのときの水分子の速度を算出するプログラムを作成した。さらに、官能基への水の捕捉のされやすさを示すため、吸着エネルギーや動径分布関数を用いた指標の考え方を導入したことで、不凍水、中間水を分類できることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-4 医用材料の血液適合性を含む生体適合性における細胞応答に関する研究：混合比の異なるMEA/HEMAコポリマーコーティングシートを用いて血液適合性試験を実施した結果、TAT、 β -TGでは、陽性対照シートにおけるマーカー蛋白産生の増加及び、MEA量の増加に伴うマーカー蛋白産生の減少が観察されたことから、高分子材料の血液適合性は、TAT、 β -TGを指標として評価するのが適している可能性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

II-5 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：血管内皮細胞を用いて医用材料における内皮化を評価するためのより最適な方法を探索した。初代培養の血管内皮細胞のHUVECと最近開発された不死化させた血管内皮細胞のTIME-GFPを用いて高分子材料上で培養し、細胞接着と形態及び内皮化について比較検討したところ、材料の内皮化評価においてTIME-GFPを用いる有用性が示唆された。また、ポリマーコーティングによる内皮化の評価として、ポリマー上へのTIME-GFPの接着や増殖について検討した上で、さらに血管内皮細胞の遺伝子発現の網羅的解析などによる機能への影響についても考慮する必要性を見出した。(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 プラスチック製医療機器の化学物質影響評価法の開発：簡易溶血性試験法は3種の公定法と比較して同等以上の感度で各検体の溶血能を感知できることが確認された。また、ヒト細胞に対するIL-6産生誘導能は可塑剤毎に異なり、ATBCが炎症誘導能の低い有用な代替可塑剤候補となることが判明した。(創薬基盤推進研究事業)

III-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：新規可塑剤DL9THの精巢毒性を中心としたラット亜慢性毒性試験を実施した結果、DL9THはいずれの臓器に対しても顕著な毒性を与えず、その無毒性量は720 mg/kg body weight/day以上と判定された。(創薬基盤推進研究事業)

III-3 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双性イオン表面上への動的タンパク質吸着挙動を検討したところ、その組成及び構造により吸着挙動が影響を受けることが明らかとなった。(一般試験研究費)

IV. 健康研究成果の実用化加速のための研究開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム

IV-1 患者別に機能発現する階層構造インプラント：三次元積層造形法により作製したチタン合金製試料に対し、マイクロインデンテーション法と、マイクロスラリーエロージョン法を適用し、材料特性の不均一性について評価を行った。その結果、今回作製した試料では、材料特性にばらつきは見られないことが確認された。(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 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：培養液中のPGE2の量やTGF- β 1の活性を減少させても、PDCCsによる増殖抑制効果に減弱は見られなかったことから、接触培養条件下における増殖抑制効果には、PGE2やTGF- β 1の関与は低いことが示唆された。さらに共培養されたMLR中のCD4+T細胞がどのようなサブセットになっているか予備的検討したところ、IL-2およびTNF- α といったTh1タイプサイトカインは、軟骨細胞と共培養することで有意に減少しており、IL-4やIL-17といったTh2、Th17タイプのサイトカインはほとんど産生されていなかった。一方、Tregが産生するIL-10は有意に発現量が増えていた。これらの結果より、軟骨細胞と共培養することで、Tregが優位になっていることが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

VI. 医療機器の適正使用に関する研究

VI-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. 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

VII-1 大血管ナビゲーションのシステムデザイン最適化に向けたユーザビリティ工学的探究：現システムの利用における設計側の構想とユーザ側での満足度を客観的な方法で示すために、UML (Unified Modeling Language) を用いた記述とユーザビリティテストやエキスパートレビューなどを進めた。ナビゲーション結果の表示法の改良のため、カメラやモニタを配置したシステムの改良を進めた。(文部科学省科学研究費補助金)

VII-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：シリコンで作製したモデルの引張り試験、コンプライアンス試験、壁厚作製の再現性確認などを行った。SVポンプにつなぎ拍動流をつくる方法で血管内の血行動態を再現する機構を取り入れ、拍動存在下でステントグラフトをモデル内に留置できるようにした。(文部科学省科学研究費補助金)

VIII. 各種基準等原案作成に関する研究

VIII-1 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：平成26年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業を実施したと共に、各種JIS原案作成委員会及び医療機器承認基準等審議委員会に参画することにより、総計44件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

VIII-2 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：試験法分野のケーススタディでは、我々が開発した陽性対照材料をISO/TC194/WG9溶血性試験国際ラウンドロビントの本試験用標準品の一つとして提供し、その性能が世界的に検証された。歯科分野のケーススタディでは、日本から新規提案したCAD/CAMを利用した修復物の精度評価法に関する規格が2nd CDステージに移行した。(厚生労働科学研究費補助金)

VIII-3 カラーコンタクトレンズの規格適合性に関する調査研究：企業SOP法と異なる試験においては、規格値を逸脱するケースが散見されたことから、第三者が実施した規格適合性試験の結果については、試験機関間の差を十分に考慮したうえで、慎重に取り扱う必要

があることが判明した。また、OCT及びZ-Stack解析はレンズ内の色素分布を非破壊条件下に観察する手法として有用であると共に、色素の露出状況はTOF-SIMS解析により判定できることが確認された。(厚生労働科学特別研究事業)

VIII-4 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：昨年度から継続して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うため、関連するISO及びIECの国内委員会で情報収集と取りまとめを行いインターネット上に公開しているその成果を更新した。また、啓蒙活動として、講演を4回実施し、学会誌へ総説を1報寄稿した。(厚生労働科学研究費補助金)

IX. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

IX-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、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原案を作成した。また、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)

IX-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：研究組織内で取り上げられている革新的医療機器全てのガイドライン案作成作業の検討を開始した。強力集束超音波医療機器の標的治療に関しては、東北大と共同で非臨床評価ガイドライン案作成のための検討会を立ち上げその作成作業を開始した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

X. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

X-1 RNAアプタマーを利用した再生医療用器材の開発に関する研究：生理活性を保持した状態でbFGFを捕捉するRNAアプタマーを固定化した材料表面上において、各種細胞の増殖能を測定した。細胞の増殖能が有意に促進されたことから、bFGF補足型RNAアプタマーは意図した機能を発揮することが示唆された。(厚生労働科学研究費補助金)

XI. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

XI-1 生体内物質による医用材料の劣化機構の解明：抜去インプラントに含まれる生体内脂質は、コレステロールエステル、トリグリセリド、コレステロールの順に多く、リン脂質は少ないことがわかった。マイクロインデンテーション試験法により、抜去インプラ

トの力学特性の評価を行った。スクアレンによる疲労特性への影響を評価し、その影響は比較的小さいことがわかった。(文部科学省科学研究費補助金)

XI-2 超高分子量ポリエチレンに疲労破壊を生じさせる応力状態の解明：ビタミンE含有高度架橋超高分子量ポリエチレンの疲労特性を評価した。デラミネーション破壊に対する耐性は高いが、疲労き裂進展特性が低いことがわかった。三次元積層造形法を用いた新規股関節インプラントの承認審査に必要な資料について検討した。(厚生労働省科学研究委託費)

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部においては、室内空気、水道水、化粧品・医薬部外品、家庭用品等の品質及び安全性を確保するため、それらの指針や規格基準の策定及び検査法の設定に必要とされる化学物質等の理化学的試験及び検査、並びに生活環境中化学物質の総合的な曝露評価に関する調査・研究を行っている。

室内空気関連では、シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会において室内汚染実態調査の結果を示し、新たな化学物質の指針値設定の必要性を示した。本調査に当たっては全国の地方衛生研究所に継続的に多大な協力を頂いている。

化粧品・医薬部外品関連では、コムギ由来の医薬部外品原料によるアナフィラキシー等の再発防止を目指した規格改訂に対応し試験法案の策定等を進めた。平成25年度に発生した美白化粧品による白斑問題に関しては、健康被害の再発防止に関する提言を行い、省令改正と通知発出が行われた。

水質管理目標設定項目の農薬類については、近年の検出状況や使用量等に基づき平成25年3月28日に分類見直しが通知された。当部において、対象リストに掲載された中でこれまで検査方法が定められていなかった農薬類等に対し、標準検査法の開発を行った。その結果、平成27年3月25日に新たに6検査方法の追加が通知された。さらに、水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法には、当部で開発及び提案したフェノール類の検査法、及び国家計量標準にトレーサビリティが確保された標準原液についての使用を認める総則も収載された。

家庭用品関連では、当部がかねてから実施してきた特定芳香族アミン類の調査、試験及び研究結果から、「有

害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」に基づき、有害物質として新たに、特定芳香族アミン類24物質を生ずるおそれのあるアゾ化合物が指定されることになった。また、「防水スプレー等安全確保マニュアル作成の手引き」を改定した。近年のスプレー製品に対する我々の調査、研究を通して得られた結果が反映されたものである。

受賞関連では、神野透人第一室長が平成26年度「日本薬学会環境・衛生部会学術賞」を受賞し、フォーラム2014：衛生薬学・環境トキシコロジーにおいて受賞講演「生活環境化学物質の健康影響と感受性因子の分子機構に関する研究」を行った。神野透人第一室長らの論文「2,4-ペンタンジオン含浸シリカゲル捕集剤を用いた室内空気中のホルムアルデヒドのアクティブサンプラーの開発」が平成26年度室内環境学会論文賞を受賞した。

人事面では、平成27年3月31日付けで神野透人第一室長及び香川(田中)聡子主任研究官が退職した。客員研究員として、西村哲治氏(平成帝京大学薬学部教授)及び鹿庭正昭氏(日本医薬情報センター)を、協力研究員として、中島晴信氏(元大阪府立公衆衛生研究所)及び中森俊輔氏(北里大学薬学部特任助教)を昨年度に引き続き受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。神野透人第一室長、香川(田中)聡子主任研究官及び田原麻衣子研究助手は、平成26年7月、第13回国際室内環境学会(中国・香港)に参加し、研究成果の発表を行った。内野正主任研究官は、第9回国際動物実験代替法会議(平成26年8月、チェコ・プラハ)に参加し、研究成果の発表を行った。伊佐間和郎第四室長は、第50回欧州毒性学会大会(平成26年9月、英国・エディンバラ)に参加し、研究成果を発表した。小林憲弘第三室長は、国際がん研究機関(IARC)におけるモノグラフ(発がん性評価文書)作成のための会合(平成26年9月30日～10月7日、フランス・リヨン)に専門家として参加し、カーボンナノチューブを含む幾つかのナノマテリアルと繊維状物質の発がん性の評価文書を作成した。また、OECD第14回工業用ナノ材料作業部会会議(平成27年2月、フランス・パリ)に出席した。秋山卓美第二室長及び小林憲弘第三室長は、米国毒性学会第54年会(平成27年3月、米国・サンディエゴ)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) 家庭用ワックス等24製品について小形チャンバー法による放散試験を実施し、2-エチルヘキサノールやTXIBの放散を明らかにした。(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) 2-エチルヘキサノール, テキサノール及びTXIBについて一般居住環境(居間及び寝室)の汚染実態を明らかにした。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 3) 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, 防腐剤ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。(医薬品安全対策等推進費, 医薬安全局監視指導・麻薬対策課)

3. 水道関係

- 1) 検査方法告示における単一成分の標準原液について, 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ため, 現在供給可能な項目に該当する別表を対象とした個別別表の改正案と総則的事項に追加する案を示した。(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210機関, 水道事業者184機関, 公的研究機関54機関に対して, マンガン及び1,4-ジオキサンの2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し, 統計解析, 水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。(水道安全対策費食品等試験検査費, 厚生労働省健康局水道課)
- 3) 標準検査法が未設定の9農薬(カルタップ, グルホシネート, ダゾメット, ジチオカルバメート系農薬, メタム(カーバム), パラコート, ピラクロニル, フェリムゾン, 及びプロチオホス)の新規検査法について, 国立・地方衛生研究所, 水道事業者及び登録検査機関等, 合計24機関が参加するバリデーション試験を実施し, 各試験の結果について解析するとともに, 各分析の妥当性について評価した。(水道安全対策費食品等試験検査費, 厚生労働省健康局水道課)

4. 家庭用品関係

- 1) ポリウレタンを使用した繊維製品中の残留イソシアネート化合物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)
- 2) アゾ染料に由来する繊維・革製品中の特定芳香族アミン類分析における残存イソシアネートの影響を検討した。(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) ジベンゾ [a,h] アントラセン, ベンゾ [a] アントラセン及びベンゾ [a] ピレンに関する基準の改正に向けた予備検討を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 4) 冷感製品に含まれるイソチアゾリノン系以外の防腐剤等の実態調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 5) 冷感製品以外の製品に含まれるイソチアゾリノン系防腐剤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)
- 6) 重リン酸エステル系老化防止剤の細胞毒性試験を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 7) 噴霧型家庭用品中の化学物質に起因する健康被害事例を収集及び解析した。(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) 防水スプレーの安全性確保のための情報収集調査を実施した。(厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室)
- 9) フッ素樹脂, シリコン樹脂等を含む衣類用スプレー製品に関する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)
- 10) 薬事・食品衛生審議会化学物質安全対策部会, 同家庭用品安全対策調査会, 家庭用品安全確保マニュアル(防水スプレー等)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, 国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

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
 - (1) 室内空気汚染物質定常型放散源のスクリーニング手法開発に関する研究: アクリル系樹脂製品から放散するアクリル酸エステル類の残留モノマーについて, 超小形チャンバーを用いて定量的なスクリーニング法を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)
 - (2) トレーサビリティを確保した室内環境化学物質分析法の構築に関する研究: 5種のアルデヒド-DNPH誘導体について, *cis-trans*異性体比の経時変化をqNMRで測定した。また, HPLC/UVを用いて*cis-trans*異性体比に影響を与えるpH条件を検討した。(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
 - (1) 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: 家庭用スプレー製品を対象として揮発成

分の定量的な評価を実施し、室内化学物質の発生源になり得ることを明らかにした。さらに、スプレー噴霧に関する曝露評価手法開発の一環として、曝露係数を取得し、簡便な濃度推定手法を構築した。(厚生労働科学研究費補助金)

- (2) 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：消毒副生成物ハロアセトアミド類によるTRPイオンチャネルの活性化を明らかにした。(科学研究費補助金・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

- (1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究：地方衛生研究所等5機関の協力の下、加熱脱離-GC/MSによる総揮発性有機化合物測定法の妥当性評価を実施し、良好な精度が得られることを明らかにした。(一般試験研究費)
- (2) 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：準揮発性有機化合物(可塑剤・難燃剤・殺虫剤等)94物質について、ガス状及び粒子状(>PM10; PM10-2.5及びPM2.5)の形態ごとに室内空気の汚染実態を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)
- (3) 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：GC/MSによる水中ハロアセトアミド類の分析法を確立し、塩素消毒及びクロラミン消毒を行った浴槽水中にこれらの消毒副生成物が存在することを明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

- (1) 化粧品成分の分析法に関する調査：タンパク質が混在する成分であるカルミンについて、色素結合法を利用したタンパク測定試薬キット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、医薬安全局審査管理課)
- (2) 医薬部外品等の物性を考慮した成分規格の検討：加水分解コムギ末の分子量分布試験法(案)の改定を進め、既存成分の規格値(案)への適合性を検査するとともに欧米提案規格値について調査した。(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：各種界面活性剤原料及び市販シャンプー中の不純物1,4-ジオキサン残存量を定量し、原料成分の種類及び配合量との関連性を考察した。化粧品中の水銀についてICP発光分析装置を用いた簡易分析法を作成した。(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：皮膚感作性試験代替法について4施設におけるプレバリレーション試験を実施し、良好な技術移転性を確認した。また、株化細胞のビトリゲル薄膜への接着性に関する検討を行った。(医薬品作物、医療用素材等の開発(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) 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：還元剤であるアスコルビン酸が水酸化体の細胞毒性を減弱させることを示し、オルトキノンの細胞毒性への関与が強く示唆される結果を得た。医薬部外品の承認申請区分の改正、医薬部外品安全性評価ガイドライン(仮称)及び製造販売後調査ガイドラインについて新たに提言を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3. 水道関係

1) 水質分析法に関する研究

水道水質基準項目のホルムアルデヒドの新規分析法(2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)による誘導体化を行った後にLC/MS/MSで測定する方法)について、水道水への添加回収試験による妥当性評価を行った。(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：家庭用品規制法における多環芳香族炭化水素(PAH)分析法を検討し、妨害となり得るPAHと規制対象PAHとが十分に分離し得るGC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：3種類のイソシアネート化合物(2,4-TDI, 2,6-TDI及び4,4'-MDI)を家庭用品規制法の採用案とする特定芳香族アミン類(PAAs)分析法に従い処理した結果、イソシアネート化合物が対象家庭用品中に多量に存在しても、試験操作により特定PAAsが規制値を超える濃度で生成する可能性は極めて低いことを明らかにした。(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：防水効果をうたっていないエアゾール式スプレー製品について噴霧粒子径を調査した結果、粒子存在割合では13製品中12製品が、付着率では7製品が業界の自主基準値を満たしていないことを明らかにした。ハンドポンプ式スプレー製品についても、一定割合以上以上の微粒子が噴霧される

製品が流通することを明らかにした。亜リン酸エステル類7化合物及びリン酸エステル類6化合物の細胞毒性をコロニー形成法により評価した。(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：防水スプレーによる健康被害事例35症例(28報告)について、症状、患者の特徴(喫煙の有無、年齢層)などの解析を行い、喫煙が防水スプレーによる肺障害の増悪因子であること、多くは使用方法に問題があることなどを明らかにした。海外の防水スプレーに関する業界向けガイダンスや健康影響評価書についても情報収集した。ポリ塩化ビニル製手袋中の亜リン酸エステル類のGC/MS定量法を開発し市販手袋23製品に適用した。17製品に亜リン酸トリフェニル、亜リン酸2-エチルヘキシルジフェニル、亜リン酸トリス(2-エチルヘキシル)のいずれかが検出され、接触皮膚炎の原因手袋と同レベルの含有量の製品もあった。(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：家庭用スプレー製品中のグリコール類、グリコールエーテル類等18種類の化合物のGC/MS分析法を開発し、実態調査した。ジエチレングリコール等8種類の化合物が比較的高濃度で含有されること、及び使用時の室内空気への放散量等を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

5. ナノマテリアル関係

- 1) 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：多層カーボンナノチューブ(MWCNT)のラット尾静脈内投与試験において、MWCNTによる炎症反応及び肉芽腫の形成は比較的速やかに回復するが、体内には長期にわたって残留することが示され、慢性毒性影響の評価が重要であることが分かった。(厚生労働本省試験研究所試験研究費)
- 2) 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：MWCNTを用いた妊娠マウス反復気管内投与試験を継続し、単回気管内投与と反復気管内投与の結果を比較するとともに、投与による肺の炎症性変化と胎児の奇形との関連性について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) 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：白金ナノ粒子懸濁液の細胞毒性機序を明らかにするため粒度分布及びイオン濃度を測定したが、細胞毒性を説明できる白金イオンの溶出は認められなかった。(厚生労働科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 穂 山 浩
前部長 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、食品の品質、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26年度にも継続して実施した。

人事面では、鍋師裕美研究員が平成26年4月1日付けで主任研究官に昇格した。また、平成26年4月1日付けで松田りえ子研究員が主任研究官として再任用された。また、昨年度に引き続き、松山大学天倉吉章教授を客員研究員として受け入れた。手島玲子部長は平成27年3月31日付けで定年退官した。永年の勤続及び功労が表彰され、さらに、名誉所員の称号が授与された。また、平成27年4月1日付けで客員研究員として受け入れられた。後任には、穂山浩食品添加物部長が平成27年4月1日付けで異動した。

海外出張としては、根本了室長は、第46回コーデックス残留農薬部会に出席するため、南京(中国)に出張した(平成26年5月5日～10日)。鍋師裕美主任研究官は、59th Annual Meeting of Health Physics Societyでの研究発表のため、ボルチモア(米国)に出張した(平成26年7月12日～19日)。堤智昭室長、片岡洋平主任研究官、植草義徳研究員は、34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014)での研究発表のため、マドリード(スペイン)に出張した(平成26年9月1日～5日)。渡邊敬浩室長は、第36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27年2月22日～3月1日)。手島玲子前部長は第54回米国トキシコロジー学会での研究発表のため、サンディエゴ(米国)に出張した(平成27年3月21日～25日)。

なお、受賞関連では、鍋師裕美主任研究官が、第107回日本食品衛生学会学術講演会において奨励賞を受賞した。また、志田(齊藤)静夏主任研究官が、日本食品化学学会第20回学術大会において優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 食品中に残留する農薬等の公示試験法案を審議する残留農薬等公示分析法検討会において、1-ナフタレン酢酸試験法(農産物)等17試験法(17品目)の策定、

LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（畜水産物）の策定、LC/MS農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）の別表の改訂、試験法通知の第1章総則の改訂、不検出基準の場合の分析値の取扱い規定の策定等を行い、これらは公示された。

2. 第46回コーデックス残留農薬部会に出席した。また、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、日本のコメント案を作成した。
3. 平成26年10月21日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料4「平成25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。
4. 平成26年5月23日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成24年9・10月、平成25年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 平成26年7月10日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成25年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成26年8月22日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成25年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
7. 平成26年11月26日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成26年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
8. 食安発1222第4号（平成26年12月22日）「清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について」の別添に示された分析法を開発した。
9. 食安発1222第7号（平成26年12月22日）「食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインについて」により示された食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインを策定した。
10. 食安基発0401第1号、食安監発0401第4号（平成27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。
11. 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会、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に協力し、また薬事・食品衛生審議会薬事分科会の生物由来技術部会、動物用医薬品等部会、動物医薬品残留問題調査会に協力した。他省庁関係では、消費者安全調査委員会食品・化学・医学等事故調査部会（消費者庁）、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）、ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会（環境省）、（独）医薬品医療機器総合機構における専門協議に専門家としての立場から参画・協力した。

12. JICA「食品衛生のための行政能力強化」コース（平成26年10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. GC/MSによる農薬等の一斉試験法（茶：有機溶媒抽出法）の改良試験法開発（食品等試験検査費）

農薬約170化合物を対象として、GC-MS/MSを用いた茶の一斉試験法を開発した。

2. LC-TOF-MS法の通知LC/MS一斉試験法Ⅰ（農産物：茶）への適用検討（食品等試験検査費）

約150農薬を用いて茶について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。

3. ニトロイミダゾール類試験法（告示試験法）の開発（食品等試験検査費）

既存のジメトリダゾール等告示試験法を改良し、イプロニダゾールを同時分析可能な試験法を開発した。

4. クロラムフェニコール試験法（告示試験法）の開発（食品等試験検査費）

規制対象の変更に伴い、既存のクロラムフェニコール告示試験法を改良法し、クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体も分析可能な試験法を開発した。

5. 農産物を対象とした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) 農薬フェンチオン等4品目の農産物中の試験法を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して開発した。

- 2) 通知試験法「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（40化合物×2グループ）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) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）の妥当性評価試験結果（22～24年度）を解析してまとめ、当該試験法通知の別表（適用対象167化合物）の通知案を作成し通知された。

6. 畜水産物を対象とした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) 動物用医薬品プロチゾラム等5品目の畜水産物中の

試験法を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して開発した。

- 2) 農薬エチプロロール等6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）の開発検討を昨年度に引き続き愛知県衛生研究所と協力して実施した。
- 4) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）〔愛知県法〕の妥当性評価試験（30化合物）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。
- 5) 開発したHPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ（畜水産物）の改良試験法の妥当性評価試験（40化合物）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) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）〔愛知県法〕の妥当性評価試験結果（24及び25年度）を解析してまとめ、新規一斉試験法『LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（畜水産物）』として通知案及び別表案（適用対象50化合物）を作成し通知された。

7. 試験法通知等の英訳（食品等試験検査費）

アルジカルブ等試験法（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。

8. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査研究（食品等試験検査費）

食品・添加物等の規格基準の食品一般の成分規格8の規定に係る物質であるエストラジオール及びテストステロン、並びにこれらの関連化合物について、畜産食品中の実態調査に使用するための高感度分析法を開発した。

9. 食品中の殺鼠剤（テトラメチレンジスルホテトラミン）の迅速検出法の開発（有害化学物質監視対策事業）

加工食品を含む食品中の高濃度のテトラメチレンジスルホテトラミンの迅速検出法を開発した。

10. 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

マトリックス添加標準溶液中の検討対象農薬等を絶対検量線法及び安定同位体を用いた内標準法で定量し、得られた結果を比較・考察することで、当該内標準法により測定の際の試料マトリックスの影響を正確に補正可能な条件等を推察した。

- 2) LC-TOF-MSを用いた残留農薬等一斉分析法の検討
農薬約150化合物を用いて大豆及び玄米について1日2併行、5日間の妥当性評価試験を行い、LC-TOF-MS法の残留農薬一斉分析（穀類・豆類）への適用性について検討を行った。また、動物用医薬品を対象に、LC-TOF-MS測定条件及び定量解析条件を最適化した。

11. 食品中の放射性物質実態調査研究（食品等試験検査費）

放射性セシウム濃度が高い食品試料を中心に、放射性ストロンチウム、プルトニウム、ウランの濃度実態を調査した。放射性ストロンチウムについては105試料の分析を行い濃度実態を明らかにすると共に、放射性セシウムとの濃度比を求め基準値設定の妥当性について検証した。プルトニウムについては10試料を分析したが、全て不検出であった。基準値策定時に考慮されなかったウランについては、85試料の分析を行い、福島第一原子力発電所事故の影響によりウラン濃度が変化していないことを確認した。

12. 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) 平成25年度と26年度に作製した15地域のトータルダイエット（TD）試料（420試料）を分析し、該当地域における放射性セシウム等の年間預託実効線量を推定した。福島県及びその近県の線量がやや高い傾向が認められたが、現行基準値の設定根拠となった年間1 mSvの1%以下であった。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったTD試料について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。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不検出であった。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のTD試料（420試料）を作製した。

13. 食品中の製造副生成物に関する実態調査（食品等試験検査費）

昨年度に開発された分析法を用い、加工食品に含まれるアクリルアミド、多環芳香族炭化水素類（PAHs）の濃度実態を明らかにした。アクリルアミドについては100製品を調査した結果、EUの指標値を超えるものが数製品認められた。PAHsについては50製品を調査した結果、EUの基準値を超えるものが1製品あった。

14. 環境汚染物質検査（食品等試験検査費）

EUへの輸出品目とされている二枚貝及び養殖魚（計

16試料)を対象にダイオキシン類濃度の実態調査を実施した。ダイオキシン類濃度は過去に実施された実態調査結果の範囲内に収まっていた。また、EUで定められているダイオキシン類の基準値を超過した試料はなかった。

15. 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都県を産地とする流通段階の一般食品 (計1516試料) 及び国産の乳児用食品 (100試料) を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) 各自治体を実施し、厚生労働省に報告した食品中の放射性セシウム濃度データ79067件の集計を行い、検出率、基準値超過率の高い食品種を明らかにした。
- 3) 津波被災地域及び非津波被災地域に相当する計5つの県から買い上げた500食品の重金属等による汚染実態、及び80食品のPCBsによる汚染実態を明らかにした。
- 4) 牛肉、ブルーベリー、ナツハゼ、シイタケ、タラノメ、コシアブラ、ワラビ、ゼンマイを用いて調理加工前後の食品中の放射性セシウム量の変化を評価した。

16. 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、無機ヒ素、PCBsの一日摂取量を推定した。
- 2) TD試料の分析を通じ、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) の摂取量を推定した。また、多環芳香族炭化水素類 (PAHs) 濃度に対する食品製造方法の影響を検討した。
- 3) TD試料に適用可能な無機ヒ素分析法を開発し、その妥当性を確認した。また実際にTD試料を分析することで得られた分析結果に基づき無機ヒ素摂取量を推定した。
- 4) 幼児の平均的食事を模したTD試料を作成し、その分析を通じて幼児における各種有害物質の摂取量を推定した。さらに幼児平均摂取量と全年齢層平均摂取量とを比較し、幼児における体重当たりの有害物質摂取量は、全年齢層平均に比べ概ね高くなることを明らかにした。
- 5) 全国7地区8機関で調製したTD試料 (計60試料) を分析し、国民平均のダイオキシン類摂取量を推定した。平均の摂取量は耐用摂取量の17%程度であった。

- 6) 魚介類、健康食品、調製粉乳 (計66試料) を分析し、それらのダイオキシン濃度を明らかにした。モンテカルロ法により6年齢区分の集団について魚介類からのダイオキシン類摂取量を推定した。
- 7) アリル炭化水素レセプター (AhR) と相互作用のあった化学物質を複数のバイオアッセイにより評価し、アッセイにより得られる結果の差について検討した。
- 8) 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や食品安全に関わる各国のリスク評価機関等の情報を検索して数値を抽出し、MOEの大きさと分類した化合物のリストを作成した。

17. ミネラルウォーターのシアン化合物および臭素酸濃度の実態調査 (食品等試験検査費)

市場流通するミネラルウォーター (110製品) を買い上げ、新たに成分規格項目に設定されたシアン化合物および臭素酸濃度の実態を調査した。

18. 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 (502点) を買い上げ、鉛、カドミウム、ヒ素を含む15元素濃度の実態を調査した。

19. 食品に含まれるフランを対象とした定量分析法の開発 (食品等試験検査費)

食品に含まれる製造副生成物であるフランを対象とした分析法を開発し、フラン含有の蓋然性が高い10食品種への適用性を検証した。

20. アマニのシアン化合物濃度の実態調査 (食品等試験検査費)

亜麻の種子であるアマニに含まれる遊離シアン及びシアン配糖体を主とするシアン化合物濃度の実態を調査した。

21. 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21年、平成22年および23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: 11728283件) をデータとして集計、解析した。

22. 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 (文部省科学研究費補助金)

コムギグルテンの塩酸、水酸化ナトリウム、酵素を用

いる経時的分解物について分子量とアミノ酸組成変化の両面から物性の変化を解析した。また、(旧)茶のしずく石けんに含有されていた酸加水分解コムギに特異的なエпитープに対するマウス単クローン抗体を用いて、酸加水分解グルテンを特異的に測定できる系を検討した。

23. 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, 医薬品等規制調和・評価研究事業)

医薬部外品であるコムギ加水分解末の規格について、感作性の低い低分子量画分を特化できる試験法の医薬部外品原料規格への導入を提案した。また、ICCR8 (2014年度) のアレルギーワーキンググループの電話会議に引き続き参加し、ICCR9 (2015年度) での中間報告書の作成に関与した。

24. 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、遺伝子組換え乳酸菌をとりあげ、非組換え体とのプロテオーム解析による比較を行うとともに、他のオミクス解析結果ともあわせて総合的な解析を行った。また、オミクス解析を新開発食品の安全性評価に応用する場合の提言として、作用機作の解明に重要であることを示した。

食品添加物部

部長事務取扱 奥田晴宏
前部長 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研究を行っている。

食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、要請者からの事前相談に応じることを目的とした食品添加物指定等相談センター (FADCC) を平成26年6月に設立し、1か月間の準備期間をおいた後、7月から相談業務を開始した。

器具・容器包装関連では、平成25年12月25日に省令改正された乳及び乳製品の成分規格等に関する試験法の作成に貢献した。また、安全性確保のための新しい規制の

あり方、並びに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6月1日付けで食品添加物指定等相談センターの特任研究員 (非常勤職員) として、西島基弘博士, 安原加壽雄博士, 渡辺英俊博士, 長野健一博士の4名が採用された。また、平成26年8月1日付けで、西崎雄三博士が職員として採用された。平成26年10月31日付けで非常勤職員河崎裕美氏が、平成27年3月31日付けで短時間非常勤職員福島都紫子氏が退職した。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。さらに、平成23年より当部の部長を務めた穂山浩前部長は平成27年4月1日付けで食品部長として異動した。

海外出張としては、穂山浩前部長は第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・ボカトンに出張した (平成26年9月7日~12日)。また第47回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国・西安 (平成27年3月19日~28日) に出張した。大槻崇主任研究官は第12回食品科学における磁気共鳴の応用に関する国際会議 (FOODMR2014) で研究成果を発表するため、イタリア・チェゼーナに出張した (平成26年5月20日~24日)。また、第3回産業への核磁気共鳴の実践的な応用に関する会議 (PANIC) で研究成果を発表するため、米国・サンディエゴに出張した (平成27年2月8日~14日)。六鹿元雄第三室長及び阿部裕主任研究官は食品接触製品に関する国際ミーティング2014での講演のため、米国・シルバースプリングに出張した (平成26年5月11日~16日)。河村葉子主任研究官はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第79回会議に出席のためスイス・ジュネーブに出張した (平成26年6月16日~28日)。

業務成績

- (1) 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) について、食品安全委員会における審議資料とするため、その内容を精査した (食品等試験検査費)。
- (2) 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)。
- (3) 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結果及び酵素製品における微生物限度試験の適合性に関する検討結果について考察し、さらに検討すべき課題を確認した (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調査研究として、過酢酸製剤, 塩化コリン, ヨウ化カリウム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、食品中のビオチン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、小児(1~6歳)の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による着色料、甘味料等の一日摂取量調査を実施した。(食品等試験検査費).
 - (7) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、米国食品化学物質規格集・一般試験法、JECFA食品添加物規格総合概論・第4巻等と食品添加物公定書・一般試験法の対比表の作成及び定量核磁気共鳴スペクトル測定法の一般試験法への取載に関する検討等を行った(食品等試験検査費).
 - (8) 塩素殺菌処理された食品中の塩素酸及び亜塩素酸の残存調査として、食品中の亜塩素酸及び塩素酸分析法を開発した(食品等試験検査費).
 - (9) 食品中の過酢酸製剤配合成分残留実態調査として、オクタン酸及び1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸の輸入食品中の残留実態調査等を実施した(食品等試験検査費).
 - (10) 既存添加物の流通実態等の情報より、第4次消除品目となり得る既存添加物をリストアップした基礎資料を作成した(食品等試験検査費).
 - (11) 既存添加物の基原生物の学名・標準和名を調査し、今後の規格設定のための根拠資料とするライブラリを構築した(食品等試験検査費).
 - (12) 既存添加物4品目につき、化学的安全性確保に関する研究を行った(食品等試験検査費).
 - (13) 器具・容器包装の規格試験のうち、溶出試験における試験溶液の調製法について、規格試験としての適用性を検証した(食品等試験検査費).
 - (14) 合成樹脂製器具・容器包装用の添加剤約100種について、飲料または食品擬似溶媒を対象としたGC/MS/MSによる一斉分析法を開発した(食品等試験検査費).
 - (15) 合成樹脂製品の製造に使用される重合助剤のうち金属系触媒を対象として、残存量及び溶出量の調査を行った(食品等試験検査費).
 - (16) 食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、要請者からの事前相談に応じることを目的とした食品添加物指定等相談センターを設立し、相談業務を行った(食品等試験検査費).
- ことが、過小評価の少ない摂取量推定が可能になると考えられた(食品健康影響評価技術検査委託費).
- (2) 食品添加物の新規抗原感作性評価手法の開発に関する研究
ヒト単球系細胞株から樹状細胞への分化条件を確立し、主要なI型アレルギーを用いて抗原提示能の影響について検討し、主要アレルギーを用いた抗原刺激のみ抗原提示能が増加した(文部科学研究費補助金).
 - (3) 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
過酸化ベンゾイルを添加した小麦粉菓子類の調理過程で生成する副生成物の種類と残存量を明らかにした(厚生労働科学研究費補助金).
 - (4) 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(5-Benzyl-3,6-dioxo-2-piperazineacetic acid)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).
 - (5) 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)を添加物の確認試験に利用するためには、ATR法での測定条件と標準IRの確立が必要であると結論した(厚生労働科学研究費補助金).
 - (6) 食品添加物中の鉛分析法に関する研究
2価の陽イオンを含む無機塩類食品添加物中の鉛分析には、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等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).
 - (7) 核磁気共鳴(NMR)技術を利用した食品中の化学物質分析法の確立に関する研究
qNMRを用いた信頼性の高い食品中の化学物質分析法を確立するため、甘味料を中心にNMRスペクトル情報を収集するとともに、加工食品中のサッカリンナトリウム分析における本法の性能を評価した(文部科学研究費補助金).
 - (8) 既存添加物の安全性確保のための規格基準設定に関する研究
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すると共に裏付け試験を実施した。各種既存添加物の含有成分解析と成分規格試験法の検討を行った。酵素の基原の解析法を検討した。酸化防止剤に含まれる活性成分の種類と各種試験法における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).

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- (1) 香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究
国際的に使用されている香料化合物の摂取量推定法の比較検討を行った。MSDI法とSPET法を併用する

(9) 食品添加物等の各種理化学情報検索システム構築に関する研究

食品添加物の理化学情報を検索するシステムを検討した。また、約230品目の情報をデータベース化しweb上に公開した（(公)日本食品化学研究振興財団研究助成金）。

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) ポリスチレン製器具・容器包装における揮発性物質試験の性能評価

ポリスチレン製器具・容器包装の揮発性物質試験について、21機関で試験室間共同試験を実施し、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) ナイロン製器具・容器包装におけるカプロラクタム試験の性能評価

ナイロン製器具・容器包装のカプロラクタム試験について、20機関で試験室間共同試験を実施し、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) 植物油総溶出物量試験法の改良

植物油総溶出物量試験法のうち、試料に残留する植物油の抽出法について検討した。さらに確立した改良法と欧州標準規格法の試験結果を比較した（厚生労働科学研究費補助金）。

(4) アンチモンおよびゲルマニウム溶出試験におけるICP-OESを用いた代替試験法の開発

PET製器具・容器包装のアンチモンおよびゲルマニウム試験におけるICP-OESを用いた代替試験法の開発を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

(5) DART-OT/MSおよびqNMRを用いた迅速かつ簡易な可塑剤分析法の検討

DART-OT/MSを用いたPVC製玩具中の可塑剤分析法を開発し、市販製品約500検体中の可塑剤使用実態を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。

(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発展させた。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, マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査, 貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究, 製造基準（殺菌温度及び殺菌時間）に関する調査, 牛の内臓等の規格基準設定に係る試験検査, 生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法, 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, 松田りえ子博士が平成26年4月1日付で再任用主任研究官として食品部に異動した。非常勤職員として吉岡宏美氏, 村田龍氏, 三元昌美氏, 山本詩織氏, 橋理人氏の5名, 短時間非常勤職員として榊田和彌氏, 小根澤遙氏の2名を採用した。客員研究員として山本茂貴博士, 天野富美夫博士, 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8名, 実習生8名を受け入れた。

海外出張では, 五十君静信部長は, 2014.5.11-16にイタリア・ローマで開催された低水分活性食品の微生物学的危害の区分に関する国際連合食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) の合同作業部会に招聘されそのリスク評価に加わり, 2014.7.8-13に米国・ボストンで開催された, 感染症ワールドサミット2014に参加しポスター発表と遺伝子組換えワクチン開発に関する情報交換を行い, 2014.9.6-12に米国・ボカロトンで開催された第128回国際分析化学学会に参加し, ポスター発表と試験法に関する情報交換を行い, 2014.11.24-30にスウェーデン・ウプサラで開催された第28回食品の科学と技術ヨーロッパ連盟年次総会に参加しポスター発表を行い, 2015.1.25-2.1に米国・ニューオーリンズで開催された第49回IJNR有毒微生物専門部会に出席した。朝倉室長は, 2014.8.25-28に韓国・光州市において開催された韓国食品科学技術学会2014年次集會に招聘され, 食肉の衛生管理に関する講演を行った。岡田室長は, 2014.8.16-18にベトナム・ビエンホア市で開催された第2回アジア食品安全会議に参加しポスター発表を行った。大城室長は, 2014.4.20-26にベトナム・ニャチャンで開催された第9回WESTPAC国際学術シンポジウムにて招待講演を, 2014.9.28-10.3にフィジー共和国・スバにてシガテラ多発

食品衛生管理部

部長 五十君 静 信

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26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,

地域における現地調査及びフィジー共和国関係機関との研究打合せを、2014.11.12-15にシンガポールで開催されたシガテラ食中毒原因毒素の分析に関するワークショップにて招待講演を行った。鈴木主任研究官は、2014.8.15-17にベトナム・ビエンホアで開催された第2回アジア食品安全会議に、2014.11.11-12にマレーシア・クアラルンプールで開催されたアジア実験動物科学学会2014に、2014.11.28-30にシンガポールで開催されたアジア獣医師会学会2014に参加し、ポスター発表を行った。

業務成績

食品等の調査として、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化では全国から収集したノロウイルス276株、サポウイルス6株、A型肝炎ウイルス17株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。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では、乳製品を中心に市販食品の79検体につき、一般生菌数をISO法と国内の従来法について比較・検討した。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30菌株のPFGEのデータの登録を行った。ボツリヌス食中毒疑い1事例の食品のボツリヌス菌及び毒素検査を行った。マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査では、4施設への立ち入り検査を行った。貝毒規制に係る試験方法に関する調査研究、製造基準(殺菌温度及び殺菌時間)に関する調査、牛の内臓等の規格基準設定に係る試験検査、生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法に関する試験検査を行った。

研究業績

平成26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. 各国におけるリステリア症発生状況および*Listeria monocytogenes* 菌株の分子疫学的解析に関する研究では、研究室保有及び外部から分与された食品及び患者由来株のPFGE解析を継続し、散発例の原因食品推定を行い、研究を終了した。2. *Campylobacter jejuni*の肝臓移行を支えるゲノム特性の解明では、野外飼育鶏を生体モデルとして、肝臓へのカンピロバクター移行に関する検討を行い、少ない菌数ながらも腸管外移行することを確認した。3. 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大腸菌をモデル生物として、浸透圧ストレスに対する抵抗性発現と鉄イオン動態が関連性を示すとの知見を得た。4. 鶏腸管におけるカンピロバクター感染動態のゆらぎに関する研究では、鶏の発育期に伴う盲腸内細菌叢変動は主に環境要因によるとの知見を得た。カンピロバクター定着に

伴う鶏盲腸菌叢の変動を明らかにした。5. *Arcobacter butzleri*および*Campylobacter jejuni*の間で顕れる微生物間クロストークに関する研究では、*Arcobacter butzleri*におけるバイオフィーム形成関連遺伝子群の探索を行い、複数の候補遺伝子を同定した。6. 食中毒細菌の比較ゲノム解析では、ボツリヌス菌や*Listeria monocytogenes*をはじめとする食中毒関連病原細菌を対象に、ゲノム解析を行った。7. 生体内および環境ストレス条件下における*Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析では、リステリアシグマ因子の*in vitro*におけるストレス抵抗性に関する役割を解析した。8. 食品中の微生物試験法の開発及びその実効性・妥当性評価に関する研究では、食品における微生物試験法のメソッドバリデーションの手法を検討し、統一した方向性を持ち、科学的根拠のある信頼性の高い標準試験法の作成を行い、それぞれ原案の作成を行った。

- (2) 食品の微生物学的リスク評価に関する研究として、
1. 食品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βラクタマーゼ産生菌の遺伝子レベルの検討を行い、ヒトでの耐性獲得に食品がどの程度寄与しているのか検討し、研究を終了した。
 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などの制御に関する研究では、農場におけるカンピロバクター伝播様式を検討し、汚染源となった鶏舎を推定した。また、輸入冷凍鶏肉におけるカンピロバクター汚染実態と生存性に関する検討を行い、チルド鶏肉での成績に比べ、有意に低い汚染率を示すことを明らかにし、研究を終了した。
 3. 非動物性の加工食品などにおける病原微生物の汚染実態に関する研究では、浅漬け製造工程における衛生規範改正版の有効性をメタゲノム解析を通じて検討した。
 4. 腸管免疫系の発達とその役割に関する研究では、腸管免疫系の感染防御機構に関する研究を行った。
 5. 畜産食品の安全性確保に関する研究では、海外における食肉の生食に関する法的規制及び衛生管理手法についての情報収集を行うと共に、放射線照射などの有害微生物除去方法の検討と品質変化に関する検討を行った。
- (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利用し、ヒト上皮細胞モデル実験系を用いその取り込みのメカニズムについて検討し、研究を終了した。
 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た。

- (4) マリントキシンによる食中毒に関する研究として、
1. フグなどの安全性確保に関する総括的研究では、沖縄産フグの毒成分分析を実施した。また、各自治体で実施した毒性分析データの収集解析を行い、研究を終了した。
 2. マウス・バイオアッセイの原理解明、および動物福祉に配慮したその改良では、下痢性貝毒成分の比毒性について検討した。
 3. シガテラ毒の分析法開発に関する研究では、LC-MS/MS法によるシガトキシン類の分析法を検討した。
 4. シガテラ毒の毒性に関する研究では、シガトキシン1Bおよび3Cの経口および腹腔内投与による毒性について検討した。
 5. 未解明魚類食中毒の原因物質探索では、横紋筋融解症の原因魚種の同定を行った。また食中毒の原因食品の残品について試料確保を行った。
 6. 魚貝毒のマウス・バイオアッセイに関する研究では、フグ毒に対するマウスの系統差について検討した。
- (5) 食品媒介性ウイルスに関する研究として、
1. 食品中のウイルスの高感度迅速検査法およびマネージメント手法の標準化に関する研究では、食品ウイルス検査に必要な標準物質の準備を進めた。ノロウイルスの検査に必要な標準DNAの配布体制の確立に向け、関係機関との調整を行い、研究を終了した。
 2. 食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究では、ウイルス遺伝子の定量値の変動要因として標準DNAが大きく関与していることが示された。汚染防止対策として、UNG処理が有用であった。下水からA型肝炎ウイルスを検出し、二枚貝への汚染リスクの可能性を示した。
 3. 感染性推定遺伝子検査法の改良と生存性試験、汚染実態調査等への応用では、開発した開発感染性推定遺伝子検査法をウイルスの不活化手法の一つである高圧処理の評価に応用し、その有用性評価に利用できることを明らかにした。
 4. 広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究では、全国で食中毒事例などから検出されたノロウイルス等のシーケンスデータを迅速に共有するためのBlast検索システムを構築した。それをを用いて迅速なデータ共有ができた。
- (6) 食品のバイオテロに関する研究として、
1. 食品防衛の具体的な対策の確立と実行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海外の対策に関して情報収集を行い、国内の対応について考察を行い、方向性についてまとめ、研究を終了した。

衛生微生物部

部長 寺嶋 淳

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、寄生虫汚染による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。平成26年度は、食品からの腸管出血性大腸菌の多血清群に対応した検出法を策定した。真菌分野では、食品汚染真菌のリスク要因の解明および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、東日本大震災被災地の住居における真菌暴露によるアレルギー疾患について、呼吸器科医師等と継続的な共同調査研究を実施した。

人事面では、平成27年3月31日付けで山崎朗子研究員が退職し岩手大学農学部助教として転出した。

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、研究生2名、実習生7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。寺嶋淳部長は平成27年1月25日～29日まで、米国・ニューオリンズ市で開

催された第49回UJNR日米合同部会・有毒微生物専門部会に渡辺麻衣子第三室長とともに出席、発表した。工藤由起子第二室長は、平成26年8月31日～9月5日までフランス・ナント市で開催された24th International Committee on Food Microbiology and Hygiene Symposium, Food Micro 2014に出席し腸管出血性大腸菌の食品からの分離に効率的な酵素基質培地の検討について発表を行った。大西貴弘第四室長は、平成26年5月5日～11日までハンガリー・ブタペストで開催されたIAFP European Symposiumに出席し、クドア食中毒に関する研究発表を行った。吉成知也主任研究官は、平成26年5月19日～22日まで中国・北京市で開催された2014国際カビ毒会議に出席し日本で流通する食品におけるT-2トキシンの汚染について、口頭発表を行った。

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。

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

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

ヒト細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発を目的とし、日局エンドトキシン標準品を用いて、日局エンドトキシン試験法とMATの比較検討検証を行った。

2. 食中毒に関する調査研究

厚労省が依頼し、地方衛研で実施する食中毒菌汚染実態調査に用いる試験法を提示し、食中毒菌分離株のとりまとめおよび保存を行った。

3. 広域散発食中毒事件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

食中毒の発生に関連する可能性のある多数の病原細菌の網羅的な検出を行うために、応用可能な遺伝子検出法を精査した。

4. 平成26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、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（75検体）、デオキシニバレノー

ル（242検体）、ニバレノール（250検体）、およびオクラトキシンA（198検体）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。フモニシンとオクラトキシンについて、EUで設定されている基準を上回る検体は認められなかった。デオキシニバレノールについては例年よりも汚染濃度が高い傾向が認められた。

5. 平成26年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：乳中のアフラトキシンM1に係る汚染実態調査及び試験方法の検討

①市販牛乳（100検体）中に含まれるアフラトキシンM1の汚染実態調査を行った。Codex基準（0.5ppb）を上回る検体は認められなかった。

②公定法発出に伴う予備実験として、市販されているイムノアフィニティーカラム5種の性能評価を行った結果、いずれのカラムにおいても十分な回収率が得られた。

③スクリーニング法としての有用性を評価するために、イムノクロマト法を原理とした簡易測定キット3種の性能評価を行った。3種ともにスクリーニングに用いることが出来る性能を有していることが確認された。

6. 平成26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飲料の細菌検査法案を製造企業の試験室と検討し、一部の改善の必要性が明らかになった。

7. 平成26年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：馬の内臓の危害分析に関する試験等調査

馬の内臓肉でのサルモネラおよび腸管出血性大腸菌の汚染について調査を行った。

8. 平成26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有効に活用するため、適した培地の選択、分離法等の補足的な情報を作成した。これらをNESFDにアップロードした。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) 無菌試験の研究－細胞・組織加工品における無菌試験法の在り方について－（厚生労働科学研究費）

再生医療等の安全性の確保等に関する法律が施行されたことから、再生医療等製剤の出荷判定試験に適用する無菌試験法の在り方について、米国や欧州各国の

規制を検討し、無菌試験法に適用可能な微生物迅速検出法を検証した。

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

日局17で改正されるマイコプラズマ否定試験のNATバリデーションに用いる標準菌株として、マイコプラズマ8菌株（アコレプラズマを含む）を培養し、供給体制の整備を行った。

- (3) 微生物由来核酸の多項目検出に関する研究（一般試験研究費）

生物医薬品、特に細胞・組織加工製品に混入する危険性のある真菌の検出方法について検討した。真菌性髄膜炎の原因菌*Exserohilum rostratum*を実験モデルにDNA合成酵素の種類・プライマー配列・DNA回収方法の適正化を図った結果、目標の検出感度と精度を達成することに成功した。

- (4) 単球機能性遺伝子の発現制御に関する研究（文部科学省科学研究費）

エピジェネティック修飾のうち、DNA修飾に注目した。本研究ではDNAの脱メチル化との関係を指摘されているTET1遺伝子の活性を利用する方法について検討した。

- (5) iPS細胞等由来樹状細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

ヒト細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発を目的とし、正常ヒト血液中の単核球から樹状細胞を誘導する条件設定を行い、得られた成熟樹状細胞をエンドトキシンで刺激し、誘導されるTNF- α 、IL-6及びIL-1 β を測定して発熱性物質試験への適用を試みた。

- (6) オゾン過酸化水素混合ガスを用いたエンドトキシン等発熱物質不活化の研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

生体高分子やプラスチック製品に適用可能なエンドトキシン不活化法の開発を目的とし、乾熱処理（250 $^{\circ}$ C、2時間）の代替法として、オゾン過酸化水素混合ガスを温度50 $^{\circ}$ Cで乾燥状態のエンドトキシンに暴露し、対数減少値3Log以上の不活化を確認した。

2. 食品微生物に関する研究

- 食中毒調査における食品中の病原大腸菌の統括的検査法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費）

食品での腸管出血性大腸菌の多血清群に対応した検査法を地方自治体や検査機関など多機関とコラボレイティブスタディを実施し検討した。厚労省の通知法の策定に貢献した。

3. 食中毒細菌毒素に関する研究

- 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（厚生労働科学研究費）

26のウェルシュ菌遺伝子を対象としたPCRを行い、ウェルシュ菌のタイピングに有効であることを確認した。

4. 真菌に関する研究

- (1) 国内流通食品における*Fusarium*属菌の分布状況に関する研究（厚生労働科学研究費）

国内流通食品におけるカビ毒汚染リスクを評価する目的で、各種食品からの*Fusarium*属菌の分離・同定を試みている。今年度は、輸入および国産の小豆・大豆を用いて研究を行った。輸入小豆ではカビおよびカビ毒汚染が確認されず、国産小豆、特に北海道産小豆では高濃度のカビ毒と*Fusarium*属菌が検出された。また、分離菌株からは、複数種類のカビ毒の産生性が確認された。さらに、国産白小豆を1検体供試したところ、本検体からは最も高濃度のカビ毒が検出され、*Fusarium*属菌の検出頻度も最も高かったことが確認された。

- (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）

環境由来真菌アレルゲンの研究に使用することを目的として、公共の真菌アレルギーに関する複数のデータベースから情報をダウンロードし、真菌アレルギー遺伝子を網羅的に収録したデータベースを作成し、アレルゲン性の強弱等内容を精査した。その結果、真菌約40菌種から99個のアレルゲン遺伝子が過去の研究から報告されたことが明らかとなった。また、enolaseなど数種類の酵素が、複数の真菌種で共通してアレルゲンとして登録されていることが明らかとなった。

- (3) 東日本大震災にみる災害時居住環境を汚染する真菌のアレルギーリスク評価に関する研究（厚生労働科学研究費）

平成24年度・25年度の研究成果から、東日本大震災被災地におけるいくつかの住居形態のうち、応急仮設住宅の真菌汚染被害が特に大きいことが明らかとなった。住人の間で、真菌曝露によるアレルギー疾患の増加が懸念されている。そこで、呼吸器科医師と共同で、アレルギー性真菌汚染が進行する仮設住宅の居住者に対して、呼吸器アレルギー集団検診を実施した。341名の住人が受診し、そのうち約2割が真菌アレルギー性呼吸器疾患を発症していることが明らかとなった。統計解析の結果、受診者のアレルギー発症には、うつ等精神面の影響ではなく、室内の抗原に曝露された影響によるということが示唆された。

- (4) 大震災被災地の住環境汚染真菌の危害性評価と予防衛生学的研究（文部科学省科学研究費）

津波浸水世帯に居住する真菌性呼吸器疾患患者宅の真菌叢の調査の結果、通常国内の住宅から高頻度・高濃度に検出される*Cladosporium*属菌および*Penicillium*属菌と同等のレベルで、*Aspergillus*属菌が検出されることが明らかとなった。当該属にはアレルギー性があることが知られる*A. versicolor*および*A. glaucus*等が多く含まれていた。被災地医療機関と共同研究を行い、これらの高濃度検出菌種を中心に、血清学的検査および抗原曝露試験を行った。その結果、患者宅を汚染する菌種と患者血清に含まれる抗原特異的抗体は関連性があることが確認され、住宅を汚染する真菌が症状の原因となっていることが示された。

5. 真菌産生毒素に関する研究

- 乳幼児用食品におけるカビ毒汚染のリスク評価に関する研究（厚生労働省科学研究費）

国内で市販されている乳幼児用食品において、アフラトキシン類、フモニシン類、デオキシニバレノール、T-2トキシン及びゼアラレノンの分析法の開発を行った。さらに開発した分析法を用いて市販の乳幼児用食品90検体のカビ毒の汚染実態を調べ、フザリウム菌が生産するカビ毒が混入していることを明らかにした。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) 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）

食中毒残品から分離されたクドアの遺伝的多型性をRAPD法を用いて解析した。その結果、RAPD法がクドアの由来を推定するうえで有用であることを明らかにした。

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

有症苦情事例残品中の微生物DNAを変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法を用いて網羅的に検出する方法を確立した。

- (3) 病原因子遺伝子情報を用いたジビエの食中毒危害微生物の解析と検査法（文部科学省科学研究費）

食用シカ肉を用いてE型肝炎ウイルス、サルモネラ菌、腸管出血性大腸菌、リステリア菌、住肉胞子虫の一括核酸クロマトグラフィー法による検出法を検討し、各種病原体検出に用いるプローブ配列の選定を行い、検出を確認した。

- (4) 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（文部科学省科学研究費）

各地方自治体、猟友会等に協力を依頼し、得られた

シカ糞便試料から18SrRNAの逆転写リアルタイムPCR法を用いて*Cryptosporidium*属原虫の検出、さらに種同定を行った。同様にシカ糞便サンプルを得た同地域の水試料からも*Cryptosporidium*属原虫の検出・同定を行った結果、シカ糞便、水試料どちらにも*Cryptosporidium*属原虫の18S rRNA遺伝子は確認されたが、種は一致しなかった。

7. 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（一般試験研究費）

転移因子の遺伝子発現機構を詳細に比較し、細菌に広く存在する転移因子ファミリーとの間に共通する領域があることを示した。この結果は、ひとつの転移因子に特殊な発現機構が存在するのではなく、種々の転移因子に普遍的に存在することを示唆している。

- (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（一般試験研究費）

新しく開発したDNA-タンパク質相互作用解析法を用いて、精製した細菌転写因子（ArtAタンパク質）がカエルのtRNA遺伝子のプロモーターに結合することを示した。この結果は、細菌の転移因子と真核生物のtRNA遺伝子に類似の転写機構が存在することを示唆している。

- (3) ゲノムの寄生性因子の転写装置の*in silico*解析（一般試験研究費）

真核生物のRNAポリメラーゼIIIの転写開始因子や細菌転写因子の二次構造をPSIPREDなどを使って予測し、構造上の類似性からタンパク質の近縁性を探索した。

8. 新興感染症に関する研究

- (1) GPIアンカー欠損スプライス変異型プリオン蛋白質の生理機能の解明に関する研究（文部科学省科学研究費）

プリオン蛋白質の生理機能解明を目的とし、マウスPrP欠損細胞株HpL2-3 (*prp*^{-/-}) にレトロウイルスベクターでヒツジPrP又はGPI欠損スプライス変異型PrP遺伝子を導入して持続的産生細胞株を樹立し、それらを比較してPrPSVの生理機能を調べた。

- (2) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究（厚生労働省科学研究費）

プリオン病の早期診断への利用を目的とし、リン酸化ヒトPrP（43残基pSer）を認識するモノクローナル抗体の特異性を調べ、イムノプロット法で単量体PrPを検出する条件を見だし、正常型PrPを異常型PrPより強く認識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。遺伝子医薬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、薬理部とは危険ドラッグに関する共同研究を行っている。

人事面では、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4名を研究生・実習生として指導した。

平成26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）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）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、栗原及び出水室長は、33rd European Peptide Symposium（平成26年9月、ブルガリア）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。

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) 側鎖架橋を導入した安定化ヘリカルペプチドの開発を行った。
- 2) 細胞内Hisタグタンパク質を選択的にラベル化できるプローブ分子の開発を行った。
- 3) 広い抗菌スペクトルを持つマガイニンの活性フラグメントの探索を行った。（委官民）
- 4) エストロゲン受容体のリガンドであるタモキシフェンに長鎖アルキル基を導入した化合物にタンパク質分解誘導作用があることを見出した。（文科科研費）

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) 新規危険ドラッグのQSARにより活性予測を行い、指定薬物の選定の根拠となるデータを提供した。（厚労科研費）
- 2) 長鎖アルキル基を有する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。（厚労科研費）
- 3) 構造類似性のみに基づいた新規予測法の研究を行った。（厚労科研費）
- 4) 有害化学物質とタンパク質との相互作用をシミュレーションすることで、有機スズの毒性の解明を行った。
- 5) CB1、CB2の3次元構造に基づいた新規リガンドの設計と合成を行った。（精神・神経疾患研究開発費）
- 6) CB1受容体とリガンドのドッキングスタディによる安定配座解析を行った。（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。芳香族炭化水素受容体を利用した新規プロテインノックダウン化合物の開発を行った。（創薬基盤推進研究事業）
- 2) 安定なヘリックス構造を形成できるペプチドを設計・合成し、核内受容体転写阻害剤としての応用を検討した。
- 3) ビタミンDレセプター（VDR）タンパクと共有結合するリガンドの設計と合成を行い、その生物活性の評

価を行った。

- 4) オリゴアルギニンをベースとした高い細胞膜透過性を有するペプチドの開発を行った。
- 5) プラスミドを効率的に細胞内へデリバリーできるペプチドの開発を行った。
- 6) エストロゲン受容体を標的としたアンタゴニストの開発を行った。(文科科研費)
- 7) 難治疾患であるALDの原因となる変異型ABCD1の局在を修正する小分子の探索を行うため、活性評価系の確立を行った。(文科科研費)

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17局での削除対象品目についての選別を行った。(厚労科研費)
- 2) 日局データベース記載内容の拡充, JANデータベースとの連携の強化を行った。

以上の研究は、加藤雅士、長久保貴哉、山崎徳和、山下博子、依岡桃子、今村光芳、沖津航陽、田中克哉、藤里卓磨の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果により日本ペプチド学会奨励賞(出水庸介第二室長)、第58回日本薬学会関東支部大会優秀発表賞(長久保貴哉研究生、沖津航陽実習生)、を受賞した。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

国際学会では、33rd European Peptide Symposium (2014.9)、国内学会では、ケミカルバイオロジー第9回年会(2014.6)、第51回ペプチド討論会(2014.10)、メディシナルケミストリーシンポジウム(2014.11)、日本薬学会第135回年会(2015.3)等で発表した。また論文及び総説・解説等は、*Bioorg. Med. Chem.*、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*、*J. Org. Chem.*、*Bioconjugate Chem.*、*Tetrahedron*、*有機合成化学協会誌*等に発表した。

生 化 学 部

部 長 最 上 知 子

概 要

生化学部では、業務関連物質の生化学的試験研究とともに、新開発食品の検知法開発・安全性評価、食品等のアレルギー、放射線安全管理、生体の生化学的機能制御に関する研究を行っている。平成26年11月25日の組織改編により、代謝生化学部は生化学部と改称された。また、旧機能生化学部より所掌を引き継ぎ、第四室が移管創設された。

平成26年度は、以下の6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・自然毒のリスクに関する研究、(v)食物中アレルギー物質に関する研究、(vi)放射線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26年7月1日付けで第一室研究員として曾我慶介氏が採用された。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。安達玲子室長は第8回食物アレルギー検査法ワークショップ及びAPECシンポジウムにて日本における食物アレルギーの表示制度に関する講演(カナダ・バンクーバー、平成26年5月4日～9日)、カセサート大学72周年記念食物アレルギー国際セミナーにて日本における食物アレルギーの表示制度及び新しい分析法に関する講演(タイ・バンコク、平成26年11月5日～8日)を行った。酒井信夫主任研究員は欧州臨床免疫・アレルギー学会 食物アレルギー・アナフィラキシー会議にて洗顔石鹸中に含まれる酸加水分解コムギで感作された患者血清の交差反応性の評価(アイルランド・ダブリン、平成26年10月9日～11日)について研究成果を発表し、ポスター賞を受賞した。中村公亮主任研究員は第128回AOACインターナショナル年会で遺伝子組換えサケのトランスジェニック構造配列特異的なリアルタイムPCR検知法の開発に関する研究について成果を発表した(米国・フロリダ、平成26年9月7日～10日)。

なお、中村主任研究員は、日本食品化学学会第20回総会において、奨励賞ならびに論文賞を受賞した。

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ムギの定性検査(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、中国産遺伝子組換えパパイヤ検査法の開発と妥当性確認試験を実施した(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、GMトウモロコシに対する新規スクリーニング検査法の妥当性確認、安全性審査済の遺伝子組換えダイズMON87701系

統の定量試験法の妥当性確認、低不飽和脂肪酸・高オレイン酸及び除草剤グリホサート耐性ダイズMON87705系統の新規定性検知法の開発を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）。

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. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成26年度放射線業務従事者23名（他一時立入者登録17名），取扱等業務従事者12名，1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者15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申請を行ったほか，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。

食品等試験検査（食品中の放射性物質の摂取量等調査）のため，トータルダイエットスタディ調査を食品部と行った（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）。

食品等試験検査（食品中の放射性物質等実態調査）のため，基準値の検証に関し放射性セシウム以外の核種分析を食品部と行った（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）。

4. その他

- 1) 保健医療科学院食品衛生管理コース（平成26年1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9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会に協力を行った。

研究業績

1. 免疫系細胞の機能に関する研究

- 1) 遺伝子組換え食品のアレルゲン性評価手法の整備に関する研究として，組換え植物のモデルとして組換えイネを取り上げ，安全性評価のためのプロテオーム解析を行い，二次元電気泳動並びにLC-MS/MSの有用性についてまとめを行った。また，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-

プ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 「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，小麦加水分解物の安全性研究のため，酸，アルカリに加えて酵素処理小麦加水分解物について，感受性，惹起性を動物実験にて検証し，また交差反応性を培養細胞を用いて検討した。また，動物を用いる経皮感受性試験を標準化するために他の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) 「抗原性物質への免疫応答に対するナノマテリアル経皮曝露の影響に関する評価手法の開発研究」として，3種の酸化チタンナノマテリアルを検体とし，抗原タンパク質への免疫応答に及ぼす影響について，マウスを用いるin vivo評価系及び培養細胞を用いるin vitro評価系を確立した。またナノマテリアルのアジュバント活性について，培養細胞を用いるin vitro評価系を確立し，酸化チタンナノマテリアルがアジュバント活性を有することを示した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「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，新規糖鎖リガンドを創製した間葉系幹細胞を炎症性疾患モデル動物に移植し，疾患治癒効果を詳細に解析することで，糖鎖に賦与される生物学的意義の解明を試みた（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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，インフラマソーム活性化におけるリソソームの関与を解析した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 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の肝型バリエーションについて，転写制御解析を行うとともに（政策創業総合研究事業），肝培養細胞ソースや培養基材の評価に応用した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) ロドデノールおよび類似物質によるメラノサイト選択的毒性発現に関して文献情報を収集するとともに，代表的な細胞の感受性を検討した（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)標的DNAのメチル化の頻度およびパターン解析による新規GM検知法確立. (c)CaNCED配列を標的としたヒヨコマメ内在性遺伝子検知法の開発. (d)遺伝子組換え混入検査対象の食品に含有する食品添加物のDNA検体精製効率に与える影響.

- 2) 遺伝子組換えコメに汎用されるイネ内在性遺伝子プロモーターのDNAメチル化パターンを解析するため、様々な栽培条件下のイネカルス培養よりDNAを抽出し、内在型と導入型プロモーターのメチル化パターンを解析した(科学研究費補助金(日本学術振興会)).
- 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・各国の規制状況を調査した。また、CRISPR-Cas系のCas9について人工胃液中での分解性を調べ、アレルゲン性をデータベース検索した。
- 4) 「LAMP法を用いた遺伝子組換え食品の簡易検査法の開発」として、GM食品検査の簡便化を目的にDNA精製操作を必要としないLAMP法を用いたGM食品検査法の基礎部分の開発を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会)).

4. 健康食品の安全性・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」において、きのこ毒の中毒被害低減に役立てるための新規遺伝子検査法開発に関する研究を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

5. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良」として、オレンジ及びイクラに関するアレルゲンの解析、さく河性サケ類と陸封性サケ類間でのアレルゲン含有量の比較検討、及び、現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良に関する研究を行った(消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。
- 2) 「食品摂取により発症する新規アレルギー/アレルギー様反応等に関する調査研究」として、健康食品中のタンパク以外の成分(イチョウ葉・葉酸・キトサン・グルコサミン)に起因するアレルギー/アレルギー様反応等について、国内外の研究報告や疫学調査結果、海外における取組状況等に関する情報の収集・分析を行った(食品健康影響評価技術研究委託費, 内閣府食品安全委員会)。

6. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

平成23年3月の福島原子力発電所事故に起因する食品

中放射能基準値に対応した検査法の普及に努め、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い、流通食品のモニタリング事業等に参画した。(厚生労働科学研究費補助金)。また、食品中汚染物質となりうる放射性核種の分析法の検討を行った(一般試験研究費)。

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26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業務等を行った。

海外出張では、春日部長が、農業・食品安全に関する国際シンポジウム(韓国・ソウル、平成26年7月22日～24日)に参加し、講演を行うとともに海外の食中毒情報の収集を行い、またブラジル・イグアスフォールズ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26年10月10日～26日)に出席して食品微生物規格に関する講演ならびに情報収集を行った。青木主任研究員および太田非常勤職員が、第30回国際薬剤疫学会年次総会(台湾・台北市、平成26年10月23日～27日)に参加し、医薬品リスク管理システムに関する最新情報の収集、調査を行った。窪田室長が、2014年次国際食品保全学会学術集会(米国・インディアナポリス、平成26年8月3日～9日)に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。登田主任研究官が、英国・エジンバラで開催された第50回欧州トキシコロジー学会(平成26年9月7日～10日)に参加し、欧州における化学物質のリスク評価法等について情報収集を行い、また第9回コーデックス食品汚染物質部会(インド・ニューデリー、平成27年3月16日～20日)に出席した。森田室長が、国際化学物質安全性カード(ICSC)の原案検討会議(ドイツ・ボン、平成26年4月7日～11日)に出席した。また、米国・デラウェアで開催された遺伝毒性試験協会シンポジウム(平成26年5月7日～8日)に参加し、昨年度に開催された国際遺伝毒性試験ワークショップにおける肝臓小核試

験の議論について発表した。英国・ランカスターで開催された2014欧州環境変異原学会（平成26年7月6日～10日）に参加し、in silico毒性評価に関する情報収集と共に研究打合せを行った。英国・エジンバラで開催された第50回欧州トキシコロジー学会（平成26年9月7日～10日）に参加し、GHS分類に関する発表を行った。インド・コルカタで開催された第4回アジア環境変異原学会（平成26年12月10日～12日）に出席し、生殖細胞変異原の分類について発表した。

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、調査した情報を一般にも提供した。

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

約50物質のICSC英語原案を最終化するとともに、60物質のICSCを翻訳しwebサイトで提供した。

2) 国際的的化学物質評価文書の翻訳

8件のEUリスク評価書（EDTA四ナトリウム、ブタ-2-イン-1,4-ジオール、4-tert-ブチル安息香酸、メタクリル酸メチル、(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)トリメチルアンモニウムクロライド、ヘキサクロロシクロペンタジエン、硫酸ビス(ヒドロキシアニモニウム)、リン酸トリス(2-クロロエチル)）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42冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は164タイトル（和雑誌：25、洋雑誌：139）、管理している単行本は14,059冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から54件の依頼を受け、外部へ301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業務

国立医薬品食品衛生研究所報告（平成26年、第132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528ページ）。国際的な医学雑誌からは、降圧剤使用と転倒傷害のリスク、妊娠中の抗菌薬使用と乳児肥厚性幽門狭窄症のリスク、抗不安薬/催眠薬の死亡リスク・認知症リスク、抗うつ薬使用と自傷行為のリスク、インクレチン関連薬と膵炎のリスク、抗凝固薬の出血リスク、digoxinの死亡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

主に欧州で医薬品の安全性検討事項がどのように特定され、検討され、いかなる安全性対策が行われたかをweb公開資料を元に調査した。リスク最小化策の評価に関する文献調査を行った（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：キャラメルリング喫食によるリステリアアウトブレイク、チアパウダー喫食によるサルモネラアウトブレイク等）、食品添加物データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また「エボラウイルス疾患（EVD）に関する食品関連情報」や「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」の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。欧州連合（EU）における非動物性食品（果物・野菜等）に関する微生物規格基準の実態と今後の動向を把握するため、欧州食品安全機関（EFSA: European Food Safety Authority）が2014年に発表した一連の報告書を中心に文献調査を行った。その結果、「サラダ用葉物野菜におけるサルモネラおよびノロウイルス」、「ベリー類におけるサルモネラおよびノロウイルス」、「トマトにおけるサルモネラおよびノロウイルス」、「メロン・スイカにおけるサルモネラ」、「鱗茎野菜・ニンジンにおけるサルモネラ、エルシニア、赤痢菌、およびノロウイルス」を対象とした報告書（5報）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) 豚の食肉の危害分析に関する調査

豚の食肉について、人の健康に影響を及ぼす危害要因（微生物や寄生虫等）に関する論文や食品に関する危害要因や食中毒事例について、有益と考えられる論文で有益と考えられるものを検索し、我が国における措置を今後検討するに資する論文の調査を行った（食品等試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課）。

7) 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RASFF（Rapid Alert System for Food and Feed「食品および飼料に関する早期警告システム」）の検索機能を利用し、2014年（2014年1月1日～12月15日）の全新規通知より、通知が対象とする食品がアジアの国・地域を原産国とし、汚染ハザードが病原性微生物または非病原性微生物であ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監視安全課）。

8) 国内侵入のおそれがある生物学的ハザードのリスクに関する研究

海外での食品への混入事例及び各国政府の食品安全担当機関による規制・消費者への注意喚起等を調査し、今後我が国で注意を向けるべき有毒な高等植物・キノコを特定した（厚生労働科学研究費補助金）。

9) 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引き続き検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

10) 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究の分担研究

摂取量推定の優先順位の高い化合物を同定するため、規制機関によるMOE評価情報を収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

11) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国における農薬等のモニタリング計画を対象に検査対象農薬、検出頻度及び違反頻度の多い産地/品目/農薬を調査するとともに、モニタリング結果がどのように考察され、次年度の計画に反映されているの

かを諸外国間で比較した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）。

12) 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と文献収集を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

13) 海外における食品の規格基準策定に係る食品摂取量調査及び暴露評価の手法に関する資料調査

国際機関や北米等における食品摂取量調査の方法や暴露評価へのデータの利用について，各国担当機関のホームページで公開された情報を中心に調査した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

14) 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究

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ともに，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。また，行政担当者向けに国際戦略対応に関する研修を開催した（厚生労働科学研究費補助金）。

15) 熱帯性魚類食中毒シガテラリスク評価のための研究

シガテラ調査票を作成し，沖縄県での食中毒事例調査及び漁業組合や医療機関を対象にした症例調査を開始した（食品安全委員会食品健康影響評価技術研究委託費）。

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向上のために，家畜衛生ならびに公衆衛生実務者の意識調査を行った（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）に関する共同研究の基本的な試験方法を確立し結果をまとめると共に，標準的試験法として認知させるための必要事項を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

CGXデータベースにin vivo小核試験の知見，さらに新規OECDガイドラインによる改訂試験最高濃度に

基づくin vitro染色体異常試験の評価を追加した。これら更新データベースをもとに，in vivo小核試験の発がん性との感受性・特異性を評価し，さらに，in vitro-in vivo間の比較を行った（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（クロロメチルベンゼン，1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン，o-ジクロロベンゼン，ジクロロメタン，N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジイルジアミン，2-プトキシエタノール，無水酢酸，モルホリン）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

19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・回避しようとするような知見を得ること，さらにその知見に基づいた安全な投薬法の開発や行政施策への反映は，今後ますます社会的な要請が大きくなっていくものと考えられる。当部では，医薬品の開発効率化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。

重症薬疹に関するゲノムバイオマーカー探索研究では，新たに京都府立医科大学との共同研究として感冒薬による眼障害を伴う重症薬疹発症に関連するHLA型を，

また台湾・チャンゲン記念病院等との共同研究としてフェニトイン誘因性重症薬疹発症と関連する薬物代謝酵素の遺伝子型を見いだすなど、共同研究の成果を挙げている。特に後者はJAMA誌に発表され注目を集めた。また重症薬疹の試料収集開始から3年遅れて開始した横紋筋融解症に関しても、関連する遺伝子型の同定に成功した。

また平成24年度より革新的医薬品等実用化促進事業に参加し、東北大学（ゲノム薬理学）及び名古屋市立大学（がん、個別化医療）と連携して、レギュラトリーサイエンス研究の推進と人材交流を進めており、それぞれの大学から児玉進博士及び桶本和男博士を迎えている。いずれの共同研究も学会発表や論文の執筆等に至るなど成果を挙げているが、平成26年度は本事業の目的の一つである関連ガイドライン案の作成を、それぞれの大学、PMDAと共同で行った。残り2年間で行政指針としての発出を目指している。

人事面では、平成26年7月1日付けで第三室・任期付き研究員として内田好海博士を東京医科歯科大学より、また同年10月1日付けで主任研究員として今任拓也博士を福岡大学医学部より迎えた。

海外出張は以下の通りである。斎藤嘉朗部長及び中村亮介室長は、薬物過敏症会議2014における発表および討論のため、スイスに出張した（平成26年4月）。また、中村亮介室長は、医薬品情報協会の会議での発表のため米国に出張した（平成26年5月）。佐井君江第一室長は、国際薬剤疫学会にて発表のため台湾に出張した（平成26年10月）。斎藤嘉朗部長、前川京子第二室長及び齊藤公亮主任研究員は、第19回薬物動態学会北米年会・第29回日本薬物動態学会の合同年会での発表のため、米国に出張した（平成26年10月）。斎藤嘉朗部長及び佐井君江第一室長は、2014米国薬学会での発表のため、米国に出張した（平成26年11月）。前川京子第二室長は、2014年日韓臨床薬理合同シンポジウムでの発表のため、韓国に出張した（平成26年11月）。中村亮介室長、齊藤公亮主任研究員は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬食品局安全対策課の北林アキ専門官と米国に出張した（平成27年1月）。斎藤嘉朗部長は、第15回薬物性肝障害会議へ出席のため米国に出張した（平成27年3月）。

業務成績

1. 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。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

研究用医療情報データを用いて、メトホルミンの乳酸アシドーシスに対する安全対策を事例として、行政措置前後における乳酸値検査回数や高齢者へのメトホルミン処方動向について解析し、行政措置の臨床現場における影響について評価した。

3. 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や研究方法の改善等を目的として、オーストラリアおよび米国における重症薬疹研究の研究体制および手法の調査を行った。原因薬との因果関係に、特に注意が払われ、その検討方法として、患者末梢血単核球を用いたサイトカイン産生能の測定が有用であるとされた。また薬物性肝障害について、28症例（累計181症例）の集積を行うと共にゲノム解析を行った。中間的な解析であるが、発症に関連するHLA型を3種見いだした。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗結核薬や非ステロイド性抗炎症薬等の報告を追加した。

研究業績

1. 医薬品の国内安全性情報の解析及び評価に関する研究

a) 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）

国際標準医薬品辞書の実装に向けたICH内外における活動状況及び国内の既存医薬品コードとの対応関係の調査を行った。また、現行の日米の副作用自発報告データベースを用い、重症薬疹を対象に各国の被疑薬の比較や国際的な安全性情報交換における課題を考察した。

b) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究（厚労科研費・医薬品等規制調和・評価研究事業）

厚労省・PMDAが進めている医療情報データベース（MID-NET）を用いた薬剤疫学解析のための研究である。共同研究施設である浜松医大の医療情報データベースを用いて、薬剤性高血糖の検出アルゴリズムを構築し、専門医の助言に基づき、精度向上のための改良法を検討した。

c) 医薬品開発における薬物相互作用ガイドラインの最終化と国際協調の方向性に関する研究（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。検討の上、薬物相互作用ガイドラインの最終案を厚労省への提出し、平成26年7月8日に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」として公表された。またQ&A案とパブリックコメント回答案の作成を行った。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。

- d) 東アジア地域での薬剤応答性における民族差に関する調査研究（厚労科研委託・地球規模保健課題推進研究事業）

東アジア地域における医薬品添付文書の記載の比較を、主として循環器および代謝疾患治療薬について行った。また、*ALDH2*, *HLA-B*51:01*分子等の薬物応答関連ゲノムバイオマーカー頻度の民族差に関し文献調査を実施した。

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) 市販後における重篤副作用（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹等）の発症要因解明と安全対策に関する研究（厚労科研委託・地球規模保健課題推進研究事業）

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横紋筋融解症、薬物性間質性肺疾患、重症薬疹の3種に関して、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、全国から副作用患者資試料（ゲノムDNA及び臨床情報）の集積を行った。これまでに横紋筋融解症では累計154症例（確定例144例）、薬物性間質性肺疾患では累計195症例（確定例78例）、重症薬疹では累計267症例（疑い例を含む確定例）に達した。重症薬疹に関し、*HLA-A*02:06*と*HLA-B*44:03*等が重症眼粘膜障害を伴う解熱鎮痛薬誘因性SJS/TENの発症と、また*CYP2C9*3*がフェニトイン誘因性SJS/TENと有意に関連を示すことを見出した。また3種の副作用以外に感染症との関連が示唆される副作用を文献調査すると共に、集積症例情報の解析から、特に重症薬疹において、その発症までの期間や重篤度と、感染症との関連を示唆する結果を得た。

- b) 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た。今年度は、乳がん、非アルコール性脂肪性肝炎、アルツハイマー病、拡張型心筋症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の同定を行った、さらに他のオミックス情報と併せた多層的オミックス解析および*in vitro*機能解析を行って、創薬標的候補を同定した。また多層的オミックス統合データベースを構築し、一部、データの公開を開始した。

- c) 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。

- d) 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）

血中低分子代謝物をバイオマーカーとして探索する際の試料採取・評価要件を明確化するため、今年度は健常日本人に関して、血液中の内在性代謝物の濃度に関する男女差、年齢差、及び白人及び黒人との人種差の影響を網羅的に検討し、男女差・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こと、血中代謝物レベルには、日本人と白人・黒人間で顕著な人種差が存在すること等を見いだした。3年間の成果を基に、評価要件として重要な項目及び内容を取りまとめた。さらに、その成果に基づく実践的な検討のため、薬物性肝障害の患者血液に関し、メタボローム解析を行い、交絡因子の影響を受けにくい発症関連代謝物を見いだした。

- e) 機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究（厚労科研費・地球規模保健課題推進研究経費）

国際共同治験推進のための日本と東南アジア諸国間差の検討のため、東南アジア諸民族を含む国際共同治験データを用いた薬力学的な民族差に関する二次調査を開始すると共に、複数の薬物動態関連遺伝子の機能多型頻度に関する文献調査を実施した。

- f) 重症薬疹のゲノムマーカー探索と病態学的関連性検証に基づく発症予測診断系の開発（日本学術振興会・科研費）

主として発症患者数の多いラモトリギンに関し、SJS/TEN患者のゲノムDNAを累計で22例収集すると共に、発症と高い関連性を示すゲノムマーカー候補を網羅的に探索した。また患者背景因子を含めた薬剤疫

学的解析を開始した。

- g) 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）（厚労省・革新的医薬品等実用化促進事業）

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。今年度は、ボルテゾミブ・メルファラン・プレドニゾロン併用療法（MPB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見いだすと共に、BD療法との比較を行った。またガイドラインとして、「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」の一次案を作成した。

- 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、候補化合物の動態に関与するトランスポーター分子種を同定し、その分子の機能遺伝子多型調査を行った。ゲノムDNAに関する品質要件の検討を終了し、その結果の発表を行った。さらにオフターゲット効果評価系の確立のため、HLA-Bタンパク質の発現系構築を行った。またガイドラインとして、「医薬品の非臨床および第Ⅰ相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報」の一次案を作成した。

- i) 新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法構築（厚労科研費・創薬基盤推進研究事業）

非臨床段階での安全性評価を目的としたバイオマーカー探索の標準的評価法を確立する目的で、薬物性肝障害や腎障害の発生を予測可能なバイオマーカーの探索を、薬物性肝障害・腎障害モデル動物等を用いて行った。これら毒性発現の血中代謝物バイオマーカー候補を見いだすと同時に、その探索過程で見出される問題点を整理し、バイオマーカーを絞り込む際の有用な評価法を明らかにした。

- j) 抗体薬物複合体に関するゲノム薬理的解析（厚労科研費・がん対策推進総合研究事業）

抗体薬物複合体トラスツマブ・エムタンシンに関するゲノム薬理的解析を行うため、候補遺伝子および多型に関する調査を行い、対象とすべき多型を明らかにした。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- a) 逆方向多層的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（日本学術振興会・科研費）

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*評価系を用いて、手足症候群の臨床的発現頻度差を有する数種の分子標的抗がん剤を対象にメタボローム解析を行い、頻度差に関連してクラスとして変化する脂質分子種を見いだした。

- b) 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）

CYP2C9の遺伝子多型による基質依存性の活性低下の機序を、変異型タンパクの構造上の変化に基づき解明することを目的に、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。

- c) 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（日本学術振興会・科研費）

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、大腸菌を用いたオーファンP450組換え酵素の発現と精製を継続するとともに、オーファンP450の高発現が報告されているヒト乳がん組織における脂質パスウェイのメタボローム解析を行った。

- d) 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（日本学術振興会・科研費）

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ことを目的に、昨年度開発した評価手法を用いて、P450の発現に影響する抗IL-6受容体抗体と、異なるP450代謝を受ける高脂血症薬との薬物相互作用の有無を検討した。

- e) 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（日本学術振興会・科研費）

ヒト化マスト細胞株RS-ATL8細胞の活性化能が異なる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ついて、表面プラズモン共鳴法によりOVAとの親和性を測定した。

- f) 新規培養細胞株を用いたインフュージョン反応惹起性の評価法開発（厚労科研費・創薬基盤推進研究事業）

牛肉等のアレルゲン上の糖鎖構造（ α -Gal）に対するIgEが、キメラ抗体医薬品上の α -Galと交差反応して発症するインフュージョン反応の予測系構築を目的と

して、まず牛肉アレルギー患者血清中IgEがセツキシマブ重鎖の α -Galと結合することを示すと共に、モデル抗原を用いて独自の試験法であるEXiLE法の条件検討を行い、IgEの結合性と架橋活性とは必ずしも一致しないことを示した。

g) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析（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。

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) 分野4次世代ものづくり（文部科学省・HPCI戦略プログラム）

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。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

a) 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。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継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 西川 秋佳

試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品関連（麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等をも含む関連物質の安全性評価とGLPの審査業務）、2) 食品・食品添加物関連、3) 農薬・残留農薬関連、および、4) 生活化学物質を含む新規ならびに既存の化学物質に関わる安全性評価（リスクアセスメント）と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関連する諸課題によって構成されている。

医薬品関連については、安全センターは平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構の審査担当各部門の事前審査等に、過去10年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPの審査は、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで審査が進んでおり、医薬品のGLPで調査成績が向上していることと相俟って、医療機器GLPについて

も次第に普及が進んできた。平成26年11月25日の薬事法改正と期を一にして、GLP評価委員会は医薬品医療機器総合機構のGLP専門協議として生まれ変わった。食品・食品添加物の安全性評価については、本年度は香料（3-アセチル-2,5-ジメチルチオフェン）、既存添加物（ブドウ種子抽出物、ラック色素）および指定添加物（5'-ウリジル酸二ナトリウム、DL酒石酸、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄、高度サラシ粉）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いて進行中である。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展開している。

人事と研究交流等の行事

平成27年5月末現在の当センターの構成は5部、19室と

なっており、センター長1、部長5、室長18、主任研究官17、研究員4（再任用を含む）、客員研究員16名を合わせると61名である。加えて、協力・流動研究員5、研究生・実習生24および技術・事務補助員43名の他、11名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢144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、一昨年度において変異遺伝部の1室減が回復した。また、平成27年4月より、総合評価研究室が安全性予測評価部となり、3室体制となった。しかし、毒性部動物管理室の省令室化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。

ILSI HESI事務局長のSyril Pettit氏が当センターを表敬訪問した（平成27年2月27日）。

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、センター長はフランス・パリで開催された経済協力開発機構（OECD）のナショナルコーディネータ会議に出席し、ガイドライン策定・改定の動向を視察した（4/8～4/11）。また、食品安全委員会の事務局職員とともに米国環境保護庁（EPA）を訪問し、農薬の安全性評価に関する最新動向について情報収集した。

毒 性 部

部 長 菅 野 純

概 要

安全性生物試験研究センター毒性部の所掌業務は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は衛生材料、一般化学物質（毒物・劇物）、農薬、殺虫剤、家庭用品、容器包装等の生活関連化学物質、食品や食品添加物などに加え、実験動物の開発と飼育管理、これらに必要な各種の研究、時宜に応じた安全性調査・リスクアセスメント、並びに必要な毒性試験法開発研究、等であり、これらを下から支える毒性発現機構の解明と安全性予知技術の開発のための基盤研究を加えて、センター内はもとよ

り、所内関連部署及び厚生労働省との連携のもと、これらを遂行している。平成18年10月1日付けにて、毒性部第五室（所掌：先端生命科学技術を取り入れた分子毒性的試験及びこれの研究に関連すること）が室長1名とともに認められ、Percellomeトキシコゲノミクス等を基盤とする分子毒性学の応用体制を確立しつつあり、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7月1日付けで、高橋祐次主任研究官が第三室長に昇任した。12月1日付けにて、小野竜一博士を主任研究官として迎え、第五室に加わった。4月1日付で大久保佑亮研究員が主任研究官に昇任した。また、平成27年3月31日付けにて、協力研究員・中津則之博士が共同研究を終了し退所、梶川信夫動物飼育長（再任用短時間勤務職員）が任用を終了した。立原江利加研究補助員が7月31日付けにて退職した。

国外から、Tim Anderson博士（グローバル・ファイザー（Global Pfizer））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、EUナノソリューションズ運営委員会及び第7回国際ナノ毒性学会議（NanoTOX2014）（4月19日～28日、トルコ・アンタルヤ）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（6月11日～14日、フランス・パリ）への出席と研究成果の発表、第9回国際代替法学会（8月25日～30日、チェコ・プラハ）、第50回欧州毒性会議（EUROTOX2014）への出席及び発表（9月6日～11日）、OECD関連ナノマテリアルのカテゴリー評価に関するワークショップへの出席及び講演（9月16日～21日、米国・ワシントン、高橋祐次第三室長同行）、内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合へBureau（ビューロー）として出席（10月15日～18日、フランス・パリ）した。また、第54回米国毒性学会（3月20日～28日、米国・サンディエゴ）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、第12回国際幹細胞研究会議（6月17日～22日、カナダ・ヴァンクーバー）及び第54回米国毒性学会（3月21日～28日、米国・サンディエゴ）への出席と発表を行った。

北嶋 聡第五室長は、韓国毒性学会での国際シンポジウム（5月22日～24日、韓国・ソウル）において招聘講演を行った。

山本雅也主任研究官は、第28回OECD GLP作業部会（4月7日～8日、米国・ラスベガス）に出席した。また、OECD評価委員としてスイスGLP当局に対するGLP査察現地評価（11月17日～21日、スイス・ベルン、ライナハ）を行った。

大久保佑亮主任研究官は、ゴードンリサーチ会議（7月19～25日、米国・ルイストン）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、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パルプロ酸ナトリウム、クロフィブレートについて実施し、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・予測の試行を行った。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不定愁訴の分子実態の把握と情動認知行動影響を包含する新評価体系の確立－」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。実験動物による吸入毒性試験において病理組織学的な病変を誘発する暴露濃度は、人のシックハウス症候群（SHS）の指針濃度をはるかに超える濃度であることから、そこから得た毒性情報を人へ外挿することの困難さが指摘されてきた。これに対し、先行研究では「厚生労働省シックハウス問題に関する検討会」が掲げる物質をその指針値レベルでマウスに反復吸入暴露（7日間）し、病理組織所見が得られない段階での遺伝子発現変動をPercellomeトキシコゲノミクス法により測定し、肺、肝において化学物質固有及び共通のプロファイルを網羅的に捕えた。加えて、海馬に対し化学構造の異なる3物質が共通して神経活動抑制を示唆する遺伝子発現変化を誘発したことから、これが人のSHSにおける「不定愁訴」の原因解明の手がかりとなる可能性が示された。そこで本研究では、反復暴露の

結果の検証とその判定根拠の一般化を目指し、①同一個体の海馬、肺、肝の遺伝子発現変動を解析し神経活動抑制の上流に位置する分子機序と肺・肝の関与の解明、②情動認知行動解析と海馬における神経科学的物証の収集による中枢に対する有害性の実証、及び遺伝子発現変動データの中枢影響に関する予見性の確認、を目的として検討している。この際、脳が高感受性期にある子どもの特性に配慮した遅発性影響も検討する。平成26年度はキシレン及び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、2時間単回吸入暴露を成熟期マウスに実施し、経時的にサンプリングしたマウス脳・肺・肝について遺伝子発現変動解析を網羅的に解析した結果、両物質ともに海馬において、神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG) の発現の抑制が、暴露2時間直後の時点で指針値レベルの濃度から先行研究での反復暴露（7日間）での場合と同程度に観測され、海馬神経活動の抑制を示唆する所見が再確認された。この抑制は、その2時間後には回復していた。このIEGの抑制機序として、先行研究において、肺或いは肝からの二次的シグナルとして特定のサイトカインが海馬に働く可能性が高いことを報告しており、今後、検証を進める。また、SHSレベルでのキシレンの22時間/日×7日間反復暴露により成熟マウスに可逆性の学習記憶異常が誘発されることが示され、この事は、中枢に対する有害性を学習記憶異常として実証し、海馬での遺伝子発現変動データの予見性を確認し得たものと考ええる。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、5品目（硫酸アンモニウム、硫酸マグネシウム、酢酸ビニル樹脂、β-カリオフィレン、2-メチルブチリクアジド）の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。（食品安全部基準審査課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

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* 腐食性試験の報告書を作成した。2化学物質（2-メルカプトエタノール、メタバナジン酸アンモニウム）の毒性情報を調査した（化学物質安全対策室）。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌関係

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の胎児・新生児暴露に於いて、受容体原性毒性のメカニ

ズムに基づくと理解される低用量影響が神経-内分泌-免疫系にまたがること、それを含めた作用の検出のための「確定試験」として一生涯（発生、発達、成熟、老化）の全ての段階に於いて懸念される毒性指標を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」を提案し、その開発とその支援基礎研究としての分子毒性メカニズム研究を実施している。

この詳細試験は、厚生労働省の内分泌かく乱化学物質・試験スキームに則り、内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。

また、この問題の国際協力の重要性を考慮し、OECD対応を含む内分泌かく乱化学物質問題対応の国際及び国内で進められている試験法策定の作業に関わり、研究成果に基づいて作業に貢献した。

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。内分泌かく乱化学物質検討会拡張試験スキームに則り、スクリーニング試験として子宮肥大試験、ハーシュバガー試験を先に実施した*in vitro*および*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、実施して来ており、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。また、厚生労働科学研究費補助金等による研究の成果として、実験動物における周産期暴露による遅発影響の同定が進んでいる。

2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法（化審法）に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかについて安全性評価のための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察、及びスイスGLP当局に対するOECDによるGLP適合査察プログラム現地評価を行った。

3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品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、4品目（5'-ウリジル酸二ナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、ラック色素、ブドウ種子抽出物）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、平成26年度はクロフィブレート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に着目した胎児発生過程の網羅的解析において、

昨年度は、無処置野生型マウス全胚の胎生6.25～9.75日(12時点)の網羅的トランスクリプトームデータを対象として、3次元Spline補間とその微分関数を利用し、一階微分及び二階微分により発現変動起点及び発現ピークの時点と同定する技術の開発を進め、Shh遺伝子シグナルネットワークを局所モデルとして、発生過程のマスター遺伝子である可能性の高い遺伝子を網羅的に抽出が出来る事を示し、その過程において、Shhの標的遺伝子であるGli遺伝子の発現は、Shhの受容体を介さずにTGFβ2-Smad3を介して制御されるという発生初期における非標準的(non-canonical)な新たなShhシグナル制御系を見いだした可能性を報告した。平成26年度は、この発現変動起点候補を抽出する技術を用いて、全ての発現変動起点について候補遺伝子を抽出・分類し、網羅的に発生初期過程に絡むシグナルネットワークの描出について検討した。発現変動起点が胎生8.25日の遺伝子について、*in silico*のプロモーター解析及びwhole mount ISH データベースを利用し局在情報を加味して解析した結果、発生過程に絡むシグナルネットワークを効率よく描出することができた。この手法により変動を示すすべての遺伝子について同様にシグナルネットワークの描出が可能となったと考えられた。これらの結果により、胎児発生時の遺伝子発現ネットワークの網羅的解析手法とそれに資する為の網羅的かつ有効なデータの抽出と発現パターンによる分類が完了し、全体像描出の為の最も重要な段階を完了した。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、実験間の共通変動遺伝子を高速抽出するプログラムPercellomeExplorerの機能を強化したほか、Percellomeデータベースのオンライン一般公開を維持した。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。

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するとともに、Percellomeデータベース公開用のオンライン機能拡張、及び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/>) 開発研究を実施した。

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26年度は「赤色225号」(スダンⅢ)について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、特定の核内受容体を強く活性化する事が示唆された。(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

「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(平成22年～平成26年)」では、社会的貢献度の高い研究成果が求められている競争的研究資金による研究の立案に対応するために、慢性影響評価をより効率的なものにする研究や、労力と時間のかかるより基礎的で詳細な実験条件検討を行うことを目的として研究を行った。その結果、ナノマテリアルの中で最も分散が困難であるとされてきた多層カーボンナノチューブ(MWCNT)について、検体を高度に分散する独自の方法(Taquann法)を開発すると共に、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(Taquann直噴全身吸入装置)の設計を行うことができた。実際に、C57BL/6NcrSlc(日本SLC)雄性マウスを使用し、対照群、低用量群及び高用量群の3群の構成で全身暴露吸入を実施した。目標濃度を低用量群 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 、高用量群 $2\text{mg}/\text{m}^3$ とし暴露時間は2時間/日(10:00～12:00)、週1回の暴露を5週間行い最終暴露後52週までの観察期間を設定した実験を行った(庁費)。

「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毒性評価研究 -」では、Taquann法処理検体と、Taquann直噴全身吸入装置を用い、MWCNT及び酸化チタンをマウスに全身暴露吸入した。MWCNTについては、免疫系の影響評価を行うため、野生型マウスに対照群、低用量群($1\text{mg}/\text{m}^3$)、高用量群($2\text{mg}/\text{m}^3$)の3群の構成で1日2時間、週1回の暴露を5週間(合計10時間)行った。酸化チタンについては、一次粒子径が35nmの検体を用い、質量濃度 $2\text{mg}/\text{m}^3$ 、空気動学的中央粒子径(MMAD)761nmを達成した。マウスに単回吸入試験を実施し肺胞レベルに酸化チタンの粒子が到達していることを確認した。並行して、平成25年度に実施した雄p53+/-マウスに2用量(1及び $2\text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 時間)で反復全身暴露吸入を行い、観察期間52週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、単線維が肺胞域まで到達し、細気管支から肺胞レベルの病変を誘発していること、MWCNTの一部は胸腔に達し、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。肺負荷量は、 $2\text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 時間の吸入試験の終了直後では $4.2\mu\text{g}/\text{動物}$ 、52週後では $1.2\mu\text{g}/\text{動物}$ 、半減期は約13週であった。肺に沈着した繊維長の分布は吸入試験直後から52週後まで変化が見られなかった。(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年度に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 $10\mu\text{g}/\text{動物}$ 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、平成26年度はこれを継続実施した。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。野生型マウスでの初発は204日目であった。先行研究で実施したp53+/-マウス単回腹腔内投与実験の中皮腫発癌の初発は134日目であり、何れも、文献で報告されているCrocidoliteの初発よりも早期であった。投与後100週までの観察期間中に中皮腫が17/100例に観察された。陽性対照のCrocidolite $30\mu\text{g}/\text{動物}$ 投与群には同一期間中の中皮腫の誘発は認められていない。MWCNTを腹腔内投与した野生型マウスの肝では、漿膜が線維性肥厚を示す像が観察された。この変化は、Crocidolite及び p53+/-マウスには認められない変化であった。中皮腫の基本的な発症メカニズムはp53+/-マウスと野生型マウスに違いが無いことが示唆されたが、線維化誘発に差がある可能性が考えられた。(厚生労働科学研究費補助金)

4) 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評価研究

ヒト体外受精で用いられる培養液中から、正常妊娠の妊婦の血清中平均濃度の10倍以上のフタル酸類(DEHP及びMEHP)が検出されたため、受精卵及び出生児に及ぼす影響の評価に資する科学的情報を、マウスを用いた各種の実験により取得すると共に、それらの方法を基に初期胚の化学物質暴露に対する短期間且つ高感受性の安全性評価手法を開発するための研究を開始した。

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、明暗往來試験、条件付け学習記憶試験、及びプレバ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、ネオニコチノイド系殺虫剤に属するイミダクロプリド及びアセタミプリドの幼若期及び成熟期投与による脳高次機能への遅発影響の解析を実施した。その結果、両物質共に主たる影響は学習記憶異常であり、幼若期投与においては情動行動異常も伴う遅発行動影響が生じることを見出した。また、記憶異常に対応すると考えられる物証として、海馬歯状回における神経新生能の低下を見出した。並行して、これら遅発影響解明のために海馬等のPercellome遺伝子発現解析を進めている。

(2) 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。ユビキチン分子自身がアセチル化修飾によって制御されることを見出した。モデル基質を用いた解析から、ポリユビキチン化及び蛋白分解とアセチル化との関連を示した。また、試験管内反応での詳細な分子機構解析を進めた結果、アセチル化がE2酵素との相互作用に影響することを見出した。(科学研究費助成事業新学術領域研究(研究領域提案型))

(3) レトロトランスポゾン由来の父性発現インプリンティング遺伝子Peg10は哺乳類の胎盤形成に必須な機能を持つ。しかしながら、Peg10がどのようなメカニズムで胎盤形成に機能しているのかは明らかになっていない。そこで、Peg10に結合するタンパクを質量分析により同定し、Peg10がいかにして胎盤で機能しているのかを解析している。さらにPeg10の機能ドメインの変異マウスをゲノム編集技術(CRISPR)を用いて作製を行い、Peg10の詳細な機能解析を行っている。(科学研究費助成事業基盤研究(C))

(4) 胎盤は哺乳類の発生に必須な臓器であり、胎盤なくして哺乳類は生存することができない。母体にとって胎盤は「非自己」であり、母体免疫により拒絶されるべき対象であるが、胎盤にとっても母体は「非自己」である。しかしながら、母体でも胎盤でも免疫寛容により、妊娠は長期に渡り継続する。そこで、胎盤における免疫抑制のメカニズムの解明を行っている。(新学術領域研究(研究領域提案型))

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) マウス胚の脊椎骨発生過程において, 椎間板原基に最も早期に発現する転写因子Foxf1の発現パターンを詳細に解析した. 初期の硬節の分化においてはFoxc1/c2がPax1と対応していたが, 後期の椎間板原基ではFoxf1がPax1と対応していた. 体節の前後極性の異常を示すMesp2, Dll1, Dll3, lunatic fringe, Hes7のノックアウトマウスにおいても, Foxf1の周期的発現パターン自体は保たれていた. またFoxf1の発現領域は血管内皮と交互に位置し筋節と対応した位置に局在することが明らかになった. 椎間板の形成に異常のあるOpen brain変異体では, Foxf1の発現パターンが乱れていることが示された.

(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, マウス受精卵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. 血管形成因子Etv2の上流配列にTbx6結合配列が存在し, これを破壊することでEtv2の発現が低下することを培養細胞系のレポーターアッセイで確認した.

(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体節形成において解析した. これまでの解析において未分節中胚葉でDeltaシグナルを過剰発現させると脊椎骨形成が異常となることが明らかになっていた. この原因を明らかにするために体節形成を制御するMesp2タンパク質およびNotchシグナル活性を調べたところ, これらには異常がみられず分節化も正常に行われていることが明らかになった. この結果からDeltaシグナルは体節形成において分節化ではなく, その後の脊椎骨形成に関わ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後根神経節神経発生において解析した. 後根神経節由来の神経堤幹細胞を用いた分化用同実験を行い, Deltaシグナルは初代培養系においても神経への分化を促進することが明らかになった.

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) 低酸素状態で維持される造血幹・前駆細胞の静止期 [dormancy] の維持機構や, 細胞周期内における自己複製性増殖の調節機構に対する, 生体異物相互作用の場としての所謂ニッチの役割に着目して, 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や, 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, といった項目を中心に逐次検討を進めている.

(2) 遺伝子改変動物を用いた発がん特性を含む生体異物応答に関する研究: 未分化な造血幹・前駆細胞レベルでのアリルヒドロカーボン受容体 (AhR) 特異的な対ベンゼン相互作用をより包括的に解明することを目的として, AhR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の造血における幹細胞性の維持など, 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を確立するための解析を進めている. 解析にあたっては, 生体の異物に対する応答としての網羅的遺伝子発現変化が, 処置や系統, 遺伝子改変などの実験条件による群ごとに決定論的に共通して応答する遺伝子群とは別に, 個体ごとに異なった多様な応答シグナルに沿って発現するストック・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. 併行して, 造血幹・前駆細胞における細胞増殖やアポトーシス関連分子の発現の変動に着目した細胞生物学的解析による検証を進めた.

薬 理 部

部 長 関 野 祐 子

概 要

当部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムや、医薬品の薬効薬理や安全性薬理に関する研究業務をおこなっている。平成26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26年より新たに開始された主な研究課題は、厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS細胞由来神経細胞等を用いた新規 *in vitro* 医薬品安全性評価法の開発」（研究代表者：佐藤薫第一室長）、「ヒトiPS細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発」（研究代表者：石田誠一第三室長）、厚生労働科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業）「医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発」（石田誠一第三室長）、文部科学省科学研究費補助金「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」および「ユビキチンリガーゼCHIPによる乳癌幹細胞の制御機構の解明と新規治療法の開発」（研究代表者：諫田泰成第二室長）である。また、平成26年度で終了した研究課題は、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品の人特異的有害反応評価系の開発・標準化」（研究代表者：関野祐子薬理部長）、文部科学省科学研究費補助金「一酸化窒素による乳癌幹細胞の増殖制御と創薬への応用」（研究代表者：諫田泰成第二室長）、先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業「ヒトiPS細胞由来モデル細胞（肝・神経）の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築」（石田誠一第三室長）、農林水産資源を活用した新需要創出プロジェクト「牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発」（石田誠一第三室長）、厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）「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」（指定研究 研究分担者 関野祐子薬理部長）、国立衛研研究費「国際的動向に対応する新規安全性試験法およびその評価手法の開発（小島肇新規試験法評価室室長）」、

厚生労働科学研究「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（小島肇新規試験法評価室室長）」、厚生労働科学研究「多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性評価試験法の開発（小島肇新規試験法評価室室長）」、アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト「牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発、中課題：動物実験代替法の開発（小島肇新規試験法評価室室長）」である。

職員の異動であるが、非常勤職員最上由香里博士は任用更新された（平成26年4月1日付け、第一室）。山崎大樹博士が平成27年1月1日付けで主任研究官に着任した（第二室）。短時間勤務非常勤職員として、金秀良、奈木照子、黒田幸恵が任用更新した。部長室において平成26年4月1日より、派遣職員（技術職員）として、石田里穂、内田翔子、小林真里子が、派遣職員（技術研究員）として、井出吉紀が赴任した。派遣職員（秘書）として、赤間真樹子が8月18日より10月31日まで勤務し、三上彩が11月1日から12月8日まで勤務した。非常勤職員堀内新一郎博士が任用された（10月1日付け、第三室）。客員研究員として松木則夫東京大学名誉教授を受け入れた（平成26年8月）。また、大野泰男前所長の客員研究員の期間が終了した。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が退所した。東邦大学薬理学教室より研究生として受け入れた、松尾純子（株式会社新日本科学）、斎藤裕之（シミック株式会社）、小口正夫（株式会社イナリサーチ）が退所した。実習生であった犬飼直人氏、大久保巧氏（麻布大学獣医学部応用動物科学科）、會田陽康氏、高瀬将弘氏、長谷川陽祐氏（北里大学薬学部）、笠原由佳氏（慶応大学薬学部）、鈴木理乃氏（横浜国立大学工学部）が退所した。豊橋技術科学大学実習生として実務訓練（1月8日～2月18日）を受けた高橋信人氏が退所した。北里大学薬学部から、笠原のぞみ氏、片倉明日美氏、小針彩奈氏、慶応大学薬学部の西原麻有子氏、横浜国立大学工学部 麻雍美紀氏、成田和人氏（大学院生）の受け入れを継続した。新たに、石原加織氏、小原悠氏、須知由未子氏（北里大学薬学部）、田中崇裕氏（慶応大学薬学部）、九十九英恵氏（横浜国立大学工学部）を受け入れた。平成26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、豊橋技術科学大学実務訓練指導責任者を委嘱された。10月1日より日本学術会議の連携会員に任命され、IUPS分科会委員ならびにトキシコロジー分科会委員となった。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, 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, 6月9日の採点会議をもって任期を満了した。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臨時委員として指定薬物部会員, 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, 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「平成25年度イノベーション実用化ベンチャー支援事業」評価を行った。NEDO「国際基準化に向けた心毒性評価法確立のための細胞製造・計測技術」事業のプロジェクトリーダーを務めた。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務めた。日本神経化学会評議員を委嘱された。第58回日本神経化学大会プログラム委員を委嘱された。群馬大学大学院医学系研究科非常勤講師を委嘱された。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務めた。山崎大樹主任研究官は日本薬理学会評議員ならびに日本薬学会ファルマシアトピックス小委員を委嘱された。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。また, 日本動物実験代替法学会企画委員, CBI学会評議員, 編集委員, 2014年大会プログラム委員を務め, 日本薬物動態学会評議員を委嘱された。宇佐見誠第四室長は食品安全委員会食品添加物専門調査会専門委員, 化学物質安全性評価委員, 化学物質GLP評価委員を勤め, 日本先天異常学会評議員を委嘱された。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。さらに厚生労働科学研究「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」の協力研究者, 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」の協力研究者として協力した。NEDO技術委員としてピアレビュー。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」(平成24年度)のプロジェクトリーダー, 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。また, 日本動物実験代替法学会の会長を務めた。

国際協力としては, 米国Health and Environmental Science Institute (HESI) の医薬品の心血管系安全性薬理試験法に関するテクニカルコミティーのサブコミティーメンバー, Translational Biomarkers of Neurotoxicityのコミティーメンバーを継続した。米国の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, さらにヒトiPS細胞由来心筋のワークストリームメンバーとしてCiPAとのデータ共有について議論するために, 日本安全性薬理研究会等とともにJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)を立ち上げて, データ共有のプラットフォームを構築した。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規試験法のプロトコルの頑健性を多施設間で確認し, 60化合物について薬理学的特性解析データを取得した。また, 佐藤第一室長がアメリカコロンビア大学とグリア細胞による神経分化促進法の開発について共同研究を行った。米国 Safety Pharmacology Society (SPS)において中枢安全性薬理評価におけるヒトiPS細胞由来神経細胞とin vitro評価系の可能性について議論するsubgroupを立ち上げた。石田第三室長が引き続きフランス国立保健医学研究所と共同研究を行った。簾内主任研究官はECVAMおよびJaCVAMが参画した国際的プロジェクト“分化型ヒト肝細胞HepaRGおよび凍結ヒト肝細胞を用いたin vitro薬物動態・毒性評価バリデーション研究”にVMGメンバーとして参加・協力した。小島新規試験法評価室長はOECDテストガイドラインナショナルコーディネーターの副座長かつOECD皮膚刺激性試験, 眼刺激皮膚感作性試験, 皮膚感作性試験, 形質転換試験の専門家としてガイドラインの作成に協力し, 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。

会議関連の海外出張としては, 関野部長がFDA/CSRC/HESIが主催するCIPA Update Meeting(平成26年12月11日)に参加して, JiCSAの取り組みについて発表した。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27年3月23日), CIPAのマイオサイトサブチームとしてミーティングを行った。小島新規試験法評価室長がOECDテストガイドラインプログラムに関する第26回ナショナルコーディネーター会合(パリ, フランス, 4月8-11日), OECD第7回有害性評価タスクフォース会議及び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, 6月10-13日), NICEATM会議(ローリー, 米国, 9月16-18日), ESAC第40回会議(イスプラ, イタリア, 10月21-22日), OECD眼刺激性試験専門家会議(パリ, フランス, 11月6-7日), OECDワークショップ(ワシントン,

米国, 11月17-19日), パンアメリカンフォーラム (ボルチモア, 米国, 11月21日) に参加した。

学会等のための海外出張としては, 関野薬理部長が安全性薬理学会 (SPS; ワシントン, 米国, 10月18-24日), 国際毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月21-28日) に参加し発表した。会期中に開催された2016年SPS/JSPSジョイントミーティングのプログラム委員会ならびにJiCSA/CIPAのF to F meetingに出席した。佐藤第一室長が9th FENS forum of neuroscienceにおいて, 側脳室下帯において神経新生に関わるグリア細胞の機能について (ミラノ, イタリア, 7月5-9日), SPS 14th annual meeting において中枢神経特異的な毒性を検出できるヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた薬理評価系について (ワシントン D.C., 米国, 10月19-22日), SfN2014においてin vitro 血液脳関門モデルの成熟促進法について発表した (ワシントンD.C., 米国, 11月15-19日)。諫田泰成第二室長が第54回米国毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月21-25日) において2016年SPS/JSPSジョイントミーティングのプログラム委員会ならびにJiCSA/CIPAのF to F meetingに出席した。石田誠一第三室長は第19回国際薬物動態学会/第29回日本薬物動態学会合同年会, および, 第54回米国毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月21-25日) に参加し, 胎児と成人肝細胞の機能差について発表した。小島新規試験法評価室長は第9回国際動物実験代替法会議 (プラハ, チェコ, 8月24-28日) に参加し, 4つのシンポジウムにおいて, 日本動物実験代替法評価センターの現状, 日本動物実験代替法学会の紹介, 経産省プロジェクトの紹介および光毒性試験ROSアッセイのICHガイドラインに関して発表した。第5回化粧品規制に関する国際シンポジウム (台北, 台湾, 10月2-3日) に参加し, 日本の化粧品業界における動物実験代替法の取り組み及び国際協調についてシンポジウム等で発表した。韓国動物実験代替法学会 (ソウル, 韓国, 11月14日) にて, JaCVAMによって開発されたOECD試験法ガイドラインの紹介について発表した。第54回米国毒性学会 (サンディエゴ, 米国, 3月22-26日) に参加した。

関野部長は, 第21回HAB研究機構学術年会で「ヒトiPS細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望」 (平成26年5月16日), 第7回上肢の神経機能回復セミナーで「h-iPS由来神経細胞を利用した薬理試験法開発の現状と課題」 (平成26年5月31日) 国際神経化学会ISN satellite symposium on “Key molecules for neuronal maturation”を主催して, “Application for validating the maturation of humaniPSC-derived neurons: Requirement for surrogate markers of neuronal maturation.” (平成26年9月23日) の講演を行った。第58回日本薬学会関東支部大会で「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規安

全性薬理試験法の開発と評価」 (東京, 平成26年10月4日), 第4回CSJ化学フェスタ2014で「ヒトiPS細胞由来組織細胞を用いた化学物質の安全性評価法の開発。日本化学会秋季事業」 (東京, 平成26年10月15日), 安全性評価研究会2014年冬のセミナーで「in vitro試験法でどのような中枢神経毒性を評価できるのか?」 (東京, 平成26年12月6日), 第2回心臓安全性に関するシンクタンクミーティングで「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた心臓安全性次世代評価法について」 (東京, 平成27年2月19日) 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「第2回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング」 (東京, 平成27年2月19日) を企画した。佐藤第一室長がPMDAにおいて「ヒトiPS細胞由来神経細胞によるヒト神経有害反応予測系の構築」について講演した (東京, 4月23日)。第41回日本毒性学会学術年会シンポジウムにおいて「ヒトiPS細胞由来神経細胞は神経特異的有害反応を予測できるか」を講演した (神戸, 7月4日)。実験動物中央研究所において「ヒトiPS細胞由来神経細胞による神経特異的有害反応予測の試み」を講演した (川崎, 9月1日)。ISN サテライトシンポジウムでヒトiPS細胞由来神経細胞における機能受容体発現の過程について発表した (東京, 9月23日)。CBI学会2014年大会 Focused session 「In vitro 実験系におけるヒトiPS細胞由来神経細胞間の「シナプス形成不全」解決にむけて— Human neuronal circuitry on dish は実現できるのか」をオーガナイザーとして企画し「hiPSC由来神経細胞に期待すること—医薬品開発における実用のために」について講演した (東京, 10月28日)。第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて「安全性薬理試験へのヒトiPS細胞由来神経細胞の応用—神経特異的影響評価の可能性と課題」を講演した (東京, 12月9日)。第88回日本薬理学会年會シンポジウムにおいて「簡易ステレオロジー評価による神経新生型ミクログリアの発見」について講演した (名古屋, 3月18日)。第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会シンポジウムにおいて, 「側脳室下帯ミクログリアがオリゴデンドロサイト新生を促進する」について講演した (神戸市, 3月22日)。熊本大学大学院「分子薬効学特論」「医療薬科学特論」において「健康な脳を守る」ための厚労研究—グリア細胞からヒトiPS細胞まで」を講義した (熊本, 6月20日)。群馬大学医学部応用基礎医学講義において「薬はどのようにして作られるか」について講義した (前橋, 9月4日)。ニューヨークメディカルカレッジにおいてミクログリアと神経新生との関わりについて講義を行った (ヴァルハラ, 米国, 10月24日)。諫田第二室長はPMDA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現状

と課題」について講演した(東京, 4月23日)。第41回日本毒性学会学術年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評価法の現状と将来の展望」を講演した(神戸, 7月4日)。実験動物中央研究所において「ヒトiPS由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発と今後の展望」を講演した(川崎, 9月1日)。第87回日本生化学会においてシンポジウム「心疾患とシグナル伝達-再生医療と創薬への展開-」をオーガナイズし、「ヒトiPS由来心筋細胞の機能に対する基質の役割」を講演した(京都, 10月15日)。第5回DIA心毒性ワークショップにおいて、「ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性薬理試験」を講演した(東京, 10月23日)。日本実験動物代替法学会第27回大会においてシンポジウム「ヒトiPS細胞を用いた創薬の新たな展開」をオーガナイズし、「ヒトiPS細胞を用いた新たな安全性薬理試験の開発」を講演した(横浜, 12月7日)。第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて「催不整脈予測は可能か?」を講演した(東京, 12月9日)。東京理科大学トランスレーショナルリサーチセンター第1回公開セミナーにおいて、「ヒトiPS細胞を用いた安全性薬理試験の開発」を講演した(千葉, 1月10日)。第88回日本薬理学会年会においてシンポジウム「リゾリン脂質の薬理作用と新たな治療戦略」をオーガナイズし、「スフィンゴシン1リン酸による癌幹細胞の新たな増殖制御機構」を講演した(名古屋, 3月20日)。日本薬学会第135回大会においてシンポジウム「環境汚染物質有機スズ化合物の毒性メカニズム解明に向けた新たな展開」をオーガナイズし、「ヒト未分化細胞の代謝における有機スズの新たな毒性メカニズム」を講演した(神戸, 3月27日)。山崎主任研究官は第88回日本薬理学会年会においてシンポジウム「細胞内カルシウム制御と疾患」をオーガナイズし、「小胞体カウンターイオンチャネルによる細胞内カルシウム制御」を講演した(名古屋, 3月20日)。諫田第二室長は第41回日本毒性学会田邊賞を広島大学太田茂教授、古武弥一郎准教授らと共同受賞した。平田尚也氏は第131回日本薬理学会関東部会およびCBI学会2014年大会において、麻羅美紀氏は動物実験代替法学会第27回大会においてポスター賞を受賞した。石田第三室長は、CPHi JAPAN 2014(国際医薬品原料・中間体展)において「iPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術の最前線」、日本組織培養学会第87回大会において「iPS細胞由来肝細胞の創薬応用の現状とその有効活用のための周辺技術」、動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会において「iPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品安全性評価」(札幌, 2014.9)、CBI学会2014年大会において「ヒトiPS細胞由来肝細胞の技術的課題」(東京, 2014.10)について講演した。また、第11回医薬品レギュラトリーサイエンス

フォーラムにおいて「肝臓の代謝酵素誘導評価法の確立」(東京, 2014.12)について講演した。その他、PMDAにおいて「iPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術の最前線」(東京, 4月23日)、実験動物中央研究所において「iPS細胞由来肝細胞の医薬品安全性評価への応用可能性」を講演した(川崎, 9月1日)。小島新規試験法評価室長は、第21回HAB研究機構学術年会シンポジウムII「iPS細胞技術の発展と創薬・治療への応用」にて、動物実験代替法へのiPS細胞の応用(東京, 5月16日)、日本実験動物科学技術さっぽろ2014(第61回日本実験動物学会総会、第48回日本実験動物技術者協会総会)シンポジウムIII「化粧品および製薬開発における動物実験の世界的動向」にて、EUにおける化粧品開発の現状と今後の動向(札幌, 5月17日)、平成26年度日本環境変異原学会公開シンポジウム「レギュラトリーサイエンス」にて、海外レギュレーションの最近の動向(東京, 5月24日)、日本組織培養学会第87回大会シンポジウム「創薬を支援する先端培養技術:PKPD予測に有用なヒト細胞の培養モデル」にて、新しい評価体系構築に関する欧州の動向と日本の寄与。(東京, 5月29-30日)、NIASシンポジウム「再生医療、創薬および動物実験代替法の分野における実用化を指向したコラーゲンビトリゲルビトリゲルの開発状況」にて、Vitrigel-modelを活用したADME/Tox試験法の実用化構想(東京, 5月31日)、JEMS/MMS研究会第64回定例会にて、OECDテストガイドラインナショナルコーディネーター会合報告(熱海, 6月20日)、第41回日本毒性学会学術年会シンポジウム“*in vitro*毒性試験としてのiPS細胞利用の有用性と留意点”にて序論(神戸, 7月2-4日)、第3回加計学園コスメティックサイエンスシンポジウムにて、動物実験代替法を用いた安全性評価とその問題点(千葉, 7月12日)、新科学技術推進協会ライフサイエンス技術部会材料分科講演会にて、実験動物代替法の現状と化学品メーカーの取り組み(東京, 9月4日)、皮膚基礎研究クラスターフォーラムにて、動物実験代替法開発の国内外の動向と化粧品・医薬部外品への代替法活用の現状について(東京, 9月6日)、化粧品原料協会講演会にて、「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”」について(東京, 10月7日)、ROSアッセイ技術講習会にて、JaCVAM資料編纂委員会からの提言(東京, 10月14日)、新潟大学慰霊祭特別講演にて、「動物実験代替法に関する国内外の動向」~動物実験禁止の国際社会での広がりについて~(新潟, 11月12日)、日本動物実験代替法学会第27回大会シンポジウム1「医薬部外品申請において動物実験代替法を活用するために-ガイダンス検討会活動の紹介-」にて、ガイダンス検討会発足の趣旨(横

浜, 12月5-7日), 第三回三次元生体組織構築公開シンポジウムにて, 三次元生体組織構築への期待と課題(大阪, 12月9日), シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来にて, Human/Organs-On-A-Chip研究開発への期待と懸念(東京, 1月13日)を講演した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

1) ナノマテリアルの健康影響評価手法の総合開発および体内動態を含む基礎的有害性情報の集積に関する研究において, カーボンナノチューブがミクログリアに対し毒性を持つこと, そのメカニズムに貪食が関与しているものと関与していないものがあることを明らかとした。

2) 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, 陽性対照物質を用いて各発達段階における毒性評価を行い, 各発生過程で神経毒性の感受性が異なること, *in vitro* と *in vivo* における化学物質の作用が相関していることを明らかにした。

3) 新規培養基材等を用いた肝代謝・動態等評価系の開発において, HepaRG細胞, PXB-cellをad-MEDビトリゲル上で培養し, 薬物代謝活性の変化を評価した。

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, 昨年に引き続き, 遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸, 本年度にはトリブチルスズ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. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) これまで評価が難しかった違法ドラッグのCB2受容体との相互作用について定量評価可能な実験系をミクログリアのERKリン酸化を応用することにより確立した。

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枢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細胞由来モデル細胞(肝・神経・心筋)の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築において, 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を用いて興奮毒性評価を試行した。機能への影響を反映した毒性評価パラメーター候補を見いだした。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(特許が公開された)。第三室は, 統一プロトコル(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, iPS細胞由来肝細胞を三次元培養し, 薬物代謝酵素の活性の変化を検討した。

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, ミクログリアが血液脳関門を成熟させるときと炎症時に破綻させるときとは異なる組み合わせの複数のサイトカインを放出していることを明らかとした。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を最適化した。

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。8月よりJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) を立ち上げて, 検証実験にとりかかった。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, 興奮毒性の責任受容体を発現するヒトiPS細胞由来神経細胞を複数見いだした。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, FPDの延長やEAD/TAの発生率に関して再現性を検証した。第三室は, 昨年度に引き続き市販されているiPS細胞から分化誘導された肝細胞の機能評価を行った。薬物代謝酵素発現が著しく向上していた。

4) 厚生労働科学研究委託費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒト iPS 細胞由来神経細胞等を用いた新規 *in vitro* 医薬品安全性評価法の開発」が平成 26 年

より開始された。薬理評価に必要な脳機能メカニズムを備えたhiPSC-neuron等の選抜のための機能受容体を検討する評価系を確立した。hiPSC-neuronのNMDA受容体機能を亢進する因子を見いだした。

- 5) 厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発」において、iPS細胞由来肝細胞の代謝酵素誘導を市販ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いて検討した結果、酵素誘導が認められる細胞株があった。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) 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代替法の開発・改良を行った。また、眼刺激性試験代替法のプレバリデーションを実施した。
- 2) 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、皮膚感作性試験代替法h-CLATおよび眼刺激性試験代替法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またはガイダンス案を作成した。
- 3) 国際的動向に対応する新規安全性試験法およびその評価手法の開発として、試験法を検証・評価する組織であるJaCVAMの事務局として、眼刺激性試験代替法および皮膚感作性試験代替法を行政に提案した。
- 4) 多色発光細胞を用いたhigh-throughput免疫毒性試験法の開発として、国際動向を調査した。
- 5) アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト「牛等の動物由来の原料を用いた医薬用新素材の開発」において、ビトリゲルを用いた眼刺激性試験代替法および皮膚感作性試験代替法のバリデーションを実施した。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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、プロジェクトをまとめた。
- 9) 医薬品・化学物質等の肝細胞を用いた国際的薬物代謝・毒性評価標準試験法の確立に関する研究において、

ヒト肝細胞を用いた国際的薬物代謝酵素誘導・毒性評価標準試験法による施設間プレバリデーション結果について検討した。

- 10) 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. 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さらに解析をすすめた。
- 2) ユビキチンリガーゼCHIPによる乳癌幹細胞の制御機構の解明と新規治療法の開発に関する研究において、悪性度の高い乳癌由来の乳癌幹細胞はユビキチンリガーゼCHIPの発現が低く、過剰発現によって増殖が抑制されることを明らかにした。
- 3) 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用に関する研究において、ヒトiPS細胞から作成した心筋細胞を用いて、電気生理学的に成熟化する方法を開発しその品質評価を行った。
- 4) ヒトiPS細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発に関する研究において、電気生理学的に成熟化する分化誘導法を開発し株間差の克服に向けて予備データを取得した。
- 5) 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細胞の接着性の検討を行った。HepG2細胞亜株間で差異が認められた。

6. その他 共同研究など

関野部長は、JiCSAにおける共同研究以外に群馬大学白尾智明教授、金沢大学後藤典子教授（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）、豊橋技術科学大学吉田祥子講師、産業医科大学上野晋教授ならびに笛田由紀子講師ら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五十嵐良明生活衛生化学部長、広瀬明彦総合評価研究室長と、ヒトiPS細胞由来神経細胞等を用いた新規*in vitro*医薬品安全性評価法の開発において、東京大学大学院薬学系研究科池谷裕二教授、エーザイ宮本憲優研究主幹、群馬大学大学院医学系研究科白尾智明教授と、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、グリア細胞による神経細胞分化誘導法開発についてコロ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、滋賀医科大学芦原貴司講師と、化学物質による毒性評価系について広島大学大学院医歯薬学総合研究科古武弥一郎准教授、横浜国立大学工学部板垣宏教授、有機化学部栗原正明部長と共同研究を行っている。石田第三室長は、肝細胞共培養系に関して岩手医科大小澤省吾教授と、肝がん細胞の三次元培養に関して崇城大学の松下琢教授と、コラーゲンビトリゲルを用いた評価系の開発に関して(独)農業生物資源研究所竹澤俊明上級研究員とそれぞれ共同研究を行っている。入江主任研究官は、神経変性疾患を引き起こすイオンチャネル病に関する研究に関して群馬大学大学院医学研究科平井宏和教授と共同研究を行っている。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、東京工科大学非常勤講師として、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准教授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。

7. 業績数

論文発表：17件

学会発表：145件

その他：総説、著書15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、廣瀬雅雄元部長および小野寺博志元主任研究官には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなり、平成26年12月1日付けで国立国際医療研究センター病院中央検査部臨床病理室の額賀明子博士には協力研究員として研究協力を依頼することとなった。

短期海外出張として、梅村隆志第一室長はスイス・ジュネーブで開催された第79回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、食品添加物の安全性評価を行った(平成26年6月17日～26日)。吉田緑第二室長および井上薫主任研究官はイタリア・ローマ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(JMPR)2014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14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26年9月16日～25日)。小川久美子部長はフランス・パリにて開催された世界保健機関化学物質リスク評価ネットワーク会合に出席し、各国からの本活動に対する提案や問題点などについての情報の共有方法やリスク評価の考え方、教育、人材育成等の点について討議した(平成26年10月8日～10日)。梅村隆志第一室長はベルギー・ブリュッセルにて開催されたヨーロッパ食品安全局・世界保健機関合同の毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern, TTC)に関する会議に出席し、TTCアプローチの改定作業を行った(平成26年12月2日～5日)。

また、赤木純一研究員はスペイン・ジローナで開催された変異原性に関するゴードンリサーチカンファレンス(平成26年6月15日～20日)に、小川久美子部長は韓国・光州で開催された第81回韓国食品科学工業学会年次総会(平成26年8月25日～27日)に、高須伸二主任研究官は英国・エディンバラで開催された第50回欧州毒性学会(平成26年9月7日～10日)に、井上薫主任研究官は米国・サンディエゴで行われた第54回米国毒性学会(平成27年3月22日～26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

Acrylamideおよび抗酸化剤を4週間併用投与した6週齢のB6C3F₁系*gpt delta*マウスの肺における遺伝毒性関連項目の検索を実施した（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) 食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究

F344系*gpt delta*ラットに、臭素酸カリウム (KBrO₃) あるいはnitrofurantoin (NFT) とalizarin (Alz) の併用投与を行った。KBrO₃とAlzの併用投与群において、酸化的DNA損傷の加算的な増加および変異スペクトラムの変化を伴ったレポーター遺伝子変異頻度の加算的な増加が認められた（厚生労働科学研究費補助金）。B6C3F₁系*gpt delta*マウスにestragole (ES) とflumequine (FL) を4週間併用投与し特異的DNA付加体生成量の測定と細胞増殖活性を検索した結果、FL併用投与はESのDNA付加体形成には影響しないものの、細胞増殖活性を増強させることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。F344系*gpt delta*ラットに、IQまたはMeIQxと高脂肪食を摂取させ、大腸の*gpt*遺伝子変異体頻度解析を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 食品添加物の安全性に関する研究

δ-ドデカラク톤のラットにおける90日間反復経口投与試験の各種検査を行い、報告書をまとめた（食品等試験検査費）。ヘキシルアセテートのラットにおける90日間反復経口投与試験を終了し、最終報告書を作成した（食品等試験検査費）。2-エチルブタナールのラットにおける90日間反復経口投与試験の用量設定試験について、動物飼育を終了した（食品等試験検査費）。2,3-pentandioneのラットにおける90日間反復経口投与試験のための28日間の用量設定試験を実施し、90日間反復経口投与試験の動物実験を終了した（食品等試験検査費）。trans-2-ヘキセノールのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験のため、用量設定試験を実施した（食品等試験検査費）。

3) 畜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

NFTとその構成物質nitrofurfuralを*Nrf2*欠損*gpt delta*マウスおよびその野生型に13週間投与し、*in vivo*変異原性試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt delta*ラットにNFTと3種の抗酸化剤 (N-acetylcysteine, ascorbic acid, α-tocopherol) を4週間併用投与した（厚生労働科学研究費補助金）。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 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

遅発影響の早期指標を検討するため、ラットを用いて17α-エチニルエストラジオール (EE) 新生児期曝露後の初期変化を検索した結果、EEが視床下部キスペプチンニューロンの発達に影響を及ぼすことが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。遅発影響発現量のエストロゲン新生児期曝露ラットにより、正常性周期を示す時期から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、遅発影響に先駆けて視床下部前方のキスペプチンの変動が起きていることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。エストロゲン類の新生児期曝露による遅発影響発現と投与時期の閾値について確認し、閾値についても視床下部キスペプチンに関連していることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。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）。

2) 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

トリアゾール系、フィブラート系等の化学物質の肝発がん過程におけるマウスCARの関与について、病理組織学的および分子生物学的検索を実施した（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の関与について解析を開始した（一般試験研究費）。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、既存公表データの解析および肝肥大の科学的意義を明らかにするための動物実験を行い、リスク評価に資する肝肥大評価の基本的考え方をまとめた（食品健康影響評価技術研究委託費）。

C57BL/6およびB6C3F₁系マウスにpiperonyl butoxide (PBO) を4週間投与し、肝CYP発現誘導の系統間差について検索した結果、B6C3F₁系でのみCYP4A発現レベルの有意な上昇が認められた（食品健康影響評価技術研究委託費）。Di (2-ethylhexyl) phthalateによるCYP4A発現誘導にマウス系統間差は認められなかったことから、PBOによるCYP4A発現誘導の系統間差はPPARαに対する直接作用の系統間差に起因するものではないと考えられた（食品健康影響評価技術研究委託費）。

3) 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DBAについて、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可能性が示唆された（一般試験研究費）。

4) 毒性評価におけるヒト化モデル動物の有用性に関する研究

ヒト肝細胞キメラマウスの組織サンプルを収集し、標本作製を行った（一般試験研究費）。

5) ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響に関する研究

ナノ銀のI型アレルギー反応について評価方法を確立し、検討した結果、ナノ銀の明らかなアジュバント作用は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。また、ナノ銀の経皮感作および腹腔内投与についても、アレルギー反応惹起は起こらなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

6) 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する毒性の分類を継続して行い、げっ歯類の子宮発がん性予測について検討した結果、適切な機序試験により子宮発がん性については予測可能であることを結論した（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 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。さまざまな遺伝毒性物質または非遺伝毒性物質を用いてアッセイを行い、 $IC50^{WT}/IC50^{TKO}>2$ を陽性として被験物質の遺伝毒性を判定したところ、感度90%（9/10）、特異度87.5%（7/8）であり、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））。

8) 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

*gpt delta*ラットおよび*p53*欠損*gpt delta*マウスを用いてジクロロメタン（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*変異原性を検索したが、明らかな変異原性は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。また、DCM、DCPならびに2剤の混合物をヒトまたはラットの正常肝細胞およびヒト胆管がん細胞に処理しても、細胞死は誘導されず、代謝酵素活性に対する影響も認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

9) 室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研究

難燃剤であるtris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurateのラット反復投与毒性およびdecabromodiphenyl etherの*in vivo*遺伝毒性を評価するための動物実験を終了した（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（OTA）を3日間あるいは4週間投与し、腎臓を用いてコメットアッセイおよびDNA二重鎖切断マーカーである γ -H2AXの免疫組織化学的解析を実施した結果、いずれの遺伝子型においてもコメットアッセイ陽性であり、DNA損傷の程度に系統差はなかった。一方、 γ -H2AX陽性細胞数は野生型と比較して*p53*欠損マウスで顕著に増加したことから、*p53*はOTA投与によるDNA二重鎖切断を抑制していると考えられた（一般試験研究費）。OTAを4週間投与した*gpt delta*ラットの腎臓を用いて、DNA二重鎖切断に係る遺伝子およびタンパク質の発現解析を実施した結果、相同遺伝子組み換え修復に関する遺伝子発現の増加が認められ、欠失変異の発生と関連していると考えられた（一般試験研究費）。Citrininを*gpt delta*ラットに4週間投与し、腎臓における細胞増殖促進に関与するシグナルをウエスタンブロッティング法により確認した結果、リン酸化ERK1/2の発現の増加が認められ、citrininはERK1/2経路の活性化を介して細胞増殖を亢進していると考えられた（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

KBrO₃によるマウス小腸発がんに対して、Nrf2が予防的に機能することが示唆された。また、酸化ストレスによるWnt/ β -catenin経路の異常がKBrO₃による小腸発がん機序に関与している可能性が考えられた（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

腎臓がん物質aristolochic acid（AA）を投与した*gpt delta*マウス腎臓の病理組織学的検索を行った（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

膀胱に対する遺伝毒性および発がん性の早期検出指標探索のため、ラットに種々の化学物質を投与し、DNA二重鎖切断マーカーである γ -H2AXの発現を免疫組織化学的に検討した。6週齢の雄F344ラットに、BBNなどの遺伝毒性膀胱発がん物質4剤、DENなどの膀胱を標的とししない遺伝毒性発がん物質3剤、メラミンなどの非遺伝毒性膀胱発がん物質3剤、PEITCなどの弱い膀胱発がん物質（遺伝毒性±）2剤のいずれかを混餌または飲水にて4週間投与した。その結果、遺伝毒性膀胱発がん物質投与群では4剤すべてで膀胱粘

膜における γ -H2AX陽性細胞の有意な増加がみられたのに対し、膀胱を標的としない遺伝毒性発がん物質投与群では対照群と同レベルにとどまった。以上の結果から、 γ -H2AXは膀胱に対する遺伝毒性発がん物質の早期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）。

4) 香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究

香料化合物のリスク評価を行う上での一般毒性および病理学的評価手法の検討を行った（食品健康影響評価技術研究委託費）。

6. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 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

ES投与後のラット肝臓におけるPP2Aのリン酸化機序について、PPAR α 受容体および酸化的ストレスの関与を検討したが、それらの寄与は明らかにならなかった（一般試験研究費）。

2) 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

Eugenol, methyleugenol, safroleおよびESを4週間投与した*gpt delta*ラットの肝臓において、PCNA陽性細胞数およびErkのリン酸化タンパク質の増加が認められ、いずれも細胞増殖活性化作用を有することを明らかにした（一般試験研究費）。

3) 食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法の開発に関する研究

Furanを*gpt delta*ラットに4週間投与し、肝臓を用いた*in vivo*変異原性試験ならびに肝細胞小核試験を実施した結果、いずれも陰性であり、furan肝発がん性への遺伝毒性メカニズムの関与は明らかにならなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

改良プロトコールにES, AA, β -naphthoflavoneおよびbarbitalを適用して妥当性検証試験を実施し、その有用性を証明した。以上より、肝臓における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）。標準プロトコールにAA, potassium dibasic phosphate, phenylbutazoneおよび*d*-limoneneを適用して妥当性検証試験を実施し、その有用性を証明した。以上より、腎臓における遺伝毒性・発がん性の中期包括的試験法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）。

4) ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割を検索するため、スナネズミを用いた動物実験を開始した。

5週齢の雄SPFスナネズミ（MON/Jms系統）にピロリ菌（ATCC43504株）を接種し、2週後より胃発がん物質として10 ppm MNUを20週間飲水投与した（科学研究費補助金（文部科学省））。

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等に取り組んだ。

人事面では、平成26年4月1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。平成26年4月1日より古沢博子を短時間勤務非常勤職員として採用した。5月1日から9月30日まで、萩尾宗一郎（大阪府立大学）を研究生として受け入れた。非常勤職員（事務補助員）の山本瑞穂は9月30日付けで退職した。10月1日より木間昌子を短時間勤務非常勤職員（事務補助員）として採用した。平成24年11月から研究生であった濱田修一（静岡県立大学）は、10月31日付けで退所した。短期海外出張としては、本間部長は平成26年4月8日～13日まで米国・アーリントンに出張し、健康環境科学研究所会議へ出席した。6月1日～7日まで米国・ミネアポリスに出張し、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）に出席し、医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドライン（M7）の策定作業を行った。6月15日～21日までイタリア・ミラノに出張し、第16回環境・健康科学における構造活性相関国際ワークショップに参加し、ポスター発表と変異原性QSAR予測性向上のための国際共同研究の提案を行った。本間部長は、7月6日～

12日まで英国・ランカスターおよびリーズに出張し、第43回ヨーロッパ環境変異原学会に参加しポスター発表を行うと共に、ラーサ研究所を訪問し、遺伝毒性データベースの構築、構造活性相関による変異原性の予測に関する共同研究の打ち合わせを行った。山田第一室長も7月5日～13日まで上記学会に出席し、ポスター発表を行った。本間部長は、8月24日～30日までチェコ・プラハに出張し、第9回国際代替法学会に出席し、招待講演を行った。増村第三室長は、9月12日～19日まで米国・オークランドに出張し、米国環境変異原学会第45回年大会に出席し、招待講演を行った。本間部長は、10月12日～16日までフランス・パリに出張し、ナノ物質における*in vitro*小核試験の最適化に関するOECD専門家会議に出席した。11月10日～14日まで米国・オーランドに出張し、米国学術毒性学会35回年大会への出席と、QSAR開発社との共同研究の打ち合わせを行った。11月26日～28日まで中国・上海に出張し、非臨床の安全評価および品質管理に関する2014年全国ワークショップで招待講演を行った。本間部長は、12月8日～14日まで、インド・コルカタとデリーに出張し、4回アジア環境変異原学会（4th ACEM）に出席し、招待講演を行うと共に、国立環境技術科学研究所コルカタ地方部局、およびデリー地方部局を訪問した。山田第一室長、増村第三室長も12月9日～14日まで上記学会（4th ACEM）に出席し、口頭発表を行った。本間部長は、平成27年3月22日～27日まで米国・サンディエゴに出張し、第54回米国毒性学会に出席すると共に、QSAR開発社と共同研究の打ち合わせを行った。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価系の開発、(3)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、POLB遺伝子破壊細胞を用いて、チミジンキナーゼ遺伝子のエキソン5に1,N⁶-エセノアデニンDNA付加体を導入して調べると、その野生型の細胞を用いた時より、その付加体による遺伝子変異誘発頻度が有意に上昇することが分かった。また、食品添加物の臭素酸カリウム等の低用量曝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-オキシグアニンの1分子、あるいは2分子を近接させて、XPA遺伝子破壊細胞のゲノム内に導入し、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、複数分子の8-オキシグアニンに対して、ヌクレオチド除去修復機構が関与する可能性が示唆された。(2)遺伝毒性評価系として、化学物質に曝露していない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、突然変異の陰性対照値は、ゲノム当たり0.2個程度であると計算できた。ICHガイドラインに追加されたオプションの、エームス試験と組み合わせる2

種類の*in vivo*試験を検討した。2-ニトロアニソール、タモキシフェン、1,2-ジメチルヒドラジンについて、それぞれ対象臓器とエンドポイントが異なる遺伝毒性試験を組合せて評価した結果を総合的に考察し、未知の化合物の場合、*in vivo*試験の組合せの第一選択は小核試験（骨髄もしくは末梢血）とTG試験（肝臓）が推奨できると結論した。(3)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22,000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の結果予測が偽陰性だった9物質について標準的なエームス試験を実施し、陰性であることを確認した。

第二室では(1)酵母をプラットフォームとしたエピ遺伝毒性スクリーニング試験法の開発、(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行った。また、昨年度に引き続き、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)酵母をプラットフォームとした短期エピ遺伝毒性（DNAメチル化酵素阻害剤）スクリーニング試験法の開発については、同定したヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母が特異的に示す表現型（凝集反応）が、DNAメチル化酵素阻害剤である5-aza-2'-deoxycytidineにより濃度依存的に抑制されることを確認したうえで、同表現型レベルの数値化を行った。また、誘導型凝集性に関与する遺伝子の探索も行い、作出した酵母を定量性と頑健性を具備する*in vivo*エピ遺伝毒性評価システムのプラットフォームとする上で必要な基礎データの収集は終了した。(2)エームス試験を用いて、食品中に含まれる過酸化脂質の遺伝毒性リスクを検証した。本年度では、長鎖 ω -3脂肪酸の過酸化脂質である4-ヒドロキシヘキサノールおよびトランス-2-ヘキサノールを被験物質としてエームス試験を行った。その結果、一部の株が陽性を示したことから、体内で生じる過酸化脂質が内因性遺伝毒性物質となる可能性が明らかとなった。また、4-ヒドロキシヘキサノールについては、DNAポリメラーゼIVもしくはV遺伝子破壊株を用いた同様のエームス試験を実施したところ、先に得られた結果に影響を与えなかった。したがって、4-ヒドロキシヘキサノールが今回示した変異原性には、DNAポリメラーゼIV及びVは関与していないことが推測された。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の経世代的影響に関する研究、(2)アクリルアミドの生殖細胞変異原性に関する研究、(3)トランスジェニック突然変異試験のデータベース作成、(4)*Pig-a*アッセイに関するバリデーション

研究, (5)*Pig-a*アッセイの検出感度に関する研究, (6) DNAトポロジと関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究を行った。(1)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全エクソーム配列解析を行い, 遺伝子突然変異の親子間比較を行った。次世代個体の*de novo*変異を検出し, 経世代遺伝子突然変異頻度を算出した。ENU投与雄由来の仔において変異頻度の増加がみられた。用量依存性を検討するための動物実験を行った。(2)アクリルアミドの生殖細胞に対する遺伝毒性評価のため, 雄*gpt delta*マウスにアクリルアミドを28日間経口投与し, 最終投与の3日後及び49日後に採材を行い, *gpt assay*を実施した。アクリルアミドの生殖細胞変異原性は精子形成過程により感受性が異なることが示唆された。(3)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物質123, 非発がん物質23, 発がん性未知物質65について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。TG試験の判定と発がん性の有無の一致率は72.6%であった。(4)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, 米国をリード国としたSPSFがOECDに投稿された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され, 本SPSFには日本からの貢献と協力が明記された。*Pig-a*アッセイのOECDガイドライン化達成に向け, 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継続し, 今年度は24種の化学物質の遺伝毒性評価を実施した。(5)胎仔および新生仔を用いた*Pig-a*アッセイの予備的試験として, マウス*Pig-a*アッセイで解析可能な最少血液量を決定した。(6)DNA トポロジ解消において中心的な役割を果たすDNA topoisomerase I の相互作用タンパク質を同定した。

上記の研究以外に, 部長を中心として以下の研究も行った。(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;*in vivo*遺伝毒性試験データの定量化を目指し, 4つの変異原性肝発がん物質 (2-アセチルアミノフルオレン, 2,4-ジアミノトルエン, ジメチルニトロサミン, ジエチルニトロサミン) についてミュータマウスを用いた肝臓でのTG試験を行った。TG試験はげっ歯類発がん性試験と定量的にも相関性が高く, TG試験から発がんリスク評価を行う手法を提案した。(2)化学物質のヒト健康リスク評価における (定量的) 構造活性相関の実用化に関する研究; 遺伝毒性試験結果の大規模データベースを完成させ, *in vivo*小核試験, TG試験予測モデルをブルガス大学, ラーサ社と共同で開発した。(3)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;

OECD遺伝毒性試験の全面改定作業に携わった。今期は, *in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験, 小核試験の改訂が完了した。(4)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; ICHにおいて, 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 (M7) の最終化を行った。(5)ナノ物質の遺伝毒性評価に関する研究;*in vitro*小核試験のナノ物質の遺伝毒性評価の適合性に関するOECD専門家会議に参加し, 国際共同研究への参画を表明した。*In vivo*でのナノ物質の遺伝毒性評価のため, マウス, ラットを用いた肺小核試験法を確立した。

研究業績

1. 医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術法の戦略的開発

2-ニトロアニソール, タモキシフェン, 1,2-ジメチルヒドラジンについて, *in vivo*遺伝毒性試験各種を実施した。試験結果を総合的に考察した結果, 未知の化合物について実施する試験の組合せの第一選択は, エンドポイントと標的臓器が異なる小核試験 (末梢血もしくは骨髄) とトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験 (肝臓) が推奨できると結論した (厚生労働科学研究委託費・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

2014年6月のICH会議において, 「潜在的発がんリスクを低減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」ガイドライン (M7) の最終化を行った (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

OECD遺伝毒性試験の全面改定作業に携わった。今期は, *in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験, 小核試験の改訂が完了した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

4. 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

*in vitro*小核試験のナノ物質の遺伝毒性評価の適合性に関する OECD専門家会議に参加し, 国際共同研究への参画を表明した。*In vivo*でのナノ物質の遺伝毒性評価のため, マウス, ラットを用いた肺小核試験法を確立した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

5. 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。エームス試験に関しては20,000以上の化学物質データを収集した。また、*in vivo*小核試験、TG試験予測モデルをブルガス大学、ラーサ社と共同で開発した（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

6. 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、加えてラットを用いた遺伝毒性評価を実施した（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

7. 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

構造活性相関のソフト3種類を用いて構造アラートが見つけれなかった香料（126）のうち、簡易エームス試験が陽性だった12物質から9物質選んで標準的なエームス試験を実施し、陰性の結果を得た（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

8. 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

POLB遺伝子破壊細胞を用いて、チミジンキナーゼ遺伝子のエキソン5にエセノアデニンDNA付加体を導入して調べると、その野生型の細胞を用いた時より、その付加体による遺伝子変異誘発頻度が、有意に上昇することが分かった（文部科学省科学研究費）。

9. 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）。

10. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物について復帰突然変異試験23試験、染色体異常試験22試験を実施した（食品等試験検査費）。

11. 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

ENUを投与した雄マウスの次世代個体のゲノム中に検出された突然変異候補についてサンガー法による確認を行い、次世代突然変異頻度を算出した（文部科学省科学研究費）。

12. 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

多環芳香族炭化水素の遺伝毒性評価のため、ベンツピレンを投与した*gpt delta*マウスの臓器に誘発された点突然変異の特徴を解析した（文部科学省科学研究費）。

13. 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

ヒトリンパ芽細胞株TK6から、ゲノム編集技術を用いてブルーム症モデル（BLM）細胞を作成した。BLM細胞は組換え修復機構に異常を持ち、高い突然変異頻度と、姉妹染色分体交換反応を持つことが確認できた。（文部科学省科学研究費）。

14. 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、2,4-ジアミノトルエン、ジメチルニトロサミン、ジエチルニトロサミ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い、発がん性との定量的相関性を検討した（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託費）。

15. 香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究

日本、国際機関、欧米で用いられている香料化合物のリスク評価手法の情報収集と比較を行い、得られた結果を基に、現在の日本の香料化合物のリスク評価手法を再検討した。遺伝毒性評価については、新指針案に、類似化合物の評価結果を採用することと構造活性相関による予測結果を参考にすることを記載した。（内閣府食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究委託費）。

16. DNA構造位相変換制御と修復・転写・クロマチン構造変換のカップリング

TOP1を介するDNA損傷と修復の分子メカニズムを分子生物学的な研究手法を用いて明らかにするために、相互作用因子の細胞生物学的解析のための予備試験を実施した（文部科学省科学研究費）。

総合評価研究室

室長 広瀬明彦

概要

総合評価研究室では、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化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水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価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画し、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26年10月に開催された第6回化学物質共同評価会議に出席し、日本政府としてMethyl- and Ethylcyclohexane (CAS:108-87-2,1678-91-7) および経済産業諮問委員会原案作成のtrimethylsilanol (CAS: 1066-40-6) の計3物質の初期評価文書、また1,2-dichloro-4-(chloromethyl) benzene (CAS: 102-47-6), 1-naphthol-4-sulfonic acid sodium salt (CAS: 6099-57-6), Disperse Red 206 (CAS: 26630-87-5) 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, 10, 25-36, 2014; 10, 37-45, 2014; 10, 46-57, 2014)。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日に制定され、昭和49年4月に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化

審法)」は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験(いわゆるスクリーニング毒性試験)の実施を要求している。この試験結果から、人健康影響に関して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、平成26年度は計561物質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26年度は2物質についての反復投与・生殖発生併合試験、の試験計画書の確認及び最終試験報告書レビュー作業を行った。また、H26年度はリスク評価Ⅱのための有害性の詳細リスク評価書(塩化ビニル)の作成、監修業務を行った。

4. 化審法の評価作業支援業務

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果をもとにした評価作業のサポートを行った。また、電子申請されなかった新規化学物質申請資料の電子化を行った。平成26年度は、351物質(563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26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14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12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、WHO飲料水水質ガイドライン専門家会議等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、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、環境省中央環境審議会土壌農薬部会土壌環境基準小委員

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26年度は、下記2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

これまでの研究において、化審法既存点検により反復投与毒性試験が実施された化合物のデータを用いて作成してきた肝毒性に関するラピッドタイプアラート（RP）の検証と修正を行ってきた。26年度は残された21種のRPのすべてについて簡易評価を行い、フルアラートへの変更の可能性の高い2アラートをフルアラートとして作成した。一方、8つのRPはトキシコフォアと活性との間に理論的根拠を確立することができず、これらのアラートを無効化した。これにより、トレーニングセット化合物群に対する肝毒性の予測精度は、肝毒性の予測において感度39.5%、特異性は77.9%となった。

また、特定の部分構造を有する化学物質群に限定して評価モデルを構築することで無毒性量予測が可能であることが示された。さらに、構造類似度と無毒性量の近似について解析を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

(2) 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

試験報告書データベースへの新規データ追加のため既存化学物質点検事業により実施された反復投与毒性試験や反復投与生殖毒性併合試験のうち新たに公開された試験のデータ整理を行った〔一般試験研究費〕。

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。26年度は、実験動物を用いた毒性試験の結果を基に水道水質基準値が設定された19項目について、情報収集及び評価を行い、亜急性評価値の算出を試みた。有機リン系農薬22種について、Hazard index法及びRelative potency factor法による複合曝露評価を行った〔厚生労働科学研究費補助金〕。

また、WHO飲料水水質ガイドライン作成活動においては、第4版第1追補の発刊に向けて、有機スズの飲料水中のリスク評価を記載したバックグラウンドドキュメントのドラフトを作成した〔一般試験研究費〕。

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以前不足している。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、本研究班の主任研究者としての取り纏めを行うと共に、MWCNTの中皮腫誘発性に関する解析において、酸化ストレス以外のメカニズムの関与が示唆する知見を得た。また、繊維長に依存したMWCNTによる催奇形性が母体の炎症性に影響を受けている可能性を得た〔厚生労働科学研究費補助金〕。また、「ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響：曝露評価（食品等を含む）に関する国際動向調査」では、26年度は欧州におけるナノマテリアルの規制動向の概要とナノ製品の登録が義務づけられているデンマーク等におけるナノ製品の市場動向を調査した〔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、高度分散手法による野生型マウスの全身曝露吸入試験を開始したところ、吸入終了直、単離繊維が肺胞内にまで到達している像が観察され、肺の奥まで分散した粒子を曝露させる実験系の確立に成功することができた〔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、OECDガイドライン成立の見込みとなった。アンドロゲン受容体転写活性化法について

は、バリデーションレポート案、ガイドライン案を作成してOECDに提出した [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

プロジェクトで得られた研究成果については、今後の活用や方向性に関して関連プロジェクトのメンバーと協議を行うと共に、日本毒性学会及び韓国代替法学会でトキシコゲノミクスの安全性評価への活用に関する講演として発表を行った [一般試験研究費].

6. 日米EU医薬品規制調和における元素不純物に関する毒性学的研究

平成22年より、医薬品における元素不純物（主に金属）の規制に関するガイドラインの作成を目的としてQ3Dトピックが開始された。当室では主に元素不純物の毒性学的評価やPDEの算出等について協力を行ってきている。平成26年度はガイドライン作成専門家グループ会議でステップ4文書の合意に達した [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、H26年度は遺伝毒性発がん評価専門家検討会を開催し、海外評価機関等における評価事例を参考として、我が国における評価指針案を作成し、食品安全委員会に報告した [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

パーフルオロヘキサデカン酸及びパーフルオロテトラデカン酸の生殖毒性・反復投与毒性併合試験の結果を論文化した [一般試験研究費].

10. 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発：製法変更に伴う製剤中化学物質等の安全性評価手法に関する研究

次世代抗体医薬品等のバイオ医薬品製造において、従来のステンレス製培養槽に代わり、プラスチック製品を主としたシングルユース製品等の利用が増えている。このため、シングルユース製品の主要な材料であるプラスチック等由来の化学物質（溶出物及び抽出物等）が、原薬／製剤の品質や安全性に対して従来以上の影響を及ぼす可能性を考慮すべきであることを示した [厚生労働科学研究委託費].

平成26年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 59名

平成27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	元当所有機化学部室長	有機化学部	13. 4. 1	27. 3.31	女	
小沼博隆	公益社団法人日本食品衛生協会	衛生微生物部	15. 4. 1		男	
小井上和秀	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)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		男	
吉松嘉代	(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		女	
測野裕之	(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		男	
菱田敦之	(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		男	
河野徳昭	(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		男	
漆谷徹郎	同志社女子大学薬学部教授	毒性部	17. 4. 1		男	
丹野雅幸	元当所有機化学部主任研究官	有機化学部	17. 5. 1	27. 3.31	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	
小洪谷淳	東京農工大学大学院教授	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	
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	食品衛生管理部	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	
海老塚直樹	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名誉教授	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	
檜山行雄	元当所薬品部室長	薬品部	23. 4. 1		男	
西島正弘	昭和薬科大学学長	生化学部	23. 4. 1		男	
頭金正博	名古屋市立大学大学院教授	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	一般財団法人日本医薬情報センター	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	再生・細胞医療製品部	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	
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	再生・細胞医療製品部	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テクニカルエキスパート	医療機器部	25. 4. 1		女	
山本茂貴	東海大学海洋学部水産学食品科学専攻教授	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	
四方田千佳子	一般社団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団大阪事業部副所長	薬品部	25. 4. 1		女	
小園知	神奈川歯科大学客員教授	医療機器部	25. 6. 3		男	
安食穂子	(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	25.11. 1		女	
岩崎清隆	早稲田大学理工学術院教授	医療機器部	25. 6. 3		男	
児玉幸夫	元当所毒性部主任研究官	センター	26. 4. 1		男	
片倉健男	(独)科学技術振興機構プログラムオフィサー	再生・細胞医療製品部	26. 4. 1		男	
鹿庭なほ子	一般財団法人日本医薬情報センター嘱託	医薬安全科学部	26. 4. 1		女	
松木則夫	元東京大学大学院薬学系研究科教授	薬理部	26. 8. 1		男	

(協力研究員) 48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	
好村 守生	松山大学薬学部助教	食品添加物部	19.11. 1		男	
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	
佐藤 里絵	(独)農業・食品産業技術総合研究機構主任研究員	生化学部	22. 8. 1		女	
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研究員	再生・細胞医療製品部	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	27. 2.28	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	27. 3.31	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	26.11.30	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	北里大学北里生命科学研究所特任助教	生薬部	24. 5. 1		女	
中森 俊輔	北里大学薬学部特任助教	生活衛生化学部	24. 6. 1	27. 3.31	男	
高田 のぞみ	(独)医薬基盤研究所難病・疾患資源部研究調整専門員	再生・細胞医療製品部	24.10. 1		女	
吉田 徳幸	大阪大学大学院薬学研究科特任助教	遺伝子医薬部	24.10. 1	27. 2.28	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	再生・細胞医療製品部	24.11. 1	27. 2.28	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	再生・細胞医療製品部	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	再生・細胞医療製品部	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	26. 7.31	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准教授	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	再生・細胞医療製品部	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	
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	
伊藤 裕才	共立女子大学家政学部准教授	食品添加物部	26. 4. 1		男	
松本 潤	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部主任専門員	生物薬品部	26. 4. 1		男	
張替 直輝	日本大学薬学部准教授	食品添加物部	26. 4. 1		男	
花谷 忠昭	厚生労働省	医薬安全科学部	26. 4. 1		男	
黒澤 努	元大阪大学医学部附属実験施設准教授	医療機器部	26. 7. 1		男	
奥平 桂一郎	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部准教授	遺伝子医薬部	26. 7. 1		男	
桶本 和男	名古屋市立大学大学院特任助教	医薬安全科学部	26. 8. 1		男	
藤麗 達	東京大学大学院薬学系研究科特任研究員	生薬部	26.11. 1	27. 3.31	女	
額賀 明子	国立国際医療研究センター病院医師	病理部	26.12. 1		女	

(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
山本詩織	公益財団法人日本食品衛生学会	食品衛生管理部	26. 6. 1		女	

(研究生) 48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	26.10.31	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	27. 3.31	男	
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	26. 9.30	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	26. 9.30	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	
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	27. 3.31	男	
濱田修一	静岡県立大学環境科学研究科教授	変異遺伝部	24.11. 1	26.10.31	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	27. 3.31	男	
山崎徳和	工学院大学学長	有機化学部	25. 4. 1	27. 3.27	男	
石浜峻	東京農業大学大学院農芸化学専攻教授	食品衛生管理部	25. 4. 8	27. 3.31	男	
長久保貴哉	東京工業大学学長	有機化学部	25. 4. 9	27. 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	
斉藤裕之	東邦大学医学部医学科薬理学講座教授	薬理部	25. 6.15	26. 6.13	男	
松尾純子	東邦大学医学部医学科薬理学講座教授	薬理部	25. 7. 1	26. 6. 3	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	26. 6.13	男	
横尾論	岐阜大学応用生物科学部教授	病理部	25. 9.17		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	26.10.31	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	27. 3.31	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	27. 3.31	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	27. 3.12	男	
間中友美	和洋女子大学教授	食品衛生管理部	26. 1. 6		女	
鈴木理乃	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	26. 4. 1	27. 2.27	女	
麻薙美紀	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	26. 4. 1		女	
渡辺美遥	麻布大学大学院環境保健研究科教授	食品衛生管理部	26. 4. 1		女	
中村和真	麻布大学生命環境科学部教授	衛生微生物部	26. 4. 1		男	
楯木真吾	明治大学准教授	食品衛生管理部	26. 4. 7		男	
土屋卓磨	東京農工大学教授	病理部	26. 4. 1		男	
田中健一	東京農業大学大学院農芸化学専攻教授	食品衛生管理部	26. 4.18		男	
風間崇吾	麻布大学大学院獣医学研究科長	薬理部	26. 4.14		男	
赤間一望	明治大学農学部准教授	食品衛生管理部	26. 4.23		男	
山下博子	東京工業大学学長	有機化学部	26. 4.25		女	
萩尾宗一郎	大阪府立大学理学系研究科教授	変異遺伝部	26. 5. 1	26. 9.30	男	
依岡桃子	工学院大学学長	有機化学部	26. 5. 7		女	
福田優作	一般財団法人日本冷凍食品検査協会理事長	食品部	26. 6. 2	27. 3.31	男	
山崎香	東京理科大学理学部応用化学科教授	医療機器部	26. 7. 1	27. 3.31	女	
桑田和倫	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	26. 8. 1		男	
西田直樹	一般財団法人日本冷凍食品検査協会理事長	食品衛生管理部	26. 8.18	27. 1.30	男	
志村匠斗	東北大学大学院薬学研究科教授	医薬安全科学部	26. 9. 1	27. 1.27	男	
川口哲司	一般社団法人日本貨物検査協会代表理事会長	生化学部	26. 9.22	26.10.31	男	
P.Rajaguru	Administrative Officer For Director General&Secretary,DHR	遺伝子医薬部	26. 9.22	26.12.21	男	
吉村昌徳	一般財団法人日本冷凍食品検査協会理事長	食品衛生管理部	27. 2. 5		男	

(実習生) 58名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
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	27.3.31	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	27.3.31	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	27.3.31	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	27.3.31	男	
深町令	東京バイオテクノロジー専門学校校長	変異遺伝部	25.10.15	27.3.6	男	
熊谷美穂	麻布大学獣医学部長	薬理部	25.11.1	27.3.31	女	
林英里奈	東京薬科大学生命科学部教授	薬理部	25.11.18	26.10.31	女	
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	27.1.20	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	26.9.4	女	
村井田杏奈	東京医薬専門学校校長	生活衛生化学部	26.3.1	27.1.30	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	27.2.28	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	27.2.27	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	27.2.27	女	
高橋和加奈	明治薬科大学学長	生物薬品部	26.4.1	27.3.31	女	
加藤広桂	明治薬科大学学長	生物薬品部	26.4.1	27.3.31	男	
阿部昌代	明治薬科大学学長	生物薬品部	26.4.1	27.3.31	女	
浅川愛	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	26.4.1	26.11.17	女	
斉藤真里佳	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	26.4.1	26.8.25	女	
照山晏菜	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	26.4.1		女	
服部紫乃	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	26.4.1	27.3.31	女	
堀内百恵	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	26.4.1	26.8.20	女	
篠田直樹	明治薬科大学学長	衛生微生物部	26.4.1	27.3.31	男	
早川裕貴	明治薬科大学学長	衛生微生物部	26.4.1	27.3.31	男	
横手銀住	明治薬科大学学長	食品添加物部	26.4.1	27.3.31	女	
小菅大嗣	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	食品衛生管理部	26.4.1	27.3.31	男	
加藤優理奈	帝京科学大学生命環境学部教授	生活衛生化学部	26.4.1	27.2.18	女	
野中麻由	共立女子大学教授	衛生微生物部	26.4.1	27.3.31	女	
土切美穂	横浜国立大学大学院教授	生化学部	26.4.1	27.3.31	女	
高清水真帆	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	26.4.1	27.2.24	女	
和泉こなみ	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	26.4.1	27.3.31	女	
鞠子瞬也	東京医薬専門学校校長	生活衛生化学部	26.4.1	27.3.31	男	
今村光芳	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	26.4.1	27.3.31	男	
杉本泰己	帝京科学大学教授	衛生微生物部	26.4.1	27.3.20	男	
沖津航陽	東京工業大学生命理工学部部長	有機化学部	26.4.1	27.3.31	男	
小野拓弥	東京医薬専門学校校長	生活衛生化学部	26.4.1	27.3.31	男	
木村佳樹	東京医薬専門学校校長	生活衛生化学部	26.4.1	27.3.31	男	
田中克哉	東京工業大学生命理工学部部長	有機化学部	26.4.1	27.3.31	男	
風間美保	帝京科学大学教授	食品衛生管理部	26.4.1	27.3.31	女	
藤里卓磨	東京薬科大学生命科学部部長	有機化学部	26.4.14	27.3.31	男	
板倉聡子	帝京科学大学生命環境学部教授	食品衛生管理部	26.4.10		女	
高松美奈	麻布大学獣医学部長	薬理部	26.4.14		女	
高橋信人	豊橋技術科学大学講師	薬理部	26.4.15		男	
高山蓮	東京バイオテクノロジー専門学校校長	生活衛生化学部	26.4.28	26.11.28	男	
九十九英恵	横浜国立大学大学院教授	薬理部	26.5.15	27.3.31	女	
瀧波磨理江	日本大学薬学部教授	薬品部	26.6.1		女	
古山祐輔	帝京科学大学生命環境学部教授	食品衛生管理部	26.9.1		男	
笠原由佳	慶應義塾大学薬学部薬学教育研究センター准教授	薬理部	26.9.1	27.3.31	女	
道坂瑛	東京バイオテクノロジー専門学校校長	変異遺伝部	26.10.15		男	
三浦貴志	国立大学法人長岡技術科学大学学長	衛生微生物部	26.10.10	27.2.6	男	
西原麻有子	慶應義塾大学薬学部薬学教育研究センター准教授	薬理部	26.12.1		女	
田中崇裕	慶應義塾大学薬学部薬学教育研究センター准教授	薬理部	27.2.10		男	
須知由未子	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	27.2.3		女	
石原加織	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	27.2.3		女	
小原悠	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	27.2.3		男	
小澤佑斗	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	27.2.12		男	

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Regulated genes in mesenchymal stem cells and gastric cancer.

World J Stem Cells. 2015;7:208-22.

AIM: To investigate the genes regulated in mesenchymal stem cells (MSCs) and diffuse-type gastric cancer (GC), gene expression was analyzed. METHODS: Gene expression of MSCs and diffuse-type GC cells were analyzed by microarray. Genes related to stem cells, cancer and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) were extracted from human gene lists using Gene Ontology and reference information. Gene panels were generated, and messenger RNA gene expression in MSCs and diffuse-type GC cells was analyzed. Cluster analysis was performed using the NCSS software. RESULTS: The gene expression of regulator of G-protein signaling 1 (RGS1) was up-regulated in diffuse-type GC cells compared with MSCs. A panel of stem-cell related genes and genes involved in cancer or the EMT were examined. Stem-cell related genes, such as growth arrest-specific 6, musashi RNA-binding protein 2 and hairy and enhancer of split 1 (*Drosophila*), NOTCH family genes and Notch ligands, such as delta-like 1 (*Drosophila*) and Jagged 2, were regulated. CONCLUSION: Expression of RGS1 is up-regulated, and genes related to stem cells and NOTCH signaling are altered in diffuse-type GC compared with MSCs.

Keywords: Epithelial-mesenchymal transition, Gastric cancer, Gene

^{*1}National Cancer Center Research Institute

^{*2}Kobe University Graduate School of Medicine

Amakura Y^{*1}, Yamakami S^{*1}, Yoshimura M^{*1}, Yoshida T^{*1}, Fuchino H^{*2}, Goda Y, Kawahara N^{*2}: High-performance thin layer chromatography data of representative crude drugs available on the Japanese market.

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science 2014;45:510-8.

As a part of a project to create a Comprehensive Medicinal Plant Database of crude drugs, a high-performance thin layer chromatography (HPTLC) analysis of 19 representative crude drugs was performed according to the identification test in the

sixteenth edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP16). The crude drugs included in this study were: Angelicae Radix, Astragali Radix, Bupleuri Radix, Cinnamomi Cortex, Cnidii Rhizoma, Coptidis Rhizoma, Ephedrae Herba, Evodiae Fructus, Gardeniae Fructus, Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix, Moutan Cortex, Paeoniae Radix, Perillae Herba, Persicae Semen, Plantaginis Semen, Puerariae Radix, Rhei Rhizoma, and Zingiberis Rhizoma. More than five (5-25) products for each crude drug available on the market in Japan were compared in their HPTLC features imaging composition of the constituents. Crude drugs, for which a TLC confirmatory method has not been included in JP16, were investigated suitable analytical conditions. Thus, we were able to obtain HPTLC image data with good separation for all samples. The HPTLC data, which can be visually verified, would not only provide useful material in the database, but also constitute a rare example of estimation of chemical equivalence of a large number of crude drug products from the Japanese market.

Keywords: Crude drug, Japanese Pharmacopoeia, HPTLC

^{*1} College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

^{*2} Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation

Wakana D^{*}, Itabashi T^{*}, Kawai K-i^{*}, Yaguchi, T^{*}, Fukushima K^{*}, Goda Y, Hosoe T^{*}: Cytotoxic anthrasteroid glycosides, malsterosides A-C, from *Malbranchea filamentosa*.

Journal of Antibiotics 2014;67:585-8.

Malbranchea species belong to the family *Onygenaceae* and are taxonomically close to human and animal pathogenic fungi. The fact prompted us to investigate the chemical constituents of *Malbranchea* fungi. We already have reported the isolation and structural characterization of 4-benzyl-3-phenyl-5H-furan-2-one as a vasodilator, malfilanols A and B as antifungal and cytotoxic sesquiterpenes, malbrancheosides A-D as triterpene glycosides and malfilamentosides A and B as furanone glycosides, from the fungus *Malbranchea filamentosa* IFM41300. Further purification of extracts of rice cultivated by the above fungus allowed us to

isolate three new cytotoxic anthrasteroid glycosides, designated malsterosides A, B and C.

Keywords: *Malbranchea filamentosa*, cytotoxic anthrasteroid glycoside, Onygenaceae

* Faculty of Pharmaceutical Science, Hoshi University

花岡信義^{*1}, 石塚康弘^{*1}, 林克彦^{*1}, Tu P^{*2}, 神本敏弘^{*3}, 袴塚高志, 合田幸広: 生薬「肉蓯蓉」と「和肉蓯蓉」の基原植物の成分比較.

生薬学雑誌 2015;60:1-9.

Cistanche salsa (C. A. Meyer) G. Beck, *Cistanche deserticola* Y. C. Ma and *Cistanche tubulosa* (Schrenk) Wight (*Orobanchaceae*), the sources of crude drug called Cistanche Herb (肉蓯蓉), and *Boschniakia rossica* (Cham. et Schldl.) B. Fedtsch. ex Fedtsch. et Flerov, the source of crude drug called Boschniakia Herb (和肉蓯蓉) were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) systems attached the photo-diode array (PDA) detector and the charged aerosol detector (CAD). Based on the HPLC chromatograms, *Boschniakia rossica* samples were easily distinguished from the *Cistanche* samples. About three *Cistanche* samples, the principal component analysis (PCA) based on the quantities of the 10 constituents; cistanoside F, echinacoside, cistanoside A, acteoside, tubuloside A, acteoside isomer, syringalide A 3'- α -L-rhamnopyranoside, cistanoside C, 2'-acetylacteoside and tubuloside B which of those having pharmacologically activities were carried out. The samples were not divided according to the plant species.

Keywords: Cistanche Herb, Boschniakia Herb, principal component analysis

*¹ 養命酒中央研究所

*² 北京大学薬学院

*³ (株) ツムラ

Wakana D, Kato H*, Momose T*, Sasaki N*, Ozeki Y*, Goda Y: NMR-based characterization of a novel yellow chlorophyll catabolite Ed-YCC isolated from *Egeria densa*.

Tetrahedron Letters 2014;55:2982-5.

A novel yellow chlorophyll catabolite, Ed-YCC, was isolated from leaves detached from *Egeria densa* shoots, in which chlorophyll degradation and anthocyanin synthesis were induced in 0.1 M fructose

solution under light illumination as a plant senescence process, a model of autumnal leaf coloration. Structure elucidation was accomplished by various NMR techniques including 2D-INADEQUATE.

Keywords: chlorophyll, *Egeria densa*, yellow chlorophyll catabolite

* Faculty of Technology, Tokyo University of Agriculture and Technology

Hashimoto M*, Wakana D, Ueda M*, Kobayashi D*, Goda Y, Fujii I*: Product identification of non-reducing polyketide synthases with C-terminus methyltransferase domain from *Talaromyces stipitatus* using *Aspergillus oryzae* heterologous expression.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015;25:1381-4.

Talaromyces stipitatus ATCC 10500 possesses 17 non-reducing polyketide synthase (NR-PKS) genes. During the course of our functional analysis of PKS genes with a C-terminus methyltransferase domain from *T. stipitatus*, we expressed *tspk2*, *tspk3* and *tspk4* genes in the heterologous host *Aspergillus oryzae*, respectively. Although the *tspk4* transformant gave no apparent product in HPLC analysis, a novel azaphilone pentaketide was identified along with two known related products from the *tspk2* transformant. Of four hexaketide products from the *tspk3* transformant, two new compounds were identified to be 2-acetyl-7-methyl-3,6,8-trihydroxynaphthalene and its derivative fused with α -methyl- α , β -unsaturated γ -lactone.

Keywords: polyketide biosynthesis, fungi, non-reducing polyketide synthase

* Faculty of Pharmaceutical Sci., Iwate Medical University

Izutsu K, Shibata H, Yoshida H, Goda Y: Miscibility as a determining factor for component crystallization in Multi-solute frozen solutions.

J Pharm Sci. 2014;103:2139-46.

The relationship between the miscibility of formulation ingredients and their crystallization during the freezing segment of the lyophilization process was studied. The thermal properties of frozen solutions containing myo-inositol and cosolutes were obtained by performing heating scans from -70 °C before and after heat treatment at -20 °C to -5 °C. Addition of dextran

40,000 reduced and prevented crystallization of myo-inositol. In the first scan, some frozen solutions containing an inositol-rich mixture with dextran showed single broad transitions (T_g 's: transition temperatures of maximally freeze-concentrated solutes) that indicated incomplete mixing of the concentrated amorphous solutes. Heat treatment of these frozen solutions induced separation of the solutes into inositol-dominant and solute mixture phases (T_g ' splitting) following crystallization of myo-inositol (T_g ' shifting). The crystal growth involved myo-inositol molecules in the solute mixture phase. The amorphous-amorphous phase separation and resulting loss of the heteromolecular interaction in the freeze-concentrated inositol-dominant phase should allow ordered assembly of the solute molecules required for nucleation. Some dextran-rich and intermediate concentration ratio frozen solutions retained single T_g 's of the amorphous solute mixture, both before and after heat treatments. The relevance of solute miscibility on the crystallization of myo-inositol was also indicated in the systems containing glucose or recombinant human albumin.

Keywords: freeze-drying, crystallization, protein formulation

Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Kawanishi T, Yamaki T^{*1}, Ohdate R^{*1}, Yu Z^{*1}, Yonemochi E^{*1,2}, Terada K^{*1}: Effects of formulation and process factors on the crystal structure of Freeze-dried Myo-Inositol.

J Pharm Sci. 2014;103:2347-55

The objective of this study was to elucidate effects of formulation and process variables on the physical forms of freeze-dried myo-inositol. Physical properties of myo-inositol in frozen solutions, freeze-dried solids, and cooled heat-melt solids were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), thermal analysis (differential scanning calorimetry [DSC] and thermogravimetric), and simultaneous PXRD-DSC analysis. Cooling of heat-melt myo-inositol produced two forms of metastable anhydrate crystals that change to stable form (melting point 225 °C -228 °C) with transition exotherms at around 123 °C and 181 °C, respectively. Freeze-drying of single-solute aqueous myo-inositol solutions after rapid cooling induced crystallization of myo-inositol as metastable anhydrate (transition at 80 °C -125 °C) during secondary drying segment. Contrarily, post-freeze heat treatment (i.e.,

annealing) induced crystallization of myo-inositol dihydrate. Removal of the crystallization water during the secondary drying produced the stable-form myo-inositol anhydrate crystal. Shelf-ramp slow cooling of myo-inositol solutions resulted in the stable and metastable anhydrous crystal solids depending on the solute concentrations and the solution volumes. Colyophilization with phosphate buffer retained myo-inositol in the amorphous state. Crystallization in different process segments varies crystal form of freeze-dried myo-inositol solids.

Keywords: freeze-drying, crystal polymorphism, amorphous solids

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

^{*2} Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

Izutsu K, Yonemochi E^{*}, Yomota C, Goda Y, Okuda H: Studying the morphology of lyophilized protein solids using X-Ray micro CT: effect of Post-freeze annealing and controlled nucleation.

AAPS PharmSciTech 2014;15:1181-8.

The objective of this study was to determine how different techniques used during the freezing step of lyophilization affect morphology of the dried protein solids. Aqueous solutions containing recombinant human albumin, trehalose, and sodium phosphate buffer were dried after their freezing by shelf-ramp cooling, immersion in liquid nitrogen, or controlled ice nucleation. Some shelf-frozen solutions were heat treated (annealed) before the vacuum drying. We used three-dimensional (3D) X-ray micro-computed tomography (micro-CT) and scanning electron microscopy (SEM) to study the morphology of solids. The X-ray micro-CT images of the lyophilized microporous solids showed traces of varied size and structure ice crystals that were comparable to corresponding SEM images. A post-freeze heat treatment and a controlled nucleation both induced larger ice crystal ghosts in the solids. The variations in the structure of walls surrounding ice crystals, formed by the different freezing procedures, should affect the water vapor transition during the primary and secondary drying. Some solids also showed higher-density layer in the upper surface. Overall, the simple sample preparation procedures and the ample morphological information make the X-ray micro-CT

appropriate for analyzing lyophilized pharmaceuticals.
Keywords: controlled nucleation, freeze-drying, X-ray micro-CT

* Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

吉田寛幸, 伊豆津健一, 柴田寛子, 桑名明美, 合田幸広: リザーバー式吸入粉末剤における振とう操作と薬物放出量に関する検討.

医療薬学 2015;41:50-5.

リザーバー式吸入粉末剤の振とう操作が薬物放出量に及ぼす影響について, 薬物サンプリング器具を用いて検討した. 振とう操作を行なわなかったデバイスからのPH放出量は, 表示量に対して著しく低く, またバラつきが大きかったことから, 吸入粉末剤からの十分な薬物放出には, 振とう操作は必須であると考えられた. 振とう操作に代わり, デバイスをタッピングする方法を試みたところ, 主薬の効率的な放出が可能であった. 同製剤に充填されている薬物粒子のサイズは, 他の振とう操作を要しないリザーバー式吸入粉末剤と比較して小さく, デバイスの振とう操作が重要となる一因として考えられた. 振とう操作を要するリザーバー式吸入粉末剤を使用するにあたっては, 医療従事者から患者に対し適切な吸入指導を行なうことの重要性が確認された.

Keywords: 吸入粉末剤, 薬物放出量, 振とう操作

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 奥田晴宏: アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの識別に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:519-28.

Monograph of pregelatinized starch is under discussion for harmonization among the Japanese, United States and European pharmacopoeia (JP, USP and EP). In JP, two individual monographs, "Pregelatinized Starch" and "Partly Pregelatinized Starch" are listed according to the degree of gelatinization, while in USP and EP, these two types of pregelatinized starch are listed as one monograph. As a matter of policy of JP, monograph of "Pregelatinized Starch" and "Partly Pregelatinized Starch" should be harmonized individually, because the two types of pregelatinized starch are used with different purpose depending on their degree of gelatinization. Therefore, identification tests which can discriminate among partly pregelatinized starches, "totally" pregelatinized starches and starch definitely are required. In this paper, we propose identification tests for this purpose: First, microscopic observation under polarized light was

done. Obvious birefringent feature could be seen for starch granules without gelatinization, and the granules showed a distinct black cross intersecting at the hilum. Most of the partly pregelatinized starch granules also showed the birefringent feature. On the contrary, "totally" pregelatinized starch granules did not indicate detectable level of birefringence. Next, sample powder-water slurry (0.5 g in 25 mL) was centrifuged at 3500 rpm for 15 minutes, and the color reaction of the supernatant liquid was observed when the iodine solution was added. Starches without gelatinization showed no apparent reaction, while both partly and "totally" pregelatinized starches gave a deep blue or reddish-violet color. Starches in three levels of gelatinization (without, partly and totally) could be discriminated by judging from the both results of the microscopic observation with polarized light and the starch-iodine test of the supernatant.

Keywords: Pregelatinized starch, Identification, Starch-iodine test

香取典子, 坂本知昭, 小出達夫: 日本薬局方における品質試験と製造工程管理: プロセス解析工学 (PAT) と新たな品質パラダイム.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:177-87.

The basic quality concept in Pharmacopoeias has been "Quality by Test", a quality assurance with the test standard. However, recently, the new concept in quality assurance for pharmaceuticals called QbD (Quality by Design) is widely used. QbD is a systematic approach based on scientific principles. New analytical technologies such as Near Infrared Spectroscopy (NIR), terahertz and Raman spectroscopy enable to measure a lot of products rapidly without destroying products in manufacturing process. In this article, we introduce these new technologies for Process analytical technology (PAT) and indicate situation that Pharmacopoeias facing with the need to incorporate a more advanced concept such as QbD also the way of quality assurance.

Keywords: Pharmaceutical Quality System (PQS), PAT, QbD

Fluhler E^{*1}, Hayes R^{*2}, Garofolo F^{*3}, Dumont I^{*3}, Blaye OL^{*4}, Arnold M^{*5}, Bansal S^{*6}, Verhaeghe T^{*7}, Wilson A^{*8}, Stevenson L^{*9}, Myler H^{*5}, Bauer R^{*10}, Bergeron A^{*3}, Bustard M^{*11}, Cai XY^{*12}, Carbone M^{*3}, Cojocaru L^{*13}, Desai-Krieger D^{*14}, Duggan J^{*28}, Haidar S^{*15}, Ho S^{*16}, Ingelse B^{*17}, Katori N, Lévesque A^{*18},

Lowes S^{*19}, Ma M^{*20}, Mettke K^{*21}, Michon J^{*22}, Musuku A^{*23}, Olah T^{*5}, Patel S^{*23}, Rose M^{*20}, Schultz G^{*19}, Smeraglia J^{*24}, Spooner N^{*25}, Stouffer B^{*5}, Vazvaei F^{*6}, Wakelin-Smith J^{*26}, Wang J^{*5}, Welink J^{*27}, Whale E^{*26}, Woolf E^{*28}, Xue L^{*29}, Yang TY^{*23}: 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 1 – small molecules by LCMS).

Bioanalysis 2014;6:3039-49.

The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. Due to its length, the 2014 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1) covers the recommendations for small molecule bioanalysis using LCMS. Part 2 (Hybrid LBA/LCMS, Electronic Laboratory Notebook and Regulatory Agencies' input) and Part 3 (Large molecules bioanalysis using LBA and Immunogenicity) will be published in the upcoming issues of *Bioanalysis*.

Keywords: LC-MS, BMV Guideline, Regulated Bioanalysis

*¹ Pfizer

*² MPI Research

*³ Algorithme Pharma Inc.

*⁴ France ANSM

*⁵ Bristol-Myers Squibb

*⁶ Roche Innovation Center

*⁷ Janssen Research & Development

*⁸ AstraZeneca

*⁹ Biogen Idec Inc., Cambridge

*¹⁰ Austria AGES

*¹¹ Health Canada

*¹² Merck, Kenilworth

*¹³ Tandem Labs

*¹⁴ Forest Laboratories

*¹⁵ Boehringer-Ingelheim

*¹⁶ Sanofi

*¹⁷ Merck

*¹⁸ inVentiv Health Clinical

*¹⁹ Quintiles

*²⁰ Amgen Inc.

*²¹ Germany BfArM

*²² Pharmascience

*²³ Janssen Research & Development

*²⁴ UCB Pharma

*²⁵ GlaxoSmithKline

*²⁶ UK MHRA

*²⁷ Dutch MEB

*²⁸ Merck Research Laboratories

*²⁹ Pfizer

Dufield D^{*1}, Neubert H^{*1}, Garofolo F^{*2}, Kirkovsky L^{*3}, Stevenson L^{*4}, Dumont I^{*2}, Kaur S^{*5}, Xu K^{*5}, Alley SC^{*6}, Szapacs M^{*7}, Arnold M^{*8}, Bansal S^{*9}, Haidar S^{*10}, Welink J^{*11}, Le Blaye O^{*12}, Wakelin-Smith J^{*13}, Whale E^{*13}, Ishii-Watabe A, Bustard M^{*14}, Katori N, Amaravadi L^{*4}, Aubry AF^{*8}, Beaver C^{*15}, Bergeron A^{*2}, Cai XY^{*16}, Cojocaru L^{*17}, DeSilva B^{*8}, Duggan J^{*18}, Fluhler E^{*19}, Gorovits B^{*1}, Gupta S^{*20}, Hayes R^{*21}, Ho S^{*22}, Ingelse B^{*23}, King L^{*24}, Lévesque A^{*25}, Lowes S^{*26}, Ma M^{*27}, Musuku A^{*28}, Myler H^{*8}, Olah T^{*8}, Patel S^{*29}, Rose M^{*27}, Schultz G^{*26}, Smeraglia J^{*30}, Swanson S^{*27}, Torri A^{*31}, Vazvaei F^{*9}, Wilson A^{*32}, Woolf E^{*33}, Xue L^{*1}, Yang TY^{*29}: 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 2 – hybrid LBA/LCMS, ELN & regulatory agencies' input). *Bioanalysis* 2014;6:3237-49.

The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are

presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. Due to its length, the 2014 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations for Hybrid LBA/LCMS, Electronic Laboratory Notebook and Regulatory Agencies' Input. Part 1 (Small molecules bioanalysis using LCMS) was published in the Bioanalysis issue 6 (22) and Part 3 (Large molecules bioanalysis using LBA and Immunogenicity) will be published in the Bioanalysis issue 6(24).

Keywords: Hybrid LBA/LC-MS, BMV Guideline, Regulated Bioanalysis

*¹ Pfizer, Andover

*² Algorithme Pharma

*³ Pfizer, San Diego

*⁴ Biogen Idec Inc.

*⁵ Genentech

*⁶ Seattle Genetics Inc.

*⁷ GlaxoSmithKline

*⁸ Bristol-Myers Squibb

*⁹ Roche Innovation Center

*¹⁰ US FDA

*¹¹ Dutch MEB

*¹² France ANSM

*¹³ UK MHRA

*¹⁴ Health Canada

*¹⁵ inVentiv Health Clinical

*¹⁶ Merck, Kenilworth

*¹⁷ Tandem Labs

*¹⁸ Boehringer-Ingelheim

*¹⁹ Pfizer, Pearl River

*²⁰ Allergan Inc.

*²¹ MPI Research

*²² Sanofi

*²³ Merck, Oss

*²⁴ Pfizer, Groton

*²⁵ inVentiv Health Clinical

*²⁶ Quintiles

*²⁷ Amgen Inc.

*²⁸ Pharmascience

*²⁹ Janssen Research & Development

*³⁰ UCB Pharma

*³¹ Regeneron Pharmaceuticals

*³² AstraZeneca

*³³ Merck Research Laboratories

Un K, Sakai-Kato K, Goda Y: Intracellular trafficking mechanism of cationic phospholipids including cationic liposomes in HeLa cells.

Pharmazie. 2014;69:525-31.

The development of gene delivery methods is essential for the achievement of effective gene therapy. Elucidation of the intracellular transfer mechanism for cationic carriers is in progress, but there are few reports regarding the intracellular trafficking processes of the cationic phospholipids taken up into cells. In the present work, the trafficking processes of a cationic phospholipid (1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane, DOTAP) were investigated from intracellular uptake to extracellular efflux using cationic liposomes *in vitro*. Following intracellular transport of liposomes *via* endocytosis, DOTAP was localized in the endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, and mitochondria. Moreover, the proteins involved in DOTAP intracellular trafficking and extracellular efflux were identified. In addition, helper lipids of cationic liposomes were found to partially affect this intracellular trafficking. These findings might provide valuable information for designing cationic carriers and avoiding unexpected toxic side effects derived from cationic liposomal components.

Keywords: liposome, intracellular trafficking, Cationic phospholipids

Inoue M^{*1}, Kamada H^{*1,3}, Abe Y, Higashisaka K^{*2}, Nagano K^{*1,2}, Mukai Y^{*1,2}, Yoshioka Y^{*1,3}, Tsutsumi Y^{*1,3}, Tsunoda S^{*1,3}: Aminopeptidase P3, a new member of the TNF-TNFR2 signaling complex, induces phosphorylation of JNK1 and JNK2.

J Cell Sci. 2015;128:656-69.

Tumor necrosis factor (TNF) is an important mediator that triggers onset of autoimmune diseases and exerts its biological effects by interacting through two receptors, TNFR1 (also known as TNFRSF1A) and TNFR2 (also known as TNFRSF1B). TNFR2 signaling has significant potential to exert pro-survival and protective roles in several diseases. Unlike TNFR1 signaling, however, the mechanism of TNFR2 signal transduction is poorly understood, and few of its adaptor molecules are known. The present study utilized a proteomics approach to search

for adaptor molecules in the TNFR2 signaling complex and identified aminopeptidase P3 (APP3, also known as XPNPEP3) to be a key molecule. One of its two isoforms, mitochondrial APP3 (APP3m) but not cytosolic APP3 (APP3c), was recruited to TNFR2 and shown to regulate TNF-TNFR2-dependent phosphorylation of JNK1 (also known as MAPK8) and JNK2 (also known as MAPK9). Furthermore, APP3m was released from mitochondria upon TNF stimulation in the absence of mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP). The observation of increased cell death upon downregulation of APP3m also suggested that APP3m exerts an anti-apoptotic function. These findings reveal that APP3m is a new member of the TNF-TNFR2 signaling complex and characterize an APP3-mediated TNFR2 signal transduction mechanism that induces activation of JNK1 and JNK2.

Keywords: Aminopeptidase P3, JNK, TNFR2

*¹ Laboratory of Biopharmaceutical Research, National Institute of Biomedical Innovation

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

*³ The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University

Takakura D, Harazono A, Hashii N, Kawasaki N: Selective glycopeptide profiling by acetone enrichment and LC/MS.

Journal of Proteomics 2014;101:17-30.

LC/MS is commonly used for site-specific glycosylation analysis of glycoproteins in cells and tissues. A limitation of this technique is the difficulty in acquiring reliable mass spectra for glycopeptides, mainly due to their high heterogeneity and poor hydrophobicity. Here, we establish a versatile method for efficient glycopeptide enrichment to acquire reliable mass spectra. Several lines of evidence using model glycoproteins suggest that our method is based on the different solubility between non-glycosylated and glycosylated peptides in acetone. We also provide data showing that the acetone-precipitated glycopeptide enrichment was successful in acquiring a more comprehensive MS/MS data set for the various glycoforms of each glycopeptide in crude human serum. We propose that this method is a powerful tool for the acquisition of reliable mass spectra from trace amounts of glycopeptides and an alternative to

lectin affinity enrichment.

Keywords: Glycopeptides, Acetone enrichment, Glycoproteomics

橋井則貴, 蛭田葉子, 渡部沙木絵*, 森岡知子*, 海老澤亜樹子*, 中川ゆかり*, 川崎ナナ: 日本薬局方へパリンナトリウム各条のエンドトキシン試験法に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45(4):345-54.

The bacterial endotoxins test is adopted in Japanese Pharmacopoeia (JP) Heparin Calcium and Heparin Sodium Injection monographs as well as United States Pharmacopoeia and European Pharmacopoeia Heparin Sodium monographs, whereas the pyrogen test is still adopted in the JP XVI Heparin Sodium monograph. The replacement for the pyrogen test to bacterial endotoxins test is required on the basis of an alternative to animal experiments and for international harmonization. In this study, we evaluated the applicability of JP bacterial endotoxins test <4.01> to JP Heparin Sodium monograph by examining the interference effect of heparin sodium on the bacterial endotoxins test with commercially available lysate reagents.

Keywords: heparin sodium, Japanese Pharmacopoeia, bacterial endotoxin test

* 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

Tada M, Ishii-Watabe A, Suzuki T, Kawasaki N: Development of a cell-based assay measuring the activation of FcγRIIa for the characterization of therapeutic monoclonal antibodies.

PLOS ONE 2014;9(4):e95787.

Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) is one of the important mechanisms of action of the targeting of tumor cells by therapeutic monoclonal antibodies (mAbs). Among the human Fcγ receptors (FcγRs), FcγRIIIa is well known as the only receptor expressed in natural killer (NK) cells, and it plays a pivotal role in ADCC by IgG1-subclass mAbs. In addition, the contributions of FcγRIIIa to mAb-mediated cytotoxicity have been reported. FcγRIIIa is expressed in myeloid effector cells including neutrophils and macrophages, and it is involved in the activation of these effector cells. However, the measurement of the cytotoxicity via FcγRIIIa-expressing effector cells is

complicated and inconvenient for the characterization of therapeutic mAbs. Here we report the development of a cell-based assay using a human FcγRIIIa-expressing reporter cell line. The FcγRIIIa reporter cell assay was able to estimate the activation of FcγRIIIa by antigen-bound mAbs by a very simple method in vitro. The usefulness of this assay for evaluating the activity of mAbs with different abilities to activate FcγRIIIa was confirmed by the examples including the comparison of the activity of the anti-CD20 mAb rituximab and its Fc-engineered variants, and two anti-EGFR mAbs with different IgG subclasses, cetuximab (IgG1) and panitumumab (IgG2). We also applied this assay to the characterization of a force-oxidized mAb, and we observed that oxidation significantly decreased the FcγRIIIa activation by EGFR-bound cetuximab. These results suggest that our FcγRIIIa reporter assay is a promising tool for the characterization of therapeutic mAbs, including Fc-engineered mAbs, IgG2-subclass mAbs, and their product-related variants. Keywords: monoclonal antibody, ADCC, FcγRIIIa

Hashii N, Harazono A, Kuribayashi R, Takakura D, Kawasaki N: Characterizations of N-Glycan heterogeneities of erythropoietin products by liquid chromatography/mass spectrometry and multivariate analysis.

Rapid Commun Mass Spectrom. 2014;28(8):921-32.

Glycan heterogeneity on recombinant human erythropoietin (rEPO) product is considered to be one of the critical quality attributes, and similarity tests of glycan heterogeneities are required in the manufacturing process changes and developments of biosimilars. A method for differentiating highly complex and diverse glycosylations is needed to evaluate comparability and biosimilarity among epoetin lots and products manufactured by different processes. The glycan heterogeneities of 9 rEPO products (4 innovator products and 5 biosimilar products) were distinguished by multivariate analysis (MVA) using the peak area ratios of each glycan to the total peak area of glycans in mass spectra obtained by liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) of N-glycans from rEPOs. Principal component analysis (PCA) using glycan profiles obtained by LC/MS of N-glycans from rEPOs proved to be a useful method for differentiating glycan heterogeneities among 9 rEPOs. Using PC values as indices, we were able to visualize and digitalize the glycan heterogeneities of

each rEPO. The characteristic glycans of each rEPO were also successfully identified by orthogonal partial least squares discrimination analysis (OPLS-DA), an MVA method, using the mass spectrometric data. PCA values were useful for evaluating the relative differences among the glycan heterogeneities of rEPOs. The characteristic glycans that contributed to the differentiation were also successfully identified by OPLS-DA. PCA and OPLS-DA based on mass spectrometric data are applicable for distinguishing glycan heterogeneities, which are virtually indistinguishable on rEPO products. Keywords: multivariate analysis, glycan heterogeneity, erythropoietin

小林哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ: 抗体医薬品及び免疫抑制作用を有する各種薬剤の投与症例におけるウイルス感染プロファイルの比較とこれを利用したウイルス感染のリスク分析.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45(5):436-41.

In order to compare viral infection profiles during treatment with various immunosuppressants, viral infection case reports were extracted from open-source data available in the form of spontaneous reports published on the homepage of the Pharmaceutical and Medical Devices Agency on February 1, 2013. Among a total of 1920 cases extracted, cytomegalovirus (CMV) infection was reported in 761 cases, and varicella-zoster virus (VZV) infection was reported in 690 cases. CMV was common after treatment with basiliximab or micophenolate mofetil (77% and 62%, respectively), and VZV was predominant after treatment with adalimumab, infliximab, etanercept, or tocilizumab (97%, 72%, 86%, and 82%, respectively). In addition, BK virus, Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus, JC virus, parvovirus B19, adenovirus, and RS virus infections were reported in 167, 108, 62, 52, 37, 32, and 11 cases, respectively. Risk analysis of each virus was performed based on the likelihood of infection (reported number of cases) and the severity of outcome (percentage of serious outcomes). JCV, EBV, and CMV received the high scores in this risk analysis.

Keywords: viral infection, immunosuppressant drugs, risk analysis

Isaji T^{*1}, Im S^{*1}, Gu W^{*1}, Wang Y^{*1}, Hang Q^{*1}, Lu J^{*1}, Fukuda T, Hashii N, Takakura D, Kawasaki N, Miyoshi

H^{*2}, Gu J^{*1}: An oncogenic protein golgi Phosphoprotein 3 Up-regulates cell migration via sialylation.

J Biol Chem. 2014;289(30):20694-705.

Recently, the Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) and its yeast homolog Vps74p have been characterized as essential for the Golgi localization of glycosyltransferase in yeast. GOLPH3 has been identified as a new oncogene that is commonly amplified in human cancers to modulate mammalian target of rapamycin signaling. However, the molecular mechanisms of the carcinogenic signaling pathway remain largely unclear. To investigate whether the expression of GOLPH3 was involved in the glycosylation processes in mammalian cells, and whether it affected cell behavior, we performed a loss-of-function study. Cell migration was suppressed in GOLPH3 knockdown (KD) cells, and the suppression was restored by a re-introduction of the GOLPH3 gene. HPLC and LC/MS analysis showed that the sialylation of N-glycans was specifically decreased in KD cells. The specific interaction between sialyltransferases and GOLPH3 was important for the sialylation. Furthermore, overexpression of α 2,6-sialyltransferase-I rescued cell migration and cellular signaling, both of which were blocked in GOLPH3 knockdown cells. These results are the first direct demonstration of the role of GOLPH3 in N-glycosylation to regulate cell biological functions.

Keywords: Phosphoprotein 3, cell migration, sialylation

*¹ 東北薬科大学

*² 理化学研究所

Kawasaki N, Okumoto T^{*1}, Yamaguchi Y^{*1,2}, Takahashi N^{*1}, Fridman WH^{*3}, Sautès-Fridman C^{*3}, Yagi H^{*1}, Kato K^{*1,4,6}: Site-specific classification of N-linked oligosaccharides of the extracellular regions of Fc γ receptor IIIb expressed in baby hamster kidney cells. *J Glycomics Lipidomics.* 2014;4(2):1000116.

Human Fc γ receptor III (Fc γ RIII) consists of two isoforms that are encoded by two individual genes: transmembrane Fc γ RIIIa and glycosylphosphatidylinositol-linked Fc γ RIIIb. Both isoforms can exist as a soluble form (sFc γ RIII), which is composed of their extracellular region produced by proteolytic cleavage. Fc γ RIII-mediated immunological functions such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and phagocytosis critically depend on the N-glycosylation of Fc γ RIII molecules. In our previous study, high-performance liquid chromatography-based

profiling indicated that N-linked oligosaccharides released from the NA2 allele of human sFc γ RIIIb expressed in baby hamster kidney cells are composed of high-mannose-type oligosaccharides and core-fucosylated complex-type oligosaccharides. Here we successfully classified the N-glycans of this glycoprotein into these two types at each of the six N-glycosylation sites by liquid chromatography (LC)-electrospray tandem mass spectrometry analysis combined with endoglycosidase treatments. Our results indicated that four sites of sFc γ RIIIb, Asn38, Asn74, Asn162, and Asn169, expressed only complex-type oligosaccharides, while the remaining two sites, Asn45 and Asn64 (both are not conserved in the NA1 allele), were occupied by not only complex-type oligosaccharides but also high-mannose-type oligosaccharides, which are thought to be involved in the interaction of Fc γ RIIIb with complement receptor type 3. Together with the previously reported site-specific N-glycosylation profiling of recombinant sFc γ RIIIa, this study underlines that both sFc γ RIIIa and sFc γ RIIIb produced in different production vehicles express core-fucosylated complex-type oligosaccharides as the major glycoforms at Asn74 and Asn162. These findings provide insights into the design and development of therapeutic antibodies because the Asn162 N-glycan significantly contributes to immunoglobulin G binding.

Keywords: Site-specific classification, N-linked oligosaccharides, Fc γ receptor IIIb

*¹ 名古屋市立大学大学院

*² 理化学研究所マックスプランク連携研究センター

*³ Paris Descartes University

*⁴ 自然科学研究機構

*⁵ お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター

*⁶ (株)グライエンス

Kitazume S^{*1}, Imamaki R^{*1}, Kurimoto A^{*1}, Ogawa K^{*1}, Kato M^{*2}, Yamaguchi Y^{*2}, Tanaka K^{*3}, Ishida H^{*4}, Ando H^{*4}, Kiso M^{*4}, Hashii N, Kawasaki N, Taniguchi N^{*1}: Interaction of PECAM with α 2,6-sialylated glycan regulates its cell surface residency and anti-apoptotic role.

J Biol Chem. 2014;289(40):27604-13.

The luminal sides of vascular endothelial cells are heavily covered with a so-called glycocalyx, but the precise role of the endothelial glycocalyx remains unclear. Our previous study showed that N-glycan α 2,6-sialylation

regulates the cell surface residency of an anti-apoptotic molecule, platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM), as well as the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli. As PECAM itself was shown to be modified with biantennary N-glycans having α 2,6-sialic acid, we expected that PECAM would possess lectin-like activity toward α 2,6-sialic acid to ensure its homophilic interaction. To verify this, a series of oligosaccharides were initially added to observe their inhibitory effects on the homophilic PECAM interaction in vitro. We found that a longer α 2,6-sialylated oligosaccharide exhibited strong inhibitory activity. Furthermore, we found that a cluster-type α 2,6-sialyl N-glycan probe specifically bound to PECAM-immobilized beads. Moreover, the addition of the α 2,6-sialylated oligosaccharide to endothelial cells enhanced the internalization of PECAM as well as the sensitivity to apoptotic stimuli. Collectively, these findings suggest that PECAM is a sialic acid binding lectin and that this binding property supports endothelial cell survival. Notably, our findings that α 2,6-sialylated glycans influenced the susceptibility to endothelial cell apoptosis shed light on the possibility of using a glycan-based method to modulate angiogenesis.

Keywords: PECAM, α 2,6-sialylated glycan, surface residency and anti-apoptotic role

*¹ 理化学研究所疾患糖鎖研究チーム

*² 理化学研究所糖鎖構造生物研究チーム

*³ 理化学研究所生体機能合成化学研究室

*⁴ 岐阜大学

Li X^{*1}, Iida M^{*1}, Tada M, Watari A^{*1}, Kawahigashi M^{*1}, Kimura Y^{*1}, Yamashita T^{*1}, Ishii-Watabe A, Uno T^{*1}, Fukasawa M^{*2}, Kuniyasu H^{*3}, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Development of an Anti-Claudin-3 and -4 bispecific monoclonal antibody for cancer diagnosis and therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351:206-13.

Most malignant tumors are derived from epithelium, and claudin (CLDN)-3 and CLDN-4 are frequently overexpressed in such tumors. Although antibodies have potential in cancer diagnostics and therapy, development of antibodies against CLDNs has been difficult because the extracellular domains of CLDNs are too small and there is high homology among human, rat, and mouse sequences. Here, we created a monoclonal antibody that recognizes human CLDN-3 and CLDN-4 by immunizing rats with a plasmid vector encoding

human CLDN-4. A hybridoma clone that produced a rat monoclonal antibody recognizing both CLDN-3 and -4 (clone 5A5) was obtained from a hybridoma screen by using CLDN-3- and -4-expressing cells; 5A5 did not bind to CLDN-1-, -2-, -5-, -6-, -7-, or -9-expressing cells. Fluorescence-conjugated 5A5 injected into xenograft mice bearing human cancer MKN74 or LoVo cells could visualize the tumor cells. The human-rat chimeric IgG1 monoclonal antibody (xi5A5) activated Fc γ RIIIa in the presence of CLDN-3- or -4-expressing cells, indicating that xi5A5 may exert antibody-dependent cellular cytotoxicity. Administration of xi5A5 attenuated tumor growth in xenograft mice bearing MKN74 or LoVo cells. These results suggest that 5A5 shows promise in the development of a diagnostic and therapeutic antibody for cancers.

Keywords: Claudin, monoclonal antibody, cancer therapy

*¹ 大阪大学

*² 国立感染症研究所

*³ 奈良県立医科大学

Lu J^{*}, Isaji T^{*}, Im S^{*}, Fukuda T^{*}, Hashii N, Takakura D^{*}, Kawasaki N, Gu J^{*}: β -Galactoside α 2,6-sialyltransferase 1 promotes transforming growth factor- β -mediated epithelial-mesenchymal transition.

J Biol Chem. 2014;289(50):34627-41.

β -Galactoside α 2,6-sialyltransferase 1 (ST6GAL1) catalyzes the addition of terminal α 2,6-sialylation to N-glycans. Increased expression of ST6GAL1 has been reported in diverse carcinomas and highly correlates with tumor progression. Here, we report that St6gal1 transcription and α 2,6-sialylated N-glycans are up-regulated during TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in GE11 cells, requiring the Sp1 element within the St6gal1 promoter. Knockdown of St6gal1 strongly suppressed TGF- β -induced EMT with a concomitant increase in E-cadherin expression, a major determinant of epithelial cell adherens junctions. Conversely, overexpression of ST6GAL1 increased the turnover of cell surface E-cadherin and promoted TGF- β -induced EMT. Overexpressing β -galactoside α 2,3-sialyltransferase 4 had little influence on EMT, indicating specificity for α 2,6-sialylation. The basal mesenchymal phenotype of MDA-MB-231 human breast cancer cells was partially reversed by ST6GAL1 silencing. Moreover, ST6GAL1 knockdown inhibited the phosphorylation of

Akt, but not Smad2, suggesting that ST6GAL1 contributes to EMT through a non-Smad signaling pathway. Taken together, our data indicate that ST6GAL1 promotes TGF- β -dependent EMT as well as maintenance of the mesenchymal state by growth signaling, providing a plausible mechanism whereby up-regulated ST6GAL1 may promote malignant progression.

Keywords: β -Galactoside α 2,6-Sialyltransferase 1, Transforming Growth Factor- β , Epithelial-Mesenchymal Transition

* 東北薬科大学分子生体膜研究所

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 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*, Amino acid-sesquiterpene adduct, Sesquiterpene lactone

Oshima N, Zaima K, Kamakura H, Hamato A^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Kang DH^{*1}, Yokokura T^{*2}, Goda Y, Hakamatsuka T, Maruyama T: Identification of marker compounds for Japanese Pharmacopoeia non-conforming jujube seeds from Myanmar.

J Nat Med. 2015;69:68-75.

Jujube seed is a crude drug defined as the seed of *Ziziphus jujuba* Miller var. *spinosa* Hu ex H.F. Chou (Rhamnaceae) in the Japanese Pharmacopoeia (JP). Most of the jujube seed in the Japanese markets is imported from China, with the rest obtained from other Asian countries. Here we confirmed the botanical origins of jujube seeds from both China and Myanmar by a DNA sequencing analysis. We found that the botanical origins of the crude drugs from China and

Myanmar were *Z. jujuba* and *Z. mauritiana*, respectively. Although the jujube seed from China conforms to the JP, that from Myanmar does not. A method for discriminating jujube seeds from China and Myanmar using a chemical approach is thus desirable, and here we sought to identify a compound specific to *Z. jujuba*. Jujuboside A (**1**) was identified as a compound specific to *Z. jujuba*. To establish a purity test of Jujube Seed in the JP against *Z. mauritiana*, we fractionated the extract of *Z. mauritiana* seeds and identified frangulofoline (**2**) and oleanolic acid (**4**) as the marker compounds specific to *Z. mauritiana*. Thin-layer chromatography (TLC) and gas chromatography-mass spectrometry analyses revealed that the latter compound was useful for testing by TLC analysis. The established TLC conditions were as follows: chromatographic support, silica gel; developing solvent, *n*-hexane:EtOAc:HCOOH = 10:5:1; developing length, 7 cm; visualization, diluted sulfuric acid; R_f value, 0.43 (oleanolic acid).

Keywords: Jujube Seed, *Ziziphus jujuba* var. *spinosa*, *Ziziphus mauritiana*

*¹Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

*²Nippon Funmatsu Yakuhin Co., Ltd.

若菜大悟^{*1}, 丸山卓郎, 在間一将, 武田尚^{*1}, 杉村康司^{*2}, 安食菜穂子^{*2}, 飯田修^{*2}, 川原信夫^{*2}, 合田幸広, 細江智夫^{*1}: ¹H-NMR-メタボロミクスによるショウガ抽出エキスの規格化.

日食化誌 2014;21:135-8.

Ginger (*Zingiber officinale*) is well-known spice and cultured on a temperate region. We attempted to standardize the ginger using ¹H-NMR-metabolomics because the standardization of the ginger has been provided by the quantity of one or a small number of compounds detected in ginger. The score plot of principal component analysis (PCA) using ¹H-NMR of the ginger aqueous extract showed some outliers. The results of conducting PCA to the ginger extract except the outliers showed that there are differences between Kintoki species and Amami native species, and between China L5 species and Sanshu Kochi species, China L4 species. Furthermore, we tried to OPLS-DA to evaluate the varietal variation in chemical components. The results showed that sucrose, glucose, alanine, arginine, asparagine, malic acid and gingerol are important factors for the classification of the ginger.

Keywords: ginger, metabolomics, ¹H-NMR

*¹ 星薬科大学

*² (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Horii H*, Okonogi A*, Okubo T*, Kamakura H, Goda Y: Studies on bioequivalence of Shoseiryuto decoction and its extract preparation (I).

Shoyakugaku Zasshi 2014;68:65-9.

In a previous report (Horii, C., *et al.*, *Shoyakugaku Zasshi*, 68 (1), 9-12, 2014), we studied the bioequivalence of Kakkonto decoction and its extract preparation and the result suggested that ephedrine (E) and pseudoephedrine (PE) from Ephedrae Herba might be used as marker compounds for a bio-equivalence judgment between preparations. In this study, we deal with Shoseiryuto, the formulation of which also involves Ephedrae Herba. A crossover study was performed involving 6 healthy adult males as study participants randomly divided into 2 groups. A change in concentrations of the two marker compounds, E and 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 no significant differences between the decoction and the product or between the administration days. The statistical power ($1-\beta$) is determined to be insufficient (less than 80%) for both C_{max} and AUC on E and PE. However, assuming that the standard deviation is the same as our result for E, when the number of the study participants is 10 it is revealed that its statistical power becomes 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 Shoseiryuto preparations as well as Kakkonto ones, these results also suggest that E and PE may be used as the marker compounds for their bio-equivalence judgment, although further studies on bio-marker compounds derived from other crude drugs than Ephedrae Herba are needed to discuss this issue.

Keywords: bio-equivalence, Shoseiryuto, blood plasma level

* クラシエ製薬(株)漢方研究所

Suzuki M*, Miyahara T*, Tokumoto H, Hakamatsuka T, Goda Y, Ozeki Y*, Sasaki N*: Transposon-mediated mutation of CYP76AD3 affects betalain synthesis and produces variegated flowers in four o'clock (*Mirabilis jalapa*).

Journal of Plant Physiology 2014;171:1586-90.

The variegated flower colors of many plant species have been shown to result from the insertion or excision of transposable elements into genes that encode enzymes involved in anthocyanin synthesis. To date, however, it has not been established whether this phenomenon is responsible for the variegation produced by other pigments such as betalains. During betalain synthesis in red beet, the enzyme CYP76AD1 catalyzes the conversion of L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) to *cyclo*-DOPA. RNA sequencing (RNA-seq) analysis indicated that the homologous gene in four o'clock (*Mirabilis jalapa*) is CYP76AD3. Here, we show that in four o'clock with red perianths, the CYP76AD3 gene consists of one intron and two exons; however, in a mutant with a perianth showing red variegation on a yellow background, a transposable element, *dTmj1*, had been excised from the intron. This is the first report that a transposition event affecting a gene encoding an enzyme for betalain synthesis can result in a variegated flower phenotype.

Keywords: Betalain, *En/Spm* (CACTA) transposable element, Four o'clock

* Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

Kammoto T*^{1,2}, Yomura K*², Kikuchi Y*², Hirakura K*², Makino B*², Hashimoto K*², Nishimura H*², Usui K*², Hakamatsuka T, Goda Y, Kawahara N*³, Kiuchi F*¹: Discrimination between Prepared Glycyrrhiza and Glycyrrhiza by TLC.

Shoyakugaku Zasshi 2014;68:70-7.

Prepared Glycyrrhiza is an important crude drug used in Kampo products and formulae such as Shakanzoto. However, no identification test evaluating a characteristic maker constituent for quality control of this crude drug has been established. In this paper, we compared the constituent of Prepared Glycyrrhiza and those of Glycyrrhiza by TLC and found three spots which exist in Prepared Glycyrrhiza but not in Glycyrrhiza. These spots were formed when Glycyrrhiza was heated above 130°C for more than 30 min. Among these three spots, two originated

from sugars and were also found in heat-treated Astragalus Root. However, the other spot was characteristic for Prepared Glycyrrhiza and suitable as an indicator spot for an identification test of Prepared Glycyrrhiza. We developed a method to detect this spot by TLC which can be used as an identification test of this crude drug in the Japanese Pharmacopoeia.

Keywords: Prepared Glycyrrhiza, Identification test, TLC

*¹ 慶応義塾大学大学院薬学研究科

*² (株) ツムラ

*³ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

Fukahori M*, Kobayashi S*, Naraki Y*, Sasaki T*, Oka H*, Seki M*, Masada-Atsumi S, Hakamatsuka T, Goda Y: Quality evaluation of medicinal products and health foods containing Chaste Berry (*Vitex agnus-castus*) in Japanese, European and American markets. *Chem Pharm Bull.* 2014;62:379-85.

We evaluated the qualities of chaste berry (fruit of *Vitex agnus-castus* L.) preparations using HPLC fingerprint analysis. Seven medicinal products and 17 health foods were analyzed and HPLC profile and 26 authentic peaks were compared medicinal products and health foods. This study clearly demonstrated that a combination of HPLC fingerprints and the amount ratios of the marker compounds of chaste berry preparations serves as a useful tool to evaluate the qualities of these preparations. Keywords: Chaste berry extract, quality evaluation, HPLC fingerprint

* Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y: Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. *Drug Testing and Analysis* 2014;6:832-9.

To counter the spread of the many analogs of psychoactive substances, the Pharmaceutical Affairs Law in Japan was amended in 2006 to establish a new category, "Designated Substances" in order to more promptly control these drugs. As of March 2013, 106 substances (including one plant, *Salvia divinorum*) were listed in the category of Designated Substances, and 13 of them had had their category changed from Designated Substances into the much stricter category, Narcotics. However, new analogs

of controlled substances, especially synthetic cannabinoids, appeared one-by-one since the new category was introduced. To avoid a "cat-and-mouse game" between regulators and illicit drug manufacturers, a comprehensive system (generic scheduling) for designating naphthoylindole-type synthetic cannabinoids, with particular substituents, was introduced into the Designated Substances in 2013. Since late 2012, the naphthoylindole-type compounds have been gradually replaced by other types of synthetic cannabinoids, such as cyclopropylmethanones, cannabimimetic carboxamide derivatives, adamantoyl indoles and cannabimimetic quinolinyl carboxylates. After the enforcement of the generic scheduling for designating naphthoylindoles in March 2013, these naphthoylindoles have been completely replaced by other types and have rarely been detected in the products. New types of psychoactive substances, including opioid receptor agonists (e.g., AH-7921, MT-45), hallucinogenic phenethylamines (e.g., NBOMe-type compounds) and thiophene derivatives (e.g., methiopropamine, α -PVT) have also appeared. The almost infinite possibilities of altered structures of chemicals make it difficult to carry out effective and exhaustive scheduling. To prevent the widespread distribution and abuse of these new psychoactive substances, continuous and dedicated monitoring for the emergence of these substances is necessary.

Keywords: new psychoactive substances, synthetic cannabinoids, generic scheduling

Takayama T*, Suzuki M*, Inoue K*, Todoroki K*, Min JZ*, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Toyooka T*: UPLC-ESI-MS/MS based determination of metabolism of several new designated substances, ADB-FUBINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, QUPIC, 5F-QUPIC and α -PVT, by human liver microsome. *Biomed Chromatogr.* 2014;28:831-8.

The metabolism by human liver microsomes of several new illicit drugs, that is, *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (ADB-FUBINACA), *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA), *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA), quinolin-8-yl 1-pentyl-(1*H*-indole)-3-carboxylate (QUPIC), quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-(1*H*-indole)-3-carboxylate (5F-QUPIC) and α -pyrrolidinovalerothiophenone (α -PVT), which have indole, indazole, quinolinol ester and

thiophene structures, was investigated using reversed-phase chromatography and mass spectrometry. The present method is based upon the oxidation by cytochrome p450 superfamily enzymes in the microsomes. The oxidation of ADB-FUBINACA and AB-FUBINACA mainly occurred on the *N*-(1-amino-alkyl-1-oxobutan) moiety. However, the oxidation of AB-PINACA seemed to occur on the 1-pentyl moiety. On the other hand, QUPIC and 5F-QUPIC, which have a quinolinol ester structure, predominantly underwent a cleavage reaction to produce indoleacetic acid type metabolites. In contrast, the metabolism reaction of α -PVT was different from that of the other tested drugs, and various oxidation products were observed on the chromatograms. The obtained metabolites are not in conflict with the results predicted by MetaboLynx software. However, the exact structures of the metabolites, except for 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid (QUPIC metabolite) and 1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indole-3-carboxylic acid (5F-QUPIC metabolite), are currently not proven, because we have no authentic compounds for comparison. The proposed approach using human liver microsome seems to provide a new technology for the prediction of possible metabolites occurring in humans.

Keywords: LC/ESI-MS/MS, human liver microsome, illicit drugs

* School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Shimokawa Y, Kikura-Hanajiri R, Aritake K*, Urade Y*, Goda Y: Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog, α -PHPP and α -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. *Forensic Sci Int.* 2014;243:1-13.

Our continuous survey of illegal products in Japan revealed the new distribution of 15 designer drugs. We identified four synthetic cannabinoids, i.e., NNEI (**1**), 5-fluoro-NNEI (**2**), 5-chloro-NNEI (**3**) and NNEI indazole analog (**4**), and seven cathinone derivatives, i.e., MPHP (**5**), α -PHPP (**6**), α -POP (**7**), 3,4-dimethoxy- α -PVP (**8**), 4-fluoro- α -PVP (**9**), α -ethylaminopentiofenone (**10**) and *N*-ethyl-4-methylpentedrone (**11**). We also determined LY-2183240 (**12**) and its 2'-isomer (**13**), which were reported to inhibit endocannabinoid uptake, a methylphenidate analog, 3,4-dichloromethylphenidate (**14**), and an MDA analog, 5-APDB (**15**). No chemical

and pharmaceutical data for compounds **3**, **4**, **6** and **7** had been reported, making this the first report on these compounds.

Keywords: NNEI indazole analog, 3,4-Dichloromethylphenidate, Synthetic cannabinoid

* 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

Uchiyama N, Shimokawa Y, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T: Chemical analysis of a benzofuran derivative, 2-(2-Ethylaminopropyl) benzofuran (2-EAPB), eight synthetic cannabinoids, five cathinone derivatives and five other designer drugs newly detected in illegal products.

Forensic Toxicol. 2014;32:266-81.

During November 2013 and May 2014, 19 newly distributed designer drugs were identified in 104 products in our ongoing survey of illegal products in Japan. Eight synthetic cannabinoids, i.e., FUB-PB-22 (**1**), 5-fluoro-NNEI indazole analog (5-fluoro-MN-18, **2**), AM-2201 indazole analog (THJ-2201, **3**), XLR-12 (**4**), 5-fluoro-AB-PINACA (**5**), 5-chloro-AB-PINACA (**6**), AB-CHMINACA (**7**) and 5-fluoro-AMB (**8**), five cathinone derivatives, i.e., DL-4662 (**9**), α -PHP (**10**), 4-methoxy- α -POP (**11**), 4-methoxy- α -PHPP (**12**) and 4-fluoro- α -PHPP (**13**), and six other substances, i.e., the benzofuran derivative 2-(2-ethylaminopropyl)benzofuran (2-EAPB, **14**), nitracaine (**15**), diclofensine (**16**), diphenidine (**17**), 1-benzylpiperidine (**18**) and acetylfentanyl (**19**), were identified. To our knowledge, this is the first report on the chemical properties of compounds **9** – **11** and **14**. A total of 34 designer drugs, including compounds **1** – **19**, were detected in the 104 illegal products, in 60 different combination patterns. The numbers of detected compounds per product ranged from one to seven. Additionally, several products contained three different types of compounds, such as synthetic cannabinoids, cathinone derivatives and phenethylamine derivatives per product. Therefore, not only the types of compounds emerging but also their combinations in illegal products seem to be increasing in diversity.

Keywords: 2-(2-Ethylaminopropyl) benzofuran (2-EAPB), Synthetic cannabinoid, Cathinone

内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 薬物簡易スクリーニングキットを用いた危険ドラッグ成分である合成カンナビノイドの識別法の検討。

薬学雑誌 2015;135:535-41.

Recently, illegal herbal or liquid products containing psychoactive compounds have been a serious problem damaging human health and causing numerous traffic accidents. Reports indicate that most of those herbal products contain various types of synthetic cannabinoids. There are many on-site drug-testing devices; however, synthetic cannabinoids are not targeted compounds for such devices. In this study, we evaluated the on-site drug-testing device "K2/Spice Test" for the detection of 12 different types of 38 synthetic cannabinoids (including 13 naphthoylindole-type synthetic cannabinoids) and a natural cannabinoid (Δ^9 -tetrahydrocannabinol). Although this device is primarily used for the detection of metabolites of naphthoylindole-type synthetic cannabinoids in urine samples, we applied it to detect synthetic cannabinoids in illegal herbal products for rapid screening analyses. As a result of the on-site examination of synthetic cannabinoids, 10 naphthoylindole-type synthetic cannabinoids [five narcotics (JWH-018, JWH-073, AM-2201, MAM-2201, and JWH-122); five designated substances (JWH-015, JWH-200, AM-1220, JWH-019, and JWH-020)], and two other types of synthetic cannabinoid [designated substances (a benzoylindole AM-694 and a naphthoynaphthalene CB-13)] showed positive results (the limit of detection ranged from 50 to 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Furthermore, MeOH extracts of illegal herbal products containing naphthoylindole-type synthetic cannabinoids also showed positive results (the limit of detection ranged from 2.5 to 10 mg herbal products/mL). Therefore, we found that this device may be useful for the on-site examination of some naphthoylindole-type synthetic cannabinoids not only in urine samples but also in illegal herbal products.

Keywords: Synthetic cannabinoid, drug-screening device, immune assay

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^{*1}, 小原有弘^{*2}, 大谷梓^{*2}, 松山晃文^{*3}, 大倉華雪^{*3}, 山口照英: 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.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:42-51.

日本薬局方(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」では, PCR法 (C法)

は培養法 (A法) 及び指標細胞を用いたDNA染色法 (B法) を補完する二次的試験と位置づけられている。しかし, バイオ医薬品製造での工程管理や再生医療製品の試験としては, 迅速試験であるPCR法等の核酸増幅検査 (NAT) の利用が望まれている。既に欧州薬局方 (EP) では, 適切なバリデーションの実施により, NATをA法又はB法に代替可能である。そこで, 日局C法を改正し, EPに準じてマイコプラズマ否定試験としてNATを適用するためのバリデーションの条件を示すため, 4施設からなる共同研究班を組織して検討を行った。EPに適合するとされる市販の複数のPCRキットのうち, プライマーが公開されているものをモデルとし, 日局PCR法と検出感度等を比較する共同検定を行うと共に, EPのバリデーション手法の妥当性の検証とNAT実施上の注意点を検討した。共同検定結果を基に, 日局改正案作成に向けた提言をまとめた。

Keywords: マイコプラズマ, NAT, 日本薬局方

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 医薬基盤研究所

^{*3} 先端医療振興財団

Sakurai M*, Watanabe T*, Suzuki T, Furihata C*: Time-course comparison of gene expression profiles induced by the genotoxic hepatocarcinogen, chrysene, in the mouse liver.

Genes and Environment 2014;36:54-64.

Changes in gene expression profile in rodent liver at the acute stage within 48 h after administration of a hepatocarcinogen have not been extensively reported. In the present study we examined changes in gene expression in mouse liver within 48 h induced by chrysene, a polycyclic aromatic hydrocarbon and genotoxic hepatocarcinogen, by quantitative real-time PCR (qPCR). We quantified 50 candidate genes which discriminated genotoxic hepatocarcinogens from non-genotoxic hepatocarcinogens as determined from our previous DNA microarray studies. Chrysene (100 mg/kg bw) was injected intraperitoneally into male 9-week-old B6C3F₁ mice, and at 4, 16, 20, 24 and 48 h after chrysene administration, livers were dissected and processed for gene expression. A total of 35 genes exhibited statistically significant increases at least once within 48 h after chrysene administration. *Cyp1a1* and *Cyp1a2* showed remarkably consistent increases in gene expression during 4 to 48 h. Fifteen genes (*Bhlhe40*, *Btg2*, *Casp4*, *Ccng2*, *Cdkn1a*, *Crp*, *Cyp1a1*, *Cyp1a2*,

Fkbp5, *Gadd45b*, *Gadd45g*, *Hmox1*, *Igfbp1*, *Lcn2* and *Ly6a*) at 4 h, 6 genes at 16 h, 7 genes at 20 h, 7 genes at 24 h, and 10 genes (*Bhlhe40*, *Ccnf*, *Cyp1a1*, *Cyp1a2*, *Ephx1*, *Hhex*, *Hmox1*, *Rcan1*, *Tubb2a* and *Tubb4b*) at 48 h exhibited statistically significant increases of more than two-fold. At 4 h, 10 of 15 expression-increased genes were associated with DNA damage, DNA repair, cell cycle, cell proliferation and apoptosis. The expression-increased genes at 16 to 48 h were associated with a variety of biological processes. In conclusion three time-dependent patterns in gene expression were observed within 48 h after chrysene administration in mouse liver: *Cyp1a1* and *Cyp1a2* exhibited consistent increases; the highest number of genes (15 genes) increased in expression at 4 h; and 6 different genes expressed at 4 h increased at 48 h.

Keywords: chrysene, gene expression profile, mouse liver

* 青山学院大学

Shimo T^{*1}, Tachibana K^{*1}, Saito K^{*1}, Yoshida T, Tomita E^{*1}, Waki R^{*1}, Yamamoto T^{*1}, Doi T^{*1}, Inoue T, Kawakami J^{*2}, Obika S^{*1}: Design and evaluation of locked nucleic acid-based splice-switching oligonucleotides in vitro.

Nucleic Acids Res. 2014;42:8174-887.

Antisense-mediated modulation of pre-mRNA splicing is an attractive therapeutic strategy for genetic diseases. Currently, there are few examples of modulation of pre-mRNA splicing using locked nucleic acid (LNA) antisense oligonucleotides, and, in particular, no systematic study has addressed the optimal design of LNA-based splice-switching oligonucleotides (LNA SSOs). Here, we designed a series of LNA SSOs complementary to the human dystrophin exon 58 sequence and evaluated their ability to induce exon skipping in vitro using reverse transcription-polymerase chain reaction. We demonstrated that the number of LNAs in the SSO sequence and the melting temperature of the SSOs play important roles in inducing exon skipping and seem to be key factors for designing efficient LNA SSOs. LNA SSO length was an important determinant of activity: a 13-mer with six LNA modifications had the highest efficacy, and a 7-mer was the minimal length required to induce exon skipping. Evaluation of exon skipping activity using mismatched LNA/DNA mixers

revealed that 9-mer LNA SSO allowed a better mismatch discrimination. LNA SSOs also induced exon skipping of endogenous human dystrophin in primary human skeletal muscle cells. Taken together, our findings indicate that LNA SSOs are powerful tools for modulating pre-mRNA splicing.

Keywords: locked nucleic acid (LNA), LNA-based splice-switching oligonucleotides (LNA SSOs), pre-mRNA splicing

*¹ 大阪大学

*² 甲南大学

Kuroda T, Yasuda S, Sato Y: In vitro detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human induced pluripotent stem cells.

Methods Mol Biol. 2014;1210:183-92.

Human pluripotent stem cells (hPSCs) such as human embryonic stem cells (hESCs) and human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) are a leading candidate for regenerative medicine/cell therapies because of their capacity for pluripotency and unlimited self-renewal. However, there are significant obstacles preventing the clinical use of hPSCs. A significant safety issue is the presence of residual undifferentiated cells that have the potential to form tumors in vivo. Here, we describe the highly sensitive qRT-PCR methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial (RPE) cells derived from hiPSCs. qRT-PCR using probes and primers targeting *LIN28A* (*LIN28*) transcripts can detect residual undifferentiated cell levels as low as 0.002 % in hiPSC-derived RPE cells. We expect this method to contribute to process validation and quality control of hiPSC-derived cell therapy product. Keywords: Human induced pluripotent stem cells, Tumorigenicity, *LIN28*

Tano K*, Yasuda S, Kuroda T, Saito H*, Umezawa A*, Sato Y: A novel in vitro method for detecting undifferentiated human pluripotent stem cells as impurities in cell therapy products using a highly efficient culture system.

PLoS ONE 2014;9:e110496.

We showed a novel approach for direct and sensitive detection of a trace amount of undifferentiated human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) using a highly

efficient amplification method in combination with laminin-521 and Essential 8 medium. Essential 8 medium allowed robust hiPSC proliferation plated on laminin-521 at low cell density, whereas mTeSR1 did not enhance the cell growth. This highly efficient culture system detected hiPSCs spiked into primary human mesenchymal stem cells (hMSCs) or human neurons at the ratio of 0.001%–0.01% as formed colonies. Moreover, this assay method was demonstrated to detect residual undifferentiated hiPSCs in cell preparations during the process of hMSC differentiation from hiPSCs. These results indicate that our highly efficient amplification system is able to detect a trace amount of undifferentiated hPSCs contained as impurities in CTPs and would contribute to quality assessment of hPSC-derived CTPs during the manufacturing process.

Keywords: residual undifferentiated hiPSCs, tumorigenicity, laminin-521

* 国立成育医療研究センター

Kusakawa S^{*1}, Machida K^{*2}, Yasuda S, Takada N^{*3}, Kuroda T, Sawada R, Okura H^{*3}, Tsutsumi H^{*2}, Kawamata S^{*1}, Sato Y: Characterization of in vivo tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2Rg^{null} mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products.

Regenerative Therapy 2015;1:30-7.

We examined tumor formation after subcutaneous transplantation of HeLa cells, as a model of tumorigenic cells, in NOD/Shi-scid IL2Rg^{null} NOG mice and nude mice. Sixteen weeks after inoculation, the 50% tumor-producing dose (TPD₅₀) values of HeLa cells were stable at 1.3x10⁴ and 4.0x10⁵ cells in NOG and nude mice, respectively, indicating a 30-fold higher sensitivity of NOG mice compared to that of nude mice. Transplanting HeLa cells embedded with Matrigel in NOG mice further decreased the TPD₅₀ value to 7.9x10 cells, leading to a 5000-fold higher sensitivity, compared with that of nude mice. Additionally, when HeLa cells were mixed with 10⁶ or 10⁷ human mesenchymal stem cells as well as Matrigel, the TPD₅₀ values in NOG mice were comparable to those of HeLa cells alone with Matrigel. These results suggest that the in vivo tumorigenicity test using NOG mice with Matrigel is a highly sensitive and quantitative method to detect a trace amount of

tumorigenic cellular impurities in human somatic cells, which can be useful in the quality assessment of hCTPs. Keywords: Tumorigenicity test, NOG mice, Cellular therapy

^{*1} Foundation for biomedical Research and Innovation

^{*2} Central Institute for Experimental Animals

^{*3} Platform for Realization of Regenerative medicine, Foundation for biomedical Research and Innovation

Maeda Y^{*1}, Terasawa T^{*1}, Tanaka Y^{*2}, Mitsuura C^{*1}, Nakashima K^{*1}, Yusa K, Harada S^{*1}: Separate cellular localizations of human T-Lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) Env and glucose transporter type 1 (GLUT1) are required for HTLV-1 Env-Mediated fusion and infection. *J Virol.* 2015;89:502-11.

Interaction of the envelope glycoprotein (Env) of human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) with the glucose transporter type 1 (GLUT1) expressed in target cells is essential for viral entry. This study found that the expression level of GLUT1 in virus-producing 293T cells was inversely correlated with HTLV-1 Env-mediated fusion activity and infectivity. Chimeric studies between GLUT1 and GLUT3 indicated that the extracellular loop 6 (ECL6) of GLUT1 is important for the inhibition of cell-cell fusion mediated by Env. When GLUT1 was translocated into the plasma membrane from intracellular storage sites by bafilomycin A1 (BFLA1) treatment in 293T cells, HTLV-1 Env-mediated cell fusion and infection also were inhibited without the overexpression of GLUT1, indicating that the localization of GLUT1 in intracellular compartments rather than in the plasma membrane is crucial for the fusion activity of HTLV-1 Env. Immunoprecipitation and laser scanning confocal microscopic analyses indicated that under normal conditions, HTLV-1 Env and GLUT1 do not colocalize or interact. BFLA1 treatment induced this colocalization and interaction, indicating that GLUT1 normally accumulates in intracellular compartments separate from that of Env. Western blot analyses of FLAG-tagged HTLV-1 Env in virus-producing cells and the incorporation of HTLV-1 Env in virus-like particles (VLPs) indicate that the processing of Env is inhibited by either overexpression of GLUT1 or BFLA1 treatment in virus-producing 293T cells. This inhibition probably is due to the interaction of the Env with GLUT1 in intracellular compartments. Taken together, separate intracellular localizations of

GLUT1 and HTLV-1 Env are required for the fusion activity and infectivity of HTLV-1 Env.

Keywords: HTLV-1, GLUT1, Env-mediated fusion

*¹ 熊本大学大学院生命科学研究部

*² 琉球大学大学院医学系研究科

Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A*, Sato Y: Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells.

Biologicals. 2015;43:146-9.

The analysis of in vitro cell senescence/growth after serial passaging can be one of ways to show the absence of immortalized cells, which are frequently tumorigenic, in human cell-processed therapeutic products (hCTPs). However, the performance of the cell growth analysis for detection of the immortalized cellular impurities has never been evaluated. In the present study, we examined the growth rates of human mesenchymal stem cells (hMSCs, passage 5 (P = 5)) contaminated with various doses of HeLa cells, and compared with that of hMSCs alone. The growth rates of the contaminated hMSCs were comparable to that of hMSCs alone at P = 5, but significantly increased at P = 6 (0.1% and 0.01% HeLa) or P = 7 (0.001% HeLa) within 30 days. These findings suggest that the cell growth analysis is a simple and sensitive method to detect immortalized cellular impurities in hCTPs derived from human somatic cells.

Keywords: Cellular therapy, Tumorigenicity, Mesenchymal stem cell

* (独) 医薬基盤研究所

Takeda E*¹, Kono K, Hulme AE*², Hope TJ*², Nakayama EE*¹, Shioda T*¹: Fluorescent image analysis of HIV-1 and HIV-2 uncoating kinetics in the presence of old world monkey TRIM5 α .

PLoS ONE 2015;10:e0121199.

In the present study, we re-evaluated uncoating kinetics of HIV-1 in the presence of OWM TRIM5 α by using an in situ uncoating assay, which allowed us to differentiate productive HIV-1 entry from simple (non-productive) endocytosis. Results showed that the uncoating kinetics of HIV-1 was indeed accelerated in the presence of OWM TRIM5 α . Furthermore, we adapted an in situ uncoating assay to HIV-2, which showed wide variations

in TRIM5 α sensitivity among different isolates. HIV-2 isolate GH123, whose infectivity was suppressed by cynomolgus monkey (CM) TRIM5 α , showed accelerated uncoating in the presence of CM TRIM5 α . In contrast, mutant HIV-2 ASA, whose infectivity was unaltered by CM TRIM5 α , showed no change in uncoating kinetics in the presence of CM TRIM5 α . These results confirmed and further extended the previous notion that accelerated uncoating is associated with restriction activity of TRIM5 α against lentiviruses.

Keywords: uncoating kinetics, TRIM5 α

*¹ Osaka University

*² Northwestern University

Ohoka N, Nagai K*, Hattori T, Okuhira K, Shibata N, Cho N*, Natio M: Cancer cell death induced by novel small molecules degrading the TACC3 protein via the ubiquitin-proteasome pathway.

Cell Death Dis. 2014;5:e1513.

The selective degradation of target proteins with small molecules is a novel approach to the treatment of various diseases, including cancer. We have developed a protein knockdown system with a series of hybrid small compounds that induce the selective degradation of target proteins via the ubiquitin-proteasome pathway. In this study, we designed and synthesized novel small molecules called SNIPER(TACC3)s, which target the spindle regulatory protein transforming acidic coiled-coil-3(TACC3). SNIPER(TACC3)s induce poly-ubiquitylation and proteasomal degradation of TACC3 and reduce the TACC3 protein level in cells. Mechanistic analysis indicated that the ubiquitin ligase APC/C(CDH1) mediates the SNIPER(TACC3)-induced degradation of TACC3. Intriguingly, SNIPER(TACC3) selectively induced cell death in cancer cells expressing a larger amount of TACC3 protein than normal cells. These results suggest that protein knockdown of TACC3 by SNIPER(TACC3) is a potential strategy for treating cancers overexpressing the TACC3 protein.

Keywords: TACC3, ubiquitin, proteasome

* 武田薬品工業(株)化学研究所

Hashimoto Y*, Takeshita Y*, Naito M, Uchino H*, Matsuoka M*: Apollon/Bruce is upregulated by Humanin.

Cell Biochem. 2014;397:147-55.

Humanin, a short bioactive peptide, inhibits a variety of cell deaths. Humanin-mediated inhibition of neuronal cell death, caused by an Alzheimer's disease (AD)-linked mutant gene occurs via binding of Humanin to its heterotrimeric Humanin receptor (htHNR), which results in the activation of the Janus-associated kinases (JAKs) and signal transducer and activator and transcription 3 (STAT3) signaling pathway. A previous study demonstrated that the Humanin-induced activation of the htHNR/JAK2/STAT3 signaling pathway leads to increased expression of SH3 domain-binding protein 5 (SH3BP5), which is an essential effector of Humanin's anti-cell death activity in some cultured neuronal cells. However, it remains unknown whether SH3BP5 is the sole effector of the Humanin signaling pathway via htHNR/JAKs/STAT3. Here we show that the Humanin signaling pathway via htHNR/JAKs/STAT3 increased the expression levels of mRNA and protein of Apollon/Bruce, an unusual member of the inhibitors of apoptosis proteins, and that overexpression of Apollon/Bruce inhibits neuronal death, caused by a London-type familial AD-linked mutant (V642I) of amyloid β precursor protein. Overall, the results indicate that expression of Apollon/Bruce is upregulated by Humanin, and Apollon/Bruce could be an effector of Humanin in a context-dependent manner. Keywords: Apollon, Humanin, Gene expression

* 東京医科大学

Haishima Y, Hasegawa C, Nomura Y, Kawakami T, Yuba T^{*1}, Shindo T^{*2}, Sakaguchi K^{*3}, Tanigawa T^{*3}, Inukai K^{*3}, Takenouchi M^{*3}, Isama K, Matsuoka A, Niimi S: Development and performance evaluation of a positive reference material for hemolysis testing.

J Biomed Mater Res Part B. 2014;102B:1809-16.

This study deals with the development and performance evaluation of a positive reference material for hemolysis testing, which is used for evaluating the biological safety of medical devices. Genapol X-080, a non-ionic detergent, was selected as a candidate hemolytic substance in a survey of 23 chemical compounds; it showed significant hemolytic activity against rabbit defibrinated blood at concentrations more than 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A polyvinyl chloride (PVC) sheet spiked with 0.6% (w/w) of the compound exhibited weak hemolytic activity in direct contact and/or extract-based assays after 4 h incubation at

37°C. A PVC sheet containing 5.8% (w/w) Genapol X-080 induced complete hemolysis in both assays. The amount of Genapol X-080 eluted from each PVC sheet during hemolysis testing using the direct contact method increased time-dependently and reached 25.6 (former sheet) or 1154 (later sheet) $\mu\text{g}/\text{mL}$ after 4 h incubation, which was similar to or much higher than the critical micelle concentration (CMC), respectively. Similar elution behavior was observed using the extract-based method, and the Genapol X-080 content in test solutions prepared by autoclave extraction of both sheets was 22.5 and 358 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, indicating a clear relationship between the degree of hemolytic activity and the eluted amount of Genapol X-080. Thus, a PVC sheet spiked with a compound exhibiting different hemolytic activity depending on its concentration may be useful as a positive reference material to validate the hemolysis tests.

Keywords: hemolysis test, positive control, biological safety evaluation

*¹ Kawasumi Laboratories, INC.

*² Food and Drug Safety Center

*³ TERUMO Corporation

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.

臨床バイオメカニクス 2014;35:207-10.

Although ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) has been used as a load bearing material of artificial joints, the frequent occurrence of wear-related failure has promoted searches for more wear-resistant materials. To evaluate the amount of wear, most studies in this field have employed a gravimetric method developed for UHMWPE. However, we considered that the gravimetric method is not suitable to evaluate very low wear of materials. In this study, we proposed a new geometric wear evaluation method and compared it to the gravimetric method. Wear of carbon-fiber-reinforced polyetheretherketone (CFR-PEEK) was evaluated with the gravimetric and geometric methods. For geometric wear evaluation, five indents per specimen were made on the surface of wear test pins with a micro-hardness tester. The shape of each indent was measured by a three-dimensional measurement laser microscope before and after the wear tests. The wear depth was estimated

from the changes in the size of each indent. The wear volume was calculated from the average wear depth and area of the wear surface. The gravimetric and geometric methods generated similar wear factors for CFR-PEEK, which were as low as 1/46 of those of UHMWPE. The results of the geometric method tended to show a smaller deviation than those of the gravimetric method irrespective of the length of the pre-soaking period. Marked weight gain due to water uptake and minimal weight loss due to wear were considered to have resulted in the large error in the results using the gravimetric method. The geometric method could be used to successfully evaluate the very low wear of CFRPEEK, and is considered to be more useful than the gravimetric method for evaluating the very low wear of many novel materials.

Keywords: artificial joint, wear, geometric method

* 東京大学大学院工学研究科

Yoda I*, Koseki H*, Tomita M*, Shida T*, Horiuchi H*, Sakoda H, Osaki M*: Effect of surface roughness of biomaterials on *Staphylococcus epidermidis* adhesion. *BMC Microbiology* 2014;14:234.

Implant-related infections are caused by adhesion of bacteria to the surface of biomaterials. In this in vitro research, we evaluated the ability of *Staphylococcus epidermidis* (ATCC35984) to adhere to the surface of solid biomaterials at different levels of roughness below 30 nm Ra and investigated the minimum level of roughness required to promote bacterial adhesion on five kinds of biomaterials: oxidized zirconium-niobium alloy (Oxinium), cobalt-chromium-molybdenum alloy (Co-Cr-Mo), titanium alloy (Ti-6Al-4V), commercially pure titanium (Cp-Ti) and stainless steel (SUS316L), samples of which were categorized into a fine group and a coarse group according to surface roughness. The test specimens were physically analyzed and the viable bacterial density of the adhered bacteria was quantitatively determined (n=20).

The amount of bacteria that adhered to the biomaterials in the coarse group was higher than those in the fine group. Oxinium, Ti-6Al-4V and SUS316L in particular demonstrated statistically significant differences between the two groups (P<0.05). Of the materials, the Co-Cr-Mo specimens exhibited significantly lower amounts of adhered bacteria than the Ti-6Al-4V, Cp-Ti and SUS316L specimens in the fine group. Similarly, the Co-Cr-Mo

specimens in the coarse group exhibited significantly lower values than the other four materials.

These results suggest that minimum level of roughness affecting initial bacterial adherence activity differs according to the type of biomaterial used, and that even a surface roughness of below 30 nm Ra in Oxinium, Ti-6Al-4V and SUS316L can promote bacterial adhesion. Relative hydrophobic Co-Cr-Mo surfaces were less susceptible to bacterial adherence.

Keywords: bacterial adhesion, biomaterials, roughness

* Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, Nagasaki University

Koseki H*¹, Yonekura A*¹, Shida T*¹, Yoda I*¹, Horiuchi H*¹, Morinaga Y*², Yanagihara K*², Sakoda H, Osaki M*¹, Tomita M*¹: Early Staphylococcal biofilm formation on solid orthopaedic implant materials: In vitro study. *PLoS ONE* 2014;9:e107588.

Biofilms forming on the surface of biomaterials can cause intractable implant-related infections. Bacterial adherence and early biofilm formation are influenced by the type of biomaterial used and the physical characteristics of implant surface. In this in vitro research, we evaluated the ability of *Staphylococcus epidermidis*, the main pathogen in implant-related infections, to form biofilms on the surface of the solid orthopaedic biomaterials, oxidized zirconium-niobium alloy, cobalt-chromium-molybdenum alloy (Co-Cr-Mo), titanium alloy (Ti-6Al-4V), commercially pure titanium (cp-Ti) and stainless steel. A bacterial suspension of *Staphylococcus epidermidis* strain RP62A (ATCC35984) was added to the surface of specimens and incubated. The stained biofilms were imaged with a digital optical microscope and the biofilm coverage rate (BCR) was calculated. The total amount of biofilm was determined with the crystal violet assay and the number of viable cells in the biofilm was counted using the plate count method. The BCR of all the biomaterials rose in proportion to culture duration. After culturing for 2-4 hours, the BCR was similar for all materials. However, after culturing for 6 hours, the BCR for Co-Cr-Mo alloy was significantly lower than for Ti-6Al-4V, cp-Ti and stainless steel (P<0.05). The absorbance value determined in the crystal violet assay and the number of viable cells on Co-Cr-Mo were not significantly lower than for the other materials (P>0.05). These results suggest that surface properties, such as hydrophobicity

or the low surface free energy of Co-Cr-Mo, may have some influence in inhibiting or delaying the two-dimensional expansion of biofilm on surfaces with a similar degree of smoothness.

Keywords: bacterial adhesion, biomaterials, surface properties

*¹ Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University

*² Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

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.

日本人工関節学会誌 2014;44:609-10.

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)には, 関節液中の脂質が浸入することが報告されている. 脂質の浸入によるUHMWPEの力学特性への影響や, UHMWPEの劣化の可能性の報告があるため, 抜去されたUHMWPEコンポーネントに含まれる脂質量を測定し, 脂質の浸入量に影響する因子の解明を試みた. 特に, 脂質の浸入量には関節液のアクセスのしやすさ, 埋植期間, 接触圧力が関係するという仮説を立て, その妥当性について検討した. その結果, UHMWPEコンポーネントに浸入する脂質量と, 関節液のアクセス量, 時間, 荷重との関係が示唆された. 摺動面やリムの表面には早期から脂質の浸入が認められた. 脂質による材料特性への影響が報告されていることから, 今後さらなる検討を進める予定である.

Keywords: artificial joint, UHMWPE, lipids

* 大阪大学運動器医工学治療学

Kono K, Niimi S, Sawada R: Cyclin D2 promotes the proliferation of human mesenchymal stem cells.

Journal of Bone Marrow Research 2014;2(1)2:136

Human mesenchymal stem cells (hMSCs) hold promise for use in cell-based therapies and tissue engineering. Although hMSCs are thought to be stable *ex vivo*, it is possible that they undergo an undesirable transformation to a phenotype of unlimited proliferation during *ex vivo*. In this study, we searched for the factor required for unlimited proliferation of hMSCs. Methods: Changes in gene expression were evaluated between hMSCs and Ewing's sarcoma cell lines, which may be derived from hMSCs, using GeneChip Human Genome U133 plus 2.0

Array. A gene up-regulated by at least 10-fold in Ewing's sarcoma cell lines, Cyclin D2, was overexpressed in hMSCs by a lentiviral vector. Results: Overexpression of Cyclin D2 in hMSCs altered cell morphology and promoted cell proliferation. Expression of transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2), which induces senescence in hMSCs, was down-regulated in Cyclin D2-overexpressing hMSCs. Furthermore, Gene Ontology analysis revealed that Cyclin D2 overexpression activated expression of genes associated with proliferation and interphase. Conclusions: Cyclin D2 promotes hMSC proliferation and is a candidate biomarker for hMSC transformation.

Keywords: hMSC, Ewing's sarcoma, Cyclin D2

Sasaki H^{*1}, Takeuchi I^{*2}, Okada M^{*3}, Sawada R, Kanie K^{*1,3}, Kiyota Y^{*4}, Honda H^{*1}, Kato R^{*1,3}: Label-free morphology-based prediction of multiple differentiation potentials of human mesenchymal stem cells for early evaluation of intact cells.

PLoS One 2014;9(4):e93952.

Precise quantification of cellular potential of stem cells, such as human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hBMSCs), is important for achieving stable and effective outcomes in clinical stem cell therapy. Here, we report a method for image-based prediction of the multiple differentiation potentials of hBMSCs. This method has four major advantages: (1) the cells used for potential prediction are fully intact, and therefore directly usable for clinical applications; (2) predictions of potentials are generated before differentiation cultures are initiated; (3) prediction of multiple potentials can be provided simultaneously for each sample; and (4) predictions of potentials yield quantitative values that correlate strongly with the experimental data. Our results show that the collapse of hBMSC differentiation potentials, triggered by *in vitro* expansion, can be quantitatively predicted far in advance by predicting multiple potentials, multi-lineage differentiation potentials (osteogenic, adipogenic, and chondrogenic) and population doubling potential using morphological features apparent during the first 4 days of expansion culture. In order to understand how such morphological features can be effective for advance predictions, we measured gene-expression profiles of the same early undifferentiated cells. Both senescence-related genes (p16 and p21) and cytoskeleton-related genes (PTK2, CD146, and CD49) already correlated to

the decrease of potentials at this stage. To objectively compare the performance of morphology and gene expression for such early prediction, we tested a range of models using various combinations of features. Such comparison of predictive performances revealed that morphological features performed better overall than gene-expression profiles, balancing the predictive accuracy with the effort required for model construction. This benchmark list of various prediction models not only identifies the best morphological feature conversion method for objective potential prediction, but should also allow clinicians to choose the most practical morphology-based prediction method for their own purposes.

Keywords: image-based prediction, differentiation potentials, hBMSCs

*¹ Department of Biotechnology, Graduate School of Engineering, Nagoya University

*² Department of Computer Science/Scientific and Engineering Simulation, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology

*³ Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University

*⁴ Nikon Corporation

小林憲弘, 久保田領志, 高玲華*, 安藤正典*, 五十嵐良明: 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) による水道水中農薬類の一斉分析法の妥当性評価.

水道協会雑誌 2014;83(4):3-14.

標準検査法の定められていない農薬類76物質を対象とした液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) による一斉分析法の妥当性評価を実施した。7機関において、共通の標準作業手順書に従って、各物質の目標値の1/100超1/10以下および1/100以下に相当する濃度になるように混合標準溶液を添加した水道水を分析したところ、実施機関全てで概ね良好な結果が得られた。

Keywords: agricultural chemicals, validation test, LC/MS/MS

* (特非)水・環境分析技術支援ネットワーク

田原麻衣子, 杉本直樹, 大槻崇, 多田敦子, 穂山浩, 合田幸広, 五十嵐良明: 定量NMRによる多環芳香族炭化水素市販試薬の純度決定.

環境科学会誌 2014;27:142-50.

物質量の絶対値は国際単位系 (SI) にトレーサブルな

測定によって得られると定義されている。しかし、環境分析において測定対象となる化合物は多種多様であり、計量計測学的に純度が証明された標準物質はほとんど流通していない。環境分析に適用されているクロマトグラフィーで正確な定量値を求めるためには、計量計測トレーサビリティが確保された純度値が決定された測定対象の標準物質が必須である。本研究では、環境中の多環芳香族炭化水素 (PAH) 類についてSIにトレーサブルな分析法を構築するため、定量核磁気共鳴法 (定量NMR: quantitative NMR (qNMR)) の一つであるAQARI (Accurate quantitative NMR with internal reference substance) 法を応用した。AQARI法を応用することにより、科学的な根拠に基づいた、且つ、計量計測学的に信頼性を確保した純度値が求められる。定量用標準物質の代用品として使用される市販試薬製品18種のPAH および水酸化PAH (OH-PAH) について、計量計測学的に信頼性の高い純度値を測定した。その結果、各市販試薬製品の純度は $90.2 \pm 0.04 \sim 101.6 \pm 0.9\%$ (arithmetic mean \pm RSD) と算出された。このことから、メーカー成績書の純度値より最大6.6%下回るものが認められ、メーカー成績書記載の純度値を質量%純度とし定量用標準物質として扱うことは適切ではない場合があることが示唆された。また、市販試薬製品の品質管理や使用時の純度が定量分析値の精度に大きく影響を及ぼすため、標準物質として使用する市販試薬製品の正確な純度の把握が重要であることが明らかとなった。

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons, qNMR, purity

Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y: Analysis of isothiazolinone preservatives in polyvinyl alcohol cooling towels used in Japan.

J Environ Sci Health Part A. 2014;49:1209-17.

Recently, cases of contact dermatitis that were related to the use of polyvinyl alcohol (PVA) cooling towels containing isothiazolinone preservatives were reported in Japan. The aim of this investigation was to analyze the concentrations of five different isothiazolinone compounds present in PVA towels and to assess the effectiveness of washing in removing the preservatives from new towels prior to being used for the first time. Twenty-seven PVA towels were used in this study. Two groups (i.e., laboratory-simulation and volunteer) of washing experiments were conducted to evaluate the effect of washing procedures. Qualitative and quantitative analyses were performed by LC/MS/MS, which detected 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MI) and

5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI) in 23 samples (MI: 0.29–154 µg/g-wet, CMI: 2.2–467 µg/g-wet), 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) in one sample (478 µg/g-wet). 4,5-Dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (2Cl-OIT) and 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT) were not detected in all samples. We confirmed the presence of residual MI, CMI, and OIT in the washed towels, and the residual to original content ratio of OIT was higher than that of MI and CMI in PVA towels owing to the higher hydrophobicity of OIT than MI and CMI. A concern has been raised about the occurrence of contact dermatitis being caused by the use of PVA towels. It is suggested that a detailed description of isothiazolinone preservatives in PVA towels and an effective washing procedure for the removal of these preservatives should be provided by the manufacturer. Further, alternative non-sensitizing preservatives might be considered for the manufacture of PVA cooling towels in future.

Keywords: isothiazolinone preservatives, contact dermatitis, polyvinyl alcohol cooling towel

小林憲弘, 久保田領志, 木村謙治^{*1}, 金田智^{*2}, 茶木哲^{*3}, 天満一倫^{*3}, 田中美奈子^{*4}, 三枝慎一郎^{*5}, 小林利男^{*6}, 舟洞健二^{*6}, 齋藤信裕^{*7}, 杉本智美^{*8}, 古谷智仁^{*9}, 小嶋和博^{*9}, 平林達也^{*10}, 五十嵐良明: 水道水中11農薬を対象とした固相抽出-GC/MS一斉分析法の妥当性評価.

水道協会雑誌 2014;83(9):11-22.

水道水中農薬を対象とした固相抽出-GC/MSによる一斉分析法の妥当性を評価するため, 水道事業体10機関において11農薬(ウニコナゾールP, シプロジニル, チアメトキサム, チフルザミド, テブコナゾール, トリフルミゾール, ピリミホスメチル, プロパニル(DCPA), プロメトリン, ベンフセレート, およびメトミノストロピン)の添加回収試験を行った. その結果, トリフルミゾールを除く10農薬については概ね良好な結果が得られ, 本分析法の妥当性を検証することができた.

Keywords: agricultural chemicals, validation test, GC/MS

^{*1}福岡地区水道企業団

^{*2}八戸圏域水道企業団

^{*3}福山市上下水道局

^{*4}千葉県水道局

^{*5}広島市水道局

^{*6}東京都水道局

^{*7}仙台市水道局

^{*8}名古屋市上下水道局

^{*9}横浜市水道局

^{*10}大阪市水道局

Akiyama T, Yamazaki T^{*1}, Tada A, Ito Y^{*2}, Otsuki N, Akiyama H: Classification of microbial α -amylases for food manufacturing using proteinase digestion.

Food Sci Nutri. 2014;2:571-7.

Enzymes produced by microorganisms and plants are used as food additives to aid the processing of foods. Identification of the origin of these enzyme products is important for their proper use. Proteinase digestion of α -amylase products, followed by HPLC analysis, was applied to α -amylase from the mold *Aspergillus* species, the bacteria *Bacillus* species, and the actinomycetes *Saccharomonospora* species. Eighteen commercial products of α -amylase were digested with trypsin and endoproteinase Lys-C and HPLC analyzed. For some proteinase/sample combinations, the area of the intact α -amylase peak decreased and new peaks were detected after digestion. The presence and retention times of the novel peaks were used to group the products. The results from this method, called the proteinase digestion-HPLC method, allowed the classification of the α -amylase products into 10 groups, whereas the results from SDS-PAGE allowed their classification into 7 groups.

Keywords: α -amylase, proteinase, HPLC

^{*1} Jissen Women's University

^{*2} Kyoritsu Women's University

Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y: Analysis of 19 preservatives in polyvinyl alcohol cooling towels used in Japan.

J Environ Anal Chem. 2015;2:122.

The cases of contact dermatitis due to using polyvinyl alcohol (PVA) towel containing isothiazolinone preservatives have been reported in Japan. Thus, we had investigated the concentrations of these preservatives and the removal of isothiazolinone preservatives from PVA towels by washing before initial use. In the summer of 2013, clinical information regarding contact dermatitis due to using PVA cooling towels containing other preservatives was provided from the supplier of PVA towel. Thus, we analyzed 19 preservatives in 21 PVA towels. 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one (MI) and 5-chloro-2-methyl-4-

isothiazolin-3-one (CMI) were detected in 16 samples, including the sample which was sold in a dry condition; the concentrations of these substances ranged from 7.9-84 $\mu\text{g/g-wet}$ and 9.5-173 $\mu\text{g/g-wet}$, respectively (2.9 $\mu\text{g/g-dry}$ and 9.3 $\mu\text{g/g-dry}$, respectively). 2-*n*-Octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) was detected in one sample (484 $\mu\text{g/g-wet}$). 2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol (BP) was detected in 15 samples, including the sample which was sold in a dry condition; its concentration ranged from 68-2303 $\mu\text{g/g-wet}$ (160 $\mu\text{g/g-dry}$). 2-Phenoxyethanol (PE) and benzoic acid (BA) were detected in 3 and 2 samples, and their concentrations ranged from 99-3171 $\mu\text{g/g-wet}$ and 1896-23043 $\mu\text{g/g-wet}$. Other preservatives were not detected. Although isothiazolinone preservatives were detected in 17 samples, the product notes of 10 products, including the product with clinical information, did not describe about the use of isothiazolinone preservatives. Since PVA cooling towels in contact with human skin for a long time, the PVA cooling towels for the patients who allergic sensitive to isothiazolinone preservatives. Furthermore, we evaluated the effectiveness of the washing process on the removal of BP, PE, and BA from the PVA towels before their initial use. The results of this laboratory-simulated washing procedure suggest that contact dermatitis is likely not related to the presence of BP, PE, and BA in washed PVA towels.

Keywords: preservatives, contact dermatitis, polyvinyl alcohol cooling towel

小林憲弘, 久保田領志, 佐々木俊哉*, 五十嵐良明: 水道水中のイミノクタジン・ジクワット・パラコートのLC/MS/MS一斉分析法の開発.
環境科学会誌 2015;28:117-25.

パラコートは、水道水質検査の対象農薬に選定されているが標準検査法が設定されていない。また、同様に検査対象とされているイミノクタジンおよびジクワットは、現在の標準検査法では農薬類の検査で原則達成すべき定量下限値（目標値の1/100の濃度）が得られない。本研究では、これら3農薬に共通する強塩基性に着目し、弱陽イオン交換基と逆相の二つの保持能を併せ持つミックスモード固相カラムを用いた新たな前処理法と、HILICモードの分離カラムを用いたLC/MS/MSによる一斉分析法を開発した。

Keywords: iminotadine, diquat, paraquat

* 日本ウォーターズ(株)

久保田領志, 小林憲弘, 五十嵐良明: 固相抽出-液体クロマトグラフ-質量分析計によるハロアセトアミド類の分析法の開発及び水道水中の存在実態.

環境科学会誌 2015;28:143-52.

含窒素消毒副生成物のハロアセトアミド類を対象に、固相抽出-液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC/MS) による分析法の検討を行った。LC/MS条件については、移動相は5mmol/L酢酸アンモニウム水溶液: 5mmol/L酢酸アンモニウムメタノール溶液 (95:5, v/v) とし、アイソクラティック法で流速0.25mL/minで送液することで、ハロアセトアミド類を高感度、かつ、水道水中の夾雑成分による分析時の影響を軽減できることがわかった。固相抽出は、3種のC18固相カラム及び1種の活性炭固相カラムで検討した結果、C18では一旦保持されるが保持は弱く、固相カラムの溶出時まで保持されなかったが、活性炭では固相カラムへの保持や、固相カラムからの溶出ともに良好であった。確立した分析法について、精製水及び水道水を用いた添加回収試験を実施し、厚生労働省健康局水道課発出の妥当性評価ガイドラインに従い、分析法の妥当性を評価した。その結果、真度及び併行精度について目標を満たし、分析精度が良好であることが示された。本分析法を用いて国内の複数の浄水場の浄水及び給水栓水を冬季(2月)に採水して存在実態調査を行った結果、全て定量下限値未満であった。

Keywords: nitrogenous disinfection by-products, solid phase extraction, validation test

齊藤静夏, 根本了, 松田りえ子: LC-MS/MSを用いた茶中の残留農薬一斉分析法~厚生労働省通知一斉試験法の改良~.

日本食品化学学会誌 2014;21(1):27-36.

An LC-MS/MS method for the simultaneous determination of pesticide residues in tea was developed by modifying the Japanese official multiresidue method. In the optimal sample preparation procedure, the following sequence of steps was adopted: (1) swelling of the sample in water; (2) extraction with acetonitrile; (3) removal of water by salting-out; (4) cleanup on an ODS column and then on a tandem graphitized carbon/PSA column. The resulting test solution was subjected to LC-MS/MS and determined by external solvent standard calibration. The recoveries for 135 pesticides from fortified green tea, black tea, oolong tea, and matcha (powdered green tea) after spiking at the Japanese maximum residue limits were mostly within the range 70-120%, with relative standard deviations of <20%. The test solutions obtained by the modified method

were cleaner than those obtained by the original multiresidue method and contained relatively smaller amounts of pigments and other matrix components. No interfering peak was observed in the blank chromatograms, indicating the high selectivity of the modified method. Therefore, the developed method is considered to be highly efficient and suitable for the quantitative analysis of pesticide residues in tea.

Keywords: pesticide, multiresidue method, LC-MS/MS

Amakura Y^{*1}, Yoshimura M^{*1}, Takaoka M^{*1}, Toda H^{*1}, Tsutsumi T, Matsuda R, Teshima R, Nakamura M^{*2}, Handa H^{*2}, Yoshida T^{*1}: Characterization of natural aryl hydrocarbon receptor agonists from cassia seed and rosemary.

Molecules 2014;19(4):4956-66.

Many recent studies have suggested that activation of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) reduces immune responses, thus suppressing allergies and autoimmune diseases. In our continuing study on natural AhR agonists in foods, we examined the influence of 37 health food materials on the AhR using a reporter gene assay, and found that aqueous ethanol extracts of cassia seed and rosemary had particularly high AhR activity. To characterize the AhR-activating substances in these samples, the chemical constituents of the respective extracts were identified. From an active ethyl acetate fraction of the cassia seed extract, eight aromatic compounds were isolated. Among these compounds, aurantio-obtusin, an anthraquinone, elicited marked AhR activation. Chromatographic separation of an active ethyl acetate fraction of the rosemary extract gave nine compounds. Among these compounds, cirsimaritin induced AhR activity at 10–10² μM, and nepitrin and homoplantagenin, which are flavone glucosides, showed marked AhR activation at 10–10³ μM.

Keywords: aryl hydrocarbon receptor, health food, reporter gene assay

^{*1} 松山大学薬学部

^{*2} 日吉

Nakamura M^{*1,2}, Yagami A^{*1}, Hara K^{*2}, Sano A^{*1}, Kobayashi T^{*1}, Aihara M^{*3}, Hide M^{*4}, Chinuki Y^{*5}, Morita E^{*5}, Teshima R, Matsunaga K^{*1}: A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to

hydrolyzed wheat protein: correlation of its titer and clinical severity.

Allergol Int. 2014;63(2):243-9.

We developed quantitative and high-throughput test method for HWP-IWA (Immediate-type wheat allergy caused by a specific hydrolyzed wheat protein). An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-based GP19S-specific IgE assay was tested using sera from 14 HWP-IWA and five conventional wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (CO-WDEIA) patients, as well as five healthy subjects. Then a validation study at five different institutions was carried out using these sera. The mean unit values converted from measured absorbance of ELISA were 68.3, 1.3 and 1.1 respectively. Furthermore, the validation study revealed reproducible results across all five institutions, with the standard deviation (SD) being 0.3-0.4 for the healthy group, 0.2-0.6 for the CO-WDEIA group, and 3.8-9.6 for HWP-IWA group except for one case. One case of HWP-IWA was excluded from analysis due to the high SD of 53.3 units, indicating that samples with a unit value > 100.0 will affect inter-laboratory reproducibility. Our findings suggest that the ELISA-based GP19S-specific IgE assay can be used to test HWP-IWA using venous blood samples, except for those with a unit value > 100.0.

Keywords: hydrolyzed wheat protein, IgE, ELISA

^{*1} 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学

^{*2} ホーユー(株)

^{*3} 横浜市立大学医学部皮膚科学

^{*4} 広島大学医学部皮膚科学

^{*5} 島根大学医学部皮膚科学

Saito-Shida S, Nemoto S, Matsuda R: Multiresidue analysis of pesticides in vegetables and fruits by supercritical fluid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Food Hyg Saf Sci. 2014;55:142-51.

A multiresidue method for analyzing pesticides in vegetables and fruits by supercritical fluid extraction (SFE) and LC-MS/MS was developed. The sample preparation and SFE parameters were optimized for extracting LC-amenable polar and medium-polarity pesticides. High recoveries were achieved for most of the tested pesticides by extracting a 1:1:1 sample-Celite-anhydrous magnesium sulfate mixture with supercritical carbon dioxide at 16.4 MPa at 40 °C for 30

min with methanol added as a modifier. The recoveries of 117 pesticides fortified with 0.01 mg/kg of each pesticide were 70–120%, and the relative standard deviations were less than 25% for 112 pesticides in tomato and 103 pesticides in cucumber. No significant differences were observed in the residue concentrations determined in real samples by the SFE method and the liquid extraction method (the modified Japanese official method). Higher recoveries of polar pesticides, such as acephate and methamidophos, were achieved by the developed SFE method than a liquid extraction method.

Keywords: pesticide, supercritical fluid extraction, LC-MS/MS

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: トータルダイエット試料による食品を介した放射性物質の摂取量の推定.

食品衛生学雑誌 2014;55(4):177-82.

本研究では、食品を介した放射性物質の摂取量の実態を把握することを目的とし、マーケットバスケット(MB)試料(平成24~25年)および陰膳試料(平成24年)を用いて、放射性セシウムの日摂取量(Bq/day)および1年当たりの預託実効線量(mSv/year)を推定した。MB試料および陰膳試料から推定された放射性セシウムの年当たり預託実効線量の最大値は、それぞれ0.0094および0.027mSv/yearであり、福島県近辺地域においてやや高い値を示す傾向が見られた。しかしながら、いずれの試料においても、放射性セシウムによる年当たり預託実効線量は、平成24年4月より施行された新基準値を定める根拠となった1mSv/yearと比較して極めて小さい値であることが明らかとなった。

Keywords: radioactive cesium, daily intake, annual committed effective dose

Knipping K^{*1,2}, Simons PJ^{*3}, Buelens-Sleumer LS^{*1}, Cox L^{*3}, den Hartog M^{*3}, de Jong N^{*3}, Teshima R, Garssen J^{*1,2}, Boon L^{*3}, Knippels Leon MJ^{*1,2}: Development of: β -lactoglobulin-specific chimeric human IgE κ monoclonal antibodies for in vitro safety assessment of whey hydrolysates.

PLOS ONE 2014;9(8):e106025.

Cow's milk-derived whey hydrolysates are nutritional substitutes for allergic infants. Safety or residual allergenicity assessment of these whey hydrolysates is crucial. Currently, rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells expressing the human IgE receptor α -chain

(huFc ϵ RI α -RBL-2H3), sensitized with serum IgE from cow's milk allergic children, are being employed to assess in vitro residual allergenicity of these whey hydrolysates. An oligoclonal pool of chimeric human (chu)IgE antibodies against bovine β -lactoglobulin (a major allergen in whey) was generated to increase sensitivity, specificity, and reproducibility of existing degranulation assays. Mice were immunized with bovine β -lactoglobulin, and subsequently the variable domains of dissimilar anti- β -lactoglobulin mouse IgG antibodies were cloned and sequenced. Six chimeric antibodies were generated comprising mouse variable domains and human constant IgE/ κ domains.

After sensitization with this pool of anti- β -lactoglobulin chuIgEs, huFc ϵ RI α -expressing RBL-2H3 cells demonstrated degranulation upon cross-linking with whey, native 18 kDa β -lactoglobulin, and 5-10 kDa whey hydrolysates, whereas a 3 kDa whey hydrolysate and cow's milk powder (mainly casein) showed no degranulation. Usage of our 'unlimited' source and well-defined pool of β -lactoglobulin-specific recombinant chuIgEs to sensitize huFc ϵ RI α on RBL-2H3 cells showed to be a relevant and sensitive alternative for serum IgEs from cow's milk allergic patients to assess safety of whey-based non-allergic hydrolyzed formula.

Keywords: chimeric human IgE antibodies, whey hydrolysates, in vitro safety assessment

*¹ Nutrica Research BV, Utrecht

*² Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University

*³ Bioceros Holding BV, Utrecht

亀谷宏美*, 高附巧, 松田りえ子, 堤智昭, 等々力節子*: 放射線照射した甲殻類(エビおよびカニ)の検知への電子スピン共鳴分光法の適用.

食品衛生学雑誌 2014;55(5):193-204.

日本で流通するエビ、カニの多くは輸入品が占めているため、国内向けの品種を対象とした照射検知法開発が重要である。本研究では、輸入量の多い品種のエビとカニを対象に、電子スピン共鳴(ESR)分光法による照射誘導ラジカルの同定と照射判定の可能性を検討した。エビ(ブラックタイガー、バナメイエビ)は腹節の殻と尾扇を、カニ(ズワイガニ、タラバガニ、ワタリガニ)は脚と螯(ハサミ)の殻を使用した。エビの腹節の殻と尾扇、カニの脚の殻は照射によって特異的に誘導されるラジカルは検出されず、ESRによる照射判定は不可能で

あった。カニの蟹の殻はヒドロキシアパタイト由来の照射誘導ラジカルが強く認められ、照射判定できる可能性が示された。

Keywords: electron spin resonance spectroscopy, irradiated food, crustacean

* (独)農研機構食品総合研究所

Higashisaka K^{*1}, Fujimura M^{*1}, Taira M^{*1}, Yoshida T^{*1}, Tsunoda S^{*2}, Baba T^{*1}, Yamaguchi N^{*1}, Nabeshi H, Yoshikawa T^{*1}, Nasu M^{*1}, Yoshioka Y^{*1}, Tsutsumi Y^{*1}: Asian dust particles induce macrophage inflammatory responses via mitogen-activated protein kinase activation and reactive oxygen species production.

J Immunol Res. 2014;856154.

Asian dust is a springtime meteorological phenomenon that originates in the deserts of China and Mongolia. The dust is carried by prevailing winds across East Asia where it causes serious health problems. Most of the information available on the impact of Asian dust on human health is based on epidemiological investigations, so from a biological standpoint little is known of its effects. To clarify the effects of Asian dust on human health, it is essential to assess inflammatory responses to the dust and to evaluate the involvement of these responses in the pathogenesis or aggravation of disease. Here, we investigated the induction of inflammatory responses by Asian dust particles in macrophages. Treatment with Asian dust particles induced greater production of inflammatory cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) compared with treatment with soil dust. Furthermore, a soil dust sample containing only particles $\leq 10 \mu\text{m}$ in diameter provoked a greater inflammatory response than soil dust samples containing particles $> 10 \mu\text{m}$. In addition, Asian dust particles-induced TNF- α production was dependent on endocytosis, the production of reactive oxygen species, and the activation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinases. Together, these results suggest that Asian dust particles induce inflammatory disease through the activation of macrophages. Keywords: Asian dust, macrophage inflammatory responses, mitogen-activated protein kinase

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

*² National Institute of Biomedical Innovation

Yoshida T^{*1}, Yoshioka Y^{*1}, Takahashi H^{*1}, Misato K^{*1}, Mori T^{*1}, Hirai T^{*1}, Nagano K^{*2}, Abe Y, Mukai Y^{*2}, Kamada H^{*2}, Tsunoda S^{*2}, Nabeshi H, Yoshikawa T^{*1}, Higashisaka K^{*1}, Tsutsumi Y^{*1}: Intestinal absorption and biological effects of orally administered amorphous silica particles.

Nanoscale Res Lett. 2014;9(1):532.

Although amorphous silica nanoparticles are widely used in the production of food products (e.g., as anticaking agents), there is little information available about their absorption and biological effects after oral exposure. Here, we examined the in vitro intestinal absorption and in vivo biological effects in mice of orally administered amorphous silica particles with diameters of 70, 300, and 1,000 nm (nSP70, mSP300, and mSP1000, respectively) and of nSP70 that had been surface-modified with carboxyl or amine groups (nSP70-C and nSP70-N, respectively). Analysis of intestinal absorption by means of the everted gut sac method combined with an inductively coupled plasma optical emission spectrometer showed that the intestinal absorption of nSP70-C was significantly greater than that of nSP70. The absorption of nSP70-N tended to be greater than that of nSP70; however, the results were not statistically significant. Our results indicate that silica nanoparticles can be absorbed through the intestine and that particle diameter and surface properties are major determinants of the degree of absorption. We also examined the biological effects of the silica particles after 28-day oral exposure in mice. Hematological, histopathological, and biochemical analyses showed no significant differences between control mice and mice treated with the silica particles, suggesting that the silica nanoparticles evaluated in this study are safe for use in food production.

Keywords: amorphous silica nanoparticles, oral exposure, intestinal absorption

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

*² National Institute of Biomedical Innovation

堤智昭, 足立利華, 高附巧, 根井大介^{*1}, 亀谷宏美^{*1}, 等々力節子^{*1}, 菊地正博^{*2}, 小林泰彦^{*2}, 松田りえ子, 手島玲子: 加工食品を対象としたアルキルシクロブタノン法 (EN1785) の性能評価. *食品照射* 2014;49(1):9-15.

2-アルキルシクロブタノン (ACB) 法は、食品中の脂

質から放射線照射に特異的に生じる2-ドデシルシクロブタンオン (DCB) と2-テトラデシルシクロブタンオン (TCB) を検知指標として、照射の有無を判定する定性試験法である。本研究では、我々が既に報告しているACB法の単一試験室における性能評価方法を用いて、汎用されているACB法であるヨーロッパ標準分析法 (EN1785) の液卵、カマンベールチーズ、ソーセージ、及びウナギ白焼きに対する適用性を評価した。未照射の各食品から抽出した脂肪を陰性試料、陰性試料にDCB及びTCBを0.05µg/g lipid添加した脂肪を陽性試料とした。各食品について4個の陰性試料、及び16個の陽性試料を分析し、本法の検知性能を評価した。本法は各食品の陰性及び陽性試料を全て正しく判定でき、これらの食品への適用が妥当であると判断できた。次に妥当性評価した本法の検知性能を確認するため、未照射及びガンマ線照射 (0.5~4kGy) した上記と同種の食品を本法により分析した。その結果、全ての試料について照射の有無を正しく判定することができ、実用されている線量で照射された食品に対して十分な検知性能を有していた。

Keywords: irradiated food, 2-alkylcyclobutanone, EN1785

*¹ (独)農研機構食品総合研究所

*² 日本原子力研究開発機構

Saito-Shida S, Nemoto S, Matsuda R: Simultaneous determination of acidic pesticides in vegetables and fruits by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Environ Sci Health B*. 2015;50:151-62.

A sensitive and efficient method has been developed for the simultaneous determination of 73 multiclass acidic pesticides, such as phenoxy acid and sulfonylurea herbicides, in vegetables and fruits. The sample preparation procedure was carefully optimized for the efficient removal of co-extracted matrix components. The method involves extraction of the acidic pesticides with acetonitrile containing hydrochloric acid, removal of water from the crude extract by salting out, and sequential cleanup by ODS and silica gel columns. For samples containing high amounts of pigments such as spinach, additional cleanup using a graphitized carbon column was performed prior to LC-MS/MS analysis. Recovery tests were performed five times for each sample of cabbage, spinach, potato, eggplant, orange, and apple fortified at 0.01 mg/kg. Out of the 73 tested pesticides, 70 for cabbage, 67 for spinach, 69 for potato, 67 for eggplant, 64 for orange, and 70 for apple were within 70–120%, with relative standard deviations below 25%. Nitenpyram and pyrasulfotole showed low

recoveries for all the samples tested, probably due to low recoveries from silica gel column. The developed method effectively removed co-extracted matrix components and was highly selective, with no interfering peaks found in the chromatograms of blank samples. The overall results indicate that the developed method is suitable for the quantitative analysis of acidic pesticide residues in vegetables and fruits.

Keywords: acidic pesticide, multi-residue method, LC-MS/MS

Tsutsumi T, Watanabe T, Matsuda R, Teshima R: Dietary intake of dioxins in Japan, fiscal year 1998-2013. *Organohalogen Compounds* 2014;76:1325-8.

Food is generally recognized as the main source of human intake of dioxins. A total diet study (TDS), also known as a market basket study, is a useful method of estimating the average dietary intake of contaminants. Here, we report the nationwide TDS results for fiscal year (FY) 2013 and also discuss the time trend of dietary intake of dioxins from TDS results obtained over the last 16 years (FY 1998-2013). The average dietary intake calculated at ND = 0 in FY 2013 was 0.58 pg TEQ/kg bw/day for an adult weighing 50 kg. The intake was about one-seventh of the tolerable daily intake (TDI) of 4 pg TEQ/kg bw/day set by the Japanese government. Overall, the average intakes appeared to be decreasing slowly between FY 1998 and 2013. We also conducted a Monte Carlo simulation using our surveillance data to obtain information on the distribution of intake of dioxins from fish and shellfish in the general Japanese population. The estimated average dioxin intake was 1.3 pg TEQ/kg bw/day. The average dioxin intake was well below the Japanese TDI but about twice the intake estimated by the TDS in FY 2013.

Keywords: dioxins, total diet study, dietary intake

Uekusa Y, Takatsuki S, Watanabe T, Kataoka Y, Tsutsumi T, Matsuda R, Hachisuka A, Teshima R: Concentrations of polychlorinated biphenyls in commercially available fish obtained from tsunami-stricken areas of Japan. *Organohalogen Compounds* 2014;76:1074-7.

The contamination of foods by chemical pollutants including radioactive materials, heavy metals, and hazardous organic compounds has been highly concerned after the Great East Japan Earthquake in 2011. Here, we focused

on the contamination of marine fish by polychlorinated biphenyls (PCBs). To determine whether fresh PCB contamination has occurred, we investigated not only the total concentration of PCBs but also the proportions of 209 congeners of PCBs in fish obtained from markets in tsunami-stricken areas, by using a high-resolution gas chromatography-high-resolution mass spectroscopy (HRGC-HRMS). PCBs were detected in all 101 fish samples. Total PCB concentrations in about 90% of samples were below 15 ng/g (wet weight). The minimum and maximum concentrations were 0.45 and 83 ng/g, respectively; these levels were lower than the provisional regulation value (500 ng/g in oceans) in Japan. Our results revealed that it was unlikely marine fish obtained from markets in tsunami-stricken areas were contaminated with PCBs at high concentrations.

Keywords: PCBs, marine fish, HRGC-HRMS

Kataoka Y, Watanabe T, Hayashi T, Matsuda R, Hachisuka A, Teshima R: Surveillance of concentrations of harmful elements in foods purchased in areas affected by the Great East Japan Earthquake.

Organohalogen Compounds 2014;76:1092-5.

Serious damage occurred as a result of the Great East Japan Earthquake in 2011. Therefore, it is possible that foods of the disaster area have been contaminated with harmful elements such as heavy metal elements dispersed widely into the environment by the tsunami. Here, we examined the possibility of food contamination with potentially harmful trace elements and heavy metal elements as a result of the tsunami. We used ICP-MS to survey the concentrations of 15 elements (Pb, Hg, Ba, Sb, Sn, Cd, Mo, Se, As, Ni, Co, Cr, V, Al, B) in 510 food products purchased from markets located in the disaster area. When an individual food contaminated with harmful elements at clearly high levels was found frequently in the same food group, we considered that the contamination was a result of the tsunami. However, we found here that the concentrations of harmful elements in the various food products purchased from markets located in tsunami-stricken areas were not clearly high.

Keywords: trace element, heavy metal element, ICP-MS

Akiyama H, Matsuoka H, Okuyama T^{*1}, Higashi K^{*1}, Toida T^{*1}, Komatsu H^{*2}, Sugita-Konishi Y, Kobori S, Kodama Y, Yoshida M, Endou H^{*3}: The acute encephalopathy induced by intake of Sugihiratake

mushroom in the patients with renal damage might be associated with the intoxication of cyanide and thiocyanate.

Food Safety 2015;3:16-25.

A novel type of encephalopathy associated with the ingestion of Sugihiratake mushroom (*Pleurocybella porrigens*) occurred in patients with chronic renal failure treated on hemodialysis in fall, 2004 in Japan. To clarify the mechanism of encephalopathy onset, we, for the first time, purified the cyanogen glycoside fraction (CG) from Sugihiratake mushroom using reversed phase high-performance liquid chromatography and hydrophilic interaction chromatography. Furthermore, we investigated single dose toxicity of the CG in an adenine-induced rat model of chronic renal damage (CRD). Pathological examination of kidneys indicates the development of CRD. Oral administration of the CG induces the accumulation of thiocyanate in the hemolyzed blood and brain in CRD rats, although no morphological changes were found in the brain. No further enhancement of kidney damage is observed after the oral administration of the CG in CRD rats. This is the first experimental report to suggest that acute encephalopathy, induced by Sugihiratake mushroom intake in the patients with chronic renal failure, is associated with intoxication of cyanide and thiocyanate, presumably produced metabolically produced after the ingestion of Sugihiratake mushroom.

Keywords: Sugihiratake, cyanogen glycoside, encephalopathy

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

^{*2} CMIC BIORESEARCH CENTER Co., Ltd

^{*3} The Kitasato University School of Medicine

Minegishi Y^{*1,2}, Mano J^{*3}, Takabatake T^{*3}, Nakamura K, Kondo K, Kato Y^{*2}, Kitta K^{*3}, Akiyama H: Development of pBT63, a positive control plasmid for qualitative detection of genetically modified rice. *Jpn J Food Chem Safety*. 2014;21:48-56.

Plasmids containing polymerase chain reaction (PCR) target sequences are widely used as positive controls for analyses of genetically modified food. To eliminate amplification of false positives due to plasmid contamination, we developed a qualitative PCR control plasmid containing amplicons with an additional internal restriction enzyme recognition site. We designed a control plasmid template

using the detection method of genetically modified rice line Shanyou 63 that had a BamHI site added (pBT63), and amplicons derived from it were digested, whereas amplicons derived from the unaltered Bt63 genomic DNA template could not be digested. Thus, our control plasmid enables distinction between detection of false positives (caused by amplicons derived from the plasmid) and true positives (due to the presence of Bt63 rice genomic DNA) in qualitative PCR testing of genetically modified rice products.

Keywords: positive control plasmid, genetically modified, qualitative PCR

*¹ NIPPON GENE, Co., Ltd

*² Department of Biotechnology, Toyama Prefectural University

*³ National Food Research Institute, National Agriculture and Food Research Organization

大月典子, 杉本理恵*, 佐藤恭子, 杉本直樹, 秋山卓美, 豊田正武*, 穂山浩: 化粧品・医薬部外品中の乳アレゲンタンパク質の分析.

日本食品化学学会誌 2014;21:155-62.

牛乳アレルギーの発症と乳アレゲンタンパク質による経皮感作との関連性について考察するために, スキンケア用の化粧品, 医薬部外品に含まれる乳由来のアレゲンタンパク質の調査を行った. 国産の化粧品および医薬部外品29製品について, α S1-caseinおよび β -lactoglobulinをイムノクロマトグラフィーとELISAで測定した. 29製品中9製品より, 7.1 μ g/gから18,810 μ g/gの α S1-casein, あるいは検出限界以上から10,429 μ g/gの β -lactoglobulinが定量された. ヨーグルト・脱脂粉乳など, 全乳から加工された成分を表示に記載した5製品からは, 7.1 μ g/gから18,810 μ g/gの α S1-caseinと4.4 μ g/gから10,429 μ g/gの β -lactoglobulinの両方が検出された. 一方, 乳清画分を原材料とした15製品からは2製品のみ, 6.6 μ g/gと6.9 μ g/gの β -lactoglobulinが検出された. 加えて, 乳清画分, カゼイン画分, 乳脂, 乳糖などの非タンパク質画分を原材料とした23製品の α S1-caseinは検出限界以下であった. 乳アレゲンタンパク質の含有量は, 原材料の乳成分の種類に影響される傾向にあった. 結果として, 無作為に抽出した国産化粧品および医薬部外品中, 31%の製品より α S1-caseinあるいは β -lactoglobulinが検出された. さらに乳アレゲンタンパク質陽性であった9製品のうち石鹸, ローション, 入浴剤など4製品が乳幼児用の製品だった. 本研究は, 市販化粧品に含まれる食品由来アレゲンタンパク質を定量した初めての報告である. こ

れらの結果により, 牛乳由来成分を含む化粧品の使用による乳アレゲンタンパク質の経皮感作が懸念された.

Keywords: 牛乳アレルギー, イムノクロマトグラフィー, α s1-casein

* 実践女子大学

山川有子*¹, 山野朋子*², 相原道子*², 穂山浩, 池澤善郎*³: フランス製赤色マカロンに含まれるコチニール色素が原因と思われるアナフィラキシーの1例.

皮膚臨床 2014;56:1241-5.

30歳, 女性. フランス製赤色マカロンを摂食中から, 即時型アレルギー反応が出現. 赤色マカロンにはカルミンあるいはコチニール色素が含有されており, 皮膚ブリックテストにてカルミンおよびコチニール色素に陽性を示し, コチニール色素によるI型アレルギーと診断した. 近年コチニール色素のアレルギーの原因物質としてフランス製赤色マカロンが数例に報告されている. またこれらが経皮感作後に発症している症例もあり, 今後も注意が必要である.

Keywords: コチニール色素, カルミン, 経皮感作

*¹ 山川皮ふ科

*² 横浜市立大学附属市民総合医療センター

*³ あい皮ふ科アレルギー科

原田晋*¹, 穂山浩, 杉本直樹, 山川有子*²: ドイツ製ブラッドオレンジジュースに含まれていたコチニール色素によるアナフィラキシーの1例.

皮膚臨床 2014;56:1247-51.

29歳, 女性. ドイツ滞在中にブラッドオレンジジュースなどを摂取後に全身性麻疹, 眼瞼浮腫, 咳嗽などのアナフィラキシー症状が出現. ブリックテスト等の結果より, ブラッドオレンジジュース中に含まれたコチニール色素によるアナフィラキシーと診断した. コチニール色素を含む食品の経口摂取による即時型アレルギーの近年の報告はすべて日本人症例であり, 日本人でフランス製赤色マカロンやブラッドオレンジジュースなどを原因食物としたコチニールアレルギーを発症しやすい要因が潜在している可能性が疑われる. そのため特に本邦では今後コチニールアレルギーの発症に留意する必要がある.

Keywords: コチニール, カルミン, アナフィラキシー

*¹ はらだ皮膚科クリニック

*² 山川皮ふ科

山内良子*¹, 深水さやか*¹, 小浜友紀子*¹, 島村智子*²,

柏木文広^{*2}, 受田浩之^{*2}, 穂山浩, 松井利郎^{*3}, 石川洋哉^{*1}: 酸化防止剤力価評価を目的としたDPPHおよびABTSラジカル消去能評価法の特性比較.

日本食品保蔵科学会誌 2014;40:55-63.

食品添加物として使用されている天然酸化防止剤の品質評価を行うため, 抗酸化能に基づいた新たな評価法の策定が望まれている. 我々は評価法の候補として, DPPHラジカル消去能測定法およびABTSラジカル消去能測定法を選択し, 抗酸化能測定法の検証と特徴づけを行った. フラボノイド類, ポリフェノール類, ビタミン, アミノ酸, ペプチドなど計21種類の抗酸化物を用い, DPPH法およびABTS法による抗酸化能の測定を行った. DPPH法およびABTS法による活性値は, カテコール構造およびピロガロール構造と密接に関連していることが明らかとなった. さらに, フラボノイド類におけるC環3位の水酸基およびカテキン類の没食子酸エステル構造も同様に重要な活性発現要因であった. DPPH法およびABTS法による抗酸化活性値は, カテコール構造を持たない化合物では同程度であるものの, カテコール構造持つ化合物ではABTS法よりもDPPH法による活性値がおおよそ1.3 $\mu\text{mol TE}/\mu\text{mol}$ 高い結果となった. この結果は, DPPH法における活性値に, 抗酸化物カテコール構造の再生反応が反映されている可能性を示唆するものであった. DPPH法およびABTS法とFRAP法との相関を求めた結果, ABTS法とFRAP法による相関と比較してDPPH法とFRAP法による相関が極めて高く, DPPH法が鉄イオン還元能をより正確に反映していることが示された. 以上のことから, DPPH法は食品添加物として利用されている天然酸化防止剤を評価するための評価法として有力であることが示唆された.

Keywords: 酸化防止剤, ポリフェノール, DPPH法

^{*1} 福岡女子大学

^{*2} 高知大学

^{*3} 九州大学

Sato K, Suzuki I, Kubota H, Furusho N, Inoue T*, Yasukouchi Y*, Akiyama H: Estimation of daily aluminum intake in Japan based on food consumption inspection results: impact of food additives.

Food Science & Nutrition 2014;2:389-97.

Dietary aluminum (Al) intake by young children, children, youths, and adults in Japan was estimated using the market basket method. The Al content of food category (I-VII) samples for each age group was determined by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES). The Al content in

processed foods and unprocessed foods ranged from 0.40 to 21.7 mg/kg and from 0.32 to 0.54 mg/kg, respectively. For processed foods in all age groups, the Al content in food category VI samples, sugar and confections/savories, was the highest, followed by those in category II, cereals. The daily dietary Al intake from processed foods was much larger than that from unprocessed foods. The mean weekly percentages of the provisional tolerable weekly intake (PTWI, established by the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives in 2011) from processed foods for all age groups are 43.1, 22.4, 17.6 and 15.1%, respectively. Only the highest consumer Al exposure value (>P95) of the young children group exceeded the PTWI.

Keywords: Aluminum, dietary intake, ICP-AES

* Japan Frozen Foods Inspectio

Tatebe C, Zhong X, Ohtsuki T, Kubota H, Sato K, Akiyama H: A simple and rapid chromatographic method to determine unauthorized basic colorants (rhodamine B, auramine O, and pararosaniline) in processed foods.

Food Science & Nutrition 2014;2:547-56.

A simple and rapid high-performance liquid chromatography (HPLC) method to determine basic colorants such as pararosaniline (PA), auramine O (AO), and rhodamine B (RB) in various processed foods was developed. Linearity of the calibration curves ranged from 0.05 to 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for PA and 0.05-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for AO and RB. The detection and quantification limits (LOD and LOQ) of the basic colorants, which were evaluated as signal-to-noise ratios of 3 for LOD and 10 for LOQ, ranged from 0.0125 to 0.05 and 0.025 to 0.125 $\mu\text{g}/\text{g}$, respectively. The recoveries and relative standard deviations of three basic colorants in six processed foods, namely, chili sauce, curry paste, gochujang (hot pepper paste), tandoori chicken (roasted chicken prepared with yogurt and spices), powder soup, and shrimp powder ranged from 70.2% to 102.8% and 0.8% to 8.0%, respectively. The intraday precision of the recovery test ranged from 1.7% to 4.5%, whereas the interday precision ranged from 3.7% to 7.7%. The reported method has been successfully applied to basic colorant determination in various processed foods such as fat-based food matrices (curry paste and tandoori chicken), chili products (gochujang and chili sauce), and proteinbased products

(shrimp powder and powder soup). Thin layer chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry methods for the determination of basic colorants in processed foods were also developed for rapid analysis and identification, respectively. These methods are very useful for monitoring unauthorized basic colorants in inspection centers or quarantine laboratories in many countries.

Keywords: Auramine O, pararosaniline, rhodamine B

Ohtsuki T, Sato K, Abe Y, Sugimoto N, Akiyama H: Quantification of acesulfame potassium in processed foods by quantitative ^1H NMR.

Talanta 2015;131:712-8.

Acesulfame potassium (AceK), a high-intensity and non-caloric artificial sweetener, is used in various processed foods as a food additive. In this study, we established and validated a method for determining the AceK content in various processed foods by solvent extraction and quantitative ^1H NMR, using a certified reference material as the internal standard. In the recovery test, the proposed method gave satisfactory recoveries (88.4%–99.6%) and repeatabilities (0.6%–5.6%) for various processed foods. The limit of quantification was confirmed as 0.13 g kg^{-1} , which was sufficiently low for the purposes of monitoring AceK levels. In the analysis of commercially processed foods containing AceK, all AceK contents determined by the proposed method were in good agreement with those obtained by a conventional method based on dialysis and HPLC. Moreover, this method can achieve rapid quantification and yields analytical data with traceability to the International System of Units (SI) without the need for an authentic analyte standard. Therefore, the proposed method is a useful and practical tool for the determination of AceK in processed foods.

Keywords: processed food, quantitative NMR, acesulfame potassium

山崎太一^{*1}, 大槻崇, 三浦亨^{*2}, 末松孝子^{*3}, 堀之内高暁^{*4}, 村上雅代^{*1}, 齋藤剛^{*1}, 井原俊英^{*1}, 多田敦子, 田原麻衣子, 合田幸広, 穂山浩, 中尾慎治^{*2}, 山田裕子^{*2}, 小池亮^{*4}, 杉本直樹: ^1H NMRによる高精度な定量分析のための内標準液を用いる試料調製法の検討.

分析化学 2014;63:323-9.

核磁気共鳴 (NMR) を用いた定量分析法 (定量NMR法) は原子核を基準にできる特性から, 測定対象の標準物質

を必要としないで定量できるユニバーサルな分析法として急速に注目を集めている. 特に内標準法は高精度な値が得られることから公定法にも採用され始めている一方で, 現状の内標準法では, 試料調製において高分解能な天秤びんを用いた高精度な秤量が必要とされるという点が課題となっている. そこで本研究では, 試料調製におけるコストと時間を低減するために, 内標準液を用いた定量NMR法について検討した. 質量比混合法と容量法の二つの方法で試料調製を行い, 測定結果に与える調製方法の影響について考察した. さらに複数機関による共同分析を実施することで, 内標準液を用いた方法の妥当性を評価し, より簡便な容量法においても1%以下の精度で定量分析ができることを明らかにした.

Keywords: 定量NMR, 内標準法, 内標準液

*¹ (独)産業技術総合研究所

*² 和光純薬工業(株)

*³ (株)JEOL RESONANCE

*⁴ 花王(株)

Tada A, Ishizuki K, Yamazaki T*, Sugimoto N, Akiyama H: Method for the determination of natural ester-type gum bases used as food additives via direct analysis of their constituent wax esters using high-temperature GC/MS.

Food Science & Nutrition 2014;2:417-25.

Natural ester-type gum bases, which are used worldwide as food additives, mainly consist of wax esters composed of long chain fatty acids and long chain fatty alcohols. There are many varieties of ester-type gum bases, and thus a useful method for their discrimination is needed in order to establish official specifications and manage their quality control. Herein is reported a rapid and simple method for the analysis of different ester-type gum bases used as food additives by high-temperature gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). With this method, the constituent wax esters in ester-type gum bases can be detected without hydrolysis and derivatization. The method was applied to the determination of ten types of gum bases, including beeswax, carnauba wax, lanolin, and jojoba wax, and it was demonstrated that the gum bases derived from identical origins have specific and characteristic total ion chromatogram (TIC) patterns and ester compositions. Food additive gum bases were thus distinguished from one another based on their TIC patterns and then more clearly discriminated

using simultaneous monitoring of the fragment ions corresponding to the fatty acid moieties of the individual molecular species of the wax esters. This direct high-temperature GC/MS method was shown to be very useful for the rapid and simple discrimination of varieties of ester-type gum bases used as food additives.

Keywords: food additive, gum base, wax ester

* Jissen Women's University

Shimamura T^{*1}, Sumikura Y^{*1}, Yamazaki T^{*2}, Tada A, Kashiwagi T^{*1}, Ishikawa H^{*3}, Matsui T^{*4}, Sugimoto N, Akiyama H, Ukeda H^{*1}: Applicability of DPPH assay for evaluation of antioxidant capacity of food additives -Inter-laboratory evaluation study-

Analytical Sciences 2014;30:717-21.

An inter-laboratory evaluation study was conducted in order to evaluate the antioxidant capacity of food additives by using a 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) assay. Four antioxidants used as existing food additives (i.e., tea extract, grape seed extract, enju extract, and *d*- α -tocopherol) and 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid (Trolox) were used as analytical samples, and 14 laboratories participated in this study. The repeatability relative standard deviation (RSD_r) of the IC₅₀ of Trolox, four antioxidants, and the Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) were 1.8 - 2.2%, 2.2 - 2.9%, and 2.1 - 2.5%, respectively. Thus, the proposed DPPH assay showed good performance within the same laboratory. The reproducibility relative standard deviation (RSD_R) of IC₅₀ of Trolox, four antioxidants, and TEAC were 4.0 - 7.9%, 6.0 - 11%, and 3.7 - 9.3%, respectively. The RSD_R/RSD_r values of TEAC were lower than, or nearly equal to, those of IC₅₀ of the four antioxidants, suggesting that the use of TEAC was effective for reducing the variance among the laboratories. These results showed that the proposed DPPH assay could be used as a standard method to evaluate the antioxidant capacity of food additives.

Keywords: DPPH assay, inter-laboratory study, antioxidant

*¹ Kochi University

*² Jissen Women's University

*³ Fukuoka Women's University

*⁴ Graduated School of Kyushu University

六鹿元雄, 阿部智之^{*1}, 阿部裕, 石井里枝^{*2}, 伊藤裕

子^{*3}, 大野浩之^{*4}, 大野雄一郎^{*5}, 尾崎麻子^{*6}, 柿原芳輝^{*7}, 河村葉子, 岸弘子^{*8}, 柴田博^{*9}, 鈴木達也^{*10}, 藪部博則^{*11}, 高坂典子^{*10}, 但馬吉保^{*12}, 田中葵^{*13}, 野村千枝^{*14}, 正田晃典^{*15}, 村上亮^{*16}, 山口未来, 和田岳成^{*17}, 渡辺一成^{*18}, 穂山浩: 器具・容器包装におけるカドミウムおよび鉛溶出試験の試験室間共同試験.

食品衛生学雑誌 2014;55:117-34.

ガラス製, 陶磁器製またはホウロウ引きの器具・容器包装,ならびに金属缶のカドミウム (Cd) および鉛 (Pb) 溶出試験における各測定法の性能を評価するため, 試験室間共同試験を行った. 当試験には17機関が参加し, 濃度非明示の8濃度16検体についてフレイム方式原子吸光光度法 (AAS), 電気加熱方式原子吸光光度法 (GF-AAS), 誘導結合プラズマ発光強度測定法 (ICP-OES) および誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) によりCdおよびPbの定量を行った. その結果, AAS, ICP-OESおよびICP-MS (内標法) では真度が93~105%, 併行精度 (RSD_r) が0.7~8.4%, 室間再現精度 (RSD_R) が2.6~19.3%であり, 規格試験法として十分な性能を有していることが判明した. 一方, GF-AASではいくつかの結果でRSD_rが10%を超えており, 適切な精度管理が必要であった.

Keywords: カドミウム, 鉛, 溶出試験

*¹ (一財)日本冷凍食品検査協会

*² 埼玉県衛生研究所

*³ 愛知県衛生研究所

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ (一財)千葉県薬剤師会検査センター

*⁶ 大阪市立環境科学研究所

*⁷ (一財)日本穀物検定協会

*⁸ 神奈川県衛生研究所

*⁹ (一財)東京顕微鏡院

*¹⁰ (一財)食品薬品安全センター

*¹¹ (一財)日本文化用品安全試験所

*¹² (一財)食品環境検査協会

*¹³ (一社)日本海事検定協会

*¹⁴ 大阪府立公衆衛生研究所

*¹⁵ 長野県環境保全研究所

*¹⁶ (公社)日本食品衛生協会

*¹⁷ (一財)日本食品分析センター

*¹⁸ (一財)化学研究評価機構

六鹿元雄, 阿部智之^{*1}, 阿部裕, 石井里枝^{*2}, 伊藤裕子^{*3}, 大野浩之^{*4}, 大野雄一郎^{*5}, 尾崎麻子^{*6}, 柿原芳輝^{*7}, 金子令子^{*8}, 河村葉子, 柴田博^{*9}, 関戸晴子^{*10}, 藪部博則^{*11}, 高坂典子^{*12}, 但馬吉保^{*13}, 田中葵^{*14},

野村千枝^{*15}, 疋田晃典^{*16}, 松山重倫^{*17}, 村上亮^{*18}, 山口未来, 和田岳成^{*19}, 渡辺一成^{*20}, 穂山浩: 合成樹脂製器具・容器包装におけるカドミウムおよび鉛材質試験法の性能比較.

食品衛生学雑誌 2014;55:269-78.

食品衛生法における合成樹脂製器具・容器包装のカドミウム (Cd) および鉛 (Pb) 材質試験について, 公定法と各種代替法の性能を比較した. 19機関が試験室間共同試験に参加し, 3種のポリ塩化ビニル製ペレット中のCdおよびPbを定量した. 公定法は, 試料を灰化後, 塩酸に溶解した溶液を水浴上で蒸発乾固し, 原子吸光光度法 (AAS) または誘導結合プラズマ発光強度測定法 (ICP-OES) で測定する. その真度は86~95%, 併行精度 (RSD_r) は3.1~9.4%, 室間再現精度 (RSD_R) は8.6~22.1%であり, その性能は規格試験法として十分であった. ホットプレート上で蒸発乾固しAASおよびICP-OESで測定する方法は, 公定法よりも真度とRSD_rが劣っていたが, 代替法として適用可能である. マイクロウェーブ分解法 (MW法) による試験溶液の調製は公定法よりも性能がよく, 代替法として十分に適用可能である. また, 誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) 法は測定法の代替法として適用可能であるが, 試料を完全に灰化する必要がある.

Keywords: カドミウム, 鉛, 材質試験

*¹ (一財)日本冷凍食品検査協会

*² 埼玉県衛生研究所

*³ 愛知県衛生研究所

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ (一財)千葉県薬剤師会検査センター

*⁶ 大阪市立環境科学研究所

*⁷ (一財)日本穀物検定協会

*⁸ 東京都健康安全研究センター

*⁹ (一財)東京顕微鏡院

*¹⁰ 神奈川県衛生研究所

*¹¹ (一財)食品薬品安全センター

*¹² (一財)日本文化用品安全試験所

*¹³ (一財)食品環境検査協会

*¹⁴ (一社)日本海事検定協会

*¹⁵ 大阪府立公衆衛生研究所

*¹⁶ 長野県環境保全研究所

*¹⁷ (独)産業技術総合研究所

*¹⁸ (公社)日本食品衛生協会

*¹⁹ (一財)日本食品分析センター

*²⁰ (一財)化学研究評価機構

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-butadiene-styrene (ABS), acrylonitrile-styrene (AS), volatile substances

Ohno H*, Mutsuga M, Kawamura Y: Identification and quantitation of volatile organic compounds in poly (methyl methacrylate) kitchen utensils by headspace gas chromatography/mass spectrometry.

Journal of AOAC International 2014;97:1452-8.

A headspace GC/MS method was developed for identification and quantitation of residual volatile organic compounds in poly (methyl methacrylate) (PMMA) kitchen utensils. A sample was cut into small pieces, then *N,N*-dimethylacetamide was added in a headspace vial and sealed. After storing for more than 1 day at room temperature, the vial was incubated for 1 h at 90°C, and the headspace gas was analyzed by GC/MS. In 24 PMMA kitchen utensils, 16 volatile organic compounds including methyl methacrylate, methyl acrylate, toluene, 2-methyl-1-butene, 2-methyl-2-butene, 2-methylpropanal, methyl propionate, methyl isobutyrate, *trans*-3-heptene,

heptane, *cis*-3-heptene, *trans*-2-heptene, *cis*-2-heptene, 2,4,4-trimethyl-1-pentene, 2,4,4-trimethyl-2-pentene, and 1-octene were identified and quantitated. These 15 volatile compounds except methyl methacrylate were found for the first time in PMMA kitchen utensils. Recovery rates from spiked samples were 97.4–104.0% with CV values of 2.8–9.6%. Samples contained 190–7900 µg/g of methyl methacrylate, 26–810 µg/g of methyl acrylate, and 2–1300 µg/g of toluene; other compounds were at levels less than 100 µg/g. Methyl methacrylate was the main monomer of PMMA and methyl acrylate was a comonomer; toluene should be used as a solvent.

Keywords: poly (methyl methacrylate), volatile substances, kitchen utensils

* Nagoya City Public Health Research Institute

Kyoui D*, Takahashi H*, Miya S*, Kuda T*, Igimi S, Kimura B*: Genetic distance in the whole-genome perspective on *Listeria monocytogenes* strains F2-382 and NIHS-28 that show similar subtyping results.

BMC Microbiol. 2014;14:309.

Genome subtyping approaches could provide useful epidemiological information regarding food pathogens. However, the full genomic diversity of strains that show similar subtyping results has not yet been completely explored. Most subtyping methods are based on the differences of only a portion of the genome. We investigated two draft genome sequences of *Listeria monocytogenes* strain F2-382 and NIHS-28, which have been identified as closely related strains by subtyping (identical multi-virulence-locus sequence typing and multiple-locus variable number tandem repeat analysis sequence types and very similar pulsed-field gel electrophoresis patterns), despite their different sources.

Keywords: Genome subtyping, *Listeria monocytogenes*, genome sequence

* 東京海洋大学

Ogihara H*, Kiribe N*, Fukuda N*, Furukawa S*, Morinaga Y*, Igimi S: *Cronobacter* spp. In commercially available dried food in Japan.

Biocontrol Sciences 2014;19:209-13.

A total of 140 samples of dried food sold in Japan were surveyed and tested for the presence of viable

bacteria, distributing of coliform bacteria, and contamination with *Cronobacter* spp. The samples were purchased from retail stores in Tokyo, and Kanagawa Prefecture. Out of the 140 samples tested, viable bacteria were found in 135 samples and coliform bacteria were found in 23 samples. Qualitative and quantitative testing revealed the presence of *Cronobacter* spp. In 35 (25 %) and 11 samples (7.9%), respectively. The most commonly found *Cronobacter* species were *C. sakazakii*, with the next most common, in order, being *C. muytjensii* and *C. turicensis*. The actual numbers of *Cronobacter* species in the tested dried foods were low, but the widespread contamination particularly in dried herbs and vegetables was confirmed.

Keywords: *Cronobacter* spp., dried food, *Cronobacter sakazakii*,

* 日本大学

Miya S*, Takahashi H*, Nakagawa M*, Kuda T*, Igimi S, Kimura B*: Genetic characteristics of Japanese clinical *Listeria monocytogenes* isolates.

PLoS One 2015;10(3):e0122902.

Listeria monocytogenes causes foodborne illnesses through consumption of ready-to-eat foods. Although 135-201 annual listeriosis cases have been estimated in Japan, the details regarding the clinical isolates such as infection source, virulence level, and other genetic characteristics, are not known. In order to uncover the trends of listeriosis in Japan and use the knowledge for prevention measures to be taken, the genetic characteristics of the past human clinical isolates needs to be elucidated. For this purpose, multilocus tandem-repeat sequence analysis (MLTSA) and multi-virulence-locus sequence typing (MVLST) were used in this study. The clinical isolates showed a variety of genetically distant genotypes, indicating they were from sporadic cases. However, the MVLST profiles of 7 clinical isolates were identical to those of epidemic clone (EC) I isolates, which have caused several serious outbreaks in other countries, suggesting the possibility that they have strong virulence potential and originated from a single outbreak. Moreover, 6 Japanese food isolates shared their genotypes with ECI isolates, indicating that there may be risks for listeriosis outbreak in Japan. This is the first investigational study on genetic characteristics of Japanese listeriosis isolates. The listeriosis cases happened in the past are presumably sporadic, but it is still possible that some

isolates with strong virulence potential have caused listeriosis outbreaks, and future listeriosis risks also exist.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, MLTSA, MVLST

* 東京海洋大学

Suzuki H: Influence of body weight of mice on the susceptibility to okadaic acid, a diarrhetic shellfish poisoning toxin.

Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2014;31:719-22.

The mouse bioassay (MBA) for diarrhetic shellfish poisoning (DSP) toxins has been widely used in many countries of the world. However, different body weight ranges of mice are designated to be used in the Japanese official method and European Union procedure. In this study we investigated whether and to what extent the body weights of the mice affect the susceptibility to DSP toxins. A lethal dose of okadaic acid, one of the representative DSP toxins, was injected intraperitoneally into mice of five different body weight range groups, from 14 to 24 g. The mice were observed until 24 h after injection. The lethality was 100% in the 14-15 and 16-17 g groups, 80% in the 19-20 g group, 50% in the 21-22 g group, and 40% in the 23-24 g group, with significant differences. Survival analysis indicated a relationship between body weights of mice and susceptibility to okadaic acid. These results would be quite useful not only for the MBA, but also to improve understanding of the biological responses to DSP toxins.

Keywords: mouse bioassay, diarrhetic shellfish poisoning toxin, okadaic acid

Suzuki H, Machii K: Comparison of toxicity between saxitoxin and decarbamoyl saxitoxin in the mouse bioassay for paralytic shellfish poisoning toxins.

J Vet Med Sci. 2014;76:1523-5.

The mouse bioassay (MBA) for paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins has been used in the AOAC Official Method and the official Japanese method. In the AOAC Official Method, the saxitoxin (STX) standard provided by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is used, but no standard is used in the official Japanese method. The objective of this study was to compare the toxicity of decarbamoyl STX (dcSTX), one of the derivatives of STX and a candidate standard

for the MBA for PSP toxins in Japan, to that of FDA STX in the MBA platform. In this study, the toxicity of dcSTX was 918.0 ± 44.9 mouse units/ μmol , and the relative toxicity ratio of dcSTX to FDA STX based on moles was 0.478.

Keywords: mouse bioassay, saxitoxin (STX), decarbamoyl STX (dcSTX)

Yogi K^{*1}, Sakugawa S^{*2}, Oshiro N, Ikehara T^{*3}, Sugiyama K^{*4}, Yasumoto T^{*5}: Determination of toxins involved in ciguatera fish poisoning in the pacific by LC/MS.

J AOAC Int. 2014;97:398-402.

Ciguatera fish poisoning is the most extensive and difficult to control of the seafood poisonings. To facilitate monitoring of fish toxicity, toxin profiles were investigated by an LC/MS/MS method using 14 reference toxins on eight representative species of fish collected in four different areas of the Pacific. Snappers and groupers from Okinawa contained ciguatoxin-1B (CTX1B) and two deoxy congeners at variable but species-specific ratios, while red snapper, *Lutjanus bohar*, from Minami-Torishima, and amberjack, *Seriola dumerili*, from Hawaii, contained both CTX1B-type and CTX3C-type toxins. Spotted knifejaw, *Oplegnathus punctatus*, from Okinawan waters, contained mainly CTX4A and CTX4B, but the same species caught at Miyazaki was contaminated primarily with the CTX3C-type toxins. Otherwise, the toxin profiles were consistently species-specific in fish collected from various locations around Okinawa over 20 years. The LC/MS/MS and mouse bioassay results agreed well, indicating the LC/MS/MS method is a promising alternative to the mouse bioassay. Pure CTX1B and CTX3C were prepared for use in future LC/MS/MS analysis.

Keywords: ciguatera, ciguatoxin, LC-MS/MS

*¹ University of the Ryukyus

*² Okinawa Prefectural Institute of Health and Environment

*³ Nagasaki University

*⁴ Central Research Laboratory Nippon Suisan Kaisha, Ltd

*⁵ Japan Food Research Laboratories

辰野竜平^{*1}, 反町太樹^{*1}, 谷山茂人^{*1}, 大城直雅, 久保弘文^{*2}, 高谷智裕^{*1}, 荒川修^{*1}: 腐肉食性小型巻貝2種に対するフグ毒給餌実験.

食品衛生学雑誌 2014;55:152-6.

腐肉食性小型巻貝のテトロドトキシン (TTX) 蓄積能・蓄積機構解明に資するため、ムシロガイ科のコブムシロとアラムシロを用いて毒化モデル実験を行った。両種に TTX 含有餌料を投与すると、ともに内臓と筋肉が僅かに毒化した。組織中の TTX 量の最高値は、コブムシロ内臓で 2.85 MU/g、筋肉 0.86 MU/g、アラムシロ内臓 0.80 MU/g、筋肉 0.81 MU/g で、コブムシロ内臓で毒が最も多く残存する傾向が見られた。TTX 残存率 (推定 TTX 摂取量に対する総残存 TTX 量の割合) は、おおむねコブムシロで 4% 未満、アラムシロで 2% 未満と非常に低く、これら 2 種が食品衛生上問題となるほど高毒化する可能性は低いものと推察された。

Keywords: 腐肉食性巻貝, フグ毒, テトロドトキシン

*¹ 長崎大学

*² 沖縄県水産海洋技術センター

Momose Y, Asakura H, Kitamura M, Okada Y, Ueda Y^{*1}, Hanabara Y^{*1}, Sakamoto T^{*2}, Matsumura T^{*3}, Iwaki M^{*4}, Kato H^{*4}, Shibayama K^{*4}, Igimi S: Food-borne botulism in Japan in March 2012.

Int J Infect Dis. 2014;24:20-2.

In March 2012, two patients were transported urgently to the hospital in Tottori Prefecture, Japan, because of symptoms suggestive of botulism. Botulinum neurotoxin type A was detected in the clinical specimens and the food consumed by the two patients (vacuum packed adzuki-batto, a sweet adzuki bean soup containing noodles). We were able to make a prompt diagnosis of food botulism associated with the consumption of adzuki-batto, from which the causative pathogen *Clostridium botulinum* Ab was cultured.

Keywords: *Clostridium botulinum*, food-borne botulism, Japan

*¹ Tottori Prefectural Institute of Public Health and Environment

*² Yonago Medical Center

*³ Tottori Prefecture

*⁴ National Institute of Infectious Diseases

Asahata S*, Hirai Y*, Ainoda Y*, Fujita T*, Okada Y, Kikuchi K*: Fournier's gangrene caused by *Listeria monocytogenes* as the primary organism.

Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26:44-6.

A 70-year-old man with a history of tongue cancer

presented with Fournier's gangrene caused by *Listeria monocytogenes* serotype 4b. Surgical debridement revealed undiagnosed rectal adenocarcinoma. The patient did not have an apparent dietary or travel history but reported daily consumption of sashimi (raw fish). Old age and immunodeficiency due to rectal adenocarcinoma may have supported the direct invasion of *L. monocytogenes* from the tumour. The present article describes the first reported case of Fournier's gangrene caused by *L. monocytogenes*. The authors suggest that raw ready-to-eat seafood consumption be recognized as a risk factor for listeriosis, especially in cases of skin and soft tissue infection.

Keywords: Fournier's gangrene, *Listeria monocytogenes*, Raw ready-to-eat food

* 東京女子医大

Okada Y, Monden S, Suzuki H, Nakama A, Ida M, Igimi S: Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* isolated from the imported and the domestic foods in Japan.

J Food Nutr Sci. 2015;3:70-3.

In vitro antimicrobial susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolated from the imported and the domestic foods in Japan was determined by plate dilution method. Eleven isolates from domestic meat, meat products, liver, seafood and environment, and 16 isolates from imported meat and meat products were examined their susceptibilities against ampicillin, chloramphenicol, enrofloxacin, erythromycin, gentamicin, kanamycin, penicillin and tetracycline. All of the isolates except the one isolate from domestic scallop were susceptible to all the antibiotics tested. Only 1 isolate showed resistance to kanamycin and gentamicin. The minimum inhibitory concentration (MIC) for 50% of the strains and the MIC for 90% of the strains were comparable between the imported and the domestic food origins. These results suggest there were less differences of antimicrobial susceptibility between the two origins of *Listeria isolates*.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, Antibiotic susceptibility

Saito H^{*1}, Toho M^{*2}, Tanaka T^{*3}, Noda M: Development of a practical method to detect norovirus contamination in composite meal.

Food Environ Virol. 2015;Mar 22:DOI 10.1007/s12560-

015-9191-7.

Various methods to detect foodborne viruses including norovirus (NoV) in contaminated food have been developed. However, a practical method suitable for routine examination that can be applied for the detection of NoVs in oily, fatty, or emulsive food has not been established. In this study, we developed a new extraction and concentration method for detecting NoVs in contaminated composite meals. We spiked NoV-GI.4 or -GII.4 stool suspension into potato salad and stir-fried noodles. The food samples were suspended in homogenizing buffer and centrifuged to obtain a food emulsion. Then, anti-NoV-GI.4 or anti-NoV-GII.4 rabbit serum raised against recombinant virus-like particles or commercially available human gamma globulin and *Staphylococcus aureus* fixed with formalin as a source of protein A were added to the food emulsion. NoV-IgG-protein A-containing bacterial complexes were collected by centrifugation, and viral RNA was extracted. The detection limits of NoV RNA were 10-35 copies/g food for spiked NoVs in potato salad and stir-fried noodles. Human gamma globulin could also concentrate other NoV genotypes as well as other foodborne viruses, including sapovirus, hepatitis A virus, and adenovirus. This newly developed method can be used as to identify NoV contamination in composite foods and is also possibly applicable to other foodborne viruses.

Keywords: Norovirus, Food, Real-time PCR

*¹ Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

*² Fukui Prefectural Institute of Public Health and Environment Science

*³ Sakai City Institute of Public Health

三好龍也^{*1}, 内野清子^{*1}, 岡山文香^{*1}, 芝田有理^{*1}, 吉田永祥^{*1}, 小林和夫^{*1}, 左近直美^{*2}, 土生川洋^{*3}, 田中智之^{*4}, 野田衛: 臨床検体および下水検体を用いた堺市内のA型肝炎の流行解析.

病原微生物検出情報 2010;36:6-7.

2014年当初から国内でA型肝炎患者報告数が過去4年間に比し、大きく増加し、堺市内でも2013年10月~2014年5月までに4例の報告があり、過去3年間(2011年0例, 2012年1例, 2013年9月まで0例)より多い報告数であった。そこで、下水流入水およびA型肝炎患者等からHAV遺伝子検出を試みた。その結果、2013年12月にC処理場にて、2014年2月、3月にB処理場にて採水した流入水からHAV

遺伝子を検出した。遺伝子型は、2013年12月: III A型, 2014年2月: IA型, 2014年3月: IIIA型であった。一方、家族内感染事例からはIA型が検出された。下水中のウイルス遺伝子検出や遺伝子型解析は、流入地域における感染や浸淫状況、さらに感染源や経路を把握する上で有用な情報を提供すると考えられた。

Keywords: Hepatitis A virus, detection, Epidemiology

*¹ 堺市衛生研究所

*² 大阪府立公衆衛生研究所

*³ 富田林保健所

*⁴ 国保日高総合病院

入谷展弘^{*1}, 山元誠司^{*1}, 改田厚^{*1}, 阿部仁一郎^{*1}, 久保英幸^{*1}, 西尾孝之^{*2}, 伯井紀隆^{*2}, 大平真由^{*2}, 安井典子^{*2}, 榊田晴美^{*2}, 細井舞子^{*2}, 松本珠実^{*2}, 坂本徳裕^{*2}, 廣川秀徹^{*2}, 半羽宏之^{*2}, 野田衛: 2014年9~11月に発生したノロウイルスによる胃腸炎集団事例について—大阪市.

病原微生物検出情報 2014;36:26-7.

2014年9~11月に大阪市内の保育所を中心ノロウイルスによる胃腸炎集団事例が多発した。30事例から検出されたノロウイルスはすべてGII.3型に分類され、互いに非常に近縁であった。さらに、3事例から検出された本株のRNA-dependent RNA polymerase (RdRp) 領域(ORF1の3'末端側約800塩基)について遺伝子型別したところ、3株すべてが互いに近縁なGII.12型に分類された。

Keywords: Norovirus, outbreak, phylogenetic analysis

*¹ 大阪市立環境科学研究所

*² 大阪市保健所

工藤由起子, 磯部順子^{*1}, 古川一郎^{*2}, 権平文夫^{*3}, 寺嶋淳, 齊藤志保子^{*4}: 腸管出血性大腸菌O26, O103, O111, O121, O145およびO157の食品からの検出における選択増菌培地および酵素基質培地の検討.

日本食品微生物学会雑誌 2015;32:60-6.

EHEC血清群O103, O121およびO145はO26, O111およびO157と同一の増菌培養法(mEC培地での42℃培養)によって十分に増殖することが確認された。また、多種類の酵素基質培地について、多数の菌株を供試してコロニーの形成および発色を検討した結果、複数または単独の対象血清群を単色または複数色で鑑別・分離されることが示された。さらに、新規に開発された血清群O103, O121およびO145に対する免疫磁気ビーズによって食品培養液中の菌を十分に濃縮する性能を示した。以上のことから、上記6血清群の食品からの分離にはmEC培地で

の増菌培養, 免疫磁気ビーズ濃縮法, 酵素基質培地での分離培養を効果的に組み合わせることで確立できることが示された。

Keywords: Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, enrichment, chromogenic agar

*¹ 富山県衛生研究所

*² 神奈川県衛生研究所

*³ デンカ生研(株)

*⁴ 秋田県健康環境センター

Watanabe M, Ohnishi T, Araki E^{*1}, Kanda T^{*2}, Tomita A^{*3}, Ozawa K^{*4}, Goto K^{*5}, Sugiyama K^{*2}, Konuma H^{*1}, Hara-Kudo Y: Characteristics of bacterial and fungal growth in plastic bottled beverages under a consuming condition model.

J Environ Sci Health Part A. 2014;49:819-26.

Microbial contamination in unfinished beverages can occur when drinking directly from the bottle. Various microorganisms, including foodborne pathogens, are able to grow in these beverages at room temperature or in a refrigerator. 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 at 35°C for 48 hrs for bacteria, 25°C for 48 hrs for yeasts, and 25°C for 28 days for moulds. 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. Regarding factors that affect the growth and toxin-productivity of microorganisms in beverages, it is speculated that the pH, static/shaking culture, temperature, additives, or ingredients, such as

carbon dioxide or organic matter (especially of plant origin), may be important for microorganism growth in beverages. 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, Bacteria, Fungi

*¹ Tokai University

*² Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

*³ Shizuoka City Institute of Environmental Sciences and Public Health

*⁴ Chubu Food & Environmental Safety Center

*⁵ Mitsui Norin Co.Ltd.

大塚佳代子^{*1}, 小林直樹, 森田幸雄^{*2}, 宮坂次郎^{*3}, 和栗敦^{*4}, 楠原一^{*5}, 工藤由起子: 焼肉調理における腸管出血性大腸菌の生残の解析.

日本食品衛生学雑誌 2014;55:79-87.

日本における焼肉調理過程を想定し, 牛内臓肉を含む牛肉での腸管出血性大腸菌の挙動を明らかにすることを目的に, 各過程での本菌の生残性を検討した. その結果, 牛肉の低温保存および焼肉調味料への漬け込みにおいて, 菌数の増減はほとんど認められなかった. また, ホットプレートおよび直火ガスコンロでの焼肉調理において十分に加熱した場合, 菌数の著しい減少 (1/7,100から1/31,000) が認められた. しかし, 牛肉の種類による菌数の減少程度の違いや, 加熱むらがあることに注意が必要であると考えられた. また, 同一の調理器具を焼成前の汚染牛肉および焼成後の牛肉に共通して使用することによって, 1/500から1/300,000の菌数の二次汚染が起ることが示された.

Keywords: 焼肉, 腸管出血性大腸菌, 生残

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 群馬県衛生環境研究所

*³ 熊本県食肉衛生検査所

*⁴ 青森県環境保健センター

*⁵ 三重県保健環境研究所

Lee K^{*1}, Kobayashi N, Watanabe M, Sugita-Konishi Y^{*2}, Tsubone H^{*1}, Kumagai S^{*1}, Hara-Kudo Y: Spread and change in stress resistance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 on fungal colonies. *Microbial Biotechnology* 2014;7:621-9.

To elucidate the effect of mould hyphae on the behaviour of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157, the spread and change in stress resistance of the bacterium were evaluated after coculture with 11 species of food-related moulds including a fermentation starter. Spread distances of STEC O157 varied depending on the cocultured mould species, and the motile bacterial strain spread for longer distances than the non-motile strain. The population of STEC O157 increased when cocultured on colonies of nine mould species but decreased on colonies of *Emericella nidulans* and *Aspergillus ochraceus*. Confocal scanning microscopy visualization of green fluorescent protein-tagged STEC O157 on mould hyphae revealed that the bacterium colonized in the water film that existed on and between hyphae. To investigate the physiological changes in STEC O157 caused by coculturing with moulds, the bacterium was harvested after seven days of coculturing and tested for acid resistance. After coculture with eight mould species, STEC O157 showed greater acid resistance compared to those cultured without moulds. Our results indicate that mould hyphae can spread the contamination of STEC O157 and can also enhance the stress resistance of the bacteria.

Keywords: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157, mould, stress resistance

*¹ The University of Tokyo

*² Azabu University

Saito S^{*1}, Iwade Y^{*2}, Tokuoka E^{*3}, Nishio T^{*4}, Otomo Y^{*5}, Araki E^{*6}, Konuma H^{*6}, Nakagawa H^{*7}, Tanaka H^{*8}, Sugiyama K^{*4}, Hasegawa A^{*9}, Sugita-Konishi Y^{*10}, Hara-Kudo Y: Epidemiological Evidence of lesser role of thermostable direct hemolysin (TDH)-related hemolysin than TDH on *Vibrio parahaemolyticus* pathogenicity.

Foodborne Pathogens and Disease 2015;12:131-8.

Vibrio parahaemolyticus carrying the *tdh* gene, encoding the thermostable direct hemolysin (TDH), or the *trh* gene, encoding the TDH-related hemolysin (TRH) are both considered virulent strains. There are, however, disproportionally fewer reports of infections caused by seafood contaminated with *trh*-positive strains than by seafood contaminated with *tdh*-positive strains. Bivalves such as clams and oysters are the major seafood varieties associated with the infections. In this study, the prevalence

of strains possessing of the *tdh* and *trh* genes was investigated in Japan in 74 samples collected in 2007-2008 and in 177 samples collected in 2010 of domestic bivalves, bloody clams, hen clams, short-neck clams and rock oysters. The *tdh* positive and *trh* negative, *tdh* negative and *trh* positive, and *tdh* positive and *trh* positive samples represented 5.4%, 12.2% and 4.1% of all samples collected in 2007-2008, and 5.1%, 18.6% and 5.6% of all samples collected in 2010, respectively. As determined by PCR, the prevalence of *tdh* negative and *trh* positive in all samples was 2-4 times higher than that of *tdh* positive and *trh* negative. In the samples collected in 2010, the *tdh* negative and *trh* positive *V. parahaemolyticus* (20 samples) was more often isolated than *tdh* positive and *trh* negative *V. parahaemolyticus* (7 samples). The most common serotype of *tdh* positive isolates (22 of 24 strains) was pandemic O3:K6. The *trh* positive isolates (61 strains) were various serotypes including OUT:KUT. In 330 *V. parahaemolyticus* outbreaks and sporadic infections in Japan, most outbreaks and sporadic infections were caused by *tdh* positive and *trh* negative strains (89.4%). The frequencies of infections caused by *tdh* negative and *trh* positive, and both *tdh* and *trh* positive strains were 1.2% and 3.0%, respectively. This finding suggests that the virulence of *trh* might be less than that of *tdh*, although *trh*-positive *V. parahaemolyticus* frequently contaminated bivalves.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, thermostable direct hemolysin-related hemolysin, virulence

*¹ Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

*² Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

*³ Kumamoto Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

*⁴ Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

*⁵ Hirosaki University

*⁶ Tokai University

*⁷ BML Food Science Solutions

*⁸ Japan Food Research Laboratories

*⁹ The University of Tokyo

*¹⁰ Azabu University

Kamata Y^{*1}, Saito M^{*2}, Irikura D^{*3}, Yahata Y^{*4}, Ohnishi T, Bessho T^{*5}, Inui T^{*5}, Watanabe M, Sugita-Konishi Y^{*6}: A Toxin Isolated from *Sarcocystis fayeri* in raw

horsemeat maybe responsible for 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: Food poisoning, *Sarcocystis fayeri*, horsemeat

*¹ 岩手大学

*² 埼玉動物検疫センター

*³ 堀場製作所

*⁴ 国立感染症研究所

*⁵ 大阪府立大学

*⁶ 麻布大学

Wu W^{*1,2}, Zhou H^{*2}, He K^{*2}, Pan X^{*2}, Sugita-Konishi Y^{*3}, Watanabe M, Zhang H^{*1}, Pestka JJ^{*2}: Role of cholecystokinin in anorexia induction following oral exposure to the 8-Ketotrichothecenes Deoxynivalenol, 15-Acetyldeoxynivalenol, 3-Acetyldeoxynivalenol, fusarenon X and nivalenol.

Toxicol Sci. 2014;138:278-89.

Cereal grain contamination by trichothecene mycotoxins is known to negatively impact human and animal health with adverse effects on food intake and growth being of particular concern. 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). While anorexia induction in

mice exposed intraperitoneally to DON has been linked to plasma elevation of the satiety hormones cholecystokinin (CCK) and peptide YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆), the effects of oral gavage of DON or of other 8-ketotrichothecenes on release of these gut peptides have not been established. 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 PYY₃₋₃₆ 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, PYY₃₋₃₆ 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 PYY₃₋₃₆ might play a lesser, congener-dependent role in this response.

Keywords: 15-acetyldeoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol, fusarenon X

*¹ Nanjing Agricultural University

*² Michigan State University

*³ Azabu University

Wu W^{*1}, He K^{*2}, Zhou H^{*2}, Berthiller F^{*3}, Adam G^{*3}, Sugita-Konishi Y^{*4}, Watanabe M, Krantis A^{*5}, Durst T^{*5}, Zhang H^{*1}, Pestka JJ^{*2}: Effects of oral exposure to naturally-occurring and synthetic deoxynivalenol congeners on proinflammatory cytokine and chemokine mRNA expression in the mouse.

Toxicol Appl Pharmacol. 2014;278:107-15.

The foodborne mycotoxin deoxynivalenol (DON) induces a ribotoxic stress response in mononuclear phagocytes that mediate aberrant multi-organ upregulation of TNF- α , interleukins and chemokines in experimental animals. While other DON congeners also exist as food contaminants or pharmacologically-active derivatives, it is not known how these compounds affect expression of these cytokine genes in vivo. To address this gap, we compared in mice the acute effects of oral DON exposure to that of seven relevant congeners on splenic

expression of representative cytokine mRNAs after 2 and 6h. Congeners included the 8-ketotrichothecenes 3-acetyldeoxynivalenol (3-ADON), 15-acetyldeoxynivalenol (15-ADON), fusarenon X (FX), nivalenol (NIV), the plant metabolite DON-3-glucoside (D3G) and two synthetic DON derivatives with novel satiety-inducing properties (EN139528 and EN139544). DON markedly induced transient upregulation of TNF- α IL-1 β , IL-6, CXCL-2, CCL-2 and CCL-7 mRNA expressions. The two ADONs also evoked mRNA expression of these genes but to a relatively lesser extent. FX induced more persistent responses than the other DON congeners and, compared to DON, was: 1) more potent in inducing IL-1 β mRNA, 2) approximately equipotent in the induction of TNF- α and CCL-2 mRNAs, and 3) less potent at upregulating IL-6, CXCL-2, and CCL-2 mRNAs. EN139528's effects were similar to NIV, the least potent 8-ketotrichothecene, while D3G and EN139544 were largely incapable of eliciting cytokine or chemokine mRNA responses. Taken together, the results presented herein provide important new insights into the potential of naturally-occurring and synthetic DON congeners to elicit aberrant mRNA upregulation of cytokines associated with acute and chronic trichothecene toxicity.

Keywords: 8-Ketotrichothecenes, Chemokine, Deoxynivalenol-3-glucoside

*¹ Nanjing Agricultural University

*² Michigan State University

*³ University of Natural Resources and Life Sciences

*⁴ Azabu University

*⁵ University of Ottawa

Ohnishi T, Akuzawa S^{*1}, Furusawa H, Yoshinari T, Kamata Y^{*2}, Sugita-Konishi Y^{*3}. Inactivation of *Kudoa septempunctata* in olive flounder.

Biocontrol Sci. 2014;19:135-8.

Kudoa septempunctata in olive flounder meat was inactivated using 3 distinct freezing methods: liquid freezing for 5 min, air blast freezing at -30°C for 5 h, and -80°C for 1 h. The fracture curve of olive flounder meat subjected to liquid freezing resembled that of meat stored at 4°C , indicating that the structure of olive flounder muscle was well preserved. In contrast, air blast freezing induced the disappearance of the fracture point in the fracture curve, indicating that there was deterioration in the meat quality. Liquid freezing preserved the

transparency of olive flounder meat to the same degree as that of meat stored at 4°C . However, air blast freezing induced meat cloudiness. These results indicate that liquid freezing can be used for *K. septempunctata* inactivation without affecting the meat quality.

Keywords: Kudoa, Parasite, food-borne disease

*¹ Tokyo University of Agriculture

*² Iwate University

*³ Azabu University

Sugita-Konishi Y^{*1}, Fukuda Y^{*2}, Mori K^{*3}, Mekata T^{*3}, Namba T^{*4}, Kuroda M^{*5}, Yamazaki A, Ohnishi T: New validated rapid screening methods for identifying *Kudoa septempunctata* in olive flounder (*paralichthys olivaceus*). *JJID.* 2015;68:145-7.

Kudoa septempunctata is a newly identified causative agent of foodborne diseases associated with consuming raw olive flounder. Qualitative PCR and quantitative real-time PCR have been used as notification methods to identify *K. septempunctata* in Japan. However, these methods require expensive equipment and are time-consuming (2-3 h for screening). To address these problems, in this study, we developed new rapid and simple methods using real-time loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and nucleic acid sequence based amplification-nucleic acid chromatography (NASBA-NAC). Using these methods, the total procedure required approximately 45 min and did not require any expensive equipment. With regard to validating these new methods in comparison with the notification methods used in Japan, we performed an inter-laboratory study of 5 laboratories using samples that included olive flounders infected with 4 different amounts of *K. septempunctata*. These results demonstrated that the sensitivity of NASBA-NAC was equivalent to that of qualitative PCR, and that the sensitivity of real-time LAMP was equivalent to that of quantitative real-time PCR, which indicated that these new methods were acceptable screening methods for identifying *K. septempunctata*.

Keywords: Kudoa, Parasite, Food-borne disease

*¹ Azabu University

*² Oita Prefectural Agriculture, Forestry and Fisheries Research Center

*³ National Research Institute of Aquaculture

*⁴ Incorporated Foundation Tokyo Kenbikyo-in

*⁵ National Institute of Infectious Diseases

Yahata Y^{*1}, Sugita-Konishi Y^{*2}, Ohnishi T, Toyokawa T^{*3}, Nakamura N^{*4}, Taniguchi K^{*5}, Okabe N^{*6}: *Kudoa septempunctata* induced gastroenteritis in humans after flounder consumption in Japan: a case-control study.

JJID. 2015;68:119-23.

Raw fish consumption is increasing worldwide. Since around the year 2000, western regions of Japan have reported a foodborne disease of unknown cause that occurred after the consumption of flounder. In October 2010, a particularly large outbreak was reported in these regions among individuals who consumed flounder fish that had been raised in aquaculture systems. The median incubation period was 5 h (range, 4–19 h), and the most frequently reported symptom was diarrhea (80%). The risk estimate of the consumption of flounder was significantly higher than that of the development of symptoms (odds ratio = 9.50; 95% confidence interval, 1.59–∞). According to a trace-back investigation, all of the flounder responsible for the outbreak were raised in aquaculture systems. Microscopic examination revealed that the median amount of *Kudoa septempunctata* present in the muscle of flounder fish from the aquaculture farm was 4.5×10^3 spores/g (range, 1.0×10^3 – 9.6×10^6 spores/g). The number of *K. septempunctata* spores required for the development of illness, as estimated using the Monte Carlo simulation, was 7.2×10^7 spores/g; therefore, thus this might be the minimum ingestion threshold for the development of gastrointestinal symptoms. As a public health measure, the current study results should be referred to for the prevention of the gastrointestinal symptoms related to the consumption of flounder; the national public health authority has disseminated these results. We concluded that *K. septempunctata*-contaminated flounder fish were associated with the gastrointestinal symptoms of this recent outbreak.

Keywords: Kudoa, Parasite, Epidemiology

*¹ National Institute of Infectious Diseases

*² Azabu University

*³ Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center

*⁴ Astellas Pharma Global Development

*⁵ National Mie Hospital

*⁶ Kawasaki City Institute for Public Health

Yoshinari T, Takeuchi H^{*1}, Aoyama K^{*2}, Taniguchi M^{*3}, Hashiguchi S^{*4}, Kai S^{*5}, Ogiso M^{*6}, Sato T^{*7}, Akiyama Y^{*8}, Nakajima M^{*3}, Tabata S^{*9}, Tanaka T^{*10}, Ishikuro E^{*6}, Sugita-Konishi Y^{*11}: Occurrence of four fusarium mycotoxins, deoxynivalenol, zearalenone, T-2 Toxin, and HT-2 Toxin, in wheat, barley, and Japanese retail food.

J Food Prot. 2014;77:1940-6.

A survey of the contamination of wheat, barley, and Japanese retail food by four *Fusarium* mycotoxins, deoxynivalenol (DON), zearalenone (ZEN), T-2 toxin (T-2), and HT-2 toxin (HT-2), was performed between 2010 and 2012.

Keywords: deoxynivalenol, T-2 toxin, zearalenone,

*¹ Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

*² Food and Agricultural Materials Inspection Center

*³ Nagoya City Public Health Research Institute

*⁴ Kawasaki City Institute for Public Health

*⁵ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*⁶ Japan Food Research Laboratories

*⁷ Food Analysis Technology Center SUNATEC

*⁸ Japan Frozen Foods Inspection Corporation

*⁹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*¹⁰ Kobe Institute of Health

*¹¹ Azabu University

Parker CG^{*1}, Dahlgren MK^{*1}, Li DT^{*1}, Douglass EF^{*1}, Shoda T, Jawanda N^{*1}, Spasov KA^{*1}, Lee S^{*2}, Zhou N^{*2}, Domaoal RA^{*1}, Sutton R^{*1}, Anderson KS^{*1}, Krystal M^{*2}, Jorgensen WL^{*1}, Spiegel DA^{*1}: Illuminating HIV-1 gp120-Ligand recognition through computationally-driven optimization of antibody-recruiting molecules. *Chem Sci*. 2014;5:2311-7.

Here we report on the structure-based optimization of antibody-recruiting molecules targeting HIV gp120 (ARM-H). These studies have leveraged a combination of medicinal chemistry, biochemical and cellular assay analysis, and computation. Our findings have afforded an optimized analog of ARM-H, which is ~1000 fold more potent in gp120-binding and MT-2 antiviral assays than our previously reported derivative. Furthermore, computational analysis, taken together with experimental data, provides evidence that azaindole- and indole-based attachment inhibitors bind gp120 at an accessory hydrophobic pocket beneath the CD4-binding site and

can also adopt multiple unique binding modes in interacting with gp120. These results are likely to prove highly enabling in the development of novel HIV attachment inhibitors, and more broadly, they suggest novel applications for ARMs as probes of conformationally flexible systems.

Keywords: antibody, antibody-recruiting molecules, HIV

*¹ Yale University

*² Bristol-Myers Squibb

Oba M^{*1}, Takazaki H^{*2}, Kawabe N^{*2}, Doi M^{*3}, Demizu Y, Kurihara M, Kawakubo H^{*4}, Nagano M^{*2}, Suemune H^{*2}, Tanaka M^{*1}: Helical peptide-foldamers having chiral five-membered ring amino acid with two azido functional groups.

J Org Chem. 2014;79:9125-40.

A chiral five-membered ring α,α -disubstituted α -amino acid (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} having two azido functional groups has been designed and synthesized. The cyclic amino acid (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} could be efficiently converted into several cyclic amino acids with various two 1,2,3-triazole functional groups. (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} homochiral peptides (up to heptapeptide) and (*R,R*)-Ac₅c^{dN3}-containing L-Leu-based peptides were prepared, and their conversion of azido functional groups into triazole groups was completed. The preferred conformation of oligomers, before and after the “click reaction”, together with the azido gauche effect of amino acid residues were studied using FT-IR absorption, CD, ¹H NMR, and X-ray crystallographic analysis. The cyclic amino acid (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} could be used as a helical conformation controlling residue and also has a versatile functionalizing site in its oligopeptides.

Keywords: foldamer, peptide, azido functional group

*¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*² 九州大学大学院薬学研究科

*³ 大阪薬科大学

*⁴ 日本薬科大学

Oba M^{*1}, Kawabe N^{*2}, Takazaki H^{*2}, Demizu Y, Doi M^{*3}, Kurihara M, Suemune H^{*2}, Tanaka M^{*1}: Conformational studies on peptides having chiral five-membered ring amino acid with two azido or triazole functional groups within the sequence of Aib residues. *Tetrahedron* 2014;70:8900-7.

The chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid,

(3*R*,4*R*)-1-amino-3,4-diazo-1-cyclopentanecarboxylic acid [(*R,R*)-Ac₅c^{dN3}], was introduced into achiral α -aminoisobutyric acid (Aib) peptides. The azido groups of (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} in the peptides were efficiently converted into 1,2,3-triazole functional groups. FT-IR, ¹H NMR, and CD spectra revealed that the dominant conformations of all peptides in solution were 3_{10} -helical structures without controlling the helical-screw sense. X-ray crystallographic analyses of peptides containing (*R,R*)-Ac₅c^{dN3} showed that both the right-handed (P) and left-handed (M) 3_{10} -helical structures were present in the crystal state.

Keywords: amino acids, chirality, conformation analysis

*¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*² 九州大学大学院薬学研究科

*³ 大阪薬科大学

Nagakubo T, Demizu Y, Kanda Y, Misawa T, Shoda T, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M: Development of cell-penetrating R7 fragment-conjugated helical peptides as inhibitors of estrogen receptor-mediated transcription.

Bioconjugate Chem. 2014;25:1921-4.

The heptaarginine (R7)-conjugated peptide 5 was designed and synthesized as an inhibitor of ER-coactivator interactions and ER-mediated transcription at the cellular level. The R7-conjugated peptide 5 was able to enter ER-positive T47D cells efficiently, and treatment with 3 μ M of 5 downregulated the mRNA expression of pS2 (an ER-mediated gene) by 87%.

Keywords: estrogen receptor, peptide, transcriptional inhibitor

Sakakibara N^{*1}, Baba M^{*2}, Okamoto M^{*2}, Toyama M^{*1}, Demizu Y, Misawa T, Kurihara M, Irie K^{*1}, Kato Y^{*1}, Maruyama T^{*1}: Design, synthesis and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl) uracil and *N*-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives.

Antiviral Chem Chemother. 2015;24:3-18.

A new series of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl) uracil and *N*-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives were synthesized and evaluated as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. A series of new 6-azido and 6-amino derivatives of 1-substituted-3-(3,5-dimethylbenzyl) uracils were synthe-

sized using our previously reported method, and three acyclic derivatives were synthesized from urea. The anti-HIV-1 activities of these compounds were determined based on the inhibition of virus-induced cytopathogenicity in MT-4 cells. The cytotoxicities of the compounds were evaluated using the viability of mock-infected cells. Some of these compounds showed good-to-moderate activities against HIV-1 with half maximal effective concentration (EC_{50}) values in the submicromolar or subnanomolar range. Compared with emivirine, compound 6-amino-3-(3,5-dimethylbenzyl)-1-(4-aminobenzyl)uracil showed significant anti-HIV-1 activity with an EC_{50} value of 10 nM and a high selectivity index of 1923. Preliminary structure-activity relationship studies and molecular modeling analyses were carried out to explore the major interactions between HIV-1 reverse transcriptase and the potent inhibitor 6-amino-3-(3,5-dimethylbenzyl)-1-(4-aminobenzyl)uracil; these results may be important for further development of this class of compounds as anti-HIV-1 agents. The excellent activity of 6-amino-3-(3,5-dimethylbenzyl)-1-(4-aminobenzyl)uracil (EC_{50} : 0.01 μ M, SI: >1923) may serve as the basis for conducting further investigations on the behavior of this class of compounds against drug-resistant mutants. Keywords: anti-HIV-1 agents, uracil analogs, HIV-1 reverse transcriptase

*¹ 徳島文理大学香川薬学部

*² 鹿児島大学医学部

Demizu Y, Yamashita H, Misawa T, Doi M^{*1}, Tanaka M^{*2}, Kurihara M: Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides. *Chem Pharm Bull.* 2015;63:218-24.

The influence of D-Leu residues on the helical structures of L-Leu-based nonapeptides was investigated. Specifically, the preferred conformations of four diastereomeric nonapeptides, Boc-(L-Leu-L-Leu-Aib)₃-OMe (1); Boc-(L-Leu-L-Leu-Aib)₂-L-Leu-D-Leu-Aib-OMe (2), which contained one D-Leu residue; Boc-L-Leu-D-Leu-Aib-L-Leu-L-Leu-Aib-L-Leu-D-Leu-Aib-OMe (3), which contained two D-Leu residues; and Boc-(L-Leu-D-Leu-Aib)₃-OMe (4), were analyzed in solution and in the crystalline state. Peptide 1 formed a right-handed (*P*) 3_{10} -helix in solution. Peptides 2 and 3 both formed (*P*) 3_{10} -helices in solution and (*P*) α -helices in the crystalline state. Peptide 4 formed a (*P*) α -helix both in solution

and in the crystalline state.

Keywords: amino acid, peptide, conformation

*¹ 大阪薬科大学

*² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Misawa T, Demizu Y, Kawamura M, Yamagata N, Kurihara M: Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors.

Bioorg Med Chem. 2015;23:1055-61.

We developed several stabilized helical heptapeptides (DPI-01-10) composed of L-leucine residues, an α,α -disubstituted α -amino acid (α -aminoisobutyric acid [Aib] or hydroxymethylserine [Hms]), and a stapled side chain as inhibitors of vitamin D receptor (VDR)-coactivator interactions. The inhibitory activity of these peptides against VDR-coactivator interactions was evaluated using a receptor cofactor assay system, and DPI-08 demonstrated strong activity (IC_{50} : 3.2 μ M). Keywords: vitamin D receptor, protein-protein interaction, stapled peptide

Yamashita H, Demizu Y, Misawa T, Shoda T, Kurihara M: Synthesis of a bis-cationic α,α -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides.

Tetrahedron 2015;71:2241-5.

A new bis-cationic cyclic amino acid, 9-amino-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane-9-carboxylic acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid; Abp), which is available for both solution phase and solid phase peptide synthesis, was designed and synthesized. Furthermore, a heterotriptide Cbz-Leu-Abp-Ala-OMe (9) containing Abp was prepared, and its dominant conformation was analyzed by examining its nuclear magnetic resonance and infrared spectra and performing molecular modeling. The tripeptide 9 formed a β -turn structure as its preferred conformation in solution. Keywords: cationic amino acid, peptide, conformation analysis

Hirata T^{*1}, Ueda A^{*2}, Oba M^{*2}, Doi M^{*3}, Demizu Y, Kurihara M, Nagano M^{*1}, Suemune H^{*1}, Tanaka M^{*2}: Amino equatorial effect of a six-membered ring amino acid on its peptide 3_{10} - and α -helices.

Tetrahedron 2015;71:2409-20.

Two diastereomeric six-membered ring α,α -disubstituted

α -amino acids (1*R*,3*R*)- and (1*S*,3*R*)-1-amino-3-methylcyclohexanecarboxylic acids ($\text{Ac}_6\text{c}^{3\text{M}}$); side-chain restricted leucine analogs, were stereoselectively synthesized from (3*R*)-3-methylcyclohexanone by a BuchererBergs or Strecker reaction. Two series of homo-chiral homopeptides Cbz-[(1*R*,3*R*)- and (1*S*,3*R*)- $\text{Ac}_6\text{c}^{3\text{M}}$]_{*n*}-OMe, up to hexapeptides, were prepared, respectively, and the preferred conformations of cyclohexane rings of amino acid residues and the peptide-backbones were studied. In solution, these peptides formed helical structures, but the helical-screw control to one-handedness was not possible for the hexapeptide length. In the crystal state, all (1*R*,3*R*)- $\text{Ac}_6\text{c}^{3\text{M}}$ residues formed cyclohexane chair form conformations with a 3-methyl substituent at equatorial orientation and an amino group at the axial position, whereas all (1*S*,3*R*)- $\text{Ac}_6\text{c}^{3\text{M}}$ residues assumed cyclohexane chair forms with the 3-methyl and amino groups at equatorial orientations. The preferred peptide-backbone structure of (1*R*,3*R*)- $\text{Ac}_6\text{c}^{3\text{M}}$ hexapeptide had (*P*) and (*M*) 3_{10} -helices, and that of (1*S*,3*R*)- $\text{Ac}_6\text{c}^{3\text{M}}$ hexapeptide had (*P*) and (*M*) α -helices in the crystal state.

Keywords: amino acids, chirality, peptide

*¹九州大学大学院薬学研究所

*²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*³大阪薬科大学

Demizu Y, Misawa T, Yamagata N, Doi M*, Kurihara M: Methyl 2-[(2-aminophenyl)ethynyl]benzoate and 2-[(2-acetamidophenyl)ethynyl] benzoic acid.

Molbank 2015;M854;doi:10.3390/M854.

The title compound was prepared by inducing amide bond formation between methyl 2-[(2-aminophenyl)ethynyl] benzoate and 2-[(2-acetamidophenyl) ethynyl] benzoic acid in the presence of dichlorotriphenylphosphorane. The structure of the synthesized compound was determined on the basis of its ¹H-nuclear magnetic resonance (NMR), ¹³C-NMR, and mass spectral data. Furthermore, the compound's crystal structure is also reported.

Keywords: foldamer, aromatic amide, X-ray crystallographic analysis

* 大阪薬科大学

Misawa T, Dodo K*¹, Ishikawa M*², Hashimoto Y*²,

Sagawa M*³, Kizaki M*³, Aoyama H*⁴: Structure-activity relationships of benzhydrol derivatives based on 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) against Multiple Myeloma cell-growth inhibition via inactivation of NF- κ B pathway.

Bioorg Med Chem. 2015;23:2241-6.

1'-Acetoxychavicol acetate (ACA), which was isolated from the rhizomes of Zingiberaceae, showed several biological activity such as anti-inflammatory activity, anti-human immunodeficiency virus (HIV) activity, and anti-cancer activity. Especially, it has been expected that ACA could be an attractive candidate for the treatment of broad cancers. Here, we describe the structure-activity relationship of ACA derivatives based on benzhydrol skeleton against Human leukemia cells (HL-60). Moreover, we revealed that the synthesized ACA derivatives (ACA, **1**, and **18**) showed the cell-growth-inhibitory activity against multiple myeloma cells (IM-9 cells) via inactivation of NF- κ B pathway.

Keywords: 1'-Acetoxychavicol acetate (ACA), NF- κ B, Multiple Myeloma

*¹理化学研究所

*²東京大学分子細胞生物学研究所

*³埼玉医科大学総合医療センター血液内科

*⁴東京薬科大学薬学部

Cui H, Wu W, Okuhira K, Miyazawa K*¹, Hattori T, Sai K, Naito M, Suzuki K, Nishimura T, Sakamoto Y*², Ogata A*², Maeno T*², Inomata A*², Nakae D*², Hirose A, Nishimaki-Mogami T: High-temperature calcined fullerene nanowhiskers as well as long needle-like multi-wall carbon nanotubes have abilities to induce NLRP3-mediated IL-1 β secretion.

Biochem Biophys Res Commun. 2014;452:593-9.

Because multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs) have asbestos-like shape and size, concerns about their pathogenicity have been raised. Contaminated metals of MWCNTs may also be responsible for their toxicity. In this study, we employed high-temperature calcined fullerene nanowhiskers (HTCFNWs), which are needle-like nanofibers composed of amorphous carbon having similar sizes to MWCNTs but neither metal impurities nor tubular structures, and investigated their ability to induce production a major proinflammatory cytokine IL-1 β via the Nod-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3)-containing inflammasome-mediated mechanism.

When exposed to THP-1 macrophages, long-HTCFNW exhibited robust IL-1 β production as long and needle-like MWCNTs did, but short-HTCFNW caused very small effect. IL-1 β release induced by long-HTCFNW as well as by long, needle-like MWCNTs was abolished by a caspase-1 inhibitor or siRNA-knockdown of NLRP3, indicating that NLRP3-inflammasome-mediated IL-1 β production by these carbon nanofibers. Our findings indicate that the needle-like shape and length, but neither metal impurities nor tubular structures of MWCNTs were critical to robust NLRP3 activation.

Keywords: carbon nanotubes, fullerene nanowhiskers, IL-1 β

*¹ 国立研究開発法人物質・材料研究機構

*² 東京都健康安全研究センター

Kitagawa M*, Nakamura K, Kondo K, Ubukata S*, Akiyama H: Examination of processed vegetable foods for the presence of common DNA sequences of genetically modified tomatoes.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2014;55:247-53.

The contamination of processed vegetable foods with genetically modified (GM) tomatoes was investigated by the use of qualitative PCR methods to detect the *Cauliflower mosaic virus* 35S promoter (P35S) and the kanamycin resistance gene (*NPTII*). DNA fragments of P35S and *NPTII* were detected in vegetable juice samples, possibly due to contamination with the genomes of *Cauliflower mosaic virus* infecting juice ingredients of *Brassica* species and soil bacteria, respectively. Therefore, to detect the transformation construct sequences of GM tomatoes, primer pairs were designed for qualitative PCR to specifically detect the border region between P35S and *NPTII*, and the border region between nopaline synthase gene promoter and *NPTII*. No amplification of the targeted sequences was observed using genomic DNA purified from the juice ingredients. The developed qualitative PCR method is considered to be a reliable tool to check contamination of products with GM tomatoes. Keywords: processed vegetable food, genetically modified, tomato

* カゴメ(株)

田中秀典*, 北崎康生*, 中村公亮, 穂山浩, 明石良*: 遺伝子組換えパパイヤ (PRSV-YK) の簡易検出法の

確立.

育種学研究 2014;16:158-61.

様々な遺伝子組換え (GM) 作物が各国で開発され流通量が拡大することに伴い、意図せずに未承認のGM作物が混入し流通する恐れが高まっている。そのような中でパパイヤリングスポットウイルス台湾株 (YK) の外被タンパク質の遺伝子が導入されたGM パパイヤ (PRSV-YK) のパパイヤ加工食品への混入が報告された。本研究では、PRSV-YKの葉を用いて、簡易かつ低コストで多検体処理が可能な検知法を検討したので報告する。

Keywords: 遺伝子組換え体検出, PRSV-YK, FTAカード

* 宮崎大学

Takabatake R*¹, Onishi M*¹, Futo S*², Minegishi Y*³, Noguchi A, Nakamura K, Kondo K, Teshima R, Mano J*¹, Kitta K*¹: Comparison of the specificity, stability, and PCR efficiency of six rice endogenous sequences for detection analyses of genetically modified rice.

Food Control 2014;50:949-55.

Species-specific endogenous reference sequences are indispensable in the development of methods to detect genetically modified (GM) crops and food/feed. We evaluated and compared the applicability of 6 rice (*Oryza sativa*) endogenous sequences, including 5 previously reported sequences; SPS1 derived from the *sucrose phosphate synthase* (SPS) gene, PLD1 and PLD2 derived from the *phospholipase D* (PLD) gene, GOS9 derived from the root-specific gene *gos9*, and ppi-PPF derived from the *ppi-phosphofructokinase* (ppi-PPF) gene, as well as a newly designed sequence, SPS2 in the rice *SPS* gene promoter region. PCR efficiency and stability were evaluated with 28 rice cultivars, and species specificity was evaluated using gDNAs isolated from major crops and rice-related species. SPS1 and GOS9 were less easy to be amplified and showed lower PCR amplification stabilities than the other sequences among rice cultivars. On the other hand, PLD1 showed high PCR efficiency and stability but low specificity against rice. Meanwhile, ppi-PPF was moderate in all evaluated characteristics. SPS2 and PLD2 showed higher PCR efficiencies and stabilities than those of other sequences, and also had acceptable species specificities. We conclude that SPS2 and PLD2 are ideal endogenous sequences for use in the development of methods to detect and quantify GM rice.

Keywords: Rice, Endogenous, genetically modified

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (株) ファスマック

*³ (株) ニッポンジーン

Noguchi A, Akiyama H, Nakamura K, Sakata K, Minegishi Y^{*1}, Mano J^{*2}, Takabatake R^{*2}, Futo S^{*3}, Kitta K^{*2}, Teshima R, Kondo K, Nishimaki-Mogami T: A novel trait-specific real-time PCR method enables quantification of genetically modified (GM) maize content in ground grain samples containing stacked GM maize.

Eur Food Res Technol. 2014;240:413-22.

Stacked genetically modified (GM) maize is increasingly produced; thereby, current event-specific quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) methods have led to the overestimation of GM organism (GMO) content compared with the actual weight/weight percentage of GM organism in maize samples. We developed a feasible qPCR method in which the GMO content is calculated based on the quantification of two herbicidetolerant trait genes, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from *Agrobacterium* sp. strain CP4 (*cp4epsps*) and phosphinothricin *N*-acetyl-transferase from *Streptomyces viridochromogenes* (*pat*) to quantify the GMO content in ground grain samples containing stacked GM maize. The GMO contents of two genes were quantified using a plasmid calibrant and summed for quantification of total GMO content. The trait-specific method revealed lower biases for examination of test samples containing stacked GM maize compared with the event-specific method. Our results clearly show that the trait-specific method is not only simple and cost-effective, but also useful in quantifying the GMO content in ground grain samples containing stacked GM maize, which are expected to be major events in the near future. The developed method would be the only feasible way to conduct the quantification of GMO content in the ground maize samples containing stacked GM maize for the verification of the labeling regulation.

Keywords: genetically modified maize, qPCR, trait-specific method

*¹ (株) ニッポンジーン

*² (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*³ (株) ファスマック

Morita T, Miyajima A, Hatano A, Honma M: Effects of lowering the proposed top-concentration limit in an in vitro chromosomal aberration test on assay sensitivity and on the reduction of the number of false positives.

Mutat Res. 2014;769:34-49.

The effect of a reduction in the top-concentration limit on sensitivity and specificity was investigated by use of a dataset on 435 chemicals obtained from the CGX database (267 CA-positives and 168 CA-negatives; 317 carcinogens and 118 non-carcinogens) where three TGs (i.e., 1997-OECD, revised OECD and ICH) were applied. The results suggest that the revised OECD TG will not affect the sensitivity or specificity for the detection of rodent carcinogens, indicating the usefulness of the guideline. However, nearly no improvement with respect to a reduction in the number of false positives should be expected.

Keywords: Top-concentration limit, In vitro chromosomal aberration test, Sensitivity

Kirkland D^{*1}, Zeiger E^{*2}, Madia F^{*3}, Gooderham N^{*4}, Kasper P^{*5}, Lynch A^{*6}, Morita T, Ouedraogo G^{*7}, Parra Morte JM^{*8}, Pfuhrer S^{*9}, Rogiers V^{*10}, Schulz M^{*11}, Thybaud V^{*12}, van Benthem J^{*13}, Vanparrys P^{*14}, Worth A^{*3}, Corvi R^{*3}: Can in vitro mammalian cell genotoxicity test results be used to complement positive results in the Ames test and help predict carcinogenic or in vivo genotoxic activity? I. Reports of individual databases presented at an EURL ECVAM Workshop.

Mutat Res. 2014;755-6:55-68.

Positive results in the Ames test correlate well with carcinogenic potential in rodents. This correlation is not perfect because mutations are only one of many stages in tumour development. Since most chemicals are also tested for genotoxicity in mammalian cells, the pattern of mammalian cell results may help identify whether Ames-positive results predict carcinogenic or in vivo mutagenic activity. A workshop was therefore organised and sponsored by the EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM) to investigate this further. Possible reasons why a positive Ames test may not be associated with in vivo activity and what additional investigations/tests might contribute to a more robust evaluation were discussed.

Keywords: Positive Ames tests, Database, Carcinogenicity

- *¹ Kirkland Consulting
 *² Errol Zeiger Consulting
 *³ European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing
 *⁴ Imperial College London
 *⁵ BfArM
 *⁶ GlaxoSmithKline R&D
 *⁷ L'Oreal
 *⁸ European Food Safety Authority
 *⁹ Procter & Gamble Co.
 *¹⁰ Vrije Universiteit Brussel
 *¹¹ BASF
 *¹² Sanofi
 *¹³ National Institute of Public Health and the Environment
 *¹⁴ Gentoxicon BVBA

Hanatani T, Sai K, Tohkin M^{*1}, Segawa K, Kimura M^{*2}, Hori K^{*2}, Kawakami J^{*2}, Saito Y: A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the diagnostic scale in Japan as compared to the CIOMS/RUCAM scale.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23:984-8.

Drug-induced liver injury (DILI) is one of the primary targets for pharmacovigilance using medical information databases (MIDs). Using an MID from the Hamamatsu University Hospital, we constructed a DILI detection algorithm on the basis of the Digestive Disease Week Japan 2004 (DDW-J) scale, and compared it with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM) scale. We examined the characteristics of DILI after antibiotic treatment using a Hamamatsu database and a commercial database including data from 124 hospitals. The DDW-J and CIOMS/RUCAM algorithms were equivalent for identifying the DILI cases (Spearman rank correlation: 0.952 $P < 0.0001$). Men showed a significantly higher risk for DILI after antibiotic treatments in both MIDs. This study provides evidence supporting the utility of MID analyses to improve pharmacovigilance.

Keywords: Drug-induced liver injury, Medical information database, Drug safety

-
- *¹ Nagoya City University
 *² Hamamatsu University School of Medicine

Hanatani T, Sai K, Tohkin M^{*1}, Segawa K, Antoku Y^{*2},

Nakashima N^{*2}, Yokoi H^{*3}, Ohe K^{*4}, Kimura M^{*5}, Hori K^{*5}, Kawakami J^{*5}, Saito Y: Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a "Dear Doctor" letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel.

J Clin Pharm Ther. 2014;39:361-7.

We conducted quantitative assessment of the impact of the two regulatory actions by the Japanese government: (1) restriction of oseltamivir use in teenagers, and (2) caution against the co-administration of omeprazole (OPZ) with clopidogrel (CPG). To estimate the impact of the actions, we conducted segmented regression analysis using interrupted time series data from four hub hospitals in Japan. The use of oseltamivir in the teenagers was significantly declined (63.16%) just after the intervention ($P = 0.0008$). Although no change was observed in the co-administration of OPZ and CPG (OPZ+CPG), when restricted to new users of CPG, concurrent OPZ+CPG use dropped significantly (3.87%, $P = 0.0003$) and remained at the lower level. The current analysis reveals the effectiveness of two regulatory actions and the results support the benefit of MID research for improving pharmacovigilance.

Keywords: Medical information database, Drug safety, Label change

-
- *¹ Nagoya City University
 *² Kyusyu University Hospital
 *³ Kagawa University Hospital
 *⁴ The University of Tokyo
 *⁵ Hamamatsu University School of Medicine

Takahashi H^{*1}, Sai K, Saito Y, Kaniwa N, Matsumura Y^{*2}, Hamaguchi T^{*2}, Shimada Y^{*2}, Ohtsu A^{*2}, Yoshino T^{*2}, Doi T^{*2}, Okuda H, Ichinohe R^{*2}, Takahashi A^{*3}, Doi A^{*2}, Odaka Y^{*2}, Okuyama M^{*2}, Saijo N^{*2}, Sawada J, Sakamoto H^{*2}, Yoshida T^{*2}: Application of a combination of a knowledge-based algorithm and 2-stage screening to hypothesis-free genomic data on irinotecan-treated patients for identification of a candidate single nucleotide polymorphism related to an adverse effect.

PLoS One 2014;9:e105160.

We applied a combined method consisting of a knowledge-based algorithm, 2-stages of screening, and a permutation test for identifying SNPs associated with irinotecan-

induced diarrhea. Among 109,365 SNPs in 168 cancer patients treated with irinotecan, we identified the SNP rs9351963 in potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 5 (KCNQ5) as a candidate factor. The p value for rs9351963 was 3.3161025 in Fisher's exact test and 0.0289 in the permutation test. The model involving rs9351963 showed sensitivity of 77.8% and specificity of 57.6% in the evaluation by means of logistic regression. This finding suggests that rs9351963 in KCNQ5 is a possible predictive factor of incidence of diarrhea in cancer patients treated with irinotecan. Clinical importance of rs9351963 should be further elucidated.

Keywords: Irinotecan, Single nucleotide polymorphism, Knowledge-based algorithm

*¹ Chiba University

*² National Cancer Center

*³ Chubu University

Saito K, Maekawa K, Ishikawa M, Senoo Y, Urata M, Murayama M, Nakatsu N*, Yamada H*, Saito Y: Glucosylceramide and lysophosphatidylcholines as potential blood biomarkers for drug-induced hepatic phospholipidosis.

Toxicol Sci. 2014;141:377-86.

Drug-induced phospholipidosis is one of the major concerns in drug development and clinical treatment. The present study involved the use of a nontargeting lipidomic analysis with liquid chromatography-mass spectrometry to explore noninvasive blood biomarkers for hepatic phospholipidosis from rat plasma. We used three tricyclic antidepressants (clomipramine [CPM], imipramine [IMI], and amitriptyline [AMT]) for the model of phospholipidosis in hepatocytes and ketoconazole (KC) for the model of phospholipidosis in cholangiocytes and administered treatment for 3 and 28 days each. Total plasma lipids were extracted and measured. Lipid molecules contributing to the separation of control and drug-treated rat plasma in a multivariate orthogonal partial least squares discriminant analysis were identified. Four lysophosphatidylcholines (LPCs) (16:1, 18:1, 18:2, and 20:4) and 42:1 hexosylceramide (HexCer) were identified as molecules separating control and drug-treated rats in all models of phospholipidosis in hepatocytes. In addition, 16:1, 18:2, and 20:4 LPCs and 42:1 HexCer were identified in a model of hepatic

phospholipidosis in cholangiocytes, although LPCs were identified only in the case of 3-day treatment with KC. The levels of LPCs were decreased by drug-induced phospholipidosis, whereas those of 42:1 HexCer were increased. The increase in 42:1 HexCer was much higher in the case of IMI and AMT than in the case of CPM; moreover, the increase induced by IMI was dose-dependent. Structural characterization determining long-chain base and hexose delineated that 42:1 HexCer was d18:1/24:0 glucosylceramide (GluCer). In summary, our study demonstrated that d18:1/24:0 GluCer and LPCs are potential novel biomarkers for drug-induced hepatic phospholipidosis.

Keywords: Phospholipidosis biomarker, Lipidomics

* National Institute of Biomedical Innovation

Saito K, Maekawa K, Pappan KL*¹, Urata M, Ishikawa M, Kumagai Y*², Saito Y: Differences in metabolite profiles between blood matrices, ages, and sexes among Caucasian individuals and their inter-individual variations. *Metabolomics* 2014;10:402-13.

Endobiotic metabolites are associated with biological processes in the body and therefore may serve as biomarkers for disease states or therapeutic efficacy and toxicity. However, information is limited regarding how differences between blood matrices, patient backgrounds, and sample handling affect human metabolite profiles. Our objective was to obtain metabolite profiles from Caucasian individuals, based on different matrices (plasma and serum), subject backgrounds (male/female and young/old), and storage conditions (2 or 10 freeze-thaw cycles). In total, 297 metabolites were detected by LC/MS and GC/MS, and more than 75 % of them were highly represented in all sample groups. The multivariate discriminant analysis (OPLS-DA as a model) singled out the matrix type as the most important variable influencing global metabolic profiles; that is, more than 100 metabolites were significantly different based on the matrix type. The influence of subject backgrounds on global metabolic profiles was consistent between plasma and serum. Age-associated differences were more predominant in females than males, whereas gender-associated differences were more prevalent in young subjects than old individuals were. The relative standard deviation of metabolite levels in subjects with the same background ranked from 0.1 to 1.5. Moreover,

the changes of metabolite levels caused by freeze-thaw cycles were limited, and the effect was more prominent in plasma than serum. These data demonstrate the impact of matrix, age, gender, and freeze-thaw cycles on the metabolite profiles and reveal metabolites affected by these factors. Thus, our results provide would useful fundamental information for exploring and qualifying biomarkers for clinical applications.

Keywords: Metabolomics, Plasma and serum

*¹ Metabolon Inc.

*² Kitasato University School of Medicine

Saito K, Ishikawa M, Murayama M, Urata M, Senoo Y, Toyoshima K, Kumagai Y*, Maekawa K, Saito Y: Effects of sex, age, and fasting conditions on plasma lipidomic profiles of fasted Sprague-Dawley rats.

PLoS One 2014;9:e112266.

Circulating lipid molecules reflect biological processes in the body and, thus, are useful tools for preclinical estimation of the efficacy and safety of newly developed drugs. However, background information on profiles of circulating lipid molecules in preclinical animal models is limited. Therefore, we examined the effects of multiple factors such as sex (fasted male vs. female), age (fasted 10 vs. 30 weeks old), and feeding conditions (feeding vs. fasting, 16 vs. 22 hr fasting, 10 AM vs. 4 PM blood collection), on the global profiles of lipid molecules in plasma from Sprague-Dawley rats by using a lipidomic approach. Our assay platform determined 262 lipid molecules (68 phospholipids, 20 sphingolipids, 138 neutral lipids, and 36 polyunsaturated fatty acids and their metabolites) in rat plasma. Multivariate discriminant analysis (orthogonal partial least squares discriminant analysis) and heat maps of statistically significant lipid molecules revealed that the plasma lipid profiles in rats are predominantly influenced by feeding conditions, followed by sex and age. In addition, the fasting duration (16 vs. 22 hr fasting) or the time of blood collection (10 AM vs. 4 PM blood collection) has limited or no contribution on the profiles of lipid molecules in rat plasma. Our results provide useful, fundamental information for exploring and validating biomarkers in future preclinical studies and may help to establish regulatory standards for such studies.

Keywords: Lipidomics, Circulating lipids

* Kitasato University School of Medicine

Furihata T*, Kawamatsu S*, Ito R*, Saito K, Suzuki S*, Kishida S*, Saito Y, Kamiichi A*, Chiba K*: Hydrocortisone enhances the barrier properties of HBMEC/ciβ, a brain microvascular endothelial cell line, through mesenchymal-to-endothelial transition-like effects.

Fluids Barriers CNS. 2015;12:7.

Because in vitro blood-brain barrier (BBB) models are important tools for studying brain diseases and drug development, we recently established a new line of conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cells (HBMEC/ciβ) for use in such models. Since one of the most important functional features of the BBB is its strong intercellular adhesion, in this study, we aimed at improving HBMEC/ciβ barrier properties by means of culture media modifications, thus enhancing their use for future BBB studies. In addition, we simultaneously attempted to obtain insights on related mechanistic properties. Several types of culture media were prepared in an effort to identify the medium most suitable for culturing HBMEC/ciβ. The barrier properties of HBMEC/ciβ were examined by determining Na(+)-fluorescein permeability and transendothelial electric resistance (TEER). Endothelial marker mRNA expression levels were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction. Adherens junction (AJ) formation was examined by immunocytochemistry. Cell migration ability was analyzed by scratch assay. Furthermore, cellular lipid composition was examined by liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. Our initial screening tests showed that addition of hydrocortisone (HC) to the basal medium significantly reduced the Na(+)-fluorescein permeability and increased the TEER of HBMEC/ciβ monolayers. It was also found that, while AJ proteins were diffused in the cytoplasm of HBMEC/ciβ cultured without HC, those expressed in cells cultured with HC were primarily localized at the cell border. Furthermore, this facilitation of AJ formation by HC was in concert with increased endothelial marker mRNA levels and increased ether-type phosphatidylethanolamine levels, while cell migration was retarded in the presence of HC. Our results show

that HC supplementation to the basal medium significantly enhances the barrier properties of HBMEC/ciβ. This was associated with a marked phenotypic alteration in HBMEC/ciβ through orchestration of various signaling pathways. Taken together, it appears that overall effects of HC on HBMEC/ciβ could be summarized as facilitating endothelial differentiation characteristics while concurrently retarding mesenchymal characteristics.

Keywords: Brain microvascular endothelial cells, In vitro BBB model, Mesenchymal-to-endothelial transition

* Chiba University

Wan D^{*1}, Ludolf F^{*2}, Alanine DG^{*1}, Stretton O^{*1}, Ali Ali E^{*1}, Al-Barwary N^{*1}, Wang X^{*1}, Doenhoff MJ^{*1}, Mari A^{*3}, Fitzsimmons CM^{*4}, Dunne DW^{*4}, Nakamura R, Oliveira GC^{*2}, Alcocer MJ^{*1}, Falcone FH^{*1}: Use of humanised rat basophilic leukaemia cell line RS-ATL8 for the assessment of allergenicity of schistosoma mansoni proteins.

PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e3124.

Parasite-specific IgE is thought to correlate with protection against *Schistosoma mansoni* infection or re-infection. Only a few molecular targets of the IgE response in *S. mansoni* infection have been characterised. A better insight into the basic mechanisms of anti-parasite immunity could be gained from a genome-wide characterisation of such *S. mansoni* allergens. This would have repercussions on our understanding of allergy and the development of safe and efficacious vaccinations against helminthic parasites.

Keywords: allergen, RS-ATL8, *Schistosoma mansoni*

*¹ University of Nottingham

*² National Institute of Science and Technology in Tropical Diseases

*³ Center for Molecular Allergology, IDI-IRCCS

*⁴ University of Cambridge

Iwamoto S^{*1}, Yonekawa T^{*1}, Azuma E^{*1}, Fujisawa T^{*2}, Nagao M^{*2}, Shimada E^{*3}, Nakamura R, Teshima R, Ohishi K^{*4}, Toyoda H^{*1}, Komada Y^{*1}: Anaphylactic transfusion reaction in homozygous haptoglobin deficiency detected by CD203c expression on basophils.

Pediatr Blood Cancer. 2014;61:1160-1.

Some patients with anaphylactinemia develop

anaphylactic or allergic transfusion reactions related to antihaptoglobin (Hp) antibodies. However, if anti-Hp IgE antibody is negative, it is difficult to elucidate an anaphylactic reaction. The IgE antibody against Hp was not detected by the ELISA or EXiLE methods, however, it is possible that the serum IgE concentration was too low to be detected, whereas the amount of cell-bound IgE was sufficient to induce anaphylaxis.

Keywords: haptoglobin, IgE, transfusion reaction

*¹ Mie University School of Medicine

*² Mie National Hospital

*³ Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society

*⁴ Mie University Hospital

Fukuzawa K^{*1,2}, Watanabe C^{*2}, Kurisaki I^{*3}, Taguchi N^{*4}, Mochizuki Y^{*2,4}, Nakano T, Tanaka S^{*5}, Komeiji K^{*6}: Accuracy of the fragment molecular orbital (FMO) calculations for DNA: Total energy, molecular orbital, and inter-fragment interaction energy.

Comput Theor Chem. 2014;1034:7-16.

The fragment molecular orbital (FMO) method can calculate the electronic structure of macromolecules such as DNA by dividing them into several fragments and introducing suitable approximations. To establish guiding principles for FMO calculation of DNA, benchmark tests were performed for several small DNA models consisting of one or two bases or two base pairs.

Keywords: FMO, DNA, benchmark

*¹ Mizuho Information and Research Institute

*² The University of Tokyo

*³ Nagoya University

*⁴ Rikkyo University

*⁵ Kobe University

*⁶ AIST

Ueta M^{*1}, Kaniwa N, Sotozono C^{*1}, Tokunaga K^{*2}, Saito Y, Sawai H^{*2}, Miyadera H^{*2}, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M^{*3}, Aihara M^{*4}, Matsunaga K^{*5}, Takahashi Y^{*6}, Furuya H^{*7}, Muramatsu M^{*8}, Ikezawa Z^{*9}, Kinoshita S^{*1}: Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement.

Sci Rep. 2014;4:4862.

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and its severe variant, toxic epidermal necrolysis (TEN), are acute inflammatory vesiculobullous reactions of the skin and mucous membranes. Cold medicines including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and multi-ingredient cold medications are reported to be important inciting drugs. We used two sample sets of Japanese patients to investigate the association between HLA genotypes and cold medicine-related SJS/TEN (CM-SJS/TEN), including acetaminophen-related SJS/TEN (AR-SJS/TEN) with severe mucosal involvement such as severe ocular surface complications (SOC). *HLA-A*02:06* was strongly associated with CM-SJS/TEN with SOC and AR-SJS/TEN with SOC. *HLA-B*44:03* was also detected as an independent risk allele for CM-, including AR-SJS/TEN with SOC. Analyses using data obtained from CM-SJS/TEN patients without SOC and patients with CM-unrelated SJS/TEN with SOC suggested that these two susceptibility alleles are involved in the development of only CM-SJS/TEN with SOC patients.

Keywords: FMO, DNA, benchmark

*¹ Kyoto Prefectural University of Medicine

*² The University of Tokyo

*³ Wakunaga Pharmaceutical Co.

*⁴ Yokohama City University Graduate School of Medicine

*⁵ Fujita Health University School of Medicine

*⁶ Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

*⁷ Kochi University

*⁸ Tokyo Medical and Dental University

*⁹ International University of Health and Welfare (IUHW) Atami Hospital

Chung WH^{*1}, Chang WC^{*2}, Lee YS^{*3}, Wu YY^{*2}, Yang CH^{*1}, Ho HC^{*1}, Chen MJ^{*1}, Lin JY^{*1}, Hui RC^{*1}, Ho JC^{*1}, Wu WM^{*1}, Chen TJ^{*2}, Wu T^{*1}, Wu YR^{*1}, Hsieh MS^{*1}, Tu PH^{*1}, Chang CN^{*1}, Hsu CN^{*1}, Wu TL^{*1}, Choon SE^{*4}, Hsu CK^{*5}, Chen DY^{*6}, Liu CS^{*7}, Lin CY^{*8}, Kaniwa N, Saito Y, Takahashi Y^{*9}, Nakamura R, Azukizawa H^{*10}, Shi Y^{*1}, Wang TH^{*1}, Chuang SS^{*1}, Tsai SF^{*11}, Chang CJ^{*1}, Chang YS^{*12}, Hung SI^{*2}, Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium, Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium: Genetic variants associated with phenytoin-related

severe cutaneous adverse reactions.

JAMA. 2014;312:525-34.

To investigate the genetic factors associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. Case-control study conducted in 2002-2014 among 105 cases with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions (n=61 Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and n=44 drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms), 78 cases with maculopapular exanthema, 130 phenytoin-tolerant control participants, and 3655 population controls from Taiwan, Japan, and Malaysia. A genome-wide association study (GWAS), direct sequencing of the associated loci, and replication analysis were conducted using the samples from Taiwan. The initial GWAS included samples of 60 cases with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions and 412 population controls from Taiwan. The results were validated in (1) 30 cases with severe cutaneous adverse reactions and 130 phenytoin-tolerant controls from Taiwan, (2) 9 patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and 2869 population controls from Japan, and (3) 6 cases and 374 population controls from Malaysia. The GWAS discovered a cluster of 16 single-nucleotide polymorphisms in *CYP2C9* genes at 10q23.33 that reached genome-wide significance. Direct sequencing of *CYP2C9* identified missense variant rs1057910 (*CYP2C9*3*) that showed significant association with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions (odds ratio, 12; 95% CI, 6.6-20; P=1.1 × 10⁻¹⁷). The statistically significant association between *CYP2C9*3* and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions was observed in additional samples from Taiwan, Japan, and Malaysia. A meta-analysis using the data from the 3 populations showed an overall odds ratio of 11 (95% CI, 6.2-18; z=8.58; P<.00001) for *CYP2C9*3* association with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. Delayed clearance of plasma phenytoin was detected in patients with severe cutaneous adverse reactions, especially *CYP2C9*3* carriers, providing a functional link of the associated variants to the disease. This study identified *CYP2C9* variants, including *CYP2C9*3*, known to reduce drug clearance, as important genetic factors associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. Keywords: Severe cutaneous adverse reaction, phenytoin, *CYP2C9*

- *¹ Chang Gung Memorial Hospital
 *² National Yang-Ming University
 *³ Ming Chuan University
 *⁴ Hospital Sultanah Aminah Johor Bahru
 *⁵ National Cheng-Kung University
 *⁶ Taichung Veterans General Hospital
 *⁷ Changhua Christian Hospital
 *⁸ China Medicine University
 *⁹ Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders
 *¹⁰ Osaka University Graduate School of Medicine
 *¹¹ National Health Research Institutes
 *¹² Chang Gung University

相崎健一, 北嶋聡, 菅野純: シリーズ: 日本毒性学会との連携 (1) ~ 遺伝子の発現からみた毒性学. *中毒研究* 2014;27:358-63.

数万種に及ぶと言われる身の回りの化学物質の毒性評価は, 実験動物の所見を人に外挿する事によって実施され, 種差や個体差は「安全係数 (不確実係数)」により, 量的な安全マージンをとる事で勘案されてきた. しかし, サリドマイドに代表されるが如く, これには科学的な限界があり, 人の安全性確保をより確実にするためには「毒性学の近代化」が必要である. それには従来法に加え, ブラックボックスであった毒性発現機序の分子レベルでの把握が重要であり, そのための研究手法としては網羅的に遺伝子発現変動をプロファイリングする (精緻に記述することによるトキシコゲノミクス研究法が特に有効である. 本稿では, 我々が進めているトキシコゲノミクス研究と, その応用によって得た知見例を紹介した.

Keywords: Percellome Toxicogenomics, quantitative toxicology, translational toxicology

Ohtake F, Saeki Y^{*1}, Sakamoto K^{*2}, Ohtake K^{*2}, Nishikawa H^{*3}, Tsuchiya H^{*1}, Ohta T^{*3}, Tanaka K^{*1}, Kanno J: Ubiquitin acetylation inhibits polyubiquitin chain elongation.

EMBO Rep. 2015;16:192-201.

Ubiquitylation is a versatile post-translational modification (PTM). The diversity of ubiquitylation topologies, which encompasses different chain lengths and linkages, underlies its widespread cellular roles. Here, we show that endogenous ubiquitin is acetylated at lysine (K)-6 (AcK6) or K48. Acetylated ubiquitin does not affect substrate monoubiquitylation, but inhibits K11-, K48-, and K63-linked polyubiquitin chain elongation by several E2 enzymes in vitro. In cells, AcK6-mimetic

ubiquitin stabilizes the monoubiquitylation of histone H2B-which we identify as an endogenous substrate of acetylated ubiquitin-and of artificial ubiquitin fusion degradation substrates. These results characterize a mechanism whereby ubiquitin, itself a PTM, is subject to another PTM to modulate mono- and polyubiquitylation, thus adding a new regulatory layer to ubiquitin biology. Keywords: ubiquitin, acetylation, post-translational modification

- *¹ Tokyo Metropolitan Institute of Medical Sciences
 *² RIKEN Center for Life Science Technologies
 *³ St. Marianna University

Tanaka M^{*}, Aisaki K, Kitajima S, Igarashi K, Kanno J, Nakamura T^{*}: Gene expression response to EWS-FLI1 in mouse embryonic cartilage.

Genomics Data 2014;2:296-8.

Ewing's sarcoma is a rare bone tumor that affects children and adolescents. We have recently succeeded to induce Ewing's sarcoma-like small round cell tumor in mice by expression of EWS-ETS fusion genes in murine embryonic osteochondrogenic progenitors. The Ewing's sarcoma precursors are enriched in embryonic superficial zone (eSZ) cells of long bone. To get insights into the mechanisms of Ewing's sarcoma development, gene expression profiles between EWS-FLI1-sensitive eSZ cells and EWS-FLI1-resistant embryonic growth plate (eGP) cells were compared using DNA microarrays. Gene expression of eSZ and eGP cells (total, 30 samples) was evaluated with or without EWS-FLI1 expression 0, 8 or 48 h after gene transduction. Our data provide useful information for gene expression responses to fusion oncogenes in human sarcoma.

Keywords: Percellome analysis, EWS-FLI1, Ewing's sarcoma

- * The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

Tanaka M^{*}, Yamazaki Y^{*}, Kanno Y^{*}, Igarashi K, Aisaki K, Kanno J, Nakamura T^{*1}: Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors.

J Clin Invest. 2014;124:3061-74.

Ewing's sarcoma is a highly malignant bone tumor

found in children and adolescents, and the origin of this malignancy is not well understood. Here, we introduced a Ewing's sarcoma-associated genetic fusion of the genes encoding the RNA-binding protein EWS and the transcription factor ETS (EWS-ETS) into a fraction of cells enriched for osteochondrogenic progenitors derived from the embryonic superficial zone (eSZ) of long bones collected from late gestational murine embryos. EWS-ETS fusions efficiently induced Ewing's sarcoma-like small round cell sarcoma formation by these cells. Analysis of the eSZ revealed a fraction of precursor cells that express growth/differentiation factor 5 (Gdf5), the transcription factor Erg, and parathyroid hormone-like hormone (Pthlh), and selection of the Pthlh-positive fraction alone further enhanced EWS-ETS-dependent tumor induction. Genes downstream of the EWS-ETS fusion protein were quite transcriptionally active in eSZ cells, especially in regions in which the chromatin structure of the ETS-responsive locus was open. Inhibition of β -catenin, poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1), or enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) suppressed cell growth in a murine model of Ewing's sarcoma, suggesting the utility of the current system as a preclinical model. These results indicate that eSZ cells are highly enriched in precursors to Ewing's sarcoma and provide clues to the histogenesis of Ewing's sarcoma in bone.

Keywords: Ewing's sarcoma, mouse model, Percellome analysis

* The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

Yokoyama A^{*1,2}, Igarashi K^{*3}, Sato T^{*4}, Takagi K^{*5}, Otsuka M^{*3}, Shishido Y^{*6}, Baba T^{*6}, Ito R^{*1,2}, Kanno J, Ohkawa Y⁷, Morohashi KI^{*7}, Sugawara A^{*1}: Identification of myelin transcription factor 1 (MyT1) as a Subunit of the Neural Cell Type-specific Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) Complex.

J Biol Chem. 2014;289(26):18152-62.

Regulation of spatiotemporal gene expression in higher eukaryotic cells is critical for the precise and orderly development of undifferentiated progenitors into committed cell types of the adult. It is well known that dynamic epigenomic regulation (including chromatin remodeling and histone modifications by transcriptional coregulator complexes) is involved in transcriptional regulation.

Precisely how these coregulator complexes exert their cell type and developing stage-specific activity is largely unknown. In this study we aimed to isolate the histone demethylase lysine-specific demethylase 1 (LSD1) complex from neural cells by biochemical purification. In so doing, we identified myelin transcription factor 1 (MyT1) as a novel LSD1 complex component. MyT1 is a neural cell-specific zinc finger factor, and it forms a stable multiprotein complex with LSD1 through direct interaction. Target gene analysis using microarray and ChIP assays revealed that the Pten gene was directly regulated by the LSD1-MyT1 complex. Knockdown of either LSD1 or MyT1 derepressed the expression of endogenous target genes and inhibited cell proliferation of a neuroblastoma cell line, Neuro2a. We propose that formation of tissue-specific combinations of coregulator complexes is a critical mechanism for tissue-specific transcriptional regulation.

Keywords: LSD1 Complex, MyT1, Percellome analysis

^{*1}Department of Molecular Endocrinology, Tohoku University Graduate School of Medicine

^{*2}Institute of Molecular and Cellular Biosciences, University of Tokyo

^{*3}Life Science Tokyo Advanced Research center (L-StaR), Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science

^{*4}Division of Bioinformatics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

^{*5}Department of Pathology and *xc* Histotechnology, Tohoku University Graduate School of Medicine

^{*6}Department of Molecular Biology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

^{*7}Division of Epigenetics, Department of Advanced Medical Initiatives, Graduate School of Medical Sciences,

Xu J^{*1,2}, Alexander DB^{*1}, Futakuchi M^{*3}, Numano T^{*3}, Fukamachi K^{*3}, Suzui M^{*3}, Omori T^{*4}, Kanno J, Hirose A, Tsuda^{*1}: H. Size- and shape-dependent pleural translocation, deposition, fibrogenesis and mesothelial proliferation by multi-walled carbon nanotubes. *Cancer Sci.* 2014;105(7):763-9.

Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT) have a fibrous structure similar to asbestos, raising concern that MWCNT exposure may lead to asbestos-like diseases. Previously we showed that MWCNT translocated from

the lung alveoli into the pleural cavity and caused mesothelial proliferation and fibrosis in the visceral pleura. Multiwalled carbon nanotubes were not found in the parietal pleura, the initial site of development of asbestos-caused pleural diseases in humans, probably due to the short exposure period of the study. In the present study, we extended the exposure period to 24 weeks to determine whether the size and shape of MWCNT impact on deposition and lesion development in the pleura and lung. Two different MWCNTs were chosen for this study: a larger sized needle-like MWCNT (MWCNT-L; $l = 8 \mu\text{m}$, $d = 150 \text{ nm}$), and a smaller sized MWCNT (MWCNT-S; $l = 3 \mu\text{m}$, $d = 15 \text{ nm}$), which forms cotton candy-like aggregates. Both MWCNT-L and MWCNT-S suspensions were administered to the rat lung once every 2 weeks for 24 weeks by transtracheal intrapulmonary spraying. It was found that MWCNT-L, but not MWCNT-S, translocated into the pleural cavity, deposited in the parietal pleura, and induced fibrosis and patchy parietal mesothelial proliferation lesions. In addition, MWCNT-L induced stronger inflammatory reactions including increased inflammatory cell number and cytokine/chemokine levels in the pleural cavity lavage than MWCNT-S. In contrast, MWCNT-S induced stronger inflammation and higher 8-hydroxydeoxyguanosine level in the lung tissue than MWCNT-L. These results suggest that MWCNT-L has higher risk of causing asbestos-like pleural lesions relevant to mesothelioma development.

Keywords: multiwalled carbon nanotubes, pleural translocation, mesothelial proliferation

*¹Laboratory of Nanotoxicology Project, Nagoya City University

*²Department of Immunology, Anhui Medical University College of Basic Medical Sciences

*³Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*⁴Air Environment Division Environment Management Bureau, Ministry of the Environment

Hirabayashi Y, Tsuboi I^{*1}, Nakachi K^{*2}, Kusunoki Y^{*2}, Inoue T^{*1}: Experimentally induced, synergistic late effects of a single dose of radiation and aging: Significance in LKS fraction as compared with mature blood cells.

J Appl Toxicol. 2015;35:230-40.

The number of murine mature blood cells recovered within 6 weeks after 2-Gy whole-body irradiation at 6 weeks of age, whereas in the case of the undifferentiated hematopoietic stem/progenitor cell (HSC/HPC) compartment [cells in the lineage-negative, c-kit-positive and stem-cell-antigen-1-positive (LKS) fraction], the numerical differences between mice with and without irradiation remained more than a year, but conclusively the cells showed numerical recovery. When mice were exposed to radiation at 6 months of age, acute damages of mature blood cells were rather milder probably because of their maturation with age; but again, cells in the LKS fraction were specifically damaged, and their numerical recovery was significantly delayed probably as a result of LKS-specific cellular damages. Interestingly, in contrast to the recovery of the number of cells in the LKS fraction, their quality was not recovered, which was quantitatively assessed on the basis of oxidative-stress-related fluorescence intensity. To investigate why the recovery in the number of cells in the LKS fraction was delayed, expression levels of genes related to cellular proliferation and apoptosis of cells in the bone marrow and LKS fraction were analyzed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). In the case of 21-month-old mice after radiation exposure, *Ccnd1*, *PiK3r1* and *Fyn* were overexpressed solely in cells in the LKS fraction. Because *Ccnd1* and *PiK3r1* upregulated by aging were further upregulated by radiation, single-dose radiation seemed to induce the acceleration of aging, which is related to the essential biological responses during aging based on a lifetime-dependent relationship between a living creature and xenobiotic materials.

Keywords: Radiation late effects, Hematopoietic stem cells, Gene expression profile

*¹Nihon University School of Medicine

*²Radiation Effect Research Foundation

Naruse M^{*1,2}, Ono R, Irie M^{*1,2}, Nakamura K^{*3,4}, Furuse T^{*5}, Hino T^{*3,6}, Oda K^{*3,7}, Kashimura M^{*5}, Yamada I^{*5}, Wakana S^{*5}, Yokoyama M^{*3,7}, Ishino F^{*1,8}, Kaneko-Ishino T^{*2}: *Sirh7/Ldoc1* knockout mice exhibit placental P4 overproduction and delayed parturition.

Development 2014;141(24):4763-71.

Sirh7/Ldoc1 [sushi-ichi retrotransposon homolog 7/

leucine zipper, downregulated in cancer 1, also called mammalian retrotransposon-derived 7 (Mart7)] is one of the newly acquired genes from LTR retrotransposons in eutherian mammals. Interestingly, Sirh7/Ldoc1 knockout (KO) mice exhibited abnormal placental cell differentiation/maturation, leading to an overproduction of placental progesterone (P4) and placental lactogen 1 (PL1) from trophoblast giant cells (TGCs). The placenta is an organ that is essential for mammalian viviparity and plays a major endocrinological role during pregnancy in addition to providing nutrients and oxygen to the fetus. P4 is an essential hormone in the preparation and maintenance of pregnancy and the determination of the timing of parturition in mammals; however, the biological significance of placental P4 in rodents is not properly recognized. Here, we demonstrate that mouse placentas do produce P4 in mid-gestation, coincident with a temporal reduction in ovarian P4, suggesting that it plays a role in the protection of the conceptuses specifically in this period. Pregnant Sirh7/Ldoc1 knockout females also displayed delayed parturition associated with a low pup weaning rate. All these results suggest that Sirh7/Ldoc1 has undergone positive selection during eutherian evolution as a eutherian-specific acquired gene because it impacts reproductive fitness via the regulation of placental endocrine function.

Keywords: Placenta, Progesterone, Retrotransposon

*¹Department of Epigenetics, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

*²School of Health Sciences, Tokai University

*³Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences

*⁴Faculty of Medicine, Tokai University

*⁵Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis, The Japan Mouse Clinic, RIKEN BRC

*⁶Department of Biological Sciences, Asahikawa Medical University

*⁷Brain Research Institute, Niigata University

*⁸Global Center of Excellence Program for International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Diseases, Tokyo Medical and Dental University

Fujieda T*, Koganezawa N*, Ide Y*, Sekino Y: An inhibitory pathway controlling the gating mechanism of the mouse lateral amygdala revealed by voltage-

sensitive dye imaging.

Neurosci Lett. 2015;590:126-31.

The lateral amygdala nucleus (La) is known as a gateway for emotional learning that interfaces sensory inputs from the cortex and the thalamus. In the La, inhibitory GABAergic inputs control the strength of sensory inputs and interfere with the initial step of the acquisition of fear memory. In the present study, we investigated the spatial and temporal patterns of the inhibitory responses in mouse La using voltage-sensitive dye imaging. Stimulating the external capsule (EC) induced large and long-lasting hyperpolarizing signals in the La. We focused on these hyperpolarizing signals, revealing the origins of the inhibitory inputs by means of surgical cuts on the possible afferent pathways with four patterns. Isolating the medial branch of EC (ECmed), but not the lateral branch of EC (EClat), from the La strongly suppressed the induction of the hyperpolarization. Interestingly, isolating the ECmed from the caudate putamen did not suppress the hyperpolarization, while the surgical cut of the ECmed fiber tract moderately suppressed it. Glutamatergic antagonists completely suppressed the hyperpolarizing signals induced by the stimulation of EC. When directly stimulating the dorsal, middle or ventral part of the ECmed fiber tract in the presence of glutamatergic antagonists, only the stimulation in the middle part of the ECmed caused hyperpolarization. These data indicate that the GABAergic neurons in the medial intercalated cluster (m-ITC), which receive glutamatergic excitatory input from the ECmed fiber tract, send inhibitory afferents to the La. This pathway might have inhibitory effects on the acquisition of fear memory.

Keywords: GABA, external capsule, voltage-sensitive dye imaging

* Gunma University

Ishikawa M*¹, Shiota J*¹, Ishibashi Y*¹, Hakamata T*¹, Shoji S*¹, Fukuchi M*¹, Tsuda M*¹, Shirao T*², Sekino Y, Baraban JM*³, Tabuchi A*¹: Cellular localization and dendritic function of rat isoforms of the SRF coactivator MKL1 in cortical neurons.

Neuroreport 2014;25(8):585-92.

The ability of megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) to function as a serum response factor (SRF) coactivator

is regulated through its association with G-actin. In the cytoplasm, MKL1 binds to G-actin through RPXXXEL (RPEL) motifs. However, dissociation of MKL1 from G-actin triggers its translocation into the nucleus where it stimulates SRF-mediated gene expression. Previous characterization of rat MKL1 gene products has identified several isoforms: full-length MKL1, basic, SAP, and coiled-coil domain (BSAC), MKL1-elongated derivative of yield (MELODY), and MKL1met. In this study, we have investigated whether these MKL1 isoforms, which contain different numbers of RPEL motifs, differ in their subcellular localization, transcriptional activity, and effect on dendritic number and axonal length. Immunofluorescent staining of cultured cortical neurons expressing individual FLAG-tagged MKL1 isoforms indicated that all MKL1 isoforms are present in both the cytoplasm and the nucleus. However, MKL1met, which contains two RPEL motifs, shows enhanced nuclear staining compared with the other three isoforms, full-length MKL1, basic, SAP, and coiled-coil domain, and MKL1-elongated derivative of yield, which contain three RPEL motifs. Consistent with its preferential nuclear localization, overexpression of MKL1met, but not other isoforms, increases SRF-mediated transcriptional responses and reduces the number of dendrites. In contrast to the inhibitory effect of MKL1met on dendritic number, axonal length is not affected by overexpression of any of the MKL1 isoforms. These findings suggest that the subcellular localization of MKL1 isoforms, which is mediated by the number of actin-binding RPEL motifs, regulates their effect on SRF-mediated gene expression and dendritic morphology.

Keywords: megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1), serum response factor (SRF), dendritic morphology

*¹ University of Toyama

*² Gunma University

*³ Johns Hopkins University

Shigemoto-Mogami Y, Fujimori K, Ikarashi Y, Hirose A, Sekino Y, Sato K: Residual metals in carbon nanotubes suppress the proliferation of neural stem cells.

Fundam Toxicol Sci. 2014;1(3):87-94.

Carbon nanotubes (CNTs) are used in many fields; however, little is known about the effects of CNTs on the central nervous system (CNS). In this study, we found that extracts of sonicated CNTs suppressed the

proliferation of neural stem cells (NSCs). Single-walled CNTs (SWCNTs) and multiple-walled CNTs (MWCNTs) were suspended in PBS (1 mg/mL) and sonicated for 5 hr using a water bath sonicator. Supernatants from both types of CNTs suppressed NSC proliferation. The effects weakened in a dilution-ratio-dependent manner and strengthened in a sonication time-dependent manner. Metal concentrations extracted from SCNTs and MCNTs after 5-hr of sonication were determined using inductively coupled plasma mass spectrometry. Mn, Rb, Cs, Tl, and Fe were detected in the SWCNT supernatant, and Mn, Cs, W, and Tl were detected in the MWCNT supernatant. The concentration of Mn, Rb, and Fe eluted from the SWCNTs and Rb eluted from MWCNTs following sonication were sufficient to suppress NSC proliferation alone. N-acetyl cysteine (NAC) and ascorbic acid (AA) reversed the effects of Mn and Fe and restored NSC proliferation. The effects of Rb and Tl were not affected by the antioxidants. Both antioxidants largely restored the suppression of NSC proliferation induced by the SWCNT and MWCNT supernatants. These results suggest that metals extracted from CNTs via a strong vibration energy can suppress NSC proliferation through ROS production by the extracted metals.

Keywords: carbon nanotube, neural stem cell, reactive oxygen species

Fujimori K*, Takaki J*, Shigemoto-Mogami Y, Sekino Y, Suzuki T*, Sato K: Paroxetine prevented the down-regulation of astrocytic L-Glu transporters in neuroinflammation.

J Pharmacol Sci. 2015;127(1):145-9.

The extracellular L-glutamate (L-Glu) concentration is elevated in neuroinflammation, thereby causing excitotoxicity. One of the mechanisms is down-regulation of astrocyte L-Glu transporters. Some antidepressants have anti-inflammatory effects. We therefore investigated effects of various antidepressants on the down-regulation of astrocyte L-Glu transporters in the in vitro neuroinflammation model. Among these antidepressants, only paroxetine was effective. We previously demonstrated that the downregulation of astrocyte L-Glu transporters was caused by L-Glu released from activated microglia. We here clarified that only paroxetine inhibited L-Glu release from microglia. This is the novel action of paroxetine, which may bring advantages on the therapy of neuroinflammation.

Keywords: L-glutamate transporter, astrocyte, microglia

* Keio University

Hayakawa T^{*1}, Kunihiro T^{*1}, Ando T^{*2}, Kobayashi S^{*1}, Matsui E^{*1}, Yada H^{*1}, Kanda Y, Kurokawa J^{*2}, Furukawa T^{*2}: Image-based evaluation of contraction-relaxation kinetics of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: correlation and complementarity with extracellular electrophysiology. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;77:178-91.

In this study, we used high-speed video microscopy with motion vector analysis to investigate the contractile characteristics of hiPS-CM monolayer, in addition to further characterizing the motion with extracellular field potential (FP), traction force and the Ca(2+) transient. Results of our traction force microscopy demonstrated that the force development of hiPS-CMs correlated well with the cellular deformation detected by the video microscopy with motion vector analysis. In the presence of verapamil and isoproterenol, contractile motion of hiPS-CMs showed alteration in accordance with the changes in fluorescence peak of the Ca(2+) transient, i.e., upstroke, decay, amplitude and full-width at half-maximum. Simultaneously recorded hiPS-CM motion and FP showed that there was a linear correlation between changes in the motion and field potential duration in response to verapamil (30-150nM), isoproterenol (0.1-10μM) and E-4031 (10-50nM). In addition, tetrodotoxin (3-30μM)-induced delay of sodium current was corresponded with the delay of the contraction onset of hiPS-CMs. These results indicate that the electrophysiological and functional behaviors of hiPS-CMs are quantitatively reflected in the contractile motion detected by this image-based technique. In the presence of 100nM E-4031, the occurrence of early after-depolarization-like negative deflection in FP was also detected in the hiPS-CM motion as a characteristic two-step relaxation pattern. These findings offer insights into the interpretation of the motion kinetics of the hiPS-CMs, and are relevant for understanding electrical and mechanical relationship in hiPS-CMs.

Keywords: iPS cells, motion vector, contraction

*¹ Sony Corporation

*² Tokyo Medical and Dental University

Hiyoshi H^{*1}, Goto N^{*1}, Tsuchiya M^{*1}, Iida K^{*2}, Nakajima Y^{*2}, Hirata N, Kanda Y, Nagasawa K^{*2}, Yanagisawa J^{*1}: 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-benzothiazole suppresses tumor progression and metastatic potential of breast cancer cells by inducing ubiquitin ligase CHIP.

Scientific Reports 2014;4:7095.

Breast cancer is the most common malignancy among women and has poor survival and high recurrence rates for aggressive metastatic disease. Notably, triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive cancer and there is no preferred agent for TNBC therapy. In this study, we show that a novel agent, 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-benzothiazole (YL-109), has ability to inhibit breast cancer cell growth and invasiveness in vitro and in vivo. In addition, YL-109 repressed the sphere-forming ability and the expression of stem cell markers in MDA-MB-231 mammosphere cultures. YL-109 increased the expression of carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein (CHIP), which suppresses tumorigenic and metastatic potential of breast cancer cells by inhibiting the oncogenic pathway. YL-109 induced CHIP transcription because of the recruitment of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) to upstream of CHIP gene in MDA-MB-231 cells. Consistently, the antitumor effects of YL-109 were depressed by CHIP or AhR knockdown in MDA-MB-231 cells. Taken together, our findings indicate that a novel agent YL-109 inhibits cell growth and metastatic potential by inducing CHIP expression through AhR signaling and reduces cancer stem cell properties in MDA-MB-231 cells. It suggests that YL-109 is a potential candidate for breast cancer therapy.

Keywords: ubiquitin ligase, chemical biology, aryl hydrocarbon receptor

*¹ University of Tsukuba

*² Tokyo University of Agriculture and Technology

Tsuchiya M^{*}, Nakajima Y^{*}, Hirata N, Morishita T^{*}, Kishimoto H^{*}, Kanda Y, Kimura K^{*}: Ubiquitin ligase CHIP suppresses cancer stem cell properties in a population of breast cancer cells.

Biochemical and Biophysical Research Communications 2014;452:928-32.

Cancer stem cells (CSCs) have several distinctive characteristics, including high metastatic potential,

tumor-initiating potential, and properties that resemble normal stem cells such as self-renewal, differentiation, and drug efflux. Because of these characteristics, CSC is regarded to be responsible for cancer progression and patient prognosis. In our previous study, we showed that an ubiquitin E3 ligase carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP) suppressed breast cancer malignancy. Moreover, a recent clinical study reported that CHIP expression levels were associated with favorable prognostic parameters of patients with breast cancer. Here we show that CHIP suppresses CSC properties in a population of breast cancer cells. CHIP depletion resulted in an increased proportion of CSCs among breast cancers when using several assays to assess CSC properties. From our results, we propose that inhibition of CSC properties may be one of the functions of CHIP as a suppressor of cancer progression.

Keywords: cancer stem cells, ubiquitin ligase, breast cancer

* University of Tsukuba

Hirata N, Yamada S, Shoda T, Kurihara M, Sekino Y, Kanda Y: Sphingosine-1-phosphate regulates cancer stem cell phenotype via Notch signaling.

Nature Communications 2014;5:4806.

Many tumours originate from cancer stem cells (CSCs), which is a small population of cells that display stem cell properties. However, the molecular mechanisms that regulate CSC frequency remain poorly understood. Here, using microarray screening in aldehyde dehydrogenase (ALDH)-positive CSC model, we identify a fundamental role for a lipid mediator sphingosine-1-phosphate (S1P) in CSC expansion. Stimulation with S1P enhances ALDH-positive CSCs via S1P receptor 3 (S1PR3) and subsequent Notch activation. CSCs overexpressing sphingosine kinase 1 (SphK1), an S1P-producing enzyme, show increased ability to develop tumours in nude mice, compared with parent cells or CSCs. Tumorigenicity of CSCs overexpressing SphK1 is inhibited by S1PR3 knockdown or S1PR3 antagonist. Breast cancer patient-derived mammospheres contain SphK1(+)/ALDH1(+) cells or S1PR3(+)/ALDH1(+) cells. Our findings provide new insights into the lipid-mediated regulation of CSCs via Notch signalling, and rationale for targeting S1PR3 in cancer.

Keywords: cancer stem cells, lipid mediator, notch

Yamada S, Kotake Y*, Demizu Y*, Kurihara M*, Sekino Y, Kanda Y: NAD-dependent isocitrate dehydrogenase as a novel target of tributyltin in human embryonic carcinoma cells.

Scientific Reports 2014;4:5952.

Tributyltin (TBT) is known to cause developmental defects as endocrine disruptive chemicals (EDCs). At nanomolar concentrations, TBT actions were mediated by genomic pathways via PPAR/RXR. However, non-genomic target of TBT has not been elucidated. To investigate non-genomic TBT targets, we performed comprehensive metabolomic analyses using human embryonic carcinoma NT2/D1 cells. We found that 100 nM TBT reduced the amounts of α -ketoglutarate, succinate and malate. We further found that TBT decreased the activity of NAD-dependent isocitrate dehydrogenase (NAD-IDH), which catalyzes the conversion of isocitrate to α -ketoglutarate in the TCA cycle. In addition, TBT inhibited cell growth and enhanced neuronal differentiation through NAD-IDH inhibition. Furthermore, studies using bacterially expressed human NAD-IDH and in silico simulations suggest that TBT inhibits NAD-IDH due to a possible interaction. These results suggest that NAD-IDH is a novel non-genomic target of TBT at nanomolar levels. Thus, a metabolomic approach may provide new insights into the mechanism of EDC action.

Keywords: Tin compound, TCA cycle, Neurotoxicity

* Hiroshima University

Nakamura Y*¹, Matsuo J*^{1,2}, Miyamoto N*³, Ojima A*³, Ando K*¹, Kanda Y, Sawada K*³, Sugiyama A*¹, Sekino Y: Standardization of testing methods with iPS derived cardiomyocytes for evaluating drug-induced repolarization delay.

Journal of Pharmaceutical Sciences 2014;124:494-501.

A prospective comparison study across 3 independent research laboratories of a pure IKr blocker E-4031 was conducted by using the same batch of human iPS cell-derived cardiomyocytes in order to verify the utility and reliability of our original standard protocol. Field potential waveforms were recorded with a multi-electrode array system to measure the inter-spike interval and field potential duration. The effects of E-4031 at

concentrations of 1 to 100 nM were sequentially examined every 10 min. In each facility, E-4031 significantly prolonged the field potential duration corrected by Fridericia's formula and caused early afterdepolarizations occasionally resulting in triggered activities, whereas it tended to decrease the rate of spontaneous contraction. These results were qualitatively and quantitatively consistent with previous non-clinical in vitro and in vivo studies as well as clinical reports. There were inter-facility differences in some absolute values of the results, which were not observed when the values were normalized as percentage change. Information described in this paper may serve as a guide when predicting the drug-induced repolarization delay and arrhythmias with this new technology of stem cells.

Keywords: iPS cells, QT prolongation, proarrhythmia

*¹Toho University

*²Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

*³Eisai Co., Ltd.

Zeiger E^{*1}, Gollapudi B^{*2}, Aardema MJ^{*3}, Auerbach S^{*4}, Boverhof D^{*2}, Custer L^{*5}, Dedon P^{*6}, Honma M, Ishida S, Kasinski AL^{*7}, Kim JH^{*8}, Manjanatha MG^{*9}, Marlowe J^{*10}, Pfuhler S^{*11}, Pogribny I^{*9}, Slikker W^{*9}, Stankowski LF Jr^{*12}, Tanir JY^{*8}, Tice R^{*4}, van Benthem J^{*13}, White P^{*14}, Witt KL^{*4}, Thybaud V^{*15}: Opportunities to integrate new approaches in genetic toxicology: an ILSI-HESI workshop report.

Environmental and Molecular Mutagenesis 2014;56: 277-85.

Genetic toxicity tests currently used to identify and characterize potential human mutagens and carcinogens rely on measurements of primary DNA damage, gene mutation, and chromosome damage in vitro and in rodents. ILSI-HESI Committee on the Relevance and Follow-up of Positive Results in In Vitro Genetic Toxicity Testing held an April 2012 Workshop in Washington, DC, to consider the impact of new understanding of biology and new technologies on the identification and characterization of genotoxic substances, and to identify new approaches to inform more accurate human risk assessment for genetic and carcinogenic effects. A summary of the workshop are provided.

Keywords: epigenetics, genetic toxicity, iPS cells

*¹Errol Zeiger Consulting

*²The Dow Chemical Co.

*³Marilyn Aardema Consulting LLC, BioReliance Corporation

*⁴National Institute of Environmental Health Sciences, Division of the National Toxicology Program

*⁵Department of Genetic Toxicology, Bristol-Myers Squibb Co.

*⁶Department of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology

*⁷Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University

*⁸ILSI Health and Environmental Sciences Institute

*⁹National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration

*¹⁰Novartis

*¹¹The Procter and Gamble Co.

*¹²BioReliance Corporation

*¹³National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

*¹⁴Environmental Health Sciences and Research Division, Health Canada

*¹⁵Sanofi, Vitry-Alfortville Research Center

Kim S-R, Kubo T, Kuroda Y, Hojyo M, Matsuo T^{*}, Miyajima A, Usami M, Sekino Y, Matsushita T^{*}, Ishida S: Comparative metabolome analysis of cultured fetal and adult hepatocytes in humans.

The Journal of Toxicological Sciences 2014;39:717-23.

The liver is the central organ of metabolism, but its function varies during development from fetus to adult. In this study, we comprehensively analyzed and compared metabolites in fetal and adult hepatocytes from human donors. We identified 211 metabolites by CE-TOFMS in the hepatocytes cultured in vitro. The amounts of most metabolites in the glycolysis/glyconeogenesis pathway, tricarboxylic acid cycle and urea cycle were lower in fetal hepatocytes than in adult hepatocytes. These results suggest different susceptibility of the fetal and adult liver to toxic insults affecting energy metabolism.

Keywords: Metabolome, CE-TOFMS, Human fetal hepatocytes

* Faculty of Biotechnology and Life Science, Sojo University

Dubois-Pot-Schneider H^{*1,2}, Fekir K^{*1,2}, Coulouarn C^{*1,2},

Glaise D^{*1,2}, Aninat C^{*1,2}, Jouarnen K^{*1}, Le Guével L^{*3}, Kubo T, Ishida S, Morel F^{*1,2}, Corlu A^{*1,3}: Inflammatory cytokines promote the retrodifferentiation of tumor-derived hepatocyte-like cells to progenitor cells.

Hepatology 2014;60:2077-90.

Human hepatocellular carcinoma (HCC) heterogeneity promotes recurrence and resistance to therapies. Recent studies have reported that HCC may be derived not only from adult hepatocytes and hepatoblasts but also hepatic stem/progenitors. In this study we report the mechanisms and molecular effectors involved in the retrodifferentiation of HepaRG cells into bipotent progenitors. HepaRG cell retrodifferentiation is mediated by crosstalk between transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) and inflammatory cytokine pathways. Interestingly, the retrodifferentiation process is blocked by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A.

Keywords: HepaRG cells, retrodifferentiation, inflammatory cytokines

*¹ Inserm, UMR991, Liver Metabolisms and Cancer

*² Université de Rennes 1

*³ ImPACcell, SFR Biosit, Université de Rennes 1

Usami M, Mitsunaga K^{*1}, Irie T, Miyajima A, Doi O^{*2}: Simple in vitro migration assay for neural crest cells and the opposite effects of all-trans-retinoic acid on cephalic- and trunk-derived cells.

Congenit Anom (Kyoto). 2014;54(3):184-8.

Here, we describe a simple in vitro neural crest cell (NCC) migration assay and the effects of all-trans-retinoic acid (RA) on NCCs. Neural tubes excised from the rhombencephalic or trunk region of day 10.5 rat embryos were cultured for 48 h to allow emigration and migration of NCCs. Migration of NCCs was measured as the change in the radius (radius ratio) calculated from the circular spread of NCCs between 24 and 48 h of culture. RA was added to the culture medium after 24 h at embryotoxic concentrations determined by rat whole embryo culture. RA (10 μ M) reduced the migration of cephalic NCCs, whereas it enhanced the migration of trunk NCCs, indicating that RA has opposite effects on these two types of NCCs.

Keywords: Migration assay, Neural crest cell, Rat

*¹ Toho University

*² Gifu University

Onoue S^{*1}, Hosoi K^{*2}, Toda T^{*3}, Takagi H^{*4}, Osaki N^{*4}, Matsumoto Y^{*5}, Kawakami S^{*6}, Wakuri S^{*7}, Iwase Y^{*8}, Yamamoto T^{*8}, Nakamura K^{*3}, Ohno Y, Kojima H: Intra-/inter-laboratory validation study on reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation using two different solar simulators.

Toxicol In Vitro. 2014;28(4):515-23.

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: Phototoxicity, Reactive oxygen species, Validation

*¹ University of Shizuoka

*² Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ Shionogi & Co., Ltd.

*⁴ Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁵ ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁶ Asahi Kasei Pharma Corp.

*⁷ Food and Drug Safety Center

*⁸ Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

Kojima H, Katoh M^{*1}, Shinoda S^{*2}, Hagiwara S^{*2}, Suzuki T^{*3}, Izumi R^{*3}, Yamaguchi Y^{*4}, Nakamura M^{*4}, Kasahawa T^{*5}, Shibai A^{*5}: A catch-up validation study of an in vitro skin irritation test method using reconstructed human epidermis LabCyte EPI-MODEL24.

J Appl Toxicol. 2014;34(7):766-74.

Three validation studies were conducted by the Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments in order to assess the performance of a skin irritation assay using reconstructed human epidermis (RhE) LabCyte EPI-MODEL24 (LabCyte EPI-MODEL24 SIT) developed by the Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC), and the results of these studies were submitted to the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) for the creation of a Test Guideline (TG). In the summary review report from the OECD, the peer review panel indicated the need to resolve an issue regarding the misclassification of 1-bromo-hexane. To this end, a rinsing operation intended to remove exposed chemicals was reviewed and the standard operating procedure (SOP) revised by J-TEC. Thereafter, in order to confirm general versatility of the revised SOP, a new validation management team was organized by the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) to undertake a catch-up validation study that would compare the revised assay with similar in vitro skin irritation assays, per OECD TG No. 439 (2010). The catch-up validation and supplementary studies for LabCyte EPI-MODEL24 SIT using the revised SOPs were conducted at three laboratories. These results showed that the revised SOP of LabCyte EPI-MODEL24 SIT conformed more accurately to the classifications for skin irritation under the United Nations Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (UN GHS), thereby highlighting the importance of an optimized rinsing operation for the removal of exposed chemicals in obtaining consistent results from in vitro skin irritation assays.

Keywords: reconstructed human epidermis, skin irritation, validation

*⁴ Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁵ Fujifilm Corp.

Hamada S^{*1}, Ohyama W^{*2}, Takashima R^{*1}, Shimada K^{*3}, Matsumoto K^{*4}, Kawakami S^{*5}, Uno F^{*6}, Sui H^{*7}, Shimada Y^{*8}, Imamura T^{*9}, Matsumura S^{*10}, Sanada H^{*11}, Inoue K^{*12}, Muto S^{*13}, Ogawa I^{*14}, Hayashi A^{*15}, Takayanagi T^{*16}, Ogiwara Y^{*17}, Maeda A^{*18}, Okada E^{*2}, Terashima Y^{*19}, Takasawa H^{*1}, Narumi K^{*2}, Wako Y^{*1}, Kawasaki K^{*1}, Sano M^{*6}, Ohashi N^{*6}, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M^{*6}: Evaluation of the repeated-dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assays with 22 chemicals using young adult rats: Summary of the collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/The Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS).

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;Mar: 780-1.

The repeated-dose liver micronucleus (RDLMN) assay using young adult rats has the potential to detect hepatocarcinogens. We conducted a collaborative study to assess the performance of this assay and to evaluate the possibility of integrating it into general toxicological studies. Twenty-four testing laboratories belonging to the Mammalian Mutagenicity Study Group, a subgroup of the Japanese Environmental Mutagen Society, participated in this trial. Twenty-two model chemicals, including some hepatocarcinogens, were tested in 14- and/or 28-day RDLMN assays. As a result, 14 out of the 16 hepatocarcinogens were positive, including 9 genotoxic hepatocarcinogens, which were reported negative in the bone marrow/peripheral blood micronucleus (MN) assay by a single treatment. These outcomes show the high sensitivity of the RDLMN assay to hepatocarcinogens. Regarding the specificity, 4 out of the 6 non-liver targeted genotoxic carcinogens gave negative responses. This shows the high organ specificity of the RDLMN assay. In addition to the RDLMN assay, we simultaneously conducted gastrointestinal tract MN assays using 6 of the above carcinogens as an optional trial of the collaborative study. The MN assay using the glandular stomach, which is the first contact site of the test chemical when administered by oral gavage, was able to detect chromosomal aberrations with 3 test chemicals including a stomach-targeted carcinogen. The treatment regime was the 14- and/or 28-day

*¹ Japan Tissue Engineering Co., Ltd.

*² Drug Safety Testing Center Co., Ltd.

*³ Fancl Corp.

repeated-dose, and the regime is sufficiently promising to incorporate these methods into repeated-dose toxicological studies. The outcomes of our collaborative study indicated that the new techniques to detect chromosomal aberrations *in vivo* in several tissues worked successfully.

Keywords: Liver, Micronucleus, Repeated-dose

-
- *¹ LSI Medience Corp.
 - *² Yakult Honsha Co., Ltd.
 - *³ Astellas Pharma Inc.
 - *⁴ Astellas Research Technologies Co., Ltd.
 - *⁵ Asahi Kasei Pharma Corp.
 - *⁶ Biosafety Research Center
 - *⁷ Food and Drug Safety Center
 - *⁸ Hokko Chemical Industry Co., Ltd.
 - *⁹ Ina Research Inc.
 - *¹⁰ Kao Corp.
 - *¹¹ Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.
 - *¹² Maruho Co., Ltd.
 - *¹³ Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.
 - *¹⁴ Nissan Chemical Industries, Ltd.
 - *¹⁵ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
 - *¹⁶ Suntory Business Expert Ltd.
 - *¹⁷ Taisho Pharmaceutical, Co., Ltd.
 - *¹⁸ Toray Industries Inc.
 - *¹⁹ Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

Onami S, Cho YM, Toyoda T, Mizuta Y, Yoshida M, Nishikawa A, Ogawa K: A 13-week repeated dose study of three 3-monochloropropane-1,2-diol fatty acid esters in F344 rats.

Arch Toxicol. 2014;88:871-80.

3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD), a rat renal and testicular carcinogen, has been reported to occur in various foods and food ingredients as free or esterified forms. Since reports about toxicity of 3-MCPD esters are limited, we conducted a 13-week rat subchronic toxicity study of 3-MCPD esters (palmitate diester: CDP, palmitate monoester: CMP, oleate diester: CDO). We administered a carcinogenic dose (3.6×10^4 mol/kg B.W./day) of 3-MCPD or these esters at equimolar concentrations and two 1/4 lower doses by gavage with olive oil as a vehicle five times a week for 13 weeks to F344 male and female rats. As a result, five out of ten 3-MCPD-treated females died from acute renal tubular necrosis, but none of the ester-treated rats. Decreased

HGB was observed in all high-dose 3-MCPD fatty acid ester-treated rats, except CDO-treated males. The absolute and relative kidney weights were significantly increased in the ester-treated rats at medium and high doses. Relative liver weights were significantly increased in the esters-treated rat at high dose, except for CMP females. Significant increase in apoptotic epithelial cells in the initial segment of the epididymis of high-dose ester-treated males was also observed. The results suggested that although acute renal toxicity was lower than 3-MCPD, these three 3-MCPD fatty acid esters have the potential to exert subchronic toxicity to the rat kidneys and epididymis, to a similar degree as 3-MCPD under the present conditions. NOAELs (no-observed-adverse-effect levels) of CDP, CMP and CDO were suggested to be 14, 8 and 15 mg/kg B.W./day, respectively.

Keywords: 3-MCPD fatty acid esters, F344 rats, epididymis

Onami S, Cho YM, Toyoda T, Horibata K, Ishii Y, Umemura T, Honma M, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K: Absence of *in vivo* genotoxicity of 3-monochloropropane-1,2-diol and associated fatty acid esters in a 4 week comprehensive toxicity study using F344 *gpt* delta rats.

Mutagenesis 2014;29:295-302.

3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) is regarded as a rat renal and testicular carcinogen and has been classified as a possible human carcinogen (group 2B) by International Agency for Research on Cancer. This is potentially of great importance given that esters of this compound have recently found to be generated in many foods and food ingredients as a result of food processing. There have been a few reports about their toxicity, although we have recently found that the toxicity profile of 3-MCPD esters was similar to that of 3-MCPD in a rat 13-week repeated dose study, except for the acute renal toxicity seen in 3-MCPD-treated females. In the present study, to examine *in vivo* genotoxicity we administered equimolar doses of 3-MCPD or 3-MCPD fatty acid esters (palmitate diester, palmitate monoester and oleate diester) to 6-week-old male F344 *gpt* delta rats carrying a reporter transgene for 4 weeks by intragastric administration. *In vivo* micronucleus, Pig-a mutation and *gpt* assays were performed, as well as investigations of major toxicological parameters including histopathological features. As one result, the relative

kidney weights of the 3-MCPD and all three ester groups were significantly increased compared with the vehicle control group. However, the frequency of micronucleated reticulocytes and Pig-a mutant red blood cells did not differ among groups. Moreover, no changes were observed in mutant frequencies of *gpt* and *red/gam* (Spi^-) genes in the kidney and the testis of 3-MCPD and 3-MCPD-fatty-acid-esters-treated rats. In histopathological analyses, no treatment related changes were observed, except for decrease of eosinophilic bodies in the kidneys of all treated groups. These results suggest that 3-MCPD and its fatty acid esters are not *in vivo* genotoxins, although they may exert renal toxicity.

Keywords: 3-MCPD fatty acid esters, *in vivo* genotoxicity, *gpt* delta rat

Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Yokoo Y, Kijima A, Takasu S, Kodama Y, Nishikawa A, Umemura T: Acrylamide induces specific DNA adduct formation and gene mutations in a carcinogenic target site, the mouse lung.

Mutagenesis 2015;30:227-35.

Acrylamide (AA) is a contaminant in heated foods and is carcinogenic in multiple organs of rodents. There have been many reports regarding AA-induced DNA modification and genotoxicity. However, the data are insufficient to understand fully the relationship between the two events. A recent report demonstrated carcinogenicity in the mouse lung. The lung is advantageous for investigation of AA-induced genotoxicity because DNA adduct levels are relatively high in this organ. In the present study, reporter gene mutation assays and quantitative analyses of specific DNA adducts were performed in the lungs of mature *gpt* delta mice treated with AA at doses of 100, 200 and 400 p.p.m. in drinking water for 4 weeks. N7-GA-Gua was detected in all AA-treated mice in a dose-dependent manner. *gpt* mutant frequencies (MFs) were significantly increased in the middle- and high-dose groups. In the analysis of mutation spectra, significant increases in GC-TA transversions and single base deletion mutations were observed in the high-dose group. Spi^- MFs were significantly increased in the high-dose group. Analysis of Spi^- mutants revealed significant increases in the frequencies of single base deletion mutation in runs of G/C and A/T. Analyses of immature mice under the same experimental conditions showed that there were no differences of susceptibility

to AA-induced genotoxicity in the two age classes. The overall data clearly show the causal relationship between AA-induced DNA adducts and the gene mutations at carcinogenic target sites.

Keywords: acrylamide, DNA adduct, *gpt* delta mouse

Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Matsushita K, Kijima A, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Combined application of comprehensive analysis for DNA modification and reporter gene mutation assay to evaluate kidneys of *gpt* delta rats given madder color or its constituents. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406:2467-75.

DNA adductome analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry is a promising tool to exhaustively search DNA modifications. Given that the molecular weight of chemical-specific adducts is determined by the total molecular weights of the active form and nucleotide bases, we developed a new method of comprehensive analysis for chemical-specific DNA adducts based on the principle of adductome analysis. The actual analytical mass range was 50 mass units up or down from the average molecular weight of the four DNA bases plus the molecular weight of the expected active form of the chemical. Using lucidin-3-O-primeveroside (LuP), lucidin-modified bases formed by its active form were exhaustively searched using this new method. Various DNA adducts, including Luc-N²-dG and Luc-N⁶-dA, were identified in the kidneys of rats given LuP. Together with measurement of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels, the combined application of this new method with a reporter gene mutation assay was performed to clarify renal carcinogenesis induced by madder color (MC) that includes LuP and alizarin (Alz) as constituent agents. A DNA adductome map derived from MC-treated rats was almost identical to that of LuP-treated rats, but not Alz-treated rats. Although 8-OHdG levels were elevated in MC- and Alz-treated rats, significant increases in *gpt* and Spi^- mutant frequencies were observed only in MC- and LuP-treated rats. In addition, the spectrum of *gpt* mutants in MC-treated rats showed almost the same pattern as those in LuP-treated rats. The overall data suggest that LuP may be responsible for MC-induced carcinogenicity and that the proposed methodology is appropriate for exploring and understanding mechanisms of chemical carcinogenesis.

Keywords: DNA adduct, *gpt* delta, madder color

Yamada T*, Wei M*, Toyoda T, Yamano S*, Wanibuchi H*: Inhibitory effect of *Raphanobrassica* on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils.

Food Chem Toxicol. 2014;70:107-13.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is well known to be associated with chronic gastritis and also development of gastric cancer. *Raphanobrassica* (RB) is an intergeneric hybrid of the genera *Raphanus* (radish) and *Brassica* (cabbages) containing appreciable amounts of glucoraphanin (GR) and glucoraphenin (GRe), which are actively hydrolyzed by the enzyme myrosinase to sulforaphane and sulforaphene, respectively. Both of these metabolites exert antimicrobial and anti-inflammatory activity. The purpose of the present study was to investigate the effect of two freeze-dried products of RB (RB1 and RB2) on *H. pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. Six-week-old male Mongolian gerbils were inoculated orally with *H. pylori* (ATCC 43504), and two weeks later were fed diets containing no additives or diets supplemented with 2% RB1 (containing both GR and GRe) or 2% RB2 (containing GR only) for 10 weeks. In the RB1, but not the RB2 group, mononuclear cell infiltration, mRNA expression of IL-6, and cell proliferation in the gastric mucosa were significantly suppressed. These results indicate that RB1 containing both GR and GRe exerted significant inhibitory effects on *H. pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils apparently mediated via suppression of IL-6 expression and chronic inflammation.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *Raphanobrassica*, chemoprevention

* Osaka City University

Takahashi M, Yoshida M, Inoue K, Morikawa T, Nishikawa A, Ogawa K: Chronic toxicity and carcinogenicity of semicarbazide hydrochloride in Wistar Hannover GALAS rats.

Food Chem Toxicol. 2014;73:84-94.

We performed a combined study to determine the chronic toxicity and carcinogenicity of semicarbazide hydrochloride (SEM-HCl). Male and female Wistar Hannover GALAS rats were fed a diet containing SEM-HCl at 0, 10, 50, and 250 ppm for 52 weeks (10 rats/sex/group) or for 104 weeks (50 rats/sex/group). Enlargement of the knee joints was apparent in both sexes at 250 ppm. Reduced body weight was observed

at 250 ppm from week 76 only in males. SEM-HCl exerted no toxic effects on hematology, serum biochemistry, or organ weights. Histopathologically, disarrangement of chondrocytes accompanied by increased connective tissues, and degeneration of articular cartilage were found in males at 50 ppm and above and in females at 250 ppm. Mild changes in the elastic laminae were observed at 250 ppm for both sexes in the chronic toxicity study. There were no significant intergroup differences in the incidences or types of any tumors. Taken together, toxicological effects of chronic exposure to SEM-HCl mainly occurred in the bone, cartilage, and aorta. Based on histopathological findings, the no-observed-adverse-effect-level was 10 ppm in males and 50 ppm in females (equal to 0.6 mg/kg/day in males and 3.9 mg/kg/day in females). SEM-HCl was not carcinogenic in rats.

Keywords: semicarbazide hydrochloride, chronic toxicity, carcinogenicity

Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of ferric citrate in F344 rats.

Food Chem Toxicol. 2014;74:68-75.

Ferric citrate has been used as a food additive for supplementation of iron. We performed a 13-week subchronic toxicity study of ferric citrate in F344 rats with oral administration in the diet at concentrations of 0%, 0.25%, 1.0%, and 4.0%. Reduction of body weight gain was noted in 4.0% males and females. On hematology assessment, decreases of red blood cells and lymphocytes and increases of platelets and eosinophils were noted in 4.0% males and females. Serum biochemistry demonstrated increased iron and decreased total protein and transferrin in both sexes treated with 4.0% ferric citrate. In addition, an increase of serum inorganic phosphorus levels was noted in 4.0% females. Regarding organ weights, an increase of relative spleen weights was detected in 4.0% males and females and a decrease of absolute and relative heart weights in 4.0% females. On histopathological assessment, colitis with infiltration of eosinophils and hyperplasia of mucosal epithelium, eosinophilic infiltration in mesenteric lymph nodes, and increased hemosiderosis in spleen were observed as treatment-related toxicological changes in 4.0% males and females. Based on the results, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of ferric citrate was estimated to be 1.0% (596 mg/kg bw/day

for males and 601 mg/kg bw/day for females).

Keywords: ferric citrate, subchronic toxicity, eosinophilic enteritis

Tamura K, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Irie K, Kodama Y, Gamo T*, Ozawa S*, Yoshida M: Involvement of constitutive androstane receptor in liver hypertrophy and liver tumor development induced by triazole fungicides.

Food Chem Toxicol. 2015;78:86-95.

We clarified the involvement of constitutive androstane receptor (CAR) in triazole-induced liver hypertrophy and tumorigenesis using CAR-knockout (CARKO) mice. Seven-week-old male CARKO and wild-type (WT) mice were treated with 200 ppm cyproconazole (Cypro), 1500 ppm tebuconazole (Teb), or 200 ppm fluconazole (Flu) in the diet for 27 weeks after initiation by diethyl nitrosamine (DEN). At weeks 4 (without DEN) and 13 (with DEN), WT mice in all treatment groups and CARKO mice in Teb group revealed liver hypertrophy with mainly Cyp2b10 and following Cyp3a11 inductions in the liver. Teb also induced Cyp4a10 in both genotypes. Cypro induced slight and durationdependently liver hypertrophy in CARKO mice. At week 27, Cypro and Teb significantly increased eosinophilic altered foci and/or adenomas in WT mice. These proliferating lesions were clearly reduced in CARKO mice administered both compounds. The eosinophilic adenomas caused by Flu decreased in CARKO mice. The present study indicates that CAR is the main mediator of liver hypertrophy induced by Cypro and Flu, but not Teb. In contrast, CAR played a crucial role in liver tumor development induced by all three triazoles.

Keywords: triazole, constitutive androstane receptor, liver hypertrophy

* Iwate Medical University

Nozawa K*, Nagaoka K*, Zhang H*, Usuda K*, Okazaki S*, Taya K*, Yoshida M, Watanabe G*: Neonatal exposure to 17 α -ethynyl estradiol affects ovarian gene expression and disrupts reproductive cycles in female rats.

Reprod Toxicol. 2014;46:77-84.

Neonatal exposure to synthetic estrogen causes delayed reproductive dysfunction in female rats. Exposure to 17 α -ethynyl estradiol (EE, low: 20 and

high: 2000 μ g/kg) induced an abnormal estrous cycle during PND171-190 in low-dose and PND126-145 in high-dose group. At PND90 within normal estrous cycle, high-dose animals showed lack of LH surge and low of ovarian hormones in serum level. Gene expression analysis demonstrated that level of mRNA encoding luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) was higher in EE-treated ovaries than in control ovaries, and LHCGR protein colocalized with apoptosis-related proteins in the interstitial area of the ovary. At PND1, ovarian LHCGR mRNA levels were higher in EE-treated rats than in control rats, and direct induction of LHCGR expression by EE was observed in vitro. Our results indicate that neonatal exposure to EE induces irregular LHCGR expression in the immature ovary, which may influence the occurrence of delayed reproductive dysfunction in adult animals.

Keywords: 17 α -ethynyl estradiol, endocrine disruptor, luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Ichimura R, Takahashi M, Morikawa T, Inoue K, Maeda J, Usuda K^{*1}, Yokosuka M^{*2}, Watanabe G^{*1}, Yoshida M: Prior attenuation of KiSS1/GPR54 signaling in the anteroventral periventricular nucleus is a trigger for the delayed effect induced by neonatal exposure to 17 α -ethynylestradiol in female rats.

Reprod Toxicol. 2015;51:145-56.

Neonatal exposure to 17 α -ethynylestradiol (EE) cause delayed effect, a late-occurring irreversible damage to reproductive functions characterized by the early onset of age-matched abnormal estrous cycling. To clarify the involvement of a hypothalamic key cycling regulator KiSS1/GPR54 in the delayed effect, we investigated artificially-induced LH surges and KiSS1 mRNA expression in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) of cycling young adult rats neonatally exposed to EE, and compared these parameters to those in about 5 months old middle-aged rats. KiSS1 mRNA expression, the number of KiSS1-positive cells and KiSS1/ER α co-expressing cells in the AVPV decreased in both EE-exposed and middle-aged rats. The peak area and levels of LH surge dose-dependently decreased in EE-exposed rats, and reduction was more evident in middle-aged rats. These results indicate that the prior attenuation of KiSS1 and consequent depression

of LH surges plays a key role in the onset of abnormal estrous cycling in the delayed effect.

Keywords: delayed effect, neonatal exposure, kisspeptin

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Nippon Veterinary and Life Science University

Usuda K*, Nagaoka K*, Nozawa K*, Zhang H*, Taya K*, Yoshida M, Watanabe G*: Neonatal exposure to 17 α -ethynyl estradiol affects kisspeptin expression and LH-surge level in female rats.

J Vet Med Sci. 2014;76:1105-10.

Contamination of estrogenic compounds disrupts endocrinological and neurological reproductive systems in animals. Neonatal exposure to 17 α -ethynyl estradiol (EE) induced an abnormal estrous cycle at postnatal day (PND) 180, but not at PND90. We found that serum level of luteinizing hormone (LH) at the latter half of proestrus in EE-treated rats was lower than in the controls at PND90 when there was no significant difference on estrous cyclicity. Additionally, kiss1 mRNA levels in the anteroventral periventricular nucleus-preoptic area (AVPV/POA) were lower in EE-treated rats than in the controls. The expression of GnRH precursor (GNRH1) mRNA in the AVPV/POA and that of LH beta subunit (LHb) mRNA in the pituitary were similar in the control- and EE-treated groups. Our results indicated that neonatal exposure to EE leads to reduced expression of kiss1 mRNA in AVPV/POA and LH-surge, which is likely related to the delayed reproductive dysfunction seen in adult female rats.

Keywords: 17 α -ethynyl estradiol, endocrine disruptor, kisspeptin

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Kawano M*^{1,2}, Qin XY*¹, Yoshida M, Fukuda T*³, Nansai H*¹, Hayashi Y*⁴, Nakajima T*⁵, Sone H*¹: Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates di-(2-ethylhexyl) phthalate transgenerational repression of ovarian Esr1 expression in female mice.

Toxicol Lett. 2014;228:235-40.

Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) is a phthalate ester that binds peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) to induce proliferation of peroxisomes and regulate the expression of specific target genes. The question of whether the effect of DEHP on female

reproductive processes is mediated via PPAR α -dependent signaling is controversial. In this study, we investigated the effect of exposure to DEHP on ovarian expression of estrogen receptor α (Esr1) and aromatase (Cyp19a1) in three generations of Sv/129 wild-type (WT,++) and PPAR α (-/-) knockout mice. Compared with untreated controls, ovarian expression of Esr1 decreased in response to DEHP treatment in the F0 (0.56-fold, P=0.19), F1 (0.45-fold, P=0.023), and F2 (0.35-fold, P=0.014) generations of WT mice, but not PPAR α -null mice. Our data indicate that transgenerational repression by DEHP of ovarian Esr1 gene expression is mediated by PPAR α -dependent pathways. Further studies are required to elucidate the mechanisms underlying crosstalk between PPAR α and Esr1 signaling in reproductive processes.

Keywords: DEHP, PPAR α , transgenerational

*¹ National Institute for Environmental Studies

*² Ibaraki Prefectural University of Health Science

*³ Tohoku University

*⁴ Nagoya University Graduate School of Medicine

*⁵ Chubu University

Matsushita K, Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Kawaguchi H*, Miyoshi N*, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T: Improvement and validation of a medium-term *gpt* delta rat model for predicting chemical carcinogenicity and underlying mode of action.

Exp Toxicol Pathol. 2014;66:313-21.

We have developed a new medium-term animal model, "GPG", in which an *in vivo* mutation assay in partially hepatectomized tissue and a tumor-promoting assay were performed. The tumor-promoting assay measures glutathione S-transferase placental form positive foci induced by diethylnitrosamine (DEN) in the residual tissue. Given that a limitation of the original protocol is the potential interaction between the test chemical and DEN, the present study establishes a modified protocol that includes a test chemical washout period. Using CYP2E1 inhibitor and CYP1A or CYP2B inducers, a period of 2 weeks after cessation of exposure to the chemicals was confirmed to be sufficient to return their enzymatic activities to normal levels. Additionally, to avoid the effects of DEN on the pharmacokinetics of the test chemical, re-exposure to the test chemical started

1 week after DEN injection, in which tumor-promoting activities were clearly detected. Consequently, a modified protocol has been established with 2- and 1-week washout periods before and after DEN injection, respectively. The applicability of the modified protocol was demonstrated using the genotoxic hepatocarcinogen, estragole (ES), the genotoxic renal carcinogen, aristolochic acid (AA), and the non-genotoxic hepatocarcinogens, β -naphthoflavone and barbital. Furthermore, the increase of cell cycle-related parameters in ES-treated livers, but not in AA-treated livers, may indicate that the liver is not the carcinogenic target site of AA despite its genotoxic role. Thus, since various parameters related to carcinogenesis can be evaluated concurrently, the GPG model could be a rapid and reliable assay for the assessment of human cancer hazards.

Keywords: *in vivo* mutagenicity, medium-term animal model, *gpt* delta rat

* Kagoshima University

Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Kijima A, Tsuchiya T, Kawaguchi H*, Miyoshi N*, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T: A medium-term *gpt* delta rat model as an *in vivo* system for analysis of renal carcinogenesis and the underlying mode of action.

Exp Toxicol Pathol. 2015;67:31-9.

The kidney is a major target site of chemical carcinogenesis. However, a reliable *in vivo* assay for rapid identification of renal carcinogens has not been established. The purpose of this study was to develop a new medium-term *gpt* delta rat model (the GNP model) to facilitate identification of renal carcinogens. In this model, we carried out an *in vivo* mutation assay using unilaterally nephrectomized kidney tissue and a tumor-promoting assay using residual kidney tissue, with diethylnitrosamine (DEN) as the renal tumor initiator. To clarify the optimal time of DEN injection after nephrectomy, time-dependent changes in bromodeoxyuridine-labeling indices in the tubular epithelium of nephrectomized rats were examined. The optimal dose of DEN injection and sufficient duration of subsequent nitrilotriacetic acid treatment were determined for detection of renal preneoplastic lesions. The standard protocol for the GNP model was determined as follows. Six-week-old female *gpt* delta rats were treated with test chemicals

for 4 weeks, followed by a 2-week washout period, and 40mg/kg DEN was administered intraperitoneally to initiate renal carcinogenesis. Unilateral nephrectomy was performed 48h before DEN injection, followed by *gpt* assays using excised kidney tissues. One week after DEN injection, rats were further exposed to test chemicals for 12 weeks, and histopathological analysis of renal preneoplastic lesions was performed as an indicator of tumor-promoting activity in residual kidney tissue. Validation studies using aristolochic acid, potassium dibasic phosphate, phenylbutazone, and d-limonene indicated the reliability of the GNP model for predicting renal carcinogens and the underlying mode of action.

Keywords: medium-term animal model, *gpt* delta rat, *in vivo* mutagenicity

* Kagoshima University

Takasu S, Ishii Y, Matsushita K, Kuroda K, Kijima A, Kodama Y, Ogawa K, Umemura T: No effect of high fat diet-induced obesity on spontaneous reporter gene mutations in *gpt* delta mice.

Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:7149-52.

A large number of epidemiological studies have demonstrated that obesity is a risk factor for several human cancers. Several animal studies using rodents with diet-induced or genetic obesity have also demonstrated that obesity can promote tumor development. However, the effects of obesity on the early stages of carcinogenesis, and especially on the spontaneous occurrence of somatic gene mutations, remain unclear. To investigate the effects of obesity on the rate of spontaneous gene mutations, we performed reporter gene mutation assays in liver, kidney, and colon, organs in which obesity appears to be associated with cancer development on the basis of epidemiological or animal studies, in mice with high fat diet (HFD)-induced obesity. Six-week-old male and female C57BL/6 *gpt* delta mice were fed HFD or standard diet (STD) for 13 or 26 weeks. At the end of the experiments, reporter gene mutation assays of liver, kidney, and colon were performed. Final body weights and serum leptin levels of male and female mice fed HFD for 13 or 26 weeks were significantly increased compared with corresponding STD-fed groups. Reporter gene mutation assays of liver, kidney, and colon revealed that there were no significant differences in *gpt* or Sp1⁻ mutant frequencies between

STD- and HFD-fed mice in either the 13-week or 26-week groups. These results indicate that HFD treatment and consequent obesity does not appear to influence the spontaneous occurrence of somatic gene mutations. Keywords: obesity, *in vivo* mutagenicity, *gpt* delta mouse

Saelee P*, Chaiwerawattana A*, Ogawa K, Cho YM, Tiwawech D*, Suktangman V*: Clinicopathological significance of BRCA1 promoter hypermethylation in Thai breast cancer patients.

Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:10585-9.

Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1), mapped on chromosome 17q21, is implicated in the mechanisms of cellular DNA repair. Inactivation of this gene is involved in the development of many human cancers, including breast cancer. This study aimed to investigate the prognostic value of BRCA1 promoter hypermethylation and expression in breast cancer cases. Sixty-one breast cancers were examined for BRCA1 hypermethylation by methylation-specific polymerase chain reaction (PCR), and 45 paired normal breast tissues were analyzed for altered BRCA1 mRNA levels by quantitative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR). Aberrant methylation status in BRCA1 was detected in 15 of 61 cases (24.6%), while reduced expression was found in 7 of 45 (15.6%). BRCA1 hypermethylation was statistically associated with tumor grade III ($p=0.04$), a high frequency of stage IIB ($p=0.02$), and triple-negative phenotype (OR= 3.64, 95%CI =1.1-12.3, $p=0.03$). Our findings indicated that BRCA1 promoter hypermethylation is a useful prognostic marker for breast cancer.

Keywords: breast cancer, BRCA1, DNA methylation

* National Cancer Institute, Thailand

Naiki-Ito A*, Chewonarin T*, Tang M*, Pitchakarn P*, Kuno T*, Ogawa K, Asamoto M*, Shirai T*, Takahashi S*: Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis.

Prostate. 2015;75:151-60.

Ellagic acid (EA), a component of pomegranate fruit juice (PFJ), is a plant-derived polyphenol and has antioxidant properties. PFJ and EA have been reported to suppress various cancers, including prostate cancer. However, their chemopreventive effects on development

and progression of prostate cancer using *in vivo* models have not been established yet. The transgenic rat for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model was used to investigate the modulating effects of PFJ and EA on prostate carcinogenesis. Three-week-old male transgenic rats were treated with EA or PFJ for 10 weeks. *In vitro* assays for cell growth, apoptosis, and Western blot were performed using the human prostate cancer cell lines, LNCaP (androgen-dependent), PC-3 and DU145 (androgen-independent). PFJ decreased the incidence of adenocarcinoma in lateral prostate, and both EA and PFJ suppressed the progression of prostate carcinogenesis and induced apoptosis by caspase 3 activation in the TRAP model. In addition, the level of lipid peroxidation in ventral prostate was significantly decreased by EA treatment. EA was able to inhibit cell proliferation of LNCaP, whereas this effect was not observed in PC-3 and DU145. As with the *in vivo* data, EA induced apoptosis in LNCaP by increasing Bax/Bcl-2 ratio and caspase 3 activation. Cell-cycle related proteins, p21WAF, p27Kip, cdk2, and cyclin E, were increased while cyclin D1 and cdk1 were decreased by EA treatment. The results indicate that PFJ and EA are potential chemopreventive agents for prostate cancer, and EA may be the active component of PFJ that exerts these anti-cancer effects.

Keywords: ellagic acid, prostate cancer, apoptosis

* Nagoya City University

Tokudome S^{*1}, Kuriki K^{*1}, Yokoyama Y^{*1}, Sasaki M^{*1}, Joh T^{*1}, Kamiya T^{*1}, Cheng J^{*1}, Ogawa K, Shirai T^{*1}, Imaeda N^{*1}, Goto C^{*1}, Tokudome Y^{*1}, Ichikawa H^{*1}, Okuyama H^{*2}: Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: A randomized controlled trial in polypectomized participants.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2015;94:1-11.

To address preventive effects of n-3 PUFAs/LC n-3 PUFAs on CRTs, a randomized controlled trial was conducted. One-hundred four experimental group participants were advised to increase intake of n-3 PUFAs, including fish/shell fish, fish oil supplements and perilla oils, and to decrease consumption of n-6 PUFAs and fats/oils as a whole for 24 months. One-hundred one control group participants were only cautioned to reduce consumption of fats/oils as a whole. Random

allocation was satisfactorily attained, and participants sufficiently complied with our regimen. Intakes, plasma concentrations, and compositions of the RBC and sigmoid colon membranes of n-3 PUFAs, LC n-3 PUFAs, EPA and DHA increased, and the ratios of n-6 PUFAs/n-3 PUFAs and AA/LC n-3 PUFAs decreased without any adverse response. Twenty-four months after the intervention, the multivariate-adjusted hazard ratio (95% confidence intervals) was estimated to be 0.805 (0.536-1.209) with a signal towards the reduced CRT incidence.

Keywords: colorectal tumor, randomized controlled trial, n-3 polyunsaturated fatty acids

*¹ Nagoya City University

*² Kinjo Gakuin University

Maeda J*, Kijima A, Inoue K, Ishii Y, Ichimura R, Takasu S, Kuroda K, Matsushita K, Kodama Y, Saito N*, Umemura T, Yoshida M: *In vivo* genotoxicity of *Ginkgo biloba* extract in *gpt* delta mice and constitutive androstane receptor knockout mice.

Toxicol Sci. 2014;140:298-306.

The National Toxicology Program (NTP) study of *Ginkgo biloba* extract (GBE), an herbal supplement, reported concerns regarding genotoxicity and clear evidence of hepatocarcinogenicity and liver hypertrophy in mice. To clarify the genotoxicity of GBE *in vivo*, we performed reporter gene mutation assay using *gpt* delta mice. We also used a combined liver comet assay and bone marrow micronucleus assay using C3H-derived constitutive androstane receptor knockout (CARKO) and wild-type mice. No remarkable increases in *gpt* or *spi*⁻ mutation frequencies were observed in DNA extracted from the livers of *gpt* delta mice that had been exposed to GBE up to 2000 mg/kg bw/day. In the comet and micronucleus assays, no statistically significant increases in positive cells were observed at doses up to 2000 mg/kg bw/day of GBE in either mouse genotype. The present study provides clear evidence that GBE is not genotoxic *in vivo*. Our results indicate that GBE-induced hepatocarcinogenesis in mice occurs through a nongenotoxic mode of action.

Keywords: constitutive androstane receptor, genotoxicity, ginkgo biloba extract

* Kobe University

Kuroda K, Hibi D, Ishii Y, Yokoo Y, Takasu S, Kijima A, Matsushita K, Masumura K, Kodama Y, Yanai T*, Sakai H*, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Role of *p53* in the progression from ochratoxin A-induced DNA damage to gene mutations in the kidneys of mice. *Toxicol Sci.* 2015;144:65-76.

Carcinogenic doses of ochratoxin A (OTA) cause increases of mutant frequencies (MFs) of the *red/gam* gene (*Sp1*⁻) in the kidneys of *p53*-deficient *gpt* delta mice, but not in *p53*-proficient mice. Here, we investigated the role of *p53* in the progression from OTA-induced DNA damage to gene mutations. To this end, *p53*-proficient and -deficient mice were administered 5 mg/kg OTA for 3 days or 4 weeks by gavage. After 3 days of administration, comet assays were performed and there were no differences in the degrees of OTA induced DNA damage between *p53*-proficient and -deficient mice. However, the frequencies of γ -H2AX-positive tubular epithelial cells in *p53*-deficient mice were significantly higher than those in *p53*-proficient mice, implying that *p53* inhibited the progression from DNA damage to DNA double strand breaks (DSBs). Evaluation of global gene expression and relevant mRNA/protein expression levels demonstrated that OTA increased the expression of *Cdkn1a*, which encodes the *p21* protein, in *p53*-proficient mice, but not in *p53*-deficient mice. Moreover, in *p53*-deficient mice, mRNA levels of cell cycle progression and DSB repair (homologous recombination repair [HR])-related genes were significantly increased. Thus, G₁/S arrest due to activation of the *p53/p21* pathway may contribute to the prevention of DSBs in *p53*-proficient mice. In addition, single base deletions/insertions/substitutions were predominant, possibly due to HR. Overall, these results suggested that OTA induced DSBs at the carcinogenic target site in mice and that *p53/p21*-mediated cell cycle control prevented an increase in the formation of DSBs, leading to gene mutations.

Keywords: ochratoxin A, p53, DNA damage

* Gifu University

Inoue K, Morikawa T, Matsuo S, Tamura K, Takahashi M, Yoshida M: Adaptive parotid gland hypertrophy induced by dietary treatment of GSE in rats. *Toxicol Pathol.* 2014;42:1016-23.

In a 13-week feeding toxicity study of grape skin

extract (GSE) performed previously, 5.0% GSE showed diffuse hypertrophy and basophilia in rat parotid glands. To clarify whether the change in the parotid glands was an adverse effect of GSE, 6-week-old male F344 rats were fed a diet containing 5.0% GSE or were administered a dose corresponding to the dietary concentration via gavage for 4 weeks, and the treatment was stopped for 2 weeks. To ascertain the effect of astringency, other animals were fed a diet containing 5.0% tannic acid (TA) using the same protocol as the GSE feed group. Control groups were fed a basal diet or were administered sterilized distilled water by gavage. In the GSE and TA feed groups, diffuse severe hypertrophy and basophilia in the parotid glandular epithelial cells were observed. Macroscopic, microscopic, and ultrastructural characteristics consistent with cellular hypertrophy was less apparent after the recovery period in both feed groups. In contrast, no changes were observed in the parotid glands of the gavage GSE and control groups at week 4. Based on these findings of parotid hypertrophy without cytotoxicity, the data from this and previous studies suggest that hypertrophy of the parotid glands induced by feeding treatment with GSE is an adaptive non-adverse effect that is reversible upon removal of the sialotropic agent.

Keywords: grape skin extract, adaptive, rats

Matsuo S, Takahashi M, Inoue K, Tamura K, Irie K, Kodama Y, Nishikawa A, Yoshida M: Inhibitory potential of postnatal treatment with cyclopamine, a hedgehog signaling inhibitor, on medulloblastoma development in *Ptch1* heterozygous mice.

Toxicol Pathol. 2014;42:1174-87.

Medulloblastomas (MBs) are thought to be derived from granular cell precursors in the external granular layer (EGL) of the developing cerebellum. Heterozygous *patched1* (*Ptch1*) knockout mice develop MBs that resemble those in humans when the sonic hedgehog (Shh) signaling pathway is activated. The present study was conducted to evaluate postnatal effects of a Shh signaling inhibitor, cyclopamine, on the development of MBs in *Ptch1* mice. *Ptch1* and wild-type mice were treated daily with subcutaneous cyclopamine at 40 mg/kg or vehicle from postnatal day (PND) 1 to PND14, and the subsequent development of MBs and preneoplastic lesions was examined up to week 12

(W12). Proliferative lesions in the cerebellum, MBs, and preneoplastic lesions were only detected in *Ptch1* mice. Cyclopamine treatment resulted in a statistically significant reduction in the incidence and/or area of proliferative lesions at PND14 and 21. The trend of decreasing preneoplastic lesions persisted up to W12. At PND7, cyclopamine treatment reduced the width and proliferation of the EGL regardless of genotype. These results indicate that inhibition of Shh signaling during cerebellar development has prolonged inhibitory potential on MB development in *Ptch1* mice. This inhibitory potential might be related to inhibition of EGL proliferation, including preneoplastic MB cells.

Keywords: cyclopamine, medulloblastoma, cerebellum

Inoue K, Takahashi M, Kodama Y, Nishikawa A, Sugita-Konishi Y*, Yoshida M: The kidneys of infant mice are not sensitive to the food mycotoxin contaminant nivalenol.

J Toxicol Pathol. 2014;27:57-66.

Nivalenol (NIV) is a trichothecene mycotoxin produced by *Fusarium* fungi that frequently contaminates agricultural commodities. Dietary administration of NIV to adult mice affects the renal glomeruli, but data about NIV toxicity in human infants are limited. To evaluate the effects of NIV on infant kidneys, 3-week-old male ICR-derived glomerulonephritis (ICGN) and ICR mice were administered 0, 4, 8 or 16 ppm NIV in diet for 4 weeks, and their renal status was compared with age-matched or adult ICR mice. In ICGN mice, the number of glomeruli showing mesangial expansion and α -smooth muscle actin (SMA)-positive mesangial cells was higher with 16 ppm NIV compared with controls. No other significant differences were observed in ICGN mice. In infant ICR mice, the IgA serum concentrations were significantly elevated without glomerular morphological changes in the 16 ppm NIV group. There was no difference in NIV sensitivity in the kidneys of infant ICGN and ICR mice. These data suggest that the kidneys in infant mice are not sensitive to nivalenol under the present conditions.

Keywords: nivalenol, renal glomeruli, infants

* Azabu University

Takahashi M, Inoue K, Morikawa T, Matsuo S, Hayashi S, Tamura K, Watanabe G*, Taya K*, Yoshida M: Early

indicators of delayed adverse effects in female reproductive organs in rats receiving neonatal exposure to 17 α -ethynylestradiol.

J Toxicol Sci. 2014;39:775-84.

We previously reported that neonatal exposure to 17 α -ethynylestradiol (EE) led to delayed adverse effects in which age-related anovulation after sexual maturation was accelerated. To identify early indicators of these adverse effects, female Wistar Hannover GALAS rats received a single EE injection (0, 0.02, 0.2, 2, 20, or 200 μ g/kg) within 24 hr of birth. Histopathological changes in ovarian and uterine development were investigated from postnatal day (PND) 14 to 10 weeks of age. Immunohistochemical expression of estrogen receptor alpha (ER α) in the uterus, serum levels of sex-related hormones and gene expression in the hypothalamus were examined. Although neonatal exposure to EE did not affect body growth or ovarian development, serum FSH tended to decrease at doses \geq 2 μ g/kg, and Kiss1 mRNA level in the whole hypothalamus was significantly decreased in all EE-treated groups at PND14. The number of uterine glands at PND21 was suppressed at doses \geq 20 μ g/kg, and ER α expression in the uterine epithelium at estrus stage decreased in a dose-dependent manner at 10 weeks of age. These results demonstrated that the various identified changes that occurred before the appearance of delayed adverse effects could be candidate early indicators.

Keywords: 17 α -ethynylestradiol, neonatal exposure, delayed effects

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Ihara K^{*1}, Asanuma K^{*2}, Fukuda T^{*1}, Ohwada S^{*1}, Yoshida M, Nishimori K^{*1}: MAGI-2 is critical for the formation and maintenance of the glomerular filtration barrier in mouse kidney.

Am J Pathol. 2014;184:2699-708.

Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 (MAGI-2) is a tight junction protein in epithelial tissues. We previously reported the detailed expression patterns of MAGI-2 in mouse tissues, including kidney podocytes, based on results obtained from Venus knock-in mice for Magi2 locus. In the present study, homozygous deletion of the Magi2 gene in mice caused neonatal lethality, which was explained by podocyte morphological abnormalities and anuria. Immunohistological analysis

showed that loss of MAGI-2 function induced a significant decrease in nephrin and dendrin at the slit diaphragm of the kidney, although other components of the slit diaphragm were unchanged. Furthermore, nuclear translocation of dendrin was observed in the podocytes of the MAGI-2-null mutants, along with enhanced expression of cathepsin L, which is reported to be critical for rearrangement of the actin cytoskeleton in podocytes. Expression analysis of the null mutants showed that loss of MAGI-2 function induces abnormal expression of various types of adhesion-related molecules. The present study is the first to demonstrate that MAGI-2 has a critical role in maintaining the functional structure of the slit diaphragm and that this molecule has an essential role in the functioning of the kidney filtration barrier.

Keywords: MAGI-2, kidney, glomerular filtration barrier

*¹ Tohoku University

*² Juntendo University School of Medicine

Wakasugi M^{*1}, Sasaki T^{*1}, Matsumoto M^{*1}, Nagaoka M^{*1}, Inoue K^{*1}, Inobe M^{*1}, Horibata K, Tanaka K^{*2}, Matsunaga T^{*1}: Nucleotide excision Repair-dependent DNA double-strand break formation and ATM signaling activation in mammalian quiescent cells.

J Biol Chem. 2014;289:28730-7.

Histone H2A variant H2AX is phosphorylated at Ser(139) in response to DNA double-strand break (DSB) and single-stranded DNA (ssDNA) formation. UV light dominantly induces pyrimidine photodimers, which are removed from the mammalian genome by nucleotide excision repair (NER). We previously reported that in quiescent G0 phase cells, UV induces ATR-mediated H2AX phosphorylation plausibly caused by persistent ssDNA gap intermediates during NER. In this study, we have found that DSB is also generated following UV irradiation in an NER-dependent manner and contributes to an earlier fraction of UV-induced H2AX phosphorylation. The NER-dependent DSB formation activates ATM kinase and triggers the accumulation of its downstream factors, MRE11, NBS1, and MDC1, at UV-damaged sites. Importantly, ATM-deficient cells exhibited enhanced UV sensitivity under quiescent conditions compared with asynchronously growing conditions. Finally, we show that the NER-dependent H2AX phosphorylation is also observed in murine

peripheral T lymphocytes, typical nonproliferating quiescent cells *in vivo*. These results suggest that *in vivo* quiescent cells may suffer from NER-mediated secondary DNA damage including ssDNA and DSB.

Keywords: Histone, DNA damage, DNA double-strand break

*¹ 金沢大学

*² 大阪大学

Kawamura Y^{*1}, Hayashi H^{*1}, Masumura K, Numazawa S^{*2}, Nohmi T: Genotoxicity of phenacetin in the kidney and liver of Sprague-Dawley *gpt* delta transgenic rats in 26-week and 52-week repeated-dose studies.

Toxicology 2014;324:10-7.

Transgenic rat mutation assays can be used to assess genotoxic properties of chemicals in target organs for carcinogenicity. Mutations in transgenes are genetically neutral and accumulate during a treatment period; thus, assays are suitable for assessing the genotoxic risk of chemicals using a repeated-dose treatment paradigm. However, only a limited number of such studies have been conducted. To examine the utility of transgenic rat assays in repeated-dose studies, we fed male and female Sprague-Dawley *gpt* delta rats with a 0.5% phenacetin-containing diet for 26 and 52 weeks. A long-term feeding of phenacetin is known to induce renal cancer in rats. Phenacetin administration for 52 weeks in males significantly increased *gpt* (point mutations) mutant frequency (MF) in the kidney, the target organ of carcinogenesis. In the liver, the nontarget organ of carcinogenesis, *gpt* MFs were significantly elevated in phenacetin treatment groups of both genders during 26- and 52-week treatments. Furthermore, sensitive to P2 interference (Spi(-) deletions) MF increased in the liver of both genders following 52-week treatment. MFs were higher after treatment for 52 weeks than after treatment for 26 weeks. Frequencies of phenacetin-induced mutations were higher in the liver than in the kidney, suggesting that the intensity of genotoxicity does not necessarily correlate with the induction of tumor formation. Results from *gpt* delta rat assays of repeated-dose treatments are extremely useful to elucidate the relationship between gene mutations and carcinogenesis in the target organ induced by cancer-causing agents.

Keywords: phenacetin, *gpt* delta rat, mutant frequency

*¹ Meiji Seikaファルマ(株)

*² 昭和大学

Takeiri A^{*1}, Wada NA^{*1}, Motoyama S^{*1}, Matsuzaki K^{*1}, Tateishi H^{*2}, Matsumoto K^{*2}, Niimi N, Sassa A, Grúz P, Masumura K, Yamada M, Mishima M^{*1}, Jishage KI^{*1}, Nohmi T: *In vivo* evidence that DNA polymerase kappa is responsible for error-free bypass across DNA cross-links induced by mitomycin C.

DNA Repair 2014;24:113-21.

Translesion DNA synthesis (TLS) is an important pathway that avoids genotoxicity induced by endogenous and exogenous agents. DNA polymerase kappa (Polk) is a specialized DNA polymerase involved in TLS but its protective roles against DNA damage *in vivo* are still unclear. To better understand these roles, we have established knock-in mice that express catalytically-inactive Polk and crossbred them with *gpt* delta mice, which possess reporter genes for mutations. The resulting mice (inactivated Polk KI mice) were exposed to mitomycin C (MMC), and the frequency of point mutations, micronucleus formation in peripheral erythrocytes, and γ H2AX induction in the bone marrow was determined. The results suggest that Polk mediates TLS, which suppresses point mutations and DNA double-strand breaks caused by intra- and interstrand cross-links induced by MMC treatment. The established knock-in mice are extremely useful to elucidate the *in vivo* roles of the catalytic activity of Polk in suppressing DNA damage that was induced by a variety of genotoxic stresses.

Keywords: inactivated Polk knock-in mice, mitomycin C, interstrand cross-links

*¹ 中外製薬(株)

*² (株)中外医科学研究所

Horibata K, Ukai A, Honma M: Evaluation of rats' *in vivo* genotoxicity induced by *N*-ethyl-*N*-nitrosourea in the RBC *Pig-a*, PIGRET, and *gpt* assays.

Genes and Environ. 2014;36:199-202.

The emerging *Pig-a* gene mutation assay, a powerful and promising tool for evaluating *in vivo* genotoxicity, is based on flow cytometric enumeration of red blood cells

(RBCs), which are deficient in glycosylphosphatidylinositol anchored protein. Various approaches for measuring *Pig-a* mutant cells have been developed, particularly those focused on peripheral RBCs and reticulocytes (RETs). Previously, it had been reported that *Pig-a* and *gpt* mutant frequencies were relatively increased in *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU)- and benzo[*a*]pyrene (BP)-treated mice. The capacity and characteristics of the *Pig-a* assay relative to transgenic rodent (TGR) mutation assays, however, are unclear in rats. Here, using transgenic *gpt* delta rats, we compared the *in vivo* genotoxicity of single oral doses of ENU (40 mg/kg) in the *gpt* gene mutation assay in bone marrow and liver, and *Pig-a* gene mutation assays on RBCs and RETs in the same animals. The *Pig-a* gene mutation assays were conducted at 1, 2, and 4 weeks after treatment, whereas *gpt* assays were conducted on tissues collected at the 4-week terminal sacrifice. Consequently, we detected that *Pig-a* and *gpt* mutant frequencies were clearly increased in ENU-treated rats, indicating that both the *Pig-a* and TGR gene mutation assays can detect *in vivo* ENU genotoxicity equally.

Keywords: genotoxicity, *Pig-a* gene mutation assay, transgenic rodent mutation assays

Sugiyama K, Takamune M, Furusawa H, Honma M: Human DNA methyltransferase gene-transformed yeasts display an inducible flocculation inhibited by 5-aza-2'-deoxycytidine.

Biochem Biophys Res Commun. 2015;456:689-94.

Mammalian DNA methyltransferases (DNMTs) play an important role in establishing and maintaining the proper regulation of epigenetic information. However, it remains unclear whether mammalian DNMTs can be functionally expressed in yeasts, which probably lack endogenous DNMTs. We cotransformed the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* with the human *DNMT1* gene, which encodes a methylation maintenance enzyme, and the *DNMT3A/3B* genes, which encode *de novo* methylation enzymes, in an expression vector also containing the *GALI* promoter, which is induced by galactose, and examined the effects of the DNMT inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine (5AZ) on cell growth. Transformed yeast strains grown in galactose- and glucose-containing media showed growth inhibition, and their growth rate was unaffected by 5AZ. Conversely,

5AZ, but not 2'-deoxycytidine, dose-dependently interfered with the flocculation exhibited by *DNMT*-gene transformants grown in glucose-containing medium. Further investigation of the properties of this flocculation indicated that it may be dependent on the expression of a Flocculin-encoding gene, *FLO1*. Taken together, these findings suggest that DNMT-gene transformed yeast strains functionally express these enzymes and represent a useful tool for *in vivo* screening for DNMT inhibitors.

Keywords: DNA methyltransferase inhibitor, yeast, flocculation

Matsumoto M, Masumori S^{*1}, Hirata-Koizumi M, Ono A, Honma M, Yokoyama K^{*2}, Hirose A: Evaluation of *in vivo* mutagenicity of hydroquinone in MutaTM mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014;775-6: 94-8.

Hydroquinone (HQ) is used in skin bleaching agents, hair dyes, and finger nail treatments. Many skin-lightening cosmetics that contain HQ are currently marketed in Japan. Concerns have been expressed regarding health risks to the general population because the carcinogenicity of HQ was previously suggested in animal studies. HQ induced hepatocellular adenomas and forestomach hyperplasias in mice and renal tubular cell adenomas in male rats. In the present study, the lacZ transgenic mutation assay was conducted according to OECD test guideline 488 to determine whether mutagenic mechanisms were involved in HQ-induced carcinogenesis. Male MutaTM mice were repeatedly administered HQ orally at dosages of 0, 25, 50, 100, or 200mg/kg bw/day for 28 days. Body weight gain was decreased in all treatment groups. No significant differences were observed in mutant frequencies in the liver, stomach, lung, or kidney between HQ-treated mice and the concurrent negative controls, whereas the significant induction of mutations was noted in the positive control, *N*-ethyl-*N*-nitrosourea. These results suggest that a mutagenic mechanism is not responsible for HQ-induced carcinogenesis.

Keywords: Hydroquinone, Transgenic mutation assay, Mouse

^{*1}Public Interest Incorporated Foundation Biosafety Research Center

^{*2}Department of Epidemiology and Environmental

Health, Juntendo University Faculty of Medicine

Igarashi Y^{*1}, Nakatsu N^{*1}, Yamashita T^{*1,2}, Ono A, Ohno Y, Urushidani T^{*1,3}, Yamada H^{*1}: Open TG-GATEs: A large-scale toxicogenomics database.

Nucleic Acids Res. 2015;43:D921-7.

Toxicogenomics focuses on assessing the safety of compounds using gene expression profiles. Gene expression signatures from large toxicogenomics databases are expected to perform better than small databases in identifying biomarkers for the prediction and evaluation of drug safety based on a compound's toxicological mechanisms in animal target organs. Over the past 10 years, the Japanese Toxicogenomics Project consortium (TGP) has been developing a large-scale toxicogenomics database consisting of data from 170 compounds (mostly drugs) with the aim of improving and enhancing drug safety assessment. Most of the data generated by the project (e.g. gene expression, pathology, lot number) are freely available to the public via Open TG-GATEs (Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation System). Here, we provide a comprehensive overview of the database, including both gene expression data and metadata, with a description of experimental conditions and procedures used to generate the database. Open TG-GATEs is available from <http://toxico.nibio.go.jp/english/index.html>.

Keywords: database, toxicogenomics, toxicity

*¹ Toxicogenomics Informatics Project, National Institute of Biomedical Innovation

*² Hitachi, Ltd.

*³ Doshisha Women's College of Liberal Arts

Kobayashi K, Pillai K S^{*}, Michael M^{*}, Cherian K M^{*}, Ono A: Transition of Japan's statistical tools by decision tree for quantitative data obtained from the general repeated dose administration toxicity studies in rodents. *International Journal of Basic and Applied Sciences.* 2014;3:507-20.

Statistical significance is one of important criteria on judgment of regulatory toxicological testing. The decision tree for analysing quantitative data obtained from repeated dose administration studies in rodents has been in use in Japan around 1981. Since then, several authors proposed improved versions of the decision tree incorporating all possible situations of statistical

analysis normally encountered in such studies. Recently, a decision tree, which traces a simple route, unlike the previously proposed ones which trace complex routes has been proposed by a few researchers in Japan. While tracing to the most appropriate statistical tool using a decision tree, we propose to consider following points which also play a significant role in selecting the most appropriate statistical tool: (1) statistical tools that fails to detect a significant difference in the low dose group, (2) use of the one-sided test with high power to detect a significant difference compared with two-sided, (3) as far as possible avoid carrying out statistical analysis on the transformed data, since the analytical result of such data is difficult to interpret, (4) it is important to mention what statistical tools of the decision tree are used for the analysis, (5) examine the data for both normality and homogeneity and (6) for testing homogeneity, use Levene's test. Selection of widely accepted statistical tools is usually preferred to less popular and complex statistical analysis. It has been observed that in recent years the preferred statistical tools for analyzing quantitative data obtained from toxicity studied are of simple in nature but with high power to detect a significant difference.

Keywords: Decision Tree, Repeated Dose Administration Study, Statistical Method.

* Frontier Lifeline Services.

Omura K^{*1-3}, Uehara T^{*3,4}, Morikawa Y^{*3,4}, Hayashi H^{*5,6}, Mitsumori K^{*5}, Minami K^{*3,7}, Kanki M^{*1-3}, Yamada H^{*3}, Ono A, Urushidani T^{*3,8}: Detection of initiating potential of non-genotoxic carcinogens in a two-stage hepatocarcinogenesis study in rats.

J Toxicol Sci. 2014;39:785-94.

We previously reported a toxicogenomics-based prediction model for hepatocarcinogens in which the expression patterns of signature genes following repeated doses of either genotoxic or non genotoxic compounds were similar. Based on the results of our prediction model, we hypothesized that repeated doses of non-genotoxic carcinogens might have initiating potential. Here, we conducted a two stage hepatocarcinogenesis study in rats exposed to the initiating agent nitrosodiethylamine (DEN), and hepatotoxic compounds thioacetamide (TAA), methapyrilene (MP) and acetaminophen (APAP) for 1-2weeks followed by the

liver tumor promoter phenobarbital (PB). The duration of initial treatment was determined based on positive results from our prediction model. Combined treatment of 3 or 30 mg/kg of genotoxic DEN and PB induced marked increases in altered hepatocellular foci and a DEN dose-dependent increase in the number and area of glutathione S-transferase-placental form (GST-P)-positive foci. A low number of altered hepatocellular foci were also observed in rats treated with TAA at a dose of 45 mg/kg. MP at a dose of 100 mg/kg induced a very low number of foci, but APAP did not. Hierarchical clustering analysis using gene expression data revealed that 2-week treatment with TAA at a dose of 30 mg/kg and MP at 45 mg/kg induced specific expression of DNA damage-related genes, similar to 1-week treatment with DEN at a dose of 30 mg/kg. These results suggest that TAA and MP induce DNA damage, which partially supports our hypothesis. Although this study does not indicate whether tumor growth in response to these compounds can be assessed in this model, our results suggest that cumulative treatment with non genotoxic TAA might have initiating potential in the liver.

Keywords: Altered hepatocellular foci, GST-P carcinogenesis, Liver

*¹ Astellas Pharma Inc.

*² University of Tsukuba

*³ National Institute of Biomedical Innovation

*⁴ Shionogi & Co., Ltd.

*⁵ Tokyo University of Agriculture and Technology

*⁶ United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

*⁷ Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁸ Doshisha Women's College of Liberal Arts

Omura K^{*1,3}, Uehara T^{*3,4}, Morikawa Y^{*3,4}, Hayashi H^{*5,6}, Mitsumori K^{*5}, Minami K^{*3,7}, Kanki M^{*1,3}, Yamada H^{*3}, Ono A, Urushidani T^{*3,8}: Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression of rat liver in a 2-stage hepatocarcinogenesis model.

J Toxicol Sci. 2014;39:837-48.

Recent studies have shown that epigenetic alterations correlate with carcinogenesis in various tissues. Identification of these alterations might help characterize the early stages of carcinogenesis. We comprehensively analyzed DNA methylation and gene expression in livers obtained from rats exposed to nitrosodiethylamine (DEN) followed

by a promoter of hepatic carcinogenesis, phenobarbital (PB). The combination of DEN and PB induced marked increases in number and area of glutathione S-transferase-placental form (GST-P)-positive foci in the liver. In the liver of rats that received 30 mg/kg of DEN, pathway analysis revealed alterations of common genes in terms of gene expression and DNA methylation, and that these alterations were related to immune responses. Hierarchical clustering analysis of the expression of common genes from public data obtained through the Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system (TG-GATEs) showed that carcinogenic compounds clustered together. MBD-seq and GeneChip analysis indicated that major histocompatibility complex class Ib gene RT1-CE5, which has an important role in antigen presentation, was hypomethylated around the promoter region and specifically induced in the livers of DEN-treated rats. Further, immunohistochemical analysis indicated that the co-localization of GST-P and protein homologous to RT1-CE5 was present at the foci of some regions. These results suggest that common genes were altered in terms of both DNA methylation and expression in livers, with preneoplastic foci indicating carcinogenic potential, and that immune responses are involved in early carcinogenesis. In conclusion, the present study identified a specific profile of DNA methylation and gene expression in livers with preneoplastic foci. Early epigenetic perturbations of immune responses might correlate with the early stages of hepatocarcinogenesis.

Keywords: Altered hepatocellular foci, GST-P, DNA methylation

*¹ Astellas Pharma Inc.

*² University of Tsukuba

*³ National Institute of Biomedical Innovation

*⁴ Shionogi & Co., Ltd.

*⁵ Tokyo University of Agriculture and Technology

*⁶ United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

*⁷ Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁸ Doshisha Women's College of Liberal Arts

Hanafusa H^{*1}, Morikawa Y^{*1,2}, Uehara T^{*1,2}, Kaneto M^{*1}, Ono A, Yamada H^{*2}, Ohno Y, Urushidani T^{*2,3}: Comparative gene and protein expression analyses of a panel of cytokines in acute and chronic drug-

induced liver injury in rats.

Toxicology 2014;324:43-54.

Drug-induced liver injury (DILI) is a significant safety issue associated with medication use, and is the major cause of failures in drug development and withdrawal in post marketing. Cytokines are signaling molecules produced and secreted by immune cells and play crucial roles in the progression of DILI. Although there are numerous reports of cytokine changes in several DILI models, a comprehensive analysis of cytokine expression changes in rat liver injury induced by various compounds has, to the best of our knowledge, not been performed. In the past several years, we have built a public, free, large-scale toxicogenomics database, called Open TG-GATEs, containing microarray data and toxicity data of the liver of rats treated with various hepatotoxic compounds. In this study, we measured the protein expression levels of a panel of 24 cytokines in frozen liver of rats treated with a total of 20 compounds, obtained in the original study that formed the basis of the Open TG-GATEs database and analyzed protein expression profiles combined with mRNA expression profiles to investigate the correlation between mRNA and protein expression levels. As a result, we demonstrated significant correlations between mRNA and protein expression changes for interleukin (IL)-1 β , IL-1 α , monocyte chemo-attractant protein (MCP)-1/CC-chemokine ligand (Ccl)2, vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), and regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES)/Ccl5 in several different types of DILI. We also demonstrated that IL-1 β protein and MCP-1/Ccl2 mRNA were commonly up-regulated in the liver of rats treated with different classes of hepatotoxicants and exhibited the highest accuracy in the detection of hepatotoxicity. The results also demonstrate that hepatic mRNA changes do not always correlate with protein changes of cytokines in the liver. This is the first study to provide a comprehensive analysis of mRNA-protein correlations of factors involved in various types of DILI, as well as additional insights into the importance of understanding complex cytokine expression changes in assessing DILI.

Keywords: Biomarkers, Hepatotoxicity, Toxicogenomics

*¹ Shionogi & Co., Ltd.

*² National Institute of Biomedical Innovation

*³ Doshisha Women's College of Liberal Arts"

Yamada T*¹, Tanaka Y*¹, Hasegawa R*¹, Sakuratani Y*¹, Yamazoe Y*², Ono A, Hirose A, Hayashi M*³: Development of a category approach to predict the testicular toxicity of chemical substances structurally related to ethylene glycol methyl ether.

Regul Toxicol Pharmacol. 2014;70:711-9.

We propose a category approach to assessing the testicular toxicity of chemicals with a similar structure to ethylene glycol methyl ether (EGME). Based on toxicity information for EGME and related chemicals and accompanied by adverse outcome pathway information on the testicular toxicity of EGME, this category was defined as chemicals that are metabolized to methoxy- or ethoxyacetic acid, a substance responsible for testicular toxicity. A Japanese chemical inventory was screened using the Hazard Evaluation Support System, which we have developed to support a category approach for predicting the repeated-dose toxicity of chemical substances. Quantitative metabolic information on the related chemicals was then considered, and seventeen chemicals were finally obtained from the inventory as a shortlist for the category. Available data in the literature shows that chemicals for which information is available on the metabolic formation of EGME, ethylene glycol ethyl ether, methoxy- or ethoxyacetic acid do in fact possess testicular toxicity, suggesting that testicular toxicity is a concern, due to metabolic activation, for the remaining chemicals. Our results clearly demonstrate practical utility of AOP-based category approach for predicting repeated-dose toxicity of chemicals.

Keywords: Category approach, Testicular toxicity, Adverse outcome pathway

*¹ National Institute of Technology and Evaluation

*² Food Safety Commission of Japan

*³ Biosafety Research Center

Ema M, Endoh K, Fukushima R, Fujii S, Hara H, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Hojo H, Horimoto M, Hoshino N, Hosokawa Y, Imai Y, Inada H, Inawaka K, Itoh K, Katsumata Y, Izumi H, Kato H, Maeda M, Matsumoto K, Matsuo S, Matsuoka T, Matsuura I, Mineshima H, Miwa Y, Nakano N, Naya M, Noyori H, Ohta T, Oku H, Ono A, Shimizu T, Shimomura K,

Takakura I, Tanaka R, Tateishi T, Tominaga Y, Uesugi T, Urakawa C, Yabe K, Yamashita A, Yamauchi T, Yokoi R, A Study Group for Historical Control Data on Prenatal Developmental Toxicity Studies in Rodents: Historical control data on developmental toxicity studies in rodents.

Congenit Anom (Kyoto). 2014;54:150-61.

Historical control data on rodent developmental toxicity studies, performed between 1994 and 2010, were obtained from 19 laboratories in Japan, including 10 pharmaceutical and chemical companies and 9 contract research organizations. Rats, mice, and hamsters were used for developmental toxicity studies. Data included maternal reproductive findings at terminal cesarean sections and fetal findings including the spontaneous incidences of external, visceral, and skeletal anomalies. No noticeable differences were observed in maternal reproductive data between laboratories. Inter-laboratory variations in the incidences of fetuses with anomalies appeared to be due to differences in the selection of observation parameters, observation criteria, classification of the findings, and terminology of fetal alterations. Historical control data are useful for the appropriate interpretation of experimental results and evaluation of the effects of chemical on reproductive and developmental toxicities.

Keywords: reproductive and developmental toxicity, historical control data, rodent

Fujitani T^{*1}, Hojo M^{*1}, Inomata A^{*1}, Ogata A^{*1}, Hirose A, Nishimura T^{*2}, Nakae D^{*1}: Teratogenicity of asbestos in mice.

J Toxicol Sci. 2014;39:363-70.

Possible teratogenicity of 3 different asbestos (crocidolite, chrysotile and amosite) was assessed in CD1(ICR) mice. Dams on day 9 of gestation were given a single intraperitoneal administration at dose of 40 mg/kg body weight of asbestos suspended in 2% sodium carboxymethyl cellulose solution in phosphate buffered saline, while dams in the control group were given vehicle (10 ml/kg body weight). Dams and fetuses were examined on day 18 of gestation. To compare with the control group, the mean percentage of live fetuses in implantations in the group given crocidolite and the incidence of dams with early dead fetuses in the groups given chrysotile or amosite were increased. While no external or skeletal malformation was observed in the

control group, the incidence of external malformation (mainly reduction deformity of limb) in the group given amosite, and the incidences of skeletal malformation (mainly fusion of vertebrae) in the all dosed groups were significantly increased. The result indicated that asbestos (crocidolite, chrysotile and amosite) have fetotoxicity and teratogenicity in mice.

Keywords: teratogenicity, asbestos, mice

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} Teikyo-Heisei University

Hashiguchi S^{*}, Yoshida H^{*}, Akashi T^{*}, Komemoto K^{*}, Ueda T^{*}, Ikarashi Y, Miyauchi A^{*}, Konno K^{*}, Yamanaka S^{*}, Hirose A, Kurokawa M^{*}, Watanabe W^{*}: Titanium dioxide nanoparticles exacerbate pneumonia in respiratory syncytial virus (RSV)-infected mice.

Environ Toxicol Pharmacol. 2015;39:879-86.

To reveal the effects of TiO₂ nanoparticles, used in cosmetics and building materials, on the immune response, a respiratory syncytial virus (RSV) infection mouse model was used. BALB/c mice were exposed once intranasally to TiO₂ at 0.5mg/kg and infected intranasally with RSV five days later. The levels of IFN- γ and chemokine CCL5, representative markers of pneumonia, in the bronchoalveolar lavage fluids of RSV-infected mice had increased significantly in TiO₂-exposed mice compared with the control on day 5 post-infection, but not in uninfected mice. While pulmonary viral titers were not affected by TiO₂ exposure, an increase in the infiltration of lymphocytes into the alveolar septa in lung tissues was observed. Immunohistochemical analysis revealed aggregation of TiO₂ nanoparticles near inflammatory cells in the severely affected region. Thus, a single exposure to TiO₂ nanoparticles affected the immune system and exacerbated pneumonia in RSV-infected mice.

Keywords: titanium dioxide, respiratory syncytial virus, pneumonia

^{*} Kyushu University of Health and Welfare

川西徹：次世代バイオ医薬品創薬.

医薬ジャーナル 2014;50(S-1):247-52.

バイオ医薬品の歴史, 開発動向, 今後の展望と課題についてまとめた.

Keywords: recombinant technology, antibody, biosimilar

川西徹：バイオ医薬品の薬理あれこれ.

日薬理誌 2014;144:1-2.

医薬品の中で重要度を増しているバイオ医薬品について薬理学教育で取り上げるように提言した.

Keywords: pharmacology, biotechnology-derived drug, antibody drug

川西徹：国立医薬品食品衛生研究所における先端医療の実現にむけたレギュラトリーサイエンス研究.

Drug Delivery System 2014;29:108-17.

国の健康・医療戦略において国立医薬品食品衛生研究所で実施している革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の実用化にむけたレギュラトリーサイエンス研究を紹介した.

Keywords: R&D promotion, medical products, regulatory science

川西徹：局方原案審議委員会（製法問題検討小委員会）における議論を中心として.

PHARM TECH JAPAN 2015;31:831-8.

日本薬局方の今日の課題に対する日局原案審議委員会, 特に製法問題検討小委員会の対応方針についてまとめるとともに, 日局17での具体的対応を解説した.

Keywords: pharmacopoeia, internationalization, quality control

川西徹：ナノDDS製剤等の先端的製剤のレギュラトリーサイエンス研究を考える.

PHARM TECH JAPAN 2015;31:509-14.

健康・医療戦略におけるレギュラトリーサイエンスの役割を述べるとともに, ナノDDS製剤のレギュラトリーサイエンス研究を紹介するとともに今後の課題を示した.

Keywords: regulatory science, innovation, nanomedicine

奥田晴宏：国内で流通している医薬品におけるサプライチェーンの国際化と品質保証.

薬剤学 2014;74(5):341-4.

Globalizationの進展に伴い, 医薬品原材料の供給・流通体制も国際化し, より複雑になりつつあることから,

我が国の医薬品のサプライチェーンの状況とその状況に対応して医薬品品質を保証するために必要な方策を解説した.

Keywords: サプライチェーン, 品質保証

奥田晴宏, 檜山行雄：化学薬品の局方収載の現状と課題.

レギュラトリー学会誌 2014;4(2):139-47.

The purpose of monographs is to publish the specifications as official standards so as to assure quality of drugs marketed in Japan. Monographs of chemical drugs are prepared by JP expert committee based on the innovator's specification (test procedures and acceptance criteria) and supporting data. Although generic drugs are approved after confirmation of equivalency between generic and innovators drugs, test methods described in draft monographs are occasionally not applicable to generic drugs. Feasibility of draft monographs is confirmed by public comment procedures, and specification and testing methods are modified if needed. The preparation process of monographs on chemical drugs, that is to say, is a process in which specifications specific to innovators' drugs are universalized so as to be applicable to all of the drugs marketed in Japan. Test procedures requiring adverse reagents as well as special reagents and apparatuses are modified through the process. Recent ICH guidelines Q8-Q11 encourage pharmaceutical companies to develop new drugs on a QbD basis, emphasizing scientific approach of pharmaceutical development and establishment of quality control strategy, where control of starting materials, reagents and intermediates as well as in-process control are recommended. Requests for publication of drugs developed by the new approach are predicted within several years. It is probably not only difficult but also inappropriate to adopt the conventional JP approach to the critical quality attributes assured by methods other than final product testing. In order to resolve the problem derived from discrepancy between the role of JP and the QbD approach, the following two issues should be addressed; 1) to recognize the importance on complementary relationship between the role of review process on generic drugs and that of JP and to strengthen the relation, 2) to construct additional frameworks being able to incorporate new concepts

such as real time release testing and process analytical technology in JP.

Keywords : Official Monographs, Pharmacopeia

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Gastric-related markers and their significance in cancer.

J Med Genomics Biomark. 2014;1:002.

A variety of genes and signaling pathways contribute to the development of Gastric Cancer (GC). Several genes mark the gastric cell phenotype in the epithelial and mesenchymal states, and the alterations in gene expression are linked to the cell phenotype transition. Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) is the one of the essential cell type transitions in cancer and stem cells. In this review article, the genes related to GC and EMT was examined and the regulation of the Regulator of G Protein Signaling (RGS) genes in cancer was profiled. The regulation of stem cell markers in cancer signaling is also discussed.

Keywords: Cancer, EMT, Stem cell

^{*1} National Cancer Center Research Institute

^{*2} Kobe University Graduate School of Medicine

田邊思帆里：摂取量推計の概念と方法論に関する国際的動向について。

食品衛生学雑誌 2015;56:J-1-10.

近年の食品加工技術の進展に伴い、現代的な日常生活において冷凍食品を含む加工食品は欠かせないものになりつつある。食品への化学物質混入事件の社会的影響の甚大さを鑑みると、食品添加物や残留農薬等の化学物質の安全性を適切に検証してリスクアセスメントを実施する上で、食品中に含まれる化学物質の摂取量推計の重要性が増大していることについては論を待たない。摂取量推計の概念と方法論について、各国規制当局のガイドラインを含めて世界的な動向をまとめて紹介した。

Keywords: Intake estimation, Risk assessment, Chemicals

合田幸広, 木内文之^{*}：生薬の局方収載の現状と課題。
レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:155-60.

第16改正日本薬局方第二追補及び第17改正日本薬局方は、それぞれ2014年、2016年に発刊される。本総説は、日本薬局方第17局に向けて、日本薬局方原案調査委員会における生薬等委員会の継続的な検討内容、特に定量NMRを利用した試薬の規格化、漢方処方エキスの収載、

生薬基原の明確化、不純物規格、薄層クロマトグラフィーによる確認試験への取り組みについて紹介した。
Keywords：定量NMR, 漢方処方エキス, 薄層クロマトグラフィー

^{*} 慶應大学薬学部

合田幸広：「健康食品」の品質に関する問題。

日本食品安全協会会報 2014;9:55-62.

錠剤・カプセル型の健康食品では、これまでの分析で、間違った基原の原材料が使用されているものが約3割、崩壊試験で医薬品規格を満たさないが約5割あったという実例を示し、その原因を考察するとともに、今後、このような健康食品がとるべき品質保証体制について提言した。

Keywords：健康食品, 基原, 崩壊試験

合田幸広：食品の新たな機能性表示制度が薬業界に与える影響。

Drug Magazine 2015;58:20-4.

平成27年度から健康食品に、新たな機能性表示が認められるが、それに先だち、本制度を概説し、本制度の成否の鍵は、エビデンスとのブリッジング、情報の公開、品質保証であることを解説した。

Keywords：機能性表示食品制度, 品質保証, 情報公開

合田幸広：健康食品の新たな機能性表示と課題。

消費者法ニュース 2015;102:193-6.

平成27年度から健康食品に、新たな機能性表示が認められるが、それに先だち、平成25年12月「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会」が消費者庁で発足し、8回の検討会での議論の結果、新制度の枠組みが決まった。本稿では、検討会に提出した、健康食品の品質に関する意見書の背景となった実験結果について記載するとともに、新たな制度で守られるべき課題について紹介した。

Keywords：機能性表示食品, 検討会意見書, 品質保証

合田幸広：機能性表示制度で求める品質保証。

Food Style 21 2014;18:8-9.

新しい機能性表示制度の下で求められる品質保証制度はどのようにあるべきか、これまでの実験結果を紹介しながら解説した。

Keywords：機能性表示食品, 検討会意見書, 品質保証

Walters RH^{*1}, Bhatnagar B^{*1}, Tchessalov S^{*1}, Izutsu K, Tsumoto K^{*2}, Ohtake S^{*1}: Next generation drying

technologies for pharmaceutical applications.

J Pharm Sci. 2014;103:2673-95.

Drying is a commonly used technique for improving the product stability of biotherapeutics. Typically, drying is accomplished through freeze-drying, as evidenced by the availability of several lyophilized products on the market. There are, however, a number of drawbacks to lyophilization, including the lengthy process time required for drying, low energy efficiency, high cost of purchasing and maintaining the equipment, and sensitivity of the product to freezing and various other processing-related stresses. These limitations have led to the search for next-generation drying methods that can be applied to biotherapeutics. Several alternative drying methods are reviewed herein, with particular emphasis on methods that are commonly employed outside of the biopharmaceutical industry including spray drying, convective drying, vacuum drying, microwave drying, and combinations thereof. Although some of the technologies have already been implemented for processing biotherapeutics, others are still at an early stage of feasibility assessment. An overview of each method is presented, detailing the comparison to lyophilization, examining the advantages and disadvantages of each technology, and evaluating the potential of each to be utilized for drying biotherapeutic products.

Keywords: formulation, hybrid drying, spray drying

*¹ Pfizer, USA

*² Institute of Medical Science, The University of Tokyo

宮田和正*¹, 石井邦明*², 伊豆津健一, 梅村雄太*³, 大林靖明*⁴, 北山正和*⁵, 小見山和也*⁶, 田中広徳*⁷, 和田雅昭*⁸: 開発過程における医薬品品質システムの展開, ③開発段階における品質リスクマネジメント. *PHARM TECH JAPAN* 2014;30:903-9.

日本PDA製薬学会開発QA委員会の活動として, 医薬品の開発における品質リスクマネジメントについて, スケールアップ等の過程で起こる課題を抽出し, 実生産までの段階をふまえた対応を検討した.

Keywords: 品質確保, リスクマネジメント, スケールアップ

*¹ (一財)化学及血清療法研究所

*² 大正製薬

*³ 富山化学工業

*⁴ 田辺三菱製薬

*⁵ アッヴィ

*⁶ 日本たばこ産業

*⁷ MSD

*⁸ 塩野義製薬

大竹聡敏*¹, 伊豆津健一, 津本浩平*²: 次世代乾燥技術と創薬への応用(3).

PHARM TECH JAPAN 2015;31:103-13.

DDS製剤やバイオ医薬品の乾燥に用いられる新技術について紹介するとともに, 工程中のストレスや製品品質との関係を考察した.

Keywords: 乾燥, 品質確保, 工程管理

*¹ ファイザー

*² 東京大学大学院工学系研究科

柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 複雑なジェネリック医薬品 (NBCD/CGD) の同等性確保に向けた評価と国際的な動向について.

PHARM TECH JAPAN 2015;31:879-85.

機能が複雑な製剤や, バイオアベイラビリティを指標とした生物学的同等性の評価では, 先発医薬品との治療学的な同等性や有効性・安全性を確保するのが難しい製剤などをNon-Biological Complex Drugs (NBCD) や Complex Generic Drugs (CGD) といった名称でグループとして扱い, 評価法や承認要件などのシステムを整備する動きが活発化している. NBCD/CGDについて欧米における背景や動向を概説した.

Keywords: ジェネリック医薬品, 品質確保, 生物学的同等性

吉田寛幸: 経肺吸収製剤の評価法に係る規制の現状について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:891-7.

ここ数年の欧米において, 吸入剤の品質確保と開発促進を目的として, 吸入剤に適した試験法の設定や製剤間の治療学的同等性評価法の整備が急速に進んでいる. 国内においても, 迅速な製剤開発と高品質な医薬品供給のため, 薬局方の試験法やガイドライン整備が求められている. 本総説では, 吸入剤の評価法に係る規制に関して, 現在国内で議論が進められている規格試験法について, また欧米における後発品の治療学的同等性確保の考え方について概説した.

Keywords: ジェネリック医薬品, 吸入剤, 生物学的同等性

香取典子：日本のPIC/S加盟と薬事行政へのインパクト。
薬剤学 2014;74:414-21.

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。

Keywords: PIC/S, OMCL, international harmonization of GMP

坂本知昭, 村山広大^{*1}, 藤巻康人^{*2}, 小金井誠司^{*2}, 北川雅博^{*3}, 小宮山誠^{*1}, 香取典子, 合田幸広：高速・高感度分散形近赤外分光器を用いた錠剤中主薬成分の定量と工程内導入への適用性。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:361-7.

A high-speed and high-sensitive NIR spectrometer with a high density diode array device was applied to develop quantitative analytical approach of acetaminophen in tablets. The model tablets which contain acetaminophen from 8 w/w % to 12 w/w % were prepared and the second derivative absorption of C-H second overtone derived from acetaminophen was used to make a calibration curve. The correlation coefficient of a univariate analysis of acetaminophen, precision and a relative mean square error of precision (RMSEP) was 0.99, 2.76 % and 0.099 %, respectively. On the other hand, the correlation coefficient of the calibration curve obtained by HPLC was 0.98. No significant difference of linearity between NIR and HPLC analyses was observed. Moreover, the analytical parameters which are proposed in the Pharmacopoeias and ICH Q2 were also evaluated by using a standard NIR absorbance which is all transmittance light through a tablet. According to a multivariate analysis, predicted wavenumber range of acetaminophen for a calibration model was extracted from 9355 cm⁻¹ to 8718 cm⁻¹, and the correlation coefficient and RMSEP of this calibration curve were 0.99 and 0.088 %, respectively. These results suggest that both quantitative analytical approaches using univariate analysis and multivariate prediction will be useful to estimate a quantity of acetaminophen in a tablet. In this study, we achieved rapid transmittance-quantitative analysis of API in tablet within one second using a new developed NIR

spectrometer with high signal-noise ratio and spectral reproducibility in a high-order overtone region. This great advantage will expand applicability of NIR spectroscopy as a powerful non-destructive PAT tool which can analyze a large number of tablets in a short-time.

Keywords: NIR, Quantitative analysis, PAT

^{*1} 横河電機(株)イノベーション本部

^{*2} 東京都立産業技術研究センター

^{*3} エーザイ(株)

坂本知昭：OMCL認定及びPIC/S加盟に向けた国立衛研の取り組み。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:638-44.

国立医薬品食品衛生研究所が厚労省よりOMCLとして認定を受けるために行った取り組みのほか、PIC/Sオンサイト査察に向けた準備ならびに平成25年9月に実施されたPIC/Sオンサイト査察について紹介する。

Keywords: PIC/S, OMCL

小出達夫, 香取典子：ラマン分光法の医薬品品質試験への適用に関する研究。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:355-60.

ラマン分光法を用いて一般的に使われる主薬や医薬品添加物の測定を行ったところ、結晶多形の判別には有効な手法と考えられた。しかし糖類をベースとした医薬品添加物の中には、スペクトル強度が弱く、蛍光を発生するものがあり、ラマンによる分析には向かない化合物もあった。ステアリン酸マグネシウム等の分析では、目視でも多変量解析を用いても判別分析が可能であったが、一部対照とした近赤外分光法による解析と違いがあったため、今後スペクトルの相違と物性、品質との関連について検討が必要と考えられた。

Keywords: Raman spectroscopy, Discrimination analysis, Polymorphism

加藤くみ子：ナノメディシンに関するレギュラトリーサイエンスの動向。

BIO Clinica. 2014;29:1170-4.

ナノメディシンのレギュラトリーサイエンスについて国際的、及び国内における取り組みについて紹介した。

Keywords: DDS, ナノメディシン, 国際的な専門家会議

原島秀吉^{*1}, 秋田英万^{*1}, 加藤くみ子, 石井武彦^{*2},

松村保広^{*3}, 片岡一則^{*2,4}: ナノテクノロジーを基盤とした医薬品のレギュラトリーサイエンス研究への取り組み.

Drug Delivery System 2014;29:217-25.

アカデミアにおけるナノテクノロジーを基盤とした医薬品の研究開発, 本研究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

^{*1} 北海道大学大学院薬学研究院

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター東病院

^{*4} 東京大学大学院医学系研究科

加藤くみ子: 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: 作成の経緯と概要.

Pharm Tech Japan 2014;30:1011-5.

欧州医薬品庁との共同文書作成についてその経緯と概要について紹介した.

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

川崎ナナ: バイオ後続品の品質評価の現状と課題 特集1バイオシミラーの今後のあるべき姿~ジェネリック医薬品も視野に~.

医薬ジャーナル 2014;50(5):91-6.

バイオ医薬品とバイオ後続品の品質上の特徴を整理しながら, バイオ後続品の品質上求められる類似性を考察した.

Keywords: バイオ後続品, 品質評価

川崎ナナ: 生物薬品の局方収載の現状と課題 (Current Status and Issues of Biologicals in Japanese Pharmacopeia).

レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4(2):149-54.

医薬品各条における生物薬品の収載状況, 最新の学問・技術の導入状況, 国際調和, 及び部分改正状況について, また, QbDで製造・管理された医薬品, 及び抗体医薬品の収載に対する対応について解説した.

Keywords: 生物薬品, バイオ医薬品, 日本薬局方

原園景, 栗林亮祐*, 高久明美, 橋井則貴, 川崎ナナ: 平成23年度日本薬局方の試験法等に関する研究 研究報告「ペプチドマップ法の国際調和に関する研究」.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45

(10):848-58.

Peptide mapping is an analytical technique used for protein identification and characterization. It can provide the information on the primary structure and modifications by analyzing a set of peptides resulting from selective cleavage of the protein. The harmonized text of peptide mapping was described as general information in Supplement II to the Japanese Pharmacopoeia 14 edition in 2005. Due to advances in analytical technology, revision is in progress with USP as coordinating Pharmacopoeia. In this study, intended use, system suitability and acceptance criteria were discussed. It is important to define the objective of peptide map in an overall quality control strategy.

Keywords: Peptide mapping, international harmonization, system suitability

* 医薬品医療機器総合機構

川崎ナナ, 原園景, 石井明子, 橋井則貴: 平成24年度日本薬局方の試験法等に関する研究 研究報告「抗体医薬品の医薬品各条における試験方法の設定に関する研究」.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45(10):868-73.

抗体医薬品開発及び使用状況等を踏まえて, 日局各条で記載すべき抗体医薬品の品質試験項目等を考察した.

Keywords: 日本薬局方, 抗体医薬品, 規格及び試験方法

Dufield D^{*1}, Neubert H^{*1}, Garofolo F^{*2}, Kirkovsky L^{*1}, Stevenson L^{*3}, Dumont I^{*2}, Kaur S^{*4}, Xu K^{*4}, Alley SC^{*5}, Szapacs M^{*6}, Arnold M^{*7}, Bansal S^{*8}, Haidar S^{*9}, Welink J^{*10}, Le Blaye O^{*11}, Wakelin-Smith J^{*12}, Whale E^{*12}, Ishii-Watabe A, Bustard M^{*13}, Katori N, Amaravadi L^{*3}, Aubry AF^{*7}, Beaver C^{*14}, Bergeron A^{*2}, Cai XY^{*15}, Cojocaru L^{*16}, DeSilva B^{*7}, Duggan J^{*17}, Fluhler E^{*1}, Gorovits B^{*1}, Gupta S^{*18}, Hayes R^{*19}, Ho S^{*20}, Ingelse B^{*15}, King L^{*1}, Lévesque A^{*14}, Lowes S^{*21}, Ma M^{*22}, Musuku A^{*23}, Myler H^{*7}, Olah T^{*7}, Patel S^{*24}, Rose M^{*22}, Schultz G^{*21}, Smeraglia J^{*25}, Swanson S^{*22}, Torri A^{*26}, Vazvaei F^{*8}, Wilson A^{*27}, Woolf E^{*15}, Xue L^{*1}, Yang TY^{*24}. 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 2 - hybrid LBA/LCMS, ELN & regulatory agencies' input).
Bioanalysis 2014;6(23):3237-49.

The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 2) covers the recommendations for Hybrid LBA/LCMS, Electronic Laboratory Notebook and Regulatory Agencies' Input. Keywords: bioanalysis, validation, hybrid LBA/LCMS

-
- *¹ Pfizer
 - *² Algorithme Pharma
 - *³ Biogen Idec
 - *⁴ Genentech
 - *⁵ Seattle Genetics
 - *⁶ GlaxoSmithKline
 - *⁷ Bristol-Myers Squibb
 - *⁸ Roche
 - *⁹ FDA
 - *¹⁰ Dutch MEB
 - *¹¹ France ANSM
 - *¹² MHRA
 - *¹³ Health Canada
 - *¹⁴ inVentiv Health Clinical
 - *¹⁵ Merck
 - *¹⁶ Tandem Labs
 - *¹⁷ Boehringer-Ingelheim
 - *¹⁸ Allergan
 - *¹⁹ MPI Research
 - *²⁰ Sanofi
 - *²¹ Quintiles
 - *²² Amgen
 - *²³ Pharmascience
 - *²⁴ Janssen
 - *²⁵ UCB Pharma

*²⁶ Regeneron Pharmaceuticals

*²⁷ AstraZeneca

Stevenson L^{*1}, Amaravadi L^{*1}, Myler H^{*2}, Salazar-Fontana L^{*3}, Gorovits B^{*4}, Kirshner S^{*3}, Xue L^{*4}, Garofolo F^{*5}, Alley SC^{*6}, Thway T^{*7}, Joyce A^{*4}, Bansal S^{*8}, Beaver C^{*9}, Bergeron A^{*5}, Cai XY^{*10}, Cojocaru L^{*11}, DeSilva B^{*2}, Dumont I^{*5}, Fluhler E^{*4}, Fraser S^{*4}, Gouty D^{*12}, Gupta S^{*13}, Haidar S^{*3}, Hayes R^{*14}, Ingelse B^{*10}, Ishii-Watabe A, Kaur S^{*15}, King L^{*4}, Laterza O^{*10}, Leung S^{*4}, Lévesque A^{*9}, Ma M^{*7}, Petit-Frere C^{*8}, Pillutla R^{*2}, Rose M^{*7}, Schultz G^{*16}, Smeraglia J^{*17}, Swanson S^{*7}, Torri A^{*18}, Vazvaei F^{*8}, Wakelin-Smith J^{*19}, Wilson A^{*20}, Woolf E^{*10}, Yang TY^{*21}: 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 - LBA and immunogenicity).

Bioanalysis 2014;6(24):3355-68.

The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 3) covers the recommendations for Large molecules bioanalysis using LBA and Immunogenicity.

Keywords: bioanalysis, ligand binding assay, immunogenicity

-
- *¹ Biogen Idec
 - *² Bristol-Myers Squibb
 - *³ FDA
 - *⁴ Pfizer
 - *⁵ Algorithme Pharma
 - *⁶ Seattle Genetics

- *⁷ Amgen
- *⁸ Roche
- *⁹ inVentiv Health Clinical
- *¹⁰ Merck
- *¹¹ Tandem Labs
- *¹² Intertek
- *¹³ Allergan
- *¹⁴ MPI Research
- *¹⁵ Genentech
- *¹⁶ Quintiles
- *¹⁷ UCB Pharma
- *¹⁸ Regeneron Pharmaceuticals
- *¹⁹ MHRA
- *²⁰ AstraZeneca
- *²¹ Janssen

原園景, 石井明子, 川崎ナナ: 日本薬局方収載に向けて 糖鎖試験法の解説.

Pharm Tech Japan 2015;31(1):81-92.

糖タンパク質に結合している糖鎖の構造は、複雑で多様性が高く、不均一性を示す。糖鎖の役割について多くの研究がなされ、生物活性や抗原性などバイオ医薬品の有効性及び安全性に影響を及ぼしうることが明らかにされてきた。バイオ医薬品の糖鎖プロファイルは、細胞株、培養条件の違いなど様々な要因により変動する。そこで、特性解析にて徹底的に糖鎖修飾の分析を行い、薬理試験、薬物動態試験の結果と合わせたリスク評価に基づき、適切な品質確保のための方策を設定する。この方策には、適切な工程パラメータの設定、工程内管理試験などの工程管理及び/または規格及び試験方法が含まれる。また、糖鎖分析は、製法変更やバイオ後続品の開発においても同等性/同質性評価の一環として重要である。糖鎖は非常に親水性が高く、物理的性質が類似していること、異性体が存在すること、また、検出に有用な官能基がないことから、糖鎖分析は難しかったが、近年の分析技術の進歩及び糖鎖生物学の進展により、有用な糖鎖分析方法並びに糖鎖分析の方針及びその管理手法の考え方がまとまってきた。現在、第十七改正日本薬局方に向けて、一般試験法、糖鎖試験法及び参考情報、単糖分析及びオリゴ糖分析/糖鎖プロファイル法の収載が検討されているので、ここで、糖鎖試験法について解説をする。

Keywords: 日本薬局方, 糖鎖試験法, 糖タンパク質

花尻(木倉)瑠理: 海外の脱法ドラッグ事情と日本における流通実態.

警察学論集 2014;67:129-48.

国立衛研における脱法ドラッグ流通調査結果をもと

に、日本における脱法ドラッグの流通実態について論じると共に、日本、英国を中心とした欧州、米国、豪州等における脱法ドラッグ問題に対する各国の取り組み状況を解説した。また、国立衛研における脱法ドラッグデータベースの構築・公開、さらに、脱法ドラッグに関する国立衛研と国連UNODCやEUのEMCDDA等海外諸機関との協力体制について解説した。

Keywords: New psychoactive substances, law enforcement, designated substances

花尻(木倉)瑠理: 危険ドラッグの規制と流通実態について.

薬剤学 2015;75:121-7.

近年、麻薬や覚せい剤、大麻などの代用として、危険ドラッグと呼ばれる様々な化学物質や植物が法律の規制枠を逃れて販売、乱用されている。(従来、いわゆる「脱法ドラッグ」、「違法ドラッグ」と呼ばれていたが、平成26年7月に、警察庁及び厚生労働省が、危険性の高い薬物であることが理解できるような「脱法ドラッグ」に代わる用語を公募した結果、「危険ドラッグ」が選定された。本稿では、以下、「危険ドラッグ」を使用する。)危険ドラッグとは、一般に、麻薬及び向精神薬取締法上の「麻薬」または「向精神薬」等として規制されていないが、それらと類似の有害性を有することが疑われる物質であり、もっぱら人の乱用に供することを目的として製造、販売等されるものを示す。平成23年度頃から急速に危険ドラッグの流通及び健康被害が拡大し、それに対応して様々な規制及び取締りが行われてきた。本稿では、指定薬物指定による規制と危険ドラッグ流通実態の変化について論じると共に、これら化合物の海外における規制状況と情報共有化についても簡単に解説した。

Keywords: New psychoactive substances, designated substances, drug monitoring

井上貴雄: 核酸医薬品開発の動向.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:288-98.

アンチセンス, siRNA, アプタマーに代表される核酸医薬品について、基本的性質と開発動向について概説した。

Keywords: 核酸医薬品, 修飾型核酸

井上貴雄: 核酸医薬品開発の現状.

PHARM STAGE 2014;14:1-3.

これまでに承認されている核酸医薬品、および現在開発段階にある核酸医薬品について概説した。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス

村岡ひとみ, 佐藤陽治: 再生医療・細胞治療の規制動向とレギュラトリーサイエンス.

日本DDS学会誌 2014;29:207-16.

平成25年に定められた新たな再生医療等の規制について概説するとともに, 再生医療等の実用化における科学的課題について, レギュラトリーサイエンスの点から解説した.

Keywords: 再生医療, 規制, レギュラトリーサイエンス

中島啓行*, 佐藤陽治: 薬事法改正と再生医療等安全性確保法を踏まえた再生医療/細胞治療の開発.

PHARM STAGE 2014;14:1-5.

迅速かつ安全な再生医療の実現に向けた新しい法的枠組みと, それを踏まえた再生医療/細胞治療(再生医療等)の開発について概説した.

Keywords: 再生医療促進法, 医薬品医療機器等法, 再生医療等安全性確保法

* (公財)先端医療振興財団

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.

再生医療 2014;13:432-6.

ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の品質・安全性を確保する上で重要な, 未分化細胞の残存の評価方法に関し, ヒトiPS細胞由来網膜色素上皮細胞での例を中心に我々のこれまでの経験を紹介した.

Keywords: iPS細胞, 再生医療, 造腫瘍性

三浦巧, 佐藤陽治: 再生医療・細胞治療に使用する細胞加工物の品質・安全性評価の原則と造腫瘍性の考え方.

谷本学校毒性質問箱 2014;16:1-10.

ヒト細胞加工物の規制の原則とされる「リスクベースアプローチ」の考え方について概説するとともに, 造腫瘍性評価の現状と課題について概説した.

Keywords: 細胞加工物, 品質・安全性評価, 造腫瘍性

澤田留美: 再生医療等製品とバイオマテリアル, そして評価指標.

バイオマテリアル-生体材料- 2015;33:7-8.

平成26年11月に施行された改正薬事法において新たに定義された「再生医療等製品」とバイオマテリアルの関係について述べるとともに, 様々な再生医療等製品の承認審査における品質や安全性評価等に関わる7つの評価指標について紹介した.

Keywords: 再生医療等製品, バイオマテリアル, 評価

指標

奥平桂一郎: トランスポーター ABCA1と相互作用タンパク質によるHDL産生制御機構.

膜 2014;39:74-9.

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mediates the active transfer of excess cholesterol from cells to extracellular apolipoproteins, primarily apolipoprotein A-I (apoA-I) to form nascent HDL particles. The physiological importance of this process is demonstrated in patients or in animal models, which is characterized by a near absence of HDL caused by loss-of-function mutations in ABCA1. The activity of ABCA1 is highly regulated both at the transcriptional level and at the post-translational level. We have shown that a complex network of protein-protein interactions mediates the post-translational regulation of ABCA1. Here we describe our studies addressing the functional significance of PDZ proteins interacting with ABCA1 on the activity of cholesterol efflux and ABCA1 regulation.

Keywords: ABCA1, HDL, β 1-syntrophin

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^{*1}, 小原有弘^{*2}, 大谷梓^{*2}, 松山晃文^{*3}, 大倉華雪^{*3}, 山口照英: 日本薬局方参考情報収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.

日本マイコプラズマ学会雑誌 2014;41:43-4.

日本薬局方収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を実施し, 改正案作成に向けた提言をまとめたこと, この提言を基にマイコプラズマ否定試験の17局改正案が作成され公表されたことを紹介した.

Keywords: マイコプラズマ, 日本薬局方, NAT

*¹ 国立感染症研究所

*² 医薬基盤研究所

*³ 医薬基盤研究所 (旧所属: 先端医療振興財団)

新見伸吾: バイオ医薬品の凝集体の免疫原性予測方法と免疫原性.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45(6):471-7.

凝集体が免疫原性に及ぼす影響について, 抗原提示細胞及びT細胞を用いたアッセイ, トランスジェニックモデル動物等を用いた最近の知見及び臨床における免疫原性と凝集体の関連を示唆する知見について概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 凝集体, 免疫原性

岡野清*¹, 川俣治*², 左海順*³, 菅原敬信*⁴, 殿守俊介*⁵, 新見伸吾, 藤元江里*⁶: ウイルス迷入の安全性評価.

Pharm Tech Japan 2014;30:57-63.

バイオ医薬品においてウイルス迷入が判明した場合の安全性の評価手法について, 経口弱毒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製造業者及び規制当局の対応等の調査を通して検討した.

Keywords: バイオ医薬品, ウイルス迷入, 安全性評価

*¹ (株)東レリサーチセンター

*² (株)SRL

*³ 大日本住友製薬 (株)

*⁴ (一財)化学及血清療法研究所

*⁵ 日本チャールズリバー (株)

*⁶ エルエスジー (株)

中岡竜介, 靄島由二, 新見伸吾: 医療機器・材料の国際標準化動向.

バイオマテリアル-生体材料- 2015;33:56-63.

近年, グローバル化に伴う経済活動の国際的な障壁低下が進んでいるため, 様々な分野において国際標準と整合性の取れない製品は世界市場に受け入れられなくなってきている. 各国において規制対象である医療機器においてもその傾向は見られており, 企業のみならず規制当局も国際標準を作成するISO, IECの活動を無視することは出来なくなっている. ここでは, 筆者らが関わっている医療機器・材料に関連した国際標準化の現状を述べるとともに, 重要と考えられる国際標準を紹介した.

Keywords: 医療機器, 国際標準化, 規制

伊佐間和郎: ナノマテリアルのin vitro安全性評価のための基礎研究-金属酸化物ナノ粒子に対する細胞応答-.

薬学雑誌 2014;134:731-5.

Although nanomaterials are already being used for various applications in the industry, the safety of nanomaterials has not yet been sufficiently elucidated. An in vitro cellular toxicological study using well-characterized nanomaterials is conducted for the evaluation of the biological effects of nanomaterials. In this study, the effects of copper oxide nanoparticles on the global gene expression of human lung epithelial A549 cells were analyzed, and the molecular responses

of A549 cells to the toxicity of the copper oxide (CuO) nanoparticles were inferred. Furthermore, the cytotoxic effects of silicon dioxide (SiO₂) nanoparticles and titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles coexisting with some metal salts in Chinese hamster lung fibroblast V79 cells were also examined, and SiO₂ nanoparticles increased the cytotoxicity of some of the coexisting metal salts as a result. Finally, the importance of in vitro studies in the safety evaluation of nanomaterials was discussed.

Keywords: cytotoxicity, metal oxide nanoparticle, molecular response

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎-家庭用品に起因する症例を中心として.

J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2014;8:147-61.

イソチアゾリノン系防腐剤は皮膚感作性を有し, 多くの接触皮膚炎症例の原因物質として報告されている. 本稿では, 国内外の家庭用品中のイソチアゾリノン系防腐剤による職業性および非職業性接触皮膚炎の症例をまとめ, その傾向等について考察した. 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one (MI)および5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI)では, 化粧品や塗料, 接着剤およびトイレタリー製品など多種多様な家庭用品による接触皮膚炎の症例が報告されていた. 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)では, 塗料, 冷却ジェルおよび冷感タオル等による接触皮膚炎の症例が報告されていた. これらの接触皮膚炎の症例では, 製品からの経皮曝露で生じるものと, 空気中に放散したことにより曝露され生じるもの (airborne contact dermatitis) との2種類が存在した. Airborne contact dermatitisを生じた患者では, 皮膚症状のみならず, 目の充血, 鼻炎, 咳等の諸症状を併発する症例もあった. 今後, わが国でイソチアゾリノン系防腐剤を含む家庭用品の使用が増加すると, 接触皮膚炎の発症が増加する可能性がある.

Keywords: イソチアゾリノン系防腐剤, 接触皮膚炎, 家庭用品

鍋師裕美: 食品中の放射性セシウムに関する研究.

食品衛生学雑誌 2014;55(5):J-149-55.

平成23年3月の東京電力福島第一原子力発電所事故により, 放射性物質による食品汚染が発生する事態となった. これを受けて, 事故直後に暫定規制値が定められ, 食品衛生法第6条に対応した措置が講じられた. 平成24年4月1日にはより一層の安全・安心の観点から新基準値が施行され, 現在は食品衛生法第11条に基づく検査が実

施されている。そのため基準値超過した食品が流通することは稀と考えられるが、食品中の放射性物質検査の効果や基準値未満の濃度の放射性物質に対する不安を持つ消費者も多く、実際の放射性物質摂取量にも大きな関心が寄せられている。この現状を踏まえると、生産段階における食品の放射性物質検査の効果を検証することや、食品をより安全に摂取するために消費者側が実行可能な方法に関する情報を提供すること、さらに食事試料由来の内部被ばく線量に関する情報を提供することが、国民の食に対する安心獲得のために重要であると考えられる。そこで、我々は、流通食品中の出荷前検査効果の検証や調理による食品中の放射性セシウム除去に関する検討、食事試料による放射性セシウムの年間預託実効線量の推定を実施している。本総説ではその成果の概要を報告する。

Keywords: 放射性セシウム, 流通食品検査, 預託実効線量推定

手島玲子: 経皮感作のメカニズムと食物惹起のクロストーク。

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 2014;8(4):249-54.

本総説では、まず加水分解コムギ (Hydrolyzed wheat protein, HWP) を含む医薬部外品 (茶のしずく石鹸) 使用者による食物依存性運動誘発性アレルギー等の全身性アレルギーの発症の事例をふまえて、加水分解コムギによる経皮感作のメカニズム、小麦の製造工程の違いによって生じる物性の変化、またアレルギー反応の惹起性について概説した。次いで、他の食物タンパク質成分の経皮感作並びに同じ食物タンパク質成分を食した時の惹起反応とのクロストークについても動物実験と疫学的報告の両面から概説を行った。

Keywords: hydrolyzed wheat protein, epicutaneous sensitization, food allergy

松田りえ子: 「食品衛生検査指針 理化学編」の発刊と概要。

食品衛生研究 2015;65(3):7-11.

「食品衛生検査指針 理化学編」に全面的な改訂を行った後、2015年版が発行されたので、その内容及び主要な改正点を概説した。

Keywords: 食品検査, 理化学分析法

穂山浩, 杉本直樹: コチニール色素・カルミン摂取が起因する食物アレルギーについて。

ファルマシア 2014;50:522-7.

平成24年5月11日に消費者庁から「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 (アナフィラキシー) を引き起こした症例研究情報の提供が報告された。アナフィラキシーを発症した場合、蕁麻疹、血管性の浮腫、呼吸困難などが同時に起こり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、医薬品添加物、医薬部外品や化粧品など様々な用途で使用されている。本稿では、レギュラトリーサイエンスの観点から我が国と諸外国の規格を元に、コチニール色素、また、そのアルミニウム結合物 (レーキ) であるカルミンがどのような色素であるか、また、最近の知見を交えながら、アレルギーの実態及び原因解明について解説した。

Keywords: コチニール, カルミン, アレルギー

穂山浩, 海老澤元宏*: 低分子化合物の食物アレルギー。日本小児アレルギー学会誌 2014;28:25-30.

コチニール色素とはサボテンに寄生するカイガラムシ科エンジムシの雌の乾燥虫体を、水あるいはエタノールで抽出して得られる天然の赤色色素である。また、コチニール色素の主色素成分であるカルミン酸のアルミニウム結合物やアルミニウム・カルシウム結合物等による不溶化したものをカルミンという。コチニール色素・カルミンが使われている食品による症例が報告されている。エリスリトールは、ブドウ糖を原料とし酵母によって発酵させる事により作られる四炭酸の糖アルコールである。全国調査から甘味料等による即時型アレルギーと確定したケースがこれまで15例あることが報告され、そのうち8例がエリスリトールであった。上記低分子化合物のアレルギーに関して最近の知見を含めて概説する。

Keywords: エリスリトール, コチニール色素, 食物アレルギー

* 国立病院機構相模原病院

穂山浩, 大月典子: 食物アレルギーの特徴。日本医師会雑誌 2014;143:519-23.

食物アレルギーを起こす食品の頻度順は、2011年の全国調査をまとめた厚生労働省科学研究報告によると、卵 (鶏卵) (39%), 牛乳・乳製品 (22%), 小麦 (12%), 落花生 (5%), いくら (4%), えび (3%), そば (2%), キウイフルーツ (1%) となっている。上位3品目は三大アレルギー原因食品 (卵, 牛乳, 小麦) と呼ばれ、全体の60%以上をしめている。この現象は過去10年以上変わらない。現在、これらの上位品目を含む7品目 (卵, 牛乳, 小麦, そば, 落花生, えび, かに) については省令で特定原材料と定められ、アレルギー危害回避の目的で、全

での流通段階での表示が義務付けられている。また、特定原材料に準ずる20品目（あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、キウイフルーツ、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン）（カシューナッツとごまに関しては2013年9月に追加された。）については当該食品を原材料として含む旨を可能な限り表示するよう努めることとしている。

食物アレルギーを誘発する物質（アレルゲン）は、ほとんどが食物中に含まれる糖タンパク質である。アレルギー患者の50%以上がアレルゲンに対して特異的なIgE抗体を有している。本稿では、特定原材料や表示推奨品目における主要なアレルゲンとその特徴について紹介する。

Keywords: 食物アレルゲン, アナフィラキシー, 特定原材料

穂山浩: ifa JAPAN 2014 食の安全・科学フォーラム 第13回セミナー & 国際シンポジウム,

ILSI JAPAN 2014;119:25-33.

食品流通においてもグローバル化の波が急速に進んでおり、現内閣の日本再興戦略の3本目の矢として成長戦略が進められている。農林水産物・食品輸出額を、現在の4,500億円から2020年までに1兆円にする目標が設定されている。このような海外への経済成長を推し進めるときには、食の安全性の確保に最も留意すべきであり、国際的な規格基準、あるいは各国の規格基準について知識を深めることが重要であると考えられる。

日本食品微生物学会, 日本食品衛生学会, 日本食品化学学会が合同で主催者となり, その年の食品安全にまつわる話題に関して専門家の先生方をお招きして意見交換することを目的として, 合同シンポジウムを毎年開催している。今年は“Global Harmonization of Food & Food Additives”をテーマとし, ILSI Japan, 日本食品添加物協会, 駐日欧州連合代表部, 日本香料工業会, 日本食品衛生協会, 食品化学新聞社と共催し, 食品及び食品添加物の国際整合性の動向について国際シンポジウムを開催した。約160名もの参加があり, 第一線の国際的研究者から, 最新の動向の紹介とこれから取り組むべき課題についての講演と, それに続く質疑応答が行われた。

Keywords: 食品, 食品添加物, 国際整合性

児玉浩子^{*1}, 海老澤元宏^{*2}, 穂山浩, 高松伸枝^{*3}, 弓倉整^{*4}: 小児から成人までの食物アレルギーの現状と問題点。

日本医師会雑誌 2014;143:489-502.

近年, 食物アレルギーが社会的にも大きな問題になっ

ている。特に2012年12月に東京都調布市の小学校で食物アレルギーの児童がアナフィラキシーショックで亡くなったという事件以降, 保護者の方の不安は大きくなっているためにも, 食物アレルギーへの対応整備が喫緊の課題と思われる。実地医家, 学校医・園医の先生方に食物アレルギーについて知っておくべきこと, 診療のポイント, 患者・保護者の方への対応などについて座談会を行った。

Keywords: 食物アレルギー, 学校医, アナフィラキシーショック

^{*1} 平成帝京大学

^{*2} 相模原病院臨床研究センター

^{*3} 別府大学

^{*4} 弓倉医院

原田晋^{*1}, 穂山浩, 杉本直樹, 山川有子^{*2}: コチニールによるアナフィラキシー,

皮膚臨床 2014;56:1896-902.

フランス製菓子赤色マカロン摂取後にアナフィラキシー症状を発症した49歳, 33歳女性症例を経験した。2症例共にプリックテストでフランス製赤色マカロン自体およびコチニール色素で陽性反応を認め, コチニール色素によるアレルギーと診断した。コチニール色素誘発アレルギーに関しては, 1) コチニールの主成分であるカルミン酸自体が原因抗原である, 2) コチニール中に含まれる虫体遺残不純蛋白が原因抗原である, との2つの説が存在しているが, 自験例では2例共にimmunoblotで後者の原因抗原であると考えられている高分子量領域に陽性バンドを検出し, 不純蛋白を原因抗原と考えた。さらに, 2症例共に過去に外国製口紅使用後に局所の痒みが生じた既往があり, コチニールの経粘膜感作をきたした可能性を疑った。

Keywords: コチニール, カルミン, アレルギー

^{*1} はらだ皮膚科クリニック

^{*2} 山川皮ふ科

久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品の殺菌処理により生成する副生成物について,

FFIジャーナル 2014;219:248-56.

塩素系殺菌料は野菜, 果物及び, その他の生鮮食品の殺菌料として使われており, 微生物学的危害防止に重要な役割を果たしている。また, 塩素は水道水の消毒にも広く使われており, 水中に含まれる有機化合物と反応し, トリハロメタン (THM) を生成することが知られている。トリハロメタンは一般に, クロロホルム, プロモジクロ

ロメタン, ジブロモクロロメタン及びブロモホルムから構成される化合物である。水道水ではトリハロメタンによるヒトへの健康影響を考慮し, 世界各国において規制がとられている。食品や飲料においても塩素殺菌処理により副次的化合物が生成する懸念があり, THMやその他の消毒副生成物について調査が必要となっている。そこで, 国内で認可されている塩素系殺菌料について紹介した後, 塩素系殺菌料により生成する消毒副生成物に関するリスクアナリシスの現状について解説した。さらに, JECFAによる, 塩素殺菌処理による食品のリスクベネフィット解析の評価について解説した。

Keywords: 塩素系殺菌料, 副生成物, リスクアナリシス

大槻崇: qHNMRの食品添加物分析への応用。
化学と生物 2014;52:622-6.

qHNMRは, その測定原理から, 1つの認証標準物質を利用することで様々な測定対象化合物の国家標準へとつながる定量値を得ることができ, 定量値の信頼性の向上に大きく貢献できる。著者はqHNMRの食品添加物分析への応用として, 加工食品中のソルビン酸分析における本法の有用性を紹介した。

Keywords: qHNMR, ソルビン酸, 加工食品

河村葉子: FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA).
ILSI JAPAN 2014;119:3-9.

FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) は, FAO (国連食糧農業機関) とWHO (世界保健機関) が合同で運営する科学的な専門家委員会である。食品添加物, 残留動物薬などの安全性評価や食品汚染物のリスク評価を行うとともに, 食品添加物の規格や試験法, 残留動物薬の最大残留基準値 (MRL) 案の策定なども行う。コーデックス委員会とは独立した組織であり, 委員は個人の資格で参加する。これまでに2500品目以上の食品添加物 (香料物質を含む), 約40品目の汚染物や天然毒, 約90品目の残留動物薬について評価を行った。また, リスク評価の最新の考え方と毒性や関連科学の進歩を採り入れながら, 食品中の化学物質の安全性及びリスク評価法を発展させてきた。一般の食品添加物, 香料物質, 乳児用添加物の安全性評価, 添加物規格, 並びに食品汚染物のリスク評価の概要を紹介する。JECFAの情報はすべてFAOまたはWHOのホームページに掲載されている。

Keywords: JECFA, food additives, Codex

五十君静信, 寺嶋淳, 朝倉宏, 渡辺麻衣子, 長嶋等*¹,

鈴木敏之*², 長谷川朗生*³: UJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会。

食品衛生研究 2014;64:7-24.

平成26年1月に東京と静岡で開催されたUJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会の報告を行った。厚生労働省で行われたビジネスミーティング, 国立医薬品食品衛生研究所で開催された科学者会議の内容と, 静岡市を中心に行われたスタディツアーについての概要をまとめ報告した。

Keywords: 有毒微生物, 日米会議, 研究者交流

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所

*² 水産総合研究センター 中央水産研

*³ 厚生労働省 医薬食品局

五十君静信: コーデックスのガイドラインに基づく生食用食肉の微生物規準。

月刊フードケミカル 2014;7:26-32.

2011年10月に施行された生食用牛肉の微生物基準は, コーデックス委員会において2007年に策定されたリスク管理のための微生物基準に関するガイドラインに取り上げられた数的指標 (Metrics) の考え方に基づいて検討された国内で初めての微生物基準である。今後の食品における微生物基準は, 同様な方向性で策定されることになるとと思われる。生食用牛肉の微生物基準の特徴は, 科学的根拠のあるリスク評価により導き出された病原微生物の制御すべき菌数を確定させることにより, ハザードの制御目標を数値として明確としていること, そしてその値は対象微生物について公衆衛生上適切と思われる制御目標との関連性を持っていることなどについて解説した。

Keywords: コーデックス, 微生物基準, 生食用食肉

上間匡, 野田衛: 食事・食品管理の具体的手法-患者・スタッフ・委託業者への啓発。

感染対策ICTジャーナル 2014;9:320-7.

病院スタッフ等医療関係者へ対するノロウイルス予防対策について解説した。

Keywords: ノロウイルス, 医療関係者, 予防

野田衛: ノロウイルス対策-予防と汚染時の対処法-。
月刊「食と健康」 2014;10:8-19.

食品取扱者に対する, ノロウイルス流行時期直前の予防方法について解説した。

Keywords: ノロウイルス, 食品取扱者, 予防

野田衛：ノロウイルス食中毒対策－調理従事者からの食品汚染はなぜ起こるのか？－.

月刊「食と健康」2014;4:8-20.

調理従事者からのノロウイルス汚染について事例解説を交えた解説と予防対策について論じた。

Keywords：ノロウイルス，調理従事者，予防

Terajima J, Iyoda S*, Ohnishi M*, Watanabe H*: Shiga Toxin (Verotoxin) -Producing Escherichia coli in Japan.

Microbiol Spectrum. 2015;2:EHEC-0011-2013.

Serogroup O157 predominates over other EHEC serogroups but isolation frequency of non-O157 EHEC has gone up slightly over the last few years. Non-O157 EHEC has recently caused outbreaks among which consumption of raw beef dish was the source for the infection and some fatal cases were included. Laboratory surveillance comprised of prefectural, municipal public health institutes and National Institutes of Infectious Diseases has contributed to finding not only multi-prefectural outbreaks but also sporadic cases that could have been missed to recognize it as an outbreak without aid of molecular subtyping of EHEC isolates. In this short overview, recent information on the surveillance of EHEC infections in Japan will be presented.

Keywords: EHEC, HUS, O157

* Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases

工藤由起子：腸炎ビブリオ食中毒はなぜ激減したのか。感染と消毒 2014;21:34-7.

日本での腸炎ビブリオ食中毒減少は、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衛生的取り扱いの改善が大きく貢献したためであることが、多機関の長期間にわたる細菌学的・疫学的調査研究によって示された。しかし、現在も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ことも明らかになり、今後も継続して食品業界や行政などが衛生管理に努めることが腸炎ビブリオ食中毒の減少の維持に必要とされている。ここでは、研究結果を含めて解説した。

Keywords：腸炎ビブリオ食中毒，食中毒防止対策，減少

Hara-Kudo Y, Kumagai S*: Impact of seafood regulations for *Vibrio parahaemolyticus* infection and verification by analyses of seafood contamination and

infection.

Epidemiology and Infection 2014;142:2237-47.

Consumption of seafood contaminated with *Vibrio parahaemolyticus* causes foodborne infections, which are on the rise owing to increased consumption of raw seafood in Asia, Europe, North America, and other regions. *V. parahaemolyticus* infections have been common in Japan since the 1960s. Following an epidemic since 1997, the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare instituted regulations for seafood in 1999, which appear to be reducing *V. parahaemolyticus* infections. In this review, we describe the scientific findings for these regulations. Analyses of the *V. parahaemolyticus* serotypes and isolate characteristics in samples from infected patients and contaminated seafood are discussed. In addition, based on the results of a survey, we show that new food safety regulations have led to improvements in food hygiene at many seafood retail shops, food service facilities, and restaurants. This example from Japan could be of immense help to control foodborne infections in other countries.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, seafood, regulation

* Food Safety Commission

工藤由起子：食品の腸管出血性大腸菌検査法の改正 主要6血清群に対応した検査法。

食品衛生研究 2015;65:13-20.

近年、O157に加えてO157以外の腸管出血性大腸菌の血清群について食品での検査法が諸外国で確立され、検査が実施されている。米国ではO26, O45, O103, O111, O121, O145およびO157の7血清群、欧州連合（EU）ではO26, O103, O111, O145およびO157の5血清群を対象としている。日本においては、平成9年に血清群O157を対象として始まり平成18年にはO26, 平成21年以降には輸入食品での汚染や国内の食中毒事例に対応してO103, O104, O111の検査法が通知された。平成24年にはO26, O111およびO157の3血清群の統一検査法が通知され、必要に応じて徐々に検査法が整えられていった。この度、より多くの血清群に対応するために、日本での主要6血清群（O26, O103, O111, O121, O145 およびO157）の食品での検査法が厚生労働省から通知（平成26年11月20日食安監発1120第1号）された。ここでは、この通知法の要点を解説した。

Keywords：腸管出血性大腸菌，主要6血清群，食品での検査法

渡辺麻衣子：カビ検査法 [1] カビ分離法。

日本防菌防黴学会誌 2014;42:489-93.

特定の対象について、カビによる汚染の防止および対策を講じるためには、検査対象試料を培養して汚染カビを定量的に評価する、または分離培養から単一菌のみからなるコロニーを分離して純培養株を得て、同定や性質検査といった定性的な評価を行わなくてはならない。カビ分離法として、湿室培養法、粒培養法、平板塗抹培養法、希釈平板法、拭き取り法、スタンプ法を挙げ、適用する場合と手順について解説する。さらに、分離培養に適した寒天培地、および分離培養の後に得られる純培養株の保存法についても紹介する。

Keywords：カビ汚染定量的評価, カビ汚染定性的評価, カビ保存法

五十君静信, 寺嶋淳, 朝倉宏, 渡辺麻衣子, 長嶋等^{*1}, 鈴木敏之^{*2}, 長谷川朗生^{*3}：UJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会。

食品衛生研究 2014;64:7-24.

平成26年に行われたUJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会について、日米合同会議、科学会議およびスタディーツアーの内容の紹介を記述した。科学会議は、ウイルスおよび魚介毒セッション、細菌セッション、メソッドバリデーションセッション、カビ毒セッションにわかれ、議論が行われた。

Keyword：UJNR有毒微生物専門部会

^{*1} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所

^{*2} 水産総合研究センター 中央水産研

^{*3} 厚生労働省 医薬食品局

大西貴弘：講座 微生物制御に関わる基礎的な背景と最新の話題 新しい寄生虫食中毒とその制御にかかわる最新の話題。

日本防菌防黴学会誌 2014;42:625-30.

*Kudoa septempunctata*はミクソゾア門に属する粘液胞子の一種であり、ヒラメの筋肉に寄生する。近年、*K. septempunctata*が寄生するヒラメの生食を原因とする食中毒が多発している。この食中毒は潜伏期が2時間から非常に短く、一過性の下痢や嘔吐が特徴である。*K. septempunctata*が寄生するヒラメを生食すると、腸管で胞子から胞子原形質が放出される。胞子原形質は腸管上皮細胞層に侵入することによって、下痢を引き起こすと考えられている。冷凍処理することにより*K. septempunctata*は容易に失活するが、ヒラメの商品価値が低下するため、実際には使用できない。また、冷凍以

外に効果的な失活方法は開発されていない。そのため、現時点では養殖場における防除に*K. septempunctata*対策の重点が置かれている。今後、流通や加工段階における*K. septempunctata*失活方法が実用化されることが望まれる。

Keywords: Kudoa, Parasite, Food-borne disease

Sugita-konishi Y^{*1}, Sato H^{*2}, Ohnishi T: Novel foodborne disease associated with consumption of raw fish, olive flounder (*Paralichthys olivaceus*).

Food safety 2014;4:141-150.

An unidentified foodborne disease associated with the consumption of raw fresh fish was noticed from 1999 in the West of Japan. In 2010, a novel multivalvulid parasite, *Kudoa septempunctata* (Myxozoa: Myxosporea) was discovered as being the causative agent of this disease and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) named this disease "Kudoa food poisoning". *Kudoa septempunctata* is a myxosporean with 6-7 polar capsules and shell valves in a spore. The life-cycle of *K. septempunctata* has not been elucidated yet. However, it probably involves an alternative invertebrate host such as polychaetes without direct transmission between fish. An epidemiological study elucidated that the main symptoms of "Kudoa food poisoning" are transient vomiting, diarrhea, abdominal pain and vomiting due to gastrointestinal mucosal disruption, most of which could be recovered within 24 h. The threshold for the onset of symptoms is estimated at about 7.2×10^7 *K. septempunctata* spores per person based on an epidemiological calculation of a large-scale outbreak that occurred at Ehime prefecture. In a toxicological study, oral administration of 1×10^7 spore/g live *K. septempunctata* induced the acute accumulation of fluid in the gut of suckling mice and vomiting in house musk shrews (*Suncus murinus*). *K. septempunctata* decreased transepithelial resistance in a cultured human intestinal cell monolayer, resulting in a rapid increase of permeability. These pathogenic actions of viable *Kudoa* spores elicit symptoms in human patients. Regarding analytical methods, PCR amplification of species-specific genes and microscopic observation of characteristic spores are the best methods of choice for characterizing this parasite. To prevent the disease, heating at 95 °C for 10 min or freezing at -80 °C overnight is effective while a recent study demonstrated that liquid freezing

is a more practical method. Fundamentally, the biological study of *K. septempunctata* including its life-cycle, alternative and invertebrate hosts is necessary for eradicating them. Realistically, monitoring of domestic flounder in farm and imported one in the quarantine should be useful.

From the available literature, *K. septempunctata* appears to be a unique parasitic agent that induces foodborne diseases by invading the human intestinal mucosa but does not persist long enough in the tissue for further growth, eliciting a temporal increase in mucosal permeability. Further investigations are needed to elucidate the interactions between this myxosporean parasite and human tissue.

Keywords: Kudoa, Parasite, Food-borne disease

*¹ 麻布大学

*² 山口大学

飯島義雄*¹, 坂本裕美子*², 綿引正則*³, 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: Kudoa, EHEC, Food-borne disease

*¹ 神戸市環境保健研究所

*² 札幌市衛生研究所

*³ 富山県衛生研究所

出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明: 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化.

有機合成化学協会誌 2014;72:1336-47.

Helices in proteins play an important role in a variety of fields such as biology, medicinal chemistry, and organic chemistry. Therefore, stabilized helical peptides have been developed in recent years. As tools for peptide-helix stabilization, non-proteinogenic amino acids such as α,α -disubstituted α -amino acids, cyclic

β -amino acids, and cross-linked side chains are often utilized. Herein we report secondary structural control of short peptides using L-amino acids, D-amino acids, α , α -disubstituted α -amino acids, and cross-linked side chains. Furthermore, we applied the stabilized short helical peptides to the catalytic enantioselective epoxidation of α , β -unsaturated ketones, to the inhibitors of vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction, and to the efficient cell-penetrating molecules. Keywords: non-proteinogenic amino acid, peptide, functionalization

近藤一成, 中村公亮: 次世代遺伝子組換え技術を用いた作物の現状と問題点.

食品衛生学雑誌 2014;55:231-6.

本総説では、進歩著しい次世代組換え技術とそれを用いた作物について、2014年10月までに公開された各国の報告書や最新の科学論文をもとに整理し、技術の紹介、技術面や安全性の観点からの考慮すべき点、各国の規制状況、開発状況、検知の可能性についてまとめ、今後の動向について考察した。

Keywords: ゲノム編集, 組換え技術, 安全性

安達玲子: アレルギー物質を含む食品 (特定原材料) の検査方法にかかわる最近の動向.

月刊フードケミカル 2015;357:62-5.

平成26年3月に発出されたアレルギー物質を含む食品の改正通知検査法に関して、標準品規格の改正、追加された改良法評価ガイドライン、およびこのガイドラインに則った改良ELISAキットの性能評価結果について解説した。

Keywords: 特定原材料, ELISA法, 改良法

酒井信夫, 中村里香, 中村亮介, 安達玲子, 手島玲子: [解説] 加水分解コムギの経皮感作によるアレルギー化学と生物 2014;52:431-7.

本総説では、国立医薬品食品衛生研究所において継続的に行われている加水分解コムギの抗原解析及び安全性評価に関する研究として、①グルテンの加水分解によるネオエピトープの形成、②加水分解コムギを含まないコムギ製品の経口摂取によるアレルギー発症原因、③マウスを用いた経皮感作モデル実験系の構築、④加水分解コムギのプロファイル分析について、加水分解コムギが提示する感作性・惹起能について双方向の観点から概説した。

Keywords: 加水分解コムギ, 経皮感作, 脱アミド

酒井信夫, 安達玲子, 中村亮介, 菊地博之, 渡邊敬浩, 佐々木和実*¹, 西嶋桂子*¹, 安宅花子*¹, 福富友馬*², 最上(西巻)知子, 手島玲子: 抗原性を有する加水分解コムギの分子プロファイリング.

臨床免疫・アレルギー科 2014;62:492-5.

加水分解コムギは, 医薬部外品原料規格2006には「加水分解コムギ末」として記載され, 「本品は, コムギ *Triticum aestivum* Linné (Gramineae) の種子を加水分解して得られる水溶性成分の乾燥粉末である. 本品を定量するとき, 窒素 (N: 14.01) 8.0~18.0%を含む。」と定義され, 性状, 確認試験, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 定量法が規定されている. 加水分解コムギによるアレルギーの原因物質であるグルパール19Sは, 製造業者による品質管理上, 医薬部外品原料規格の各基準に適合していたが, 現在は市場に流通していない. 著者らは, 医薬部外品原料の安全性確保を目的とし, 分解条件の異なる酸加水分解コムギを調製し, それらの分子プロファイル及び経皮感受性を, 同じく酸加水分解処理により調製されたことの報告されているグルパール19Sと比較したので概説する.

Keywords: 加水分解コムギ, 分子プロファイル, 経皮感受性試験

*¹ 製品評価技術基盤機構

*² 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

登田美桜: FAO/WHO合同食品規格計画 第8回汚染物質部会.

食品衛生研究 2014;64(10):17-33.

第8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, 登田美桜: 10年間の食品安全情報で収集した「いわゆる健康食品」についての海外情報の傾向について.

日本食品安全協会会報 2014;9(3):32-5.

これまで「食品安全情報」で取り上げてきた海外の食品安全機関によるいわゆる健康食品についての警告情報をまとめ, 解説した.

Keywords: いわゆる健康食品, 危害情報

畝山智香子: 農薬や放射性物質等の食品中化学物質のリスクについて.

小児科臨床 2014;67(12):2503-9.

食品安全リスク分析について, 小さい子どもの保護者の関心が高い項目について小児科向けに解説した.

Keywords: 食品, 化学物質, リスク

畝山智香子: 食品中化学物質のリスクについて.

香料 2014;262:33-9.

食品安全リスク分析について, 特に香料グループ評価の考え方について解説した.

Keywords: 食品, 化学物質, リスク

春日文子: 環境省専門家会議中間取りまとめを踏まえた新たな施策の要望.

科学 2015;85(2):115-7.

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による中間取りまとめを踏まえて出された施策の方向性に関連して, 同専門家会議の委員でもあった立場から, 住民の健康管理に関して希望する点をまとめた.

Keywords: 原子力発電所事故, 環境省, 健康管理

前川京子, 佐井君江: 薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型とその人種差.

ファルマシア 2014;50:669-73.

医薬品開発においては, 副作用発現や有効性の変動要因となり得る薬物相互作用の有無について, 適正に試験し評価することが求められている. 近年, 薬物代謝酵素のみならずトランスポーターに関する研究の進展に伴い, 被験薬の薬物動態に対する, これらの分子の影響を定量的に評価するための検討方法を提示した薬物相互作用ガイドラインの改訂が欧州, 米国及び本邦の規制当局で進められている. 一方, 薬物動態関連分子の中には, 活性変化をもたらす遺伝子多型が存在し, 患者の遺伝的要因が薬物相互作用を増強する事例も報告されている. さらに, 一部の遺伝子多型には, その頻度に大きな人種差・民族差が認められる. よって, 今後, 加速化していく医薬品の国際共同開発においても, 特に遺伝子多型の人種差を考慮した適正な薬物相互作用の評価が重要となると考えられる. 本稿では, 人種差が注目されている薬物動態関連分子の遺伝子多型を取り上げ, これらの薬物相互作用への影響について事例を含めて概説する.

Keywords: 薬物相互作用, 遺伝子多型, 人種差

前川京子, 斎藤嘉朗: 薬物性肝障害の遺伝的素因.

医学のあゆみ(別冊) - 内科領域の薬剤性障害 肝・肺を中心に 2014;11:11-8.

薬物性肝障害はまれな副作用であり, その多くが患者の特異体質によって発症すると考えられているため, 発

症の予防は困難であるとされてきた。しかし、その障害が重篤であり、肝移植や死亡例が認められること、医薬品の開発段階での中止や、市場からの撤退の主要な原因であることから、近年、欧米を中心に、多施設における発症患者検体の収集、さらにリスク因子の同定のためのコンソーシアムが結成された。その結果、ヒト白血球抗原の特定のタイプや薬物動態関連遺伝子の一塩基多型が関連性の高いリスク因子として、薬剤別に同定されている。一方で、同定されたゲノムバイオマーカーによる診断では、感度、特異度、陰性的中率は比較的高いものの、発症率が低いこともあり陽性的中率は低く、臨床応用には至っていない。本稿では、薬物性肝障害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も加えていく。

Keywords: 薬物性肝障害, ゲノムバイオマーカー, ヒト白血球抗原

前川京子, 田島陽子, 斎藤嘉朗: 拡張型心筋症の脂質メタボローム解析.

医学のあゆみ-メタボローム解析の進歩- 2014;4:323-8.

拡張型心筋症 (Dilated cardiomyopathy, DCM) は、難治性疾患に指定され、心臓移植しか根本的治療法がないことから、その進行を止める薬物療法の開発が望まれる。本稿では、DCMの動物モデルであるJ2N-kハムスターの心筋組織の脂質メタボローム解析に関して著者らの研究成果を概説するとともに、最近の論文報告を紹介する。J2N-kの左心室心筋組織では、健常対照であるJ2N-nに比して、DCM発症前に細胞膜機能の変化を示唆する特定の脂肪酸側鎖を有するグリセロリン脂質の相違を認め、発症後では、グリセロリン脂質の変化に加え、 β 酸化の低下を示唆する多くのトリアシルグリセロール分子種の顕著な減少や心臓保護作用等を有する複数のアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝物の増加を認めた。ヒト血液の解析でも特徴的な変化が報告されており、DCMのメタボローム解析により得られた知見は、DCMの診断、発症機序の解明及び新たな創薬標的の同定に有用と考えられる。

Keywords: 拡張型心筋症, リピドミクス, エイコサノイド

Wan D*, Wang X*, Nakamura R, Alcocer MJC*, Falcone FH*: Use of humanized rat basophil leukemia (RBL) reporter systems for detection of Allergen-Specific IgE sensitization in human serum. Basophils and mast cells: methods and protocols. *Methods in Molecular Biology* 2014;1192:177-84.

Determination of allergen-specific IgE levels in

human blood samples is an important diagnostic technology for assessment of allergic sensitization. The presence of specific IgE in human serum samples can be measured by sensitizing humanized rat basophil leukemia (RBL) cell lines with diluted serum and measuring cellular activation after challenge with the suspected allergens. This has been traditionally performed by measuring the levels of β -hexosaminidase released upon RBL degranulation. Here, we describe the use of two recently developed humanized RBL reporter cell lines which offer higher sensitivity and are amenable to high-throughput-scale experiments.

Keywords: Reporter system, IgE, RS-ATL8

* University of Nottingham, United Kingdom

斎藤嘉朗, 前川京子, 大野泰雄: 薬物相互作用に関する新ガイドライン案.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:249-55.

医薬品開発における薬物相互作用の評価は、臨床試験における副作用の低減と市販後の適正使用確保のために重要である。本邦の現指針は、発出後、既に10年以上が経過し、薬物相互作用に関する多くの科学的知見や臨床経験が蓄積した。また欧米も新しいガイドライン又はガイダンス案を発表している。そこで本邦でも平成24年12月より、産学官の専門家で構成される研究班により、新ガイドライン案の検討が開始され、パブリックコメントを経て、平成26年5月に最終案をまとめ、厚生労働省に報告し公表された。新指針案では、最新の情報に基づき、また欧米の指針との調和についても配慮しつつ、全面的に改定し、詳細な記述を加えた。以下は新たに記載された内容であり、特記される。1) トランスポーターに関する記載追加、2) 決定樹による必要試験の明確化、3) 薬物動態モデルによる評価とシミュレーションに関する記載追加、4) シトクロムP450の主要分子種における阻害薬・誘導薬の強度分類と相互作用を受けやすい基質薬に関する記載、5) 生物製品との相互作用に関する記述の追記、6) 添付文書への反映に関する方法の記載。本稿では、上記の内容を中心に、新指針案について概説する。

Keywords: drug interaction, draft guideline, labeling recommendation

前田和哉^{*1}, 樋坂章博^{*2}, 斎藤嘉朗, 永井尚美^{*3}, 久米俊行^{*4}: 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案) について.

薬剤学 2014;74:406-13.

医薬品が併用された場合、薬物動態学的な相互作用に

より血中・組織中等の濃度が上昇し副作用発現に至る場合や、逆にその濃度低下により薬効の低下に至る場合がある。このような薬物相互作用に関し、医薬品開発時の検討方針を定めた行政指針が、平成13年6月4日に、厚生労働省医薬局審査管理課長通知「薬物相互作用の検討方法について（医薬審発第813号）」として発出された。策定当時としては、最新の知見を取り入れた国際的にも先進的な指針であったが、既に10年以上が経過し、新たな科学的知見が多く蓄積したことにより、効率的な医薬品開発や薬物相互作用を踏まえた適正使用を推進する上で不十分となってきた。一方、米国食品医薬品庁や欧州医薬品庁では新ガイダンス案／ガイドラインを発表した。これらは、薬物動態を制御するトランスポーターに関する試験、生理学的薬物速度論モデル等に基づく薬物動態のシミュレーションによる予測、定量的指標に基づく決定樹による必要な試験内容の判断など、最新の知見を反映した詳しいものとなっている。これらの状況を鑑み、本邦でも早急に新しい指針策定のための検討を行う必要があると考えられた。そこで、平成24年12月より、幹事会及びワーキンググループが組織され、改定作業を行い、パブリックコメントを経て、平成26年7月8日に審査管理課より「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が事務連絡として公表された。本稿では、その内容を概説した。

Keywords: drug interaction, draft guideline, labeling recommendation

*¹ 東京大学

*² 千葉大学

*³ 医薬品医療機器総合機構

*⁴ 田辺三菱製薬

佐井君江：国際的な医薬品規制情報交換のための「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」に関する国際規格（ISO-IDMP）について。

医療情報学 2014;34:81-8.

医薬品の安全対策強化・推進の上では、国内外からの詳細な医薬品情報の入手が不可欠である。しかし、現在の各国の自発報告制度で用いられている医薬品情報は、国ごとに独自の名称、コード等が利用されており、これが国際間の円滑な医薬品情報交換を困難なものとしている。そのため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において医薬品情報の統一化が提起され、「医薬品辞書に関するデータ項目と基準」と呼ばれるトピックとして、5つの医薬品辞書の要件が検討されてきたが、その後は国際標準化機構（ISO）でこれらの情報伝達モデルの国際規格（ISO-IDMP）が策定された（2012年11月）。本

稿では、ISO-IDMP国際規格について、その成立から実装に向けた取り組みも含め概説し、本邦にて今後考慮すべき課題を考察する。

Keywords: International standard, Medicinal dictionary, ISO-IDMP

関野祐子：霧島会議の開催趣旨について。

心電図 2014;34(3):273-5.

霧島会議は、FDAが2013年7月23日のワークショップ“Rechanneling the Current Cardiac Risk Paradigm”で提案した「ICH E-14の廃止」（2015年7月目標）と「S7Bの改訂」（2016年7月目標）について、日本の臨床試験と非臨床試験に関わる大学、製薬企業、医薬品開発業務受託機関（CRO）の研究者と、レギュラトリー側からは医薬品医療機器総合機構（PMDA）、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所の関係者が一堂に会して情報共有し意見交換する場として企画された。霧島会議の開催趣旨をオープニングのセッションでお話したので、本稿で紹介させていただく。

霧島会議は、単にFDAの打ち出した提案を国内に周知するために企画されたのではない。日本において、これらのガイドラインの策定かかわった人々と、現在その実施にかかわっている人々に声がけを行い、テーマごとに設置したワーキンググループ（WG）を作り、数回にわたるプレミーティングを重ねた。

Keywords: ICHガイドライン, 臨床試験, 非臨床試験

関野祐子：心血管系安全性薬理試験：日本の今後の方向性。

心電図 2014;34(3):319-23.

医薬品の開発において、非臨床試験によるヒト特異的有害反応の予測性の限界は、それが動物実験であるところにある。これまで、医薬品の非臨床試験に何らかの形でヒト由来細胞を用いることは、実験動物を用いた試験結果をヒトに外挿する際の種差の問題点を解決するために重要と考えられており、ヒト組織初代培養細胞、腫瘍細胞、不死化細胞を用いたin vitro試験法が開発されてきた歴史がある。最近の遺伝子工学の進歩から、ヒト型受容体やチャネルを発現させた細胞を用いることも可能となった。しかし、初代培養細胞などは入手が困難であり、また株化した細胞では本来の組織細胞の特性に変化が生じることもある。また、発現系では、様々なファクターの相互作用は検出できない。これらの標本には様々な限界がある。このような背景のなか、山中博士らがヒト皮膚細胞から人工多機能幹細胞（iPS細胞）の樹立に成功したことは、再生医療分野ばかりではなく、医薬品関連分野にも旋風を巻き起こした。分化誘導した

種々の組織細胞を医薬品開発に応用することに、非常に大きな期待がよせられている。

我々は、平成22年度から23年度にかけて、厚生労働科学研究費補助金の支援を受けて「ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究」をおこなった。その結果明らかになったことは、ヒトiPS細胞分化細胞を使った研究が多岐にわたり過ぎてまったく方向性が見えなくなっていることであった。元となるiPS細胞がどのように作成されたかなどは、企業秘密で明かされることもなく、分化誘導法も統一されておらず、分化後の培養条件も定かではない。さらに薬理実験方法や使用する薬物などにも違いがあるために、実験間での結果の比較が困難であり、本当に毒性試験や薬理試験に応用できるだけの細胞の特性を有しているのか判断することができなかった。評価手法の標準化の遅れが、iPS細胞を用いた医薬品評価法開発の大きな障害となっていると考えられた。

そこで、まず分化細胞を評価する実験手法を統一化することに着手した。細胞を用いた薬理実験法が標準化されることで、異なる条件で得られる標本を用いた際の実験結果を比較することができるようになる。

では、再現性の良いデータを得るための実験プロトコルを標準化するためにはどうするか。同一の分化誘導バッチの細胞標本を使って、同一化合物に対しての薬物応答性を同一実験プロトコルにより調べることで、多施設間でデータの再現性が確認できるよう、規制当局側から評価法の標準化に関する方向性を示す必要があると考えた。我々は平成24年度から、「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」に関する研究を開始している。その研究班の成果の中で、特に心筋細胞を使った薬理試験法の開発について、概説する。

なお、本稿に述べる所見は、データに基づいた考察であり、かつ執筆者個人の見解である。本研究は、新規薬理試験法を多施設間でバリデーションするために、製薬関連企業数社の協力を得ているが、論文には所属を明記しており、さらに申告すべき利益相反はない。

Keywords: ヒトiPS細胞, 非臨床試験, 評価法の標準化

諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた成熟心筋細胞の開発.
心電図 2014;34:306-9.

ヒトiPS細胞由来心筋細胞の電気生理学的な評価を行い、未熟な特性を有することを述べた。未熟な特性が心臓安全性評価に与える影響は不明であることから、遺伝子導入による成熟化技術について紹介した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 品質評価, 成熟化

澤田光平*¹, 松尾純子*^{2,3}, 長田智治*⁴, 吉田善紀*⁵, 白尾智明*⁶, 佐藤薫, 諫田泰成, 関野祐子: 霧島会議 Stem Cell Safety Pharmacology Working Groupまとめ-ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈作用検出とその課題-.

心電図 2014;34:302-5.

霧島会議Working Groupの議論に基づき、ES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈作用を検出する方法として、多点電極による方法の有用性とテクニカルな課題、将来的な展望などについて概説した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 催不整脈作用

*¹ エーザイ(株)

*² (株)新日本科学

*³ 東邦大学

*⁴ (株)LSIメディエンス

*⁵ 京都大学

*⁶ 群馬大学

諫田泰成: 癌幹細胞の受容体を標的とした創薬の可能性.

日本薬理学雑誌 2014;144:17-21.

癌形成や転移の源となる癌幹細胞について概説した。また現在使用されている単離法や同定法を述べた。さらに、癌幹細胞の制御機構が明らかになっていないことから、受容体を標的とした制御の可能性についても具体例とともに紹介して、今後の創薬に向けた展望を述べた。

Keywords: 癌幹細胞, 受容体, 創薬応用

小島肇: 化粧品・医薬部外品の安全性評価のための動物実験代替法開発の現状と課題.

フレグランスジャーナル 2014;42(9):12-9.

EUでは2013年3月より、化粧品成分の動物実験禁止が施行され、この問題は世界中に波及しつつある。このような状況下における化粧品・医薬部外品の安全性評価のための*in vitro*試験開発の現状と課題をまとめた。

Keywords: *in vitro*試験, OECDテストガイドライン, ガイダンス

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25年度報告書.

AATEX-JaCVA M. 2014;3(2):115-23.

JaCVAMが主導で進めてきたOECD Test Guideline No. 439, *In Vitro* Skin Irritationに関する改訂に貢献した。JaCVAM評価会議にて以下に示す5つの試験法を評価した。

1) 皮膚刺激性試験代替法LabCyte EPI-MODEL24

- 2) *In vitro*皮膚透過試験
 3) 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BG1Luc ER TA 法
 4) 改訂OECD TG No.405:ウサギを用いる眼刺激性試験法
 5) 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)

Keywords: OECDテストガイドライン, JaCVAM, 試験法提案書

中澤憲一, 篠田和俊^{*1}, 小島肇, 吉村功^{*2}, 西岡吾朗^{*3}, 石井健^{*4}: *in vitro*発熱性物質試験の評価報告書. *AATEX-JaCVAM*. 2014;3(2):71-96.

製剤の発熱性物質 (パイロジェン) の検査法である発熱性物質試験に関して提案されている新規試験法について, その妥当性を検討した. この新規試験法は, 従来の発熱性物質試験に代わるとされる*in vitro*発熱性物質試験法であり, 採取したヒト末梢血単核細胞 (PBMC: peripheral blood mononucleated cell) から分泌されるサイトカイン (インターロイキン, IL: Interleukin) の量を指標とする. この試験法に対し, 各委員が考察を加え, その正当性を総合的に評価した.

Keywords: インターロイキン, パイロジェン, ヒト末梢血単核細胞

^{*1} 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 東京理科大学

^{*3} 扶桑薬品工業

^{*4} 大阪大学

吉村功^{*1}, 山本直樹^{*2}, 小坂忠司^{*3}, 竹内小苗^{*4}, 細井一弘^{*5}, 加藤雅一^{*6}, 篠内桃子, 増田光輝: 眼刺激性試験代替法フルオレセイン漏出試験法 (Fluorescein Leakage test; FL 試験法) の評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2014;3(2):63-70.

日本の施設で確認した実験データがないので外国文献上のデータを信用して評価すると, Fluorescein Leakage (FL) 試験法の偽陽性率は, 水溶性で眼腐食性・強度眼刺激性の化合物に限定したとき, 7% (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals :GHSと Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures: CLP) で7/103) から9% (US Environmental Protection Agency:EPA) である. FL試験法はこの性能で十分と思われる目的に対して, トップダウン方式の最初の段階で用いることが許される試験法である.

Keywords: フルオレセイン, *in vitro*試験, 眼刺激性

^{*1} 東京理科大学

^{*2} 藤田保健衛生大学

^{*3} 残留農薬研究所

^{*4} P&Gイノベーション(同)

^{*5} 参天製薬(株)

^{*6} (株)J-TEC

Toyoda T, Yamamoto M^{*1}, Takasu S, Ogawa K, Tatematsu M^{*2}, Tsukamoto T^{*3}: Molecular mechanism of gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected rodent models. *Diseases* 2014;2:168-86.

Since the discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), many efforts have been made to establish animal models for investigation of the pathological features and molecular mechanisms of gastric carcinogenesis. Among the animal models, Mongolian gerbils and mice are particularly useful for analysis of *H. pylori*-associated inflammatory reactions and gastric cancer development. Inhibitors of oxidative stress, cyclooxygenase-2 (COX-2) and nuclear factor- κ B exert preventive effects on chronic gastritis and development of adenocarcinomas in *H. pylori*-infected gerbils. Genetically-modified mouse models including transgenic and knockout mice have also revealed the importance of p53, COX-2/prostaglandin, Wnt/ β -catenin, proinflammatory cytokines, gastrin and type III mucin in the molecular mechanisms of gastric carcinogenesis. Microarray technology is available for comprehensive gene analysis in the gastric mucosa of mouse models, and epigenetics such as DNA methylation could be an alternative approach to correlate the observations in animal models with the etiology in humans.

Keywords: gastric cancer, *Helicobacter pylori*, carcinogenesis

^{*1} Nippon Veterinary and Life Science University

^{*2} Japan Bioassay Research Center

^{*3} Fujita Health University School of Medicine

Dixon D^{*1}, Alison R^{*2}, Bach U^{*3}, Colman K^{*4}, Foley GL^{*5}, Harleman JH^{*6}, Haworth R^{*7}, Herbert R^{*1}, Heuser A^{*8}, Long G^{*9}, Mirsky M^{*10}, Regan K^{*11}, Van Esch E^{*12}, Westwood FR^{*13}, Vidal J^{*7}, Yoshida M: Nonproliferative and proliferative lesions of the rat

and mouse female reproductive system.

J Toxicol Pathol. 2014;27(Suppl):1-107.

The INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice) Project (www.toxpath.org/inhand.asp) is a joint initiative of the Societies of Toxicological Pathology from Europe (ESTP), Great Britain (BSTP), Japan (JSTP) and North America (STP) to develop an internationally accepted nomenclature for proliferative and nonproliferative lesions in laboratory animals. The purpose of this publication is to provide a standardized nomenclature for classifying microscopic lesions observed in the female reproductive tract of laboratory rats and mice, with color photomicrographs illustrating examples of some lesions. The standardized nomenclature presented in this document is also available electronically on the internet (<http://www.goreni.org/>). Sources of material included histopathology databases from government, academia, and industrial laboratories throughout the world. Content includes spontaneous and aging lesions as well as lesions induced by exposure to test materials. There is also a section on normal cyclical changes observed in the ovary, uterus, cervix and vagina to compare normal physiological changes with pathological lesions. A widely accepted and utilized international harmonization of nomenclature for female reproductive tract lesions in laboratory animals will decrease confusion among regulatory and scientific research organizations in different countries and provide a common language to increase and enrich international exchanges of information among toxicologists and pathologists.

Keywords: diagnostic pathology, female reproductive, nomenclature

*¹ National Institute of Environmental Health Sciences

*² Roger Alison

*³ Bayer Pharma AG

*⁴ Novartis Institute for Biomedical Research

*⁵ AbbVie

*⁶ Fresenius Kabi Deutschland GmbH

*⁷ GlaxoSmithKline

*⁸ Roche Pharma Research and Early Development

*⁹ Experimental Pathology Laboratories

*¹⁰ Pfizer Worldwide Research and Development

*¹¹ Regan Path/Tox Services

*¹² InSight Pathology BV

*¹³ AstraZeneca

豊田武士, 小川久美子, 塚本徹哉^{*1}, 立松正衛^{*2}: 除菌後胃癌の発生機序.

G.I. Research 2014;22:487-93.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は, スナネズミの胃粘膜に腸上皮化生および胃型・腸型の異所性増殖性腺管を誘発するが, いずれも除菌後には消滅し胃癌は発生しない. *H. pylori*非感染動物(スナネズミ・マウス・ラット)に対して化学発がん物質で誘導した胃癌はすべて胃型であり, 腸上皮化生の発生は伴わない. *H. pylori*感染スナネズミにおける化学発癌では胃型胃癌に加え, 腸上皮化生と腸型胃癌が形成される. すなわち, 胃粘膜の腸型化(腸上皮化生ならびに腸型胃癌)は*H. pylori*感染が主要因である. *H. pylori*は胃発がんに対する強力なプロモーション作用を有し, 除菌治療は胃癌抑制効果を示す. 除菌後の胃粘膜は*H. pylori*による発がん促進作用を失い, 新たな腸型化が起きない状況となる. スナネズミの除菌後胃癌には腸型の形質が混じることから, 除菌後胃癌は新生胃癌ではなく, 除菌前に存在していた潜在癌が顕在化したものと考えるのが妥当である.

Keywords: *Helicobacter pylori*, 幹細胞, 胃癌

*¹ 藤田保健衛生大学

*² 日本バイオアッセイ研究センター

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 長谷川隆一, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向(第24報) - 第3回OECD化学物質共同評価会議(2012年ルツェルン). *化学生物総合管理* 2014;10:25-36.

第3回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-3)が2012年10月にスイスのルツェルンで開催され, 日本が担当した2物質(4-イソプロピルアニリン: CAS番号99-88-7, 3a,4,7,7a-テトラヒドロインデン: CAS番号3048-65-5)および1物質カテゴリー(ジメチルアニリン)の初期評価プロファイル(SIAP), 2物質の選択的初期評価プロファイル(ITAP)(デイスパースイエロー42: CAS番号5124-25-4, 2-エチルヘキシルビニルエーテル: CAS番号103-44-6)について合意が得られた. 本稿では本会議で合意の得られたこれら4物質および1物質カテゴリー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

*¹ (一財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独)労働安全衛生総合研究所

*³ (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅谷芳雄^{*2}, 広瀬明彦:
OECD化学物質共同評価プログラム: 第5回化学物質
共同評価会議概要.

化学生物総合管理 2014;10:37-45.

第5回OECD化学物質共同評価会議が, 2013年10月15-17
日に米国のワシントンDCで開催された. この会議では計
24物質(初期評価: 21物質; 選択的初期評価: 3物質)に
ついて審議され, 物質カテゴリー: C6 Aliphatic
Hydrocarbon Solvents (計9物質)を除く15物質に合意が
得られた. 日本は, 政府作成の4,4'-methylenebis
(2-chloroaniline) (CAS:101-144)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
文書を提出し合意された. その他の議題として, 証拠の
重みを用いた評価手法についてや, 化学物質分類方法に
ついて討議された. 本稿では, 第5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

*¹ (一財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅野誠一郎^{*2},
菅谷芳雄^{*3}, 長谷川隆一, 小林克己, 平田睦子, 小野敦,
鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向 (第
25報) - 第4, 5回OECD化学物質共同評価会議 (2013
年パリ, ワシントンDC).

化学生物総合管理 2014;10:46-57.

第4回OECD化学物質共同評価会議 (CoCAM-4) が
2013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) (4,4'-スルホニ
ルジフェノール: CAS番号 (以下同様) 80-09-1, ラウリ
ン酸メチル: 111-82-0) および2物質の選択的初期評価プ
ロファイル (ITAP) (7-アミノ-4-ヒドロキシ-2-ナフタレ
ンスルホン酸: 87-02-5, 2,6-ジ-tert-ブチル-4-エチルフェ
ノール: 4130-42-1) について合意が得られた. また,
CoCAM-5が2013年10月に米国のワシントンDCで開催さ
れ, 日本が担当した2物質のSIAP (4,4'-メチレンビス (2-
クロロアニリン): 101-144, 2-プロペン-1-オール: 107-
18-6) および3物質のITAP (4-アミノ-1-ナフタレンスル
ホン酸ナトリウム: 130-13-2, 3,3-ビス (p-ジメチルアミ

ノフェニル)-6-ジメチルアミノフタリド: 1552-42-7, ジ
エチルビフェニル: 28575-17-9) について合意が得られた.
本稿ではこれら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

*¹ (一財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独)労働安全衛生総合研究所

*³ (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

小野敦: 効能の高い化粧品原料の安全性リスク評価に
対する考え方.

Cosmetic stage 2014;9:21-6.

化粧品には, 基礎化粧品 (化粧水など) やメイクアッ
プ化粧品 (口紅, ファンデーションなど) など顔につけ
るものから, ボディ用化粧品に至るまで多岐に渡る製品
が含まれる. 近年, 消費者のアンチエイジングへの関心
から, 美白やエイジングケアなどの機能を有する有効成
分の開発が活発化している. 一方, 化粧品によるアレルギー
反応, 接触性皮膚炎, 色素沈着, 色素脱失などの事
例は絶えない. 本稿では, 効能の高い新規の化粧品有効
成分の安全性評価に対する考え方について概説した. 効
能の高い新規有効成分は, 医薬部外品として安全性評価
が実施されると想定されることから, 本稿の記載は, 主
に医薬部外品を対象とするものであるが, 医薬部外品以
外の化粧品であっても安全性リスク評価の基本原則は同
じである.

Keywords: 化粧品, 安全性, リスク評価

単行本

Title of Scientific Books

川西徹：“生命科学から創薬へのイノベーション”，米田悦啓，堤康史，石井健編集，第22章レギュラトリーサイエンス，(株)南山堂，東京，pp.162-9 (2014)

合田幸広：“薬用植物・生薬の最前線，国内栽培技術から品質評価，製品開発まで”，第4編 薬用植物・生薬の標準化と国際動向，第2章 生薬・漢方処方標準化と日本薬局方，(株)シーエムシー出版，東京，pp.162-72 (2014)

香取典子：“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解説 -LCガイドライン-”，第I章 ガイドラインの概要，(株)じほう，東京，pp.2-16 (2015)

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：“ミスのない難局打開の“造粒技術”～トラブル事例と解決策による造粒の技能伝承～”，第6章 造粒物の評価・分析，サイエンス&テクノロジー (株)，東京，pp.163-74 (2014)

石井明子，川崎ナナ：“動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞異変を防止する技術”，第5章第1節 [2] バイオ医薬品 (組換えタンパク質医薬品) の品質関連規制と対応の留意点，(株)技術情報協会，東京，pp.523-31 (2014)

石井明子：“医薬品開発における生体試料薬物濃度分析手法”，第4章生体試料薬物濃度分析 (リガンド結合法) におけるバリデーションのガイドラインのポイントおよび実施の注意点，(株)情報機構，pp.43-56 (2014)

花尻 (木倉) 瑠理，内山奈穂子：“薬毒物情報インデックス”，IV.規制薬物・危険ドラッグ，鈴木修，大野洋吉，須崎伸一郎，花尻 (木倉) 瑠理監修，(株)日本医事新報社，東京，pp.537-716 (2014)

Kikura-Hanajiri R: “Kratom and other mitragynines: The chemistry and pharmacology of opioids from a non-opium source”, The detection of mitragynine and its analogs, eds., Robert RB, CRC Press, pp.153-65 (2014)

合田幸広，袴塚高志：“日本生薬関係規格集2014”，合田幸広，袴塚高志監修，(株)じほう，東京，pp.1-705 (2014)

袴塚高志：“薬用植物・生薬の最前線～国内栽培技術から品質評価，製品開発まで～”，川原信夫監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.173-9 (2014)

鈴木孝昌：“コンパニオン診断薬の現状と課題”，最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応，(株)技術情報協会，東京，pp.271-5 (2015)

齋島由二：“生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略”，第1部：医療機器市場の拡大と新規製品の開発：開発，上市化，市場確保において留意すべきポイント，田中賢監修，サイエンス&テクノロジー(株)，東京，pp.3-21 (2014)

中岡竜介：“生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略”，第3章医療用高分子材料の不具合事例と開発における留意点について，田中賢監修，サイエンス&テクノロジー(株)，東京，pp.358-67 (2014)

中岡竜介：“進化する医療用バイオベースマテリアル”，第6編 安全性と薬事審査 第27章 生体吸収性材料を用いた医療機器の安全性評価，大矢裕一，相羽誠一監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.264-72 (2015)

河上強志：“食品・化粧品・医薬品への保存料・防腐剤の適切な配合法”，家庭用品などに使用されている防腐剤・抗菌剤による健康被害，(株)技術情報協会，東京，pp.246-50 (2014)

五十嵐良明：“衛生試験法・注解2015”，3.2.化粧品試験法，(公社)日本薬学会編集，金原出版(株)，東京，pp.689-731 (2015)

手島玲子：“小児食物アレルギー診療up date (小児科4月臨時増刊号)”，6章 治療 主なアレルギーへの対応-治療と指導- 38.医薬品と食物アレルギー，金原出版(株)，東京，pp.293-301 (2014)

松田りえ子，蜂須賀暁子：“放射性物質測定値の統計学的特徴と食品中のセシウム検査”，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.48-141 (2014)

- 手島玲子：“食品危害要因－その実態と検出法－ 第三編 食品表示”，第2章アレルゲン，(株)テクノシステム，東京，pp.463-73 (2014)
- 渡邊敬浩，松田りえ子：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，I. 通則，検体とサンプリング，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.6-14 (2015)
- 手島玲子，安達玲子，酒井信夫：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第4章 アレルギー物質，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.309-54 (2015)
- 松田りえ子，渡邊敬浩：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第6章 食品中の汚染物質および変質物 総論，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.506-19 (2015)
- 片岡洋平：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第6章 食品中の汚染物質および変質物 1. 清涼飲料水中の鉛・カドミウム・ヒ素・スズ，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.520-44 (2015)
- 渡邊敬浩：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第6章 食品中の汚染物質および変質物 4. 魚介類中の総水銀およびメチル水銀，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.557-61 (2015)
- 渡邊敬浩，片岡洋平：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第6章 食品中の汚染物質および変質物 6. ミネラルウォーター中の各種化学物質，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.648-77 (2015)
- 堤智昭：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第6章 13. ダイオキシン類，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.727-74 (2015)
- 根本了：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第6章 食品中の汚染物質および変質物 16. アクリルアミド，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.795-803 (2015)
- 堤智昭：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第7章 B 植物毒 2. シアン(青酸)化合物，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.870-78 (2015)
- 堤智昭：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，II. 試験法 第9章 放射線照射食品 2. アルキルシクロブタノン法，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.971-79 (2015)
- 手島玲子：“食物アレルギーの現状とリスク低減化食品素材の開発”，第1編 食物アレルギーの多様性と発症メカニズム 第5章 経皮感作が関与する食物アレルギー，第3編 アレルゲンの検出・定量およびアレルゲン性評価法 第1章 *in vitro*評価系 1-1.1~1.5，(株)シーエムシー出版，大阪，pp.32-6, pp.118-22 (2015)
- Akiyama H: “ACS Symposium Series 1162 Food Additives and Packaging”, Chapter 2.Regulation of Food Additives in Japan, American Chemical Society, Washington, DC, pp.11-25 (2014)
- 穂山浩：“食物アレルギーの現状とリスク低減化食品素材の開発”，第3編，第5章 低分子化合物の食物アレルギーについて，第4編，第1章 (11)，β-カロテン強化摂取による食物アレルギー発症抑制について，(株)シーエムシー出版，東京，pp.59-65, pp.217-21 (2015)
- 穂山浩，六鹿元雄，河村葉子，阿部裕：“食品衛生検査指針 理化学編 2015”，第11章 器具・容器包装，第12章 おもちゃ，第13章 洗浄剤，(公社)日本食品衛生協会，東京，pp.1036-343 (2015)
- 佐藤恭子：“衛生試験法・注解 2015”，2.3 飲食物試験法：食品添加物試験法，(公社)日本薬学会編，金原出版(株)，東京，pp.329-406 (2015)
- 脊黒勝也，久保田浩樹，佐藤恭子，穂山浩：“食品・化粧品・医薬品への保存料・防腐剤の最適な配合法”，第5章 [2] 保存料，日持ち向上剤等に関する国内外規制の違い，(株)技術情報協会，pp.275-87 (2014)
- Kawamura Y: “ACS Symposium Series 1162 Food Additives and Packaging”, Chapter 15. Bisphenol A in Japanese Canned Foods, American Chemical Society, Washington, DC, pp.155-66 (2014)
- 河村葉子，六鹿元雄：“衛生試験法・注解 2015”，3.1 器具・容器包装および玩具試験法，(公社)日本薬学会編，金原出版(株)，東京，pp.601-87 (2015)
- 五十君静信：“実践に役立つ！食品衛生管理入門”，公定法(細菌数，E.coli，大腸菌群，腸内細菌科菌群)，(株)講談社，東京都，pp.38-50 (2014)
- Pascoe B, Lappin-Scott H, Sheppard SK, Asakura H: “Does biofilm formation aid colonization and infection

in *Campylobacter*?" *Campylobacter ecology and evolution*, eds., Sheppard SK and Meric G, Caister Acad Press Ltd., UK, pp.2041-54 (2014)

Suzuki H: "Shellfish: Human Consumption, Health Implications and Conservation Concerns", Chapter 12. STRAIN- AND SEX-DIFFERENCES IN SUSCEPTIBILITY IN THE MOUSE BIOASSAY FOR DIARRHETIC SHELLFISH POISONING TOXINS, ed., Robert M. Hay, Nova Science Publishers, Inc., New York, pp.399-411 (2014)

鈴木穂高: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第1章 総論 7 微生物試験における基本的事項 5. 動物試験法, 食品衛生検査指針委員会監修, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.94-101 (2015)

大城直雅, 仲里信彦: "別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズNo.30 神経症候群 (第2版) V-その他の神経疾患を含めて-", シガテラ魚類食中毒, (株)日本臨牀社, 大阪, pp.684-87 (2014)

大城直雅: "別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズNo.30 神経症候群 (第2版) V-その他の神経疾患を含めて-", パリトキシン様毒とパリトキシン, (株)日本臨牀社, 大阪, pp.688-91 (2014)

大城直雅: "食品危害要因 その実態と検出法", シガトキシン, 後藤哲久, 佐藤吉郎, 吉田充監修, (株)テクノ出版, 東京, pp.137-42 (2014)

大城直雅: "食品危害要因 その実態と検出法", パリトキシン様毒とパリトキシン, 後藤哲久, 佐藤吉郎, 吉田充監修, (株)テクノ出版, 東京, pp.165-9 (2014)

大城直雅: "食品衛生検査指針理化学編2015", 下痢性貝毒, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.835-41 (2015)

大城直雅: "食品衛生検査指針理化学編2015", シガテラ毒, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.842-8 (2015)

大城直雅: "毒魚の自然史", シガテラ毒, 松浦啓一, 長島裕二編著, (社)北海道大学出版会, 札幌, pp.113-34 (2015)

百瀬愛佳, 五十君静信: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第2章 細菌 - 7カンピロバクター, (公社)日本食

品衛生協会, 東京, pp.312-23 (2015)

岡田由美子, 仲真晶子: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第2章 細菌 - 9リステリア, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.340-62 (2015)

荻原博和, 岡田由美子: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第2章 細菌 - 17クロノバクター属菌, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.490-504 (2015)

野田衛: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第4章 ウイルス 1 総論 など, (公社)日本食品衛生協会, pp.598-606, pp.627-32, pp.665-84, pp.740-7, pp.756-64 (2015)

福田信治, 野田衛: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第1章 総論 7 微生物試験における基本的事項 6. 遺伝子検査, (公社)日本食品衛生協会, pp.101-13 (2015)

斎藤博之, 野田衛: "食品衛生検査指針 微生物編 2015", 第4章 ウイルス 2 各論 1. 食品, 環境材料等の前処理法 (1) 食品, 臨床材料, ふき取りの前処理法, (公社)日本食品衛生協会, pp.607-17 (2015)

近藤一成: "食品危害要因: その実態と検出法", 第3章 遺伝子組換え作物 (GMO) 第4節 未承認遺伝子組換え食品の検知法, (株)テクノシステム, 東京, pp.497-504 (2014)

安達玲子: "食物アレルギーの現状とリスク低減化食品素材の開発", 第2編 第4章 その他 (特定原材料に準ずるもの), (株)シーエムシー出版, 東京, pp.55-8 (2015)

Sakai S, Adachi R, Teshima R: "Handbook of Food Allergen Detection and Control", Chapter 17 Detection and control of eggs as a food allergen, Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, UK, pp.313-40 (2014)

登田美桜: "食品危害要因 その実態と検出法", 第II編 第1章 第4節 有毒な高等植物, 後藤哲久, 佐藤吉郎, 吉田充監修, (株)テクノシステム, 東京, pp.171-7 (2014)

春日文子: "食品衛生検査指針 微生物編", 第1章 総論2 微生物基準とサンプリングプラン, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.27-32 (2015)

Kanda Y: "Chapter10: Assessment of cigarette smoking

toxicity using cancer stem cells”, Smoking Restrictions, Risk Perceptions and Its Health and Environmental Impacts, Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, USA, pp185-96 (2014) .

諫田泰成：“ヒトiPS細胞を用いた心毒性試験の現状と課題”，谷本学校 毒性質問箱 第16号，安全性評価研究会編集委員会編集，(株)サイエンティスト社，pp.91-4 (2014)

小島肇：技術移転で整備すべき文章・報告書類，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，(株)技術情報協会，東京，pp.57-8 (2014)

小島肇：動物実験代替法を取り入れた安全性保証の考え方，美肌化学の最前線，(株)シーエムシー出版，東京，pp.157-63 (2014)

小島肇：代替法における工学的新技術の可能性，動物実験代替のためのバイオマテリアル・デバイス，(株)シーエムシー出版，東京，pp.1-5 (2014)

小島肇：化粧品の安全性評価，エマルションの特性評価と新製品開発，品質管理への活用，(株)技術情報協会，東京，pp.326-31 (2014)

小島肇：化粧品・医薬部外品 安全性評価試験法，(株)じほう，東京，pp.1-138 (2014)

行政報告

Scientific Reports to Governmental Agencies

医薬品等一斉取り締まり試験報告；ジクロフェナクナトリウム25mg錠，ジクロフェナクナトリウム37.5mg徐放カプセル：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26年4月～平成27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；サルポグレラート塩酸塩50mg錠：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26年4月～平成27年3月），平成27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

国際調和作業に伴う日本薬局方収載添加物規格等の改訂原案策定に関する調査：合田幸広，阿曾幸男，宮崎玉樹
医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

高分子医薬製剤の安定性評価に係る研究：合田幸広，阿曾幸男，宮崎玉樹

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

登録試験検査機関精度管理－平成26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，合田幸広

医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成27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

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－平成26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，合田幸広

医薬品審査等業務庁費（平成25年4月～平成26年3月），平成27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

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26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究：橋井則貴，鈴木琢雄，蛭田葉子，川崎ナナ

医薬品承認審査等推進費（平成26年4月～平成27年3月），

平成27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26年4月～平成27年3月），平成27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：袴塚高志，丸山卓郎
医薬品審査等業務庁費（平成26年7月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

サイコ，ケイヒ，ケイシ及びサイコ，ケイヒ，ケイシを含む漢方処方製剤（柴胡桂枝湯）（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26年4月～平成27年3月），平成27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（瘦身用健康食品）：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25年4月～平成26年3月），平成27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，緒方潤

あへん等取扱業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成26年10月及び平成27年1月（インド産あへん65検体），平成27年1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26年4月～平成27年3月），平成27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26年4月～平成27年3月），平成27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26年4月～平成27年3月），平成27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，田中理恵
医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

違法ドラッグの分析について：合田幸広，花尻（木倉）瑠理，内山奈穂子
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成26年5月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（関東信越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
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成26年6月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（福岡県保健医療介護部長依頼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，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27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（徳島県健康福祉部長依頼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，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27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（徳島県健康福祉部長依頼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，最所和宏，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27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関

税局業務課長依頼37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27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼4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，緒方潤
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼8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，緒方潤
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼4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27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼3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，緒方潤
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼4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，最所和宏，内山奈穂子，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼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，緒方潤
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（財務省関税局業務課長依頼20製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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27

年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼199製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼63製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼137製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼180製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼72製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼103製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼132製品）

指定薬物である疑いがある物品の検査について：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な経費等，平成27年3月厚生労働省監視指導麻薬対策課に報告（厚生労働省監視指導・麻薬対策課長依頼195製品）

医薬品迅速分析法作成のための試験について-ジオキソホンデナフィル，クロロデナフィル，ヒドロキシクロロ

デナフィル，N-ジメチルアミノエチルスルフォシ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26年4月～平成27年3月），平成27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26年4月～平成27年3月），平成27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26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，薮島由二，植松美幸，野村祐介，福井千恵

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に報告

* 東京医科歯科大学医学部付属病院不整脈センター

平成26年度生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書：中村正人*，新見伸吾，追田秀行，宮島敦子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に報告

* 東邦大学医療センター大橋病院

平成26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26年4月～平成27年3月），平成27年3月に厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に報告

* 大阪大学大学院医学系研究科

平成26年度再生医療審査ワーキンググループ報告書：佐藤正人*，新見伸吾，澤田留美，河野健

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に報告

* 東海大学医学部

平成26年度国設自動車交通環境測定所における大気汚染

測定調査：神野透人，香川聡子，田原麻衣子，五十嵐良明

環境省環境保全費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年5月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

平成26年度室内空気環境汚染化学物質調査（放散試験）：神野透人，香川聡子，田原麻衣子，五十嵐良明

家庭用品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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26年度室内空気環境汚染化学物質調査（全国実態調査）：神野透人，香川聡子，田原麻衣子，五十嵐良明

家庭用品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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26年度シックハウス（室内空気汚染）問題に係る規制状況調査及び室内における粒子状物質曝露実態調査：神野透人，香川聡子，田原麻衣子，五十嵐良明

家庭用品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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26年度化粧品成分の分析法に関する研究報告書色素結合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26年4月～平成27年3月），平成27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：ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルを含有する化粧品又は医薬部外品：秋山卓美，内野正，五十嵐良明

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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26年4月～平成27年3月），平成27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26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省健康局水道課に報告

農薬類の新規検査法の妥当性評価：五十嵐良明，小林憲弘，久保田領志

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省健康局水道課に報告

冷感製品に含まれるイソチアゾリノン系以外の防腐剤等の実態調査：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25年4月～平成26年3月），平成26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

ポリウレタンを使用した繊維製品中の残留イソシアネート化合物の実態調査：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25年4月～平成26年3月），平成26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

冷感製品以外の製品に含まれるイソチアゾリノン系防腐剤の実態調査：河上強志，伊佐間和郎，五十嵐良明

家庭用品等試験検査費（平成25年4月～平成26年3月），平成26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

噴霧型家庭用品中の化学物質に起因する健康被害事例の収集と解析：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3月），平成26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

ジベンゾ [a,h] アントラセン，ベンゾ [a] アントラセン及びベンゾ [a] ピレンに関する基準の改正に向けた予備検討：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3月），平成26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

亜リン酸エステル系老化防止剤の細胞毒性：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25年4月～平成26年3月），平成26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

アゾ染料に由来する繊維・革製品中の特定芳香族アミン類分析における残存イソシアネートの影響に関する検討：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26年4月～平成27年3月），

平成27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

防水スプレーの安全性確保のための情報収集調査：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26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

フッ素樹脂，シリコン樹脂等を含む衣類用スプレー製品に関する実態調査：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26年4月～平成27年3月），平成27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26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）：1-ナフタレン酢酸試験法（農産物），ジニコナゾール試験法（農産物），ジニコナゾール試験法（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26年5月～平成27年3月），平成26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

平成26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）：イマザピク，イマザピル，イマザモックスアンモニウム塩及びイマゼタピルアンモニウム塩試験法（農産物），トリフロキシストロビン試験法（畜水産物），ハロスルフロロンメチル試験法（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26年5月～平成27年3月），平成26年9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26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）：スピネトラム試験法（農産物），テフリルトリオン試験法（農産物），メソトリオン試験法（農産物），塩酸ホルメタネート試験法（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26年5月～平成27年3月），平成26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26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）：カプタホール，キャプタン及びクロロタロニル試験法（畜水産物），カルベンダジム，チオファネート，チオファネートメチル及びベノミル試験法（農産物及び畜水産物），カルボスルファン，カルボフラン，フラチオカルブ及びベンフラカルブ試験法（畜水産物），ダミノジッド試験法（農産物），ダミノジッド試験法（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26年5月～平成27年3月），平成27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 GC-MSによる農薬等の一斉試験法（茶：有機溶媒抽出法）の改良事業：志田（齊藤）静夏，根本了，手島玲子

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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：茶）への適用検討等事業（1）液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計（LC-TOF-MS）法の通知LC-MS一斉試験法 I（農産物：茶）への適用検討：志田（齊藤）静夏，根本了，手島玲子

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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：茶）への適用検討等事業（2）試験法通知の英訳版の作成：志田（齊藤）静夏，根本了，手島玲子，松田りえ子

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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 ニトロイミダゾール類試験法（告示試験法）の開発：坂井隆敏，根本了，手島玲子

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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 天然型ホルモン類の分析法開発：坂井隆敏，根本了，手島玲子

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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

有害化学物質監視対策事業 食品中の殺鼠剤（テトラメチレンジスルホテトラミン）の迅速検出法の開発検討：志田（齊藤）静夏，根本了，手島玲子
食品等試験検査費（平成26年7月～平成27年3月）、平成27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

食品に残留する農薬等の成分である物質の試験法開発業務 クロラムフェニコール試験法（告示試験法）の開発：菊地博之，坂井隆敏，根本了，手島玲子
食品等試験検査費（平成26年9月～平成27年3月）、平成27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，堤智昭，松田りえ子，手島玲子，蜂須賀暁子
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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：植草義徳，鍋師裕美，堤智昭，松田りえ子，手島玲子，蜂須賀暁子
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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実態調査：堤智昭，鍋師裕美，足立利華，手島玲子
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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

環境汚染物質検査：高附巧，堤智昭，松田りえ子，手島玲子
食品等試験検査費（平成26年6月～平成27年3月）、平成27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

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26年4月～平成27年3月）、平成27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，渡邊敬浩，林恭子，片岡洋平
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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（フラン）に関する試験検査：手島玲子，林智子，林恭子，渡邊敬浩
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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

亜麻中のシアン化合物の実態調査に係る試験検査：手島玲子，畝山智香子，渡邊敬浩
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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に関する試験：松田りえ子，林恭子，渡邊敬浩，手島玲子
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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，多田敦子，建部（佐々木）千絵，田邊思帆里，大槻崇，荒井なぎさ，杉本直樹，工藤由紀子
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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研究等：建部（佐々木）千絵，古庄紀子，鐘熙寧，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26年4月～平成27年3月）、平成27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等に関する試験：建部（佐々木）千絵，田邊思帆里，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26年4月～平成27年3月）、平成27年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中の食品添加物分析法の設定：大槻崇，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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26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，鈴木一平，建部（佐々木）千絵，佐藤恭子，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品添加物一日摂取量調査等研究：久保田浩樹，熊井康人，鐘熙寧，鈴木一平，古庄紀子，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26年6月～平成27年3月），平成27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

塩素殺菌処理された食品中の塩素酸及び亜塩素酸の残存調査研究：久保田浩樹，熊井康人，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26年11月～平成27年3月），平成27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－規格試験法の検討：杉本直樹，多田敦子，西崎雄三，石附京子，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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－規格根拠資料の整理：杉本直樹，多田敦子，西崎雄三，石附京子，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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－純度規格設定に関する検討：杉本直樹，多田敦子，西崎雄三，石附京子，穂山浩
食品等試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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による飲料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26年5月～平成27年3月），平成27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・容器包装等の溶出試験における溶出条件の拡充に関する研究：六鹿元雄，阿部裕，山口未来，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年6月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

合成樹脂中に残存する金属系重合助剤に関する調査：六鹿元雄，阿部裕，山口未来，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年10月～平成27年3月），平成27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

食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務：西島基弘，長野健一，安原加壽雄，渡邊英俊，佐藤恭子，杉本直樹，穂山浩

食品等試験検査費（平成26年6月～平成27年3月），平成27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

牛の内臓の規格基準設定に係る試験検査：朝倉宏，五十君静信

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成26年6月～平成26年12月），平成26年12月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課乳肉水産基準係に報告

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，朝倉宏

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課乳肉水産基準係に報告

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26年5月～平成27年3月），平成27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

マリントキシン検査外部精度管理：五十君静信，大城直雅，松田りえ子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成26年4月～平成27年3月），平成27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

貝毒規制に係る試験方法：五十君静信，大城直雅

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成26年

4月～平成27年3月), 平成27年3月厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課乳肉水産基準係に報告

生食用カキの安全性確保にかかる試験法:野田衛, 上問
匡, 五十君静信

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成26年
4月～平成27年3月), 平成27年3月厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課乳肉水産基準係に報告

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26年4月～平成27年3月), 平成
27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

馬の内臓の危害分析に関する試験等調査:工藤由起子,
寺嶋淳

食品等試験検査費(平成26年4月～平成27年3月), 平成
27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26年度食中毒関連情報調査等の実施:渡辺麻衣子

食品等試験検査費(平成26年4月～平成27年3月), 平成
27年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に
報告

食品中のかび毒に係る試験検査(フモニシン, デオキシ
ニバレノール, 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26年
4月～平成27年3月), 平成27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

乳中のアフラトキシンM1に係る汚染実態調査及び試験
方法の検討: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26年
8月～平成27年2月), 平成27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

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理調査:野口秋雄,
中村公亮, 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26年
4月～平成27年3月), 平成27年3月厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

安全性未承認GM食品監視対策:中村公亮, 近藤一成,
野口秋雄, 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26年
4月～平成27年3月), 平成27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, 最上知子

消費者庁支出委任費(平成26年4月～平成27年3月), 平
成27年3月消費者庁に報告

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ギー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26年4月～平成27年3
月), 平成27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, 上問匡

食品等試験検査費(平成26年4月～平成27年3月), 平成
27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

豚の食肉の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9月～平成26年10月), 平成
26年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に
報告

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27年1月～平成27年3月), 平成
27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26年11月～平成27年3月), 平成
27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26年6月～平成27年3月), 平成
27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

食品摂取量の調査方法及び化学物質の暴露量推定方法の
研究:登田美桜, 畝山智香子, 春日文子

食品等試験検査費（平成27年1月～平成27年3月）、平成27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：クロロメチルベンゼン（CAS No.100-44-7）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：1,3-ジイソシアナトメチルベンゼン（CAS No.26471-62-5）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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：o-ジクロロベンゼン（CAS No.95-50-1）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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：ジクロロメタン（CAS No.75-09-2）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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,N-ジメチルプロパン-1,3-ジイルジアミン（CAS No.109-55-7）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：2-ブトキシエタノール（CAS No.111-76-2）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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：無水酢

酸（CAS No.108-24-7）：森田健，小宮佐知子，春日文子
医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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：モルホリン（CAS No.110-91-8）：森田健，小宮佐知子，春日文子

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

医薬品使用実態調査・安全対策推進事業：佐井君江，花谷忠昭，今任拓也，斎藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

遺伝子多型探索調査事業：中村亮介，前川京子，齊藤公亮，斎藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費（平成26年4月～平成27年3月）、平成27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；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26年4月～平成26年10月）、平成26年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

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26年4月～平成26年10月）、平成26年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

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26年4月～平成26年10月）、平成26年10月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験；2-メチルブチリックアシド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26年

4月～平成27年3月), 平成27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; β -カリオフィレンの
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26年
4月～平成27年3月), 平成27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; 5'-ウリジ
ル酸二ナトリウム, クエン酸第一鉄ナトリウムの安全性
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26年
4月～平成27年3月), 平成27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

毒物劇物指定に必要な毒性データ確保のための試験の実
施; m-クロロフェノールの急性毒性試験に関する報告-
ヒト皮膚3次元モデルin vitro 皮膚腐食性試験: 菅野純,
高橋祐次, 森田紘一

医薬品審査等業務庁費 (平成24年4月～平成25年3月),
平成26年11月厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質
安全対策室に報告

毒物劇物指定に必要な毒性データ確保のための試験の実
施; 亜リン酸の急性毒性試験に関する報告- ヒト皮膚3次
元モデルin vitro 皮膚腐食性試験: 菅野純, 高橋祐次,
森田紘一

(平成24年4月～平成25年3月), 平成26年11月厚生労働省
医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成26年度化学物質に係る調査等の実施; 内分泌かく乱
化学物質スクリーニング試験: 菅野純

家庭用品等試験検査費 (平成26年6月～平成27年3月) 子
宮肥大試験 (経口投与試験, 皮下投与試験); ①Butyl
2,2-Bis (4-hydroxyphenyl) acetate, ②Oil Violet, ③Butyl
4-aminobenzoate, ハーシュバーガー試験 (経口投与試験,
皮下投与試験); ④Bis (4-amino-2,3-dichlorophenyl)
methane, 平成27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26年度化学物質に係る調査等の実施; 次世代シーク
エンサを用いたPercellome トキシコゲノミクス網羅的
解析の基盤技術強化に関する調査研究: 菅野純

家庭用品等試験検査費 (平成26年12月～平成27年3月),
平成27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

新規試験法提案書 2013年改訂OECD TG 438ニワトリ
の摘出眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE法: Isolated
Chicken Eye 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27年1月), 平成27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 皮膚感作性試験代替法Direct
Peptide Reactivity Assay (DPRA): ペプチド結合性試
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27年3月), 平成27年3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

急性毒性試験代替法に関する調査研究: 小島肇
化学物質安全対策費 (平成26年6月～平成27年3月), 平
成27年3月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

免疫毒性AOP (毒性発現メカニズム) 事例研究: FK506
(Tacrolimus) による免疫抑制: 西川秋佳, 小島肇
化学物質安全対策費 (平成27年1月～平成27年3月), 平
成27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

AOPを用いた化学物質の安全性評価に関する研究 光
毒性AOP (毒性発現メカニズム): 西川秋佳, 小島肇
化学物質安全対策費 (平成27年1月～平成27年3月), 平
成27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

化学物質の薬物代謝試験に関する調査研究: 小島肇
化学物質安全対策費 (平成27年1月～平成27年3月), 平
成27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

指定添加物の安全性に関する試験 (ラットを用いた δ -ド
デカラクトンとヘキシルアセテートの90日間反復投与毒
性試験) 平成26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6月～平成26年9月), 平成
26年9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 (香料) の安全性に関する試験 (2,3-ペンタ

ンジオンのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験中間報告)平成26年度中間報告書:小川久美子,梅村隆志,木島綾希,石井雄二,高須伸二
食品等試験検査費(平成26年8月~平成27年9月),平成27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(香料)の安全性に関する試験(trans-2-ヘキセノールのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験中間報告)平成26年度中間報告書:小川久美子,梅村隆志,石井雄二
食品等試験検査費(平成26年8月~平成27年9月),平成27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(香料)の安全性に関する試験(ラットを用いた2-エチルブタナールの90日間亜慢性反復投与試験)平成26年度中間報告書:小川久美子,吉田緑,森川朋美,高橋美和,井上薫
食品等試験検査費(平成27年1月~平成28年3月),平成27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(復帰突然変異試験23品目,染色体異常試験22品目)平成26年度報告書:本間正充,山田雅巳,杉山圭一,増村健一,安井学,堀端克良
食品等試験検査費(平成26年4月~平成27年3月),平成27年3月厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課に報告

化学物質の安全性に関する試験(復帰突然変異試験4件,ヒト細胞を用いた細胞毒性試験1件)平成26年度報告書:本間正充,安井学
化学物質支出委任費(平成27年1月~平成27年3月),平成27年3月厚生労働省医薬食品局医薬食品局審査管理課化学物質安全対策課に報告

ICH調和3局ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減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」ガイドライン(M7) Step5文書:本間正充
平成26年12月厚生労働省医薬食品局審査管理課に報告

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,小林克巳,加藤日奈
家庭用品等試験検査費(平成26年4月~平成27年3月),平成27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

室内空気指針値の見直しに資する化学物質の最新毒性情報収集整理:広瀬明彦
家庭用品等試験検査費(平成27年1月~平成27年3月),平成27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

川西徹：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の実践。
日本環境変異学会公開シンポジウム（2014.5）

川西徹：国立医薬品食品衛生研究所のいま-これからの医薬品QAの視点から-。
QA研究会第23回定時総特別講演（2014.7）

Kawanishi T: The Activities of the Pharmacopoeial Discussion Group (PDG).
International conference EDQM: 50 years of leadership in the quality of medicines - paving the way for the future -EDQM (2014.10)

川西徹：健康・医療戦略推進における薬理学の役割。
第88回日本薬理学会年会シンポジウム（2015.3）

田邊思帆里，青柳一彦^{*1}，横崎宏^{*2}，佐々木博己^{*1}：胃がん細胞と間葉系幹細胞においてRGS1の遺伝子発現変動が観察された。
第41回日本毒性学会学術年会（2014.7）

^{*1} 国立がん研究センター研究所
^{*2} 神戸大学大学院医学研究科

田邊思帆里，青柳一彦^{*1}，横崎宏^{*2}，佐々木博己^{*1}：diffuse型胃がんと間葉系幹細胞における上皮間葉転換関連シグナル遺伝子の解析。
第14回日本再生医療学会総会（2015.3）

^{*1} 国立がん研究センター研究所
^{*2} 神戸大学大学院医学研究科

角張義堯^{*}，西野仁美^{*}，Nugroho AE^{*}，中嶋祐輝^{*}，出口潤^{*}，中田麻美^{*}，平澤祐介^{*}，金田利夫^{*}，森田博史^{*}，川崎洋子，合田幸広：Molluginの酸化によって生成されたoxomolluginの抗炎症活性。
日本生薬学会第61回年会（2014.9）

^{*} 星薬科大学

角張義堯^{*}，西野仁美^{*}，Nugroho AE^{*}，中嶋祐輝^{*}，出口潤^{*}，中田麻美^{*}，平澤祐介^{*}，金田利夫^{*}，森田博史^{*}，川崎洋子，合田幸広：Mollugin誘導体のLPSシグナル抑制作用。
日本生薬学会第61回年会（2014.9）

^{*} 星薬科大学

西野仁美^{*}，長谷川友紀^{*}，角張義堯^{*}，中嶋祐輝^{*}，出口潤^{*}，中田麻美^{*}，Nugroho AE^{*}，平澤祐介^{*}，金田利夫^{*}，川崎洋子，合田幸広，森田博史^{*}：抗炎症作用を持つMollugin誘導体の合成。
日本生薬学会第61回年会（2014.9）

^{*} 星薬科大学

末松孝子^{*1}，細江潤子，杉本直樹，三浦亨^{*2}，山田裕子^{*2}，早川昌子^{*2}，鈴木裕樹^{*2}，勝原孝雄^{*3}，西村浩昭^{*3}，菊池祐一^{*3}，山下忠俊^{*4}，合田幸広：NMRによる定量分析技術“AQARI (Accurate Quantitative NMR with Internal Reference Substance)”の日本薬局方試薬への応用。
プロセス化学会2014サマーシンポジウム（2014.7）

^{*1} ジオルレゾナンス

^{*2} 和光純薬

^{*3} ツムラ

^{*4} 常磐植物化学

呉曉婷^{*}，朱姝^{*}，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（3）-Gentiana 属8種及び秦艽のITS配列について。
日本生薬学会第61回年会（2014.9）

^{*} 富山大学和漢研

Anjiki N^{*1}，Fushimi H^{*2}，Fushimi N^{*3}，Kawahara N^{*1}，Goda Y: Origin of the 'Huashi' (滑石) in Taipei market. The 8th JSP-CCTCN-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (2014.9)

^{*1} 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

^{*2} 富山大学和漢研

^{*3} ウチダ和漢薬

Suematsu T^{*1}，Hosoe J，Sugimoto N，Yamada Y^{*2}，Miura T^{*2}，Hayakawa M^{*2}，Suzuki H^{*2}，Katsuhara T^{*3}，Nishimura H^{*3}，Kikuchi Y^{*3}，Yamashita T^{*4}，Goda Y: Application of AQARI (Accurate Quantitative NMR with Internal Reference Substance) to the reagents in the crude drug section of the Japanese Pharmacopoeia.

The 8th JSP-CCTCN-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (2014.9)

*¹ ジオルレゾナンス

*² 和光純薬

*³ ツムラ

*⁴ 常磐植物化学

末松孝子^{*1}, 細江潤子, 杉本直樹, 山田裕子^{*2}, 三浦亨^{*2}, 早川昌子^{*2}, 鈴木裕樹^{*2}, 勝原孝雄^{*3}, 西村浩昭^{*3}, 菊池祐一^{*3}, 山下忠俊^{*4}, 合田幸広: AQARI (Accurate Quantitative NMR with Internal Reference Substance) による天然由来成分の純度評価のための基礎研究.

天然有機化合物討論会 (2014.10)

*¹ ジオルレゾナンス

*² 和光純薬

*³ ツムラ

*⁴ 常磐植物化学

若菜大悟, 加藤裕樹*, 百瀬忠征*, 佐々木伸大*, 小関良宏*, 合田幸広: オオカナダモ紅葉において誘導されるクロロフィル分解産物の構造.

天然有機化合物討論会 (2014.10)

* 東京農工大工

合田幸広: 新しい機能性表示と健康食品の品質. 日本食品化学学会第30回食品化学シンポジウム (2014.10)

合田幸広: 健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題.

表示・起源分析技術研究懇談会第12回講演会 (2015.1)

天倉吉章^{*1}, 杉脇秀美^{*1}, 山上沙織^{*1}, 好村守生^{*1}, 吉田隆志^{*1}, 瀧野裕之^{*2}, 合田幸広, 川原信夫^{*2}: HPTLC による国内流通生薬の成分比較 (第4報).

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 松山大学薬学部

*² 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

水上昭吾^{*1}, 小林みな^{*1}, 山路誠一^{*1}, 寺林進^{*2}, 酒井英二^{*3}, 合田幸広, 川原信夫^{*4}: 薬用植物総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究~市場流通生薬の組織形態 (5)・ボウフウ~.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 日本薬科大学

*² 横浜薬科大学

*³ 岐阜薬科大学

*⁴ 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

小林みな^{*1}, 水上昭吾^{*1}, 山路誠一^{*1}, 寺林進^{*2}, 酒井英二^{*3}, 合田幸広, 川原信夫^{*4}: 薬用植物総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究~市場流通生薬の組織形態 (6)・ボクソク~.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 日本薬科大学

*² 横浜薬科大学

*³ 岐阜薬科大学

*⁴ 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

柴田寛子, 四方田千佳子, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広: リポソームと相互作用する生体分子の探索とその評価.

日本薬剤学会第29年会 (2014.5)

伊豆津健一, 柴田寛子, 吉田寛幸, 合田幸広: 凍結溶液における高分子とアミノ酸の相分離と結晶化.

日本薬剤学会第29年会 (2014.5)

吉田寛幸, 伊豆津健一, 四方田千佳子, 柴田寛子, 合田幸広: GastroPlusを用いた吸入剤の薬物動態予測に関する検討.

日本薬剤学会第29年会 (2014.5)

吉田寛幸: 経肺吸収製剤の評価法.

日本薬剤学会第29年会 (2014.5)

藤井香穂梨^{*1,2}, 伊豆津健一, 久米美汀^{*1}, 吉野建史^{*1}, 岸澄^{*3}, 吉橋泰生^{*1}, 菅野清彦^{*1}, 寺田勝英^{*1}: 凍結乾燥医薬品新規賦形剤の探索及びmeso-erythritolの物性評価.

日本薬剤学会第29年会 (2014.5)

*¹ 東邦大学 薬学研究科

*² ポーラファルマ

*³ (株)リガク

伊豆津健一, 柴田寛子, 吉田寛幸, 合田幸広: タンパク質とアミノ酸添加剤の凍結濃縮相における混合性と結晶

化挙動.

低温生物工学会第59回大会 (2014.6)

Izutsu K, Shibata H, Yoshida H, Goda Y: Amorphous/amorphous phase separation of solutes in frozen solutions: implication for pharmaceutical lyophilization. Amorph 2014 (2014.7)

Izutsu K, Yonemochi E, Yomota C, Goda Y, Okuda H: Studying the morphology of lyophilized protein solids using X-Ray micro CT: effect of post-freeze annealing and controlled nucleation. Freeze-Drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals (2014.9)

伊豆津健一, 柴田寛子, 吉田寛幸, 合田幸広: 凍結溶液の非晶質濃縮相における高分子医薬品とアミノ酸添加剤の混合性評価. 第50回熱測定討論会 (2014.9)

Yoshida H, Shibata H, Izutsu K, Goda Y: Evaluation of fluid flow profiles in flow-through dissolution cells using particle image velocimetry. BABE symposium 2014 (2014.10)

Izutsu K: Component miscibility and protein stability in Freeze-Dried formulations. American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting 2014 (2014.11)

Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y: Protein and stabilizer miscibility in frozen solutions and freeze-dried formulations. JAACT 2014 (2014.11)

吉田寛幸, 伊豆津健一, 柴田寛子, 合田幸広: ジェネリック医薬品品質情報検討会において品質確認を実施した3製剤の溶出試験について. 第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広: 逆相HPLC-荷電化粒子検出器を使ったりポソーム構成脂質成分および脂質分解産物の定量法の検討. 日本薬学会第135年会 (2015.3)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広: ニフェジピンの光安定性に及ぼす非晶質化の影響.

日本薬剤学会第29年会 (2014.5)

Miyazaki T, Aso Y, Goda Y: Physical properties and stability of co-amorphous nifedipine-nicotinamide. AAPS Annual Meeting (2014.11)

阿曾幸男, 宮崎玉樹, 合田幸広: コアモルファスニフェジピン-アセトアミノフェンの結晶化速度と分子運動性の関連. 日本薬学会第135年会 (2015.3)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広: co-amorphousニフェジピン-ニコチン酸アミドの物理化学的特性. 日本薬学会第135年会 (2015.3)

香取典子: 日本における規制バイオアナリシスの進展と研究班の役割. 第27回バイオメディカル分析化学シンポジウム (2014.8)

香取典子: 薬物動態試験における分析法バリデーションガイドラインと日本における規制バイオアナリシスについて. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

Sakamoto T: Terahertz spectroscopy and imaging in pharmaceutical sciences. International Symposium on Frontier of Terahertz Sciences (2014.8)

Sakamoto T, Sasaki T*, Katori N, Goda Y: Effect on viscosity of cellulose derivatives against Pseudo-polymorphism conversion of amorphous theophylline using a terahertz spectroscopy. 39th International Conference on Infra-red, Millimeter, and Terahertz Waves (2014.9)

* Shizuoka University

Sasaki T*¹, Kambara O*¹, Sakamoto T, Nishizawa J*²: Polarization terahertz spectroscopy application to theophylline anhydrous single crystal for vibrational mode assignment. 39th International Conference on Infra-red, Millimeter, and Terahertz Waves (2014.9)

*¹ Shizuoka University

*² Tohoku University

瀬古友里恵^{*1}, 服部祐介^{*1}, Peerapatana J^{*2}, 大塚邦子^{*3}, 江口欣也^{*4}, 坂本知昭, 大塚誠^{*1}: 偽造医薬品判別のための近赤外分光法を用いた経口固形医薬品の簡易同定法.

第24回日本医療薬学会年会 (2014.9)

- *¹ 武蔵野大学
- *² コンケン大学
- *³ 横浜薬科大学
- *⁴ レーザー分光

佐々木哲朗^{*1}, 神原大^{*1}, 坂本知昭, 大塚誠^{*2}, 西澤潤一^{*3}: テオフィリン無水物単結晶成長とテラヘルツ振動異方性解析.

第44回結晶成長国内会議 (2014.11)

- *¹ 静岡大学
- *² 武蔵野大学
- *³ 東北大学

坂本知昭, 村山広大^{*1}, 藤巻康人^{*2}, 北川雅博^{*3}, 小金井誠司^{*2}, 小宮山誠^{*1}, 香取典子, 合田幸広: 光学活性医薬品を用いた第二倍音領域の振動分光解析.

第30回近赤外フォーラム (2014.11)

- *¹ 横河電機
- *² 東京都立産業技術研究センター
- *³ エーザイ

瀬古友里恵^{*1}, 服部祐介^{*1}, Peerapatana J^{*2}, 大塚邦子^{*3}, 江口欣也^{*4}, 坂本知昭, 大塚誠^{*1}: 近赤外分光法によるアトルバスタチン偽造医薬品の簡易同定とその近赤外顕微マッピング.

第30回近赤外フォーラム (2014.11)

- *¹ 武蔵野大学
- *² コンケン大学
- *³ 横浜薬科大学
- *⁴ レーザー分光

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*}, 香取典子, 合田幸広: テラヘルツケミカルイメージングシステムを用いた錠剤中の医薬品成分の擬似結晶形転移の拡散過程の解析.

第62回応用物理学会春季学術講演会 (2015.3)

- * 静岡大学

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*}, 香取典子, 合田幸広: テラヘルツ分光及び近赤外分光マッピングを用いた水和医薬品の擬似結晶形転移及び脱水に及ぼすセルロース誘導体の影響に関する研究.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

- * 静岡大学

Koide T, Katori N, Goda Y: Evaluation of distribution of ingredients in pharmaceutical solid dosage forms using time of flight secondary ion mass spectrometry.

20th International Mass Spectrometry Conference (2014.8)

山本佳久^{*1}, 足立真希^{*1}, 大貫義則^{*2}, 深水啓朗^{*3}, 小出達夫, 香取典子, 鈴木豊史^{*4}, 伴野和夫^{*4}: アセトアミノフェン坐剤における加熱融解によって生じる主薬偏析の要因に関する研究.

第24回日本医療薬学会年会 (2014.9)

- *¹ 帝京平成大学薬学部
- *² 星薬科大学
- *³ 明治薬科大学
- *⁴ 日本大学薬学部

Koide T, Fukami T^{*}: Suitability of Ultralow Frequency Raman Spectroscopy for pharmaceutical evaluation. SCIX 2014 (2014.10)

- * 明治薬科大学

鮎谷千明^{*1}, 大貫義則^{*1}, 山本佳久^{*2}, 深水啓朗^{*3}, 小出達夫, 余川隆^{*4}, 小幡誉子^{*1}, 高山幸三^{*1}: MRIを利用したステロイド軟膏と保湿クリームの混合製剤の製剤安定性評.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

- *¹ 星薬科大学
- *² 帝京平成大学薬学部
- *³ 明治薬科大学
- *⁴ バイオビュー(株)

小出達夫, 深水啓朗^{*}, 久田浩史^{*}, 香取典子, 合田幸広: 超低波数領域を用いたラマン分光法によるステアリン酸マグネシウムの擬似結晶多形の判別に関する研究.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 明治薬科大学

久田浩史^{*1}, 深水啓朗^{*1}, 小出達夫, 山本佳久^{*2}, 鈴木豊史^{*3}, 伴野和夫^{*3}: インターネット経由で国内に流通する医薬品の迅速評価-リピートルおよびジェネリック製剤を例として-

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 明治薬科大学

*² 帝京平成大学薬学部

*³ 日本大学薬学部

笹津備尚^{*1}, 小出達夫, 河野弥生^{*2}, 廣瀬香織^{*3}, 池内由里^{*1}, 花輪剛久^{*2}, 大西啓^{*1}: ロペラミド含有口内炎治療用フィルムにおける薬物含有率の物性への影響.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 星薬科大学

*² 東京理科大学薬学部

*³ 東京医科大学八王子医療センター

山本佳久^{*1}, 矢田千雅^{*1}, 赤萩愛理^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫, 鈴木豊史^{*3}, 伴野和夫^{*3}: 加熱融解後再固化したアセトアミノフェン含有モデル坐剤の主薬分布に関する研究.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 帝京平成大学薬学部

*² 明治薬科大学

*³ 日本大学薬学部

深水啓朗^{*1}, 瀧波磨理江^{*2}, 大橋由紀^{*2}, 久田浩史^{*1}, 小出達夫, 山本佳久^{*3}, 鈴木豊史^{*2}, 伴野和夫^{*2}: ケトプロフェン含有テープ剤の膏体部における主薬の分子状態に関する研究.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 明治薬科大学

*² 日本大学薬学部

*³ 帝京平成大学薬学部

加藤くみ子, 桜井真理, 合田幸広: リポソーム構成脂質の細胞内動態における細胞種の影響.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

原島秀吉^{*1}, 秋田英万^{*1}, 加藤くみ子, 松村保弘^{*2}, 片岡一則^{*3,4}: 日本発革新的ナノ医薬品の創出を目指して.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 北海道大学大学院薬学研究院

*² 国立がん研究センター東病院

*³ 東京大学大学院工学系研究科

*⁴ 東京大学大学院医学系研究科

加藤くみ子, 南條邦江, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広: 生体試料中におけるドキシソルビシンとその代謝物の高感度分析法の開発.

第25回クロマトグラフィー科学会議 (2014.12)

加藤くみ子, 運敬太, 合田幸広: カチオン性リポソーム構成成分の細胞内動態に関する研究.

第29回日本DDS学会 (2014.7)

加藤くみ子, 桜井真理, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広: リポソーム製剤の血液適合性に関する評価法研究.

日本薬剤学会第29会年会 (2014.5)

橋井則貴: 水素/重水素交換質量分析を用いたバイオ医薬品の高次構造解析.

第5回生体相互作用解析フォーラム (2014.4)

三浦ゆり^{*1}, 太田悠葵, 高倉大輔, 橋井則貴, 新井康通^{*2}, 津元裕樹^{*1}, 川崎ナナ, 広瀬信義^{*2}, 遠藤玉夫^{*1}: 日本人超百寿者血漿タンパク質のグライコプロテオミクス解析.

第37回日本基礎老化学会大会 (2014.6)

*¹ 東京都健康長寿医療センター

*² 慶応大学医学部

Ishii-Watabe A, Suzuki T, Nishimura K, Mori K^{*1}, Yamaguchi H^{*1}, Torikai M^{*2}, Yanagihara S^{*3}, Koga J^{*4}, Watanabe T^{*4}, Hamaji Y^{*5}, Ishida M^{*5}, Miyamoto T^{*6}, Kawasaki N: Design and the validity test suitable for a therapeutic antibody potency assay using ELISA.

USP 6th Bioassay Workshop (2014.6)

*¹ アステラス製薬(株)

*² (一財)化学及血清療法研究所

*³ 協和発酵キリン(株)

*⁴ 第一三共(株)

*⁵ 武田薬品工業(株)

*⁶ 富山県薬事研究所

川崎ナナ：バイオ後続品の現状と課題。

日本ジェネリック医薬品学会第8回学術大会 (2014.7)

高倉大輔*, 多田稔, 川崎ナナ：アセトン濃縮とLC/MSによる糖ペプチドの選択的プロファイリングと膜グライコミクスへの応用。

日本プロテオーム学会2014年会 (JHUPO第12回大会) (2014.7)

* 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

Li X^{*1}, Kimura Y^{*1}, Iida M^{*1}, Kuniyasu H^{*2}, Fukasawa M^{*3}, Tada M, Ishii A, Watari A^{*1}, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Anti-tumor activity of a novel monoclonal antibody recognizing claudin-3 and -4.

23rd Biennial Congress of the European Association for Cancer Research (EACR23) (2014.7)

*¹ 大阪大学

*² 奈良県立医科大学

*³ 国立感染症研究所

大海雄介^{*1}, 伊勢渉^{*2}, 高橋聖宜^{*3}, 原園景, 川崎ナナ, 黒崎知博^{*2}, 古川鋼一^{*1}: 関節リウマチにおける抗原特異的IgG糖鎖の機能解析。

第33回日本糖質学会年会 (2014.8)

*¹ 名古屋大学大学院

*² 大阪大学免疫学フロンティア研究センター

*³ 国立感染症研究所

西岡宗一郎^{*1}, 小林功^{*2}, 原園景, 久保勇樹^{*3}, 真板宣夫^{*4}, 池戸駿介^{*1}, 東哲也^{*1}, 辻大輔^{*1}, 瀬筒秀樹^{*2}, 町井博明^{*2}, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司^{*1}: 組換えカイコ絹糸腺由来ヒトカテプシンAの分子特性とエンドグリコシダーゼによる糖鎖改変。

第33回日本糖質学会年会 (2014.8)

*¹ 徳島大学大学院

*² 農業生物資源研究所

*³ 増田化学工業 (株)

*⁴ 徳島大学疾患酵素研究センター

日向須美子^{*1}, 日向昌司, 天倉吉章^{*2}, 合田幸広, 花輪壽彦^{*1}: HerbactinのTrkAリン酸化阻害を介した神経突起伸張抑制作用及び疼痛抑制効果。

第31回和漢医薬学会学術大会 (2014.8)

*¹ 北里大学東洋医学総合研究所

*² 松山大学薬学部

豊田陽子^{*1,2}, 伊達公恵^{*1}, 川崎ナナ, 橋井則貴, 小川温子^{*1,2}: 膵α-アミラーゼの糖鎖認識による腸内での糖質消化と糖吸収の調節活性。

日本応用糖質科学会平成26年度大会 (第63回) (2014.9)

*¹ お茶の水女子大学大学院

*² お茶の水女子大学糖鎖科学教育研究センター

Wakazono Y^{*1}, Kandel MB^{*1}, Midorikawa R^{*1}, Kawasaki N, Oka S^{*2}, Takamiya K^{*1}: Involvement of N-glycosylation in AMPA receptor channel properties. 第37回日本神経科学大会Neuroscience 2014 (2014.9)

*¹ 宮崎大学

*² 京都大学

平山奈保子*, 小林哲, 石井明子, 川崎ナナ, 豊島聰*: 各種の抗体関連バイオ医薬品の投与症例における有害事象初回発現時期の解析。

第4回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2014.9)

* 武蔵野大学

Kimura Y^{*1}, Li X^{*1}, Iida M^{*1}, Tada M, Ishii A, Fukasawa M^{*2}, Kawahigashi Y^{*1}, Watari A^{*1}, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Tumor-targeting and anti-tumor activity of a novel dual-specificity anti-claudin antibody.

Protein Island Matsuyama International Symposium 2014 (2014.9)

*¹ 大阪大学

*² 国立感染症研究所

Iida M^{*1}, Yamashita M^{*1}, Nagase S^{*1}, Tada M, Shirasago Y^{*2}, Fukasawa M^{*2}, Watari A^{*1}, Ishii-Watabe A, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Anti-human claudin-1 antibodies inhibit a Hepatitis C Virus infection in vivo.

21st International Symposium on Hepatitis C and Related Viruses (2014.9)

*¹ 大阪大学

*² 国立感染症研究所

北爪しのぶ^{*1}, 今牧理恵^{*1}, 栗本綾子^{*1}, 小川加寿子^{*1}, 加藤雅樹^{*2}, 山口芳樹^{*2}, 田中克典^{*3}, 石田秀治^{*4}, 安藤弘宗^{*4}, 木曾真^{*4}, 橋井則貴, 川崎ナナ, 谷口直之^{*1}: 血管内皮細胞に生存シグナルを送るシアル酸 (Endothelial sialic acid transducer cell survival signal). 第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*1} 理化学研究所疾患糖鎖研究チーム

^{*2} 理化学研究所糖鎖構造生物研究チーム

^{*3} 理化学研究所生体機能合成化学研究室

^{*4} 岐阜大学

森瀬譲二^{*1}, 木塚康彦^{*1}, 藪野景子^{*1}, 殿山泰弘^{*1}, 橋井則貴, 川崎ナナ, 萬谷博^{*2}, 鈴木友子^{*3}, 武田伸一^{*3}, 遠藤玉夫^{*2}, 前田信明^{*4}, 竹松弘^{*1}, 岡昌吾^{*1}: 神経回路形成期におけるホスファカン上の特徴的なO-マンノース型HNK-1糖鎖構造の解析.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*1} 京都大学大学院

^{*2} 東京都老人総合研究所

^{*3} 国立精神・神経医療研究センター

^{*4} 東京都医学総合研究所

大海雄介^{*1}, 伊勢渉^{*2}, 高橋聖宜^{*3}, 原園景, 福山英啓^{*4}, 川崎ナナ, 黒崎知博^{*2,4}, 古川鋼一^{*1}: 関節リウマチにおける抗原特異的IgGシアル酸の機能解析.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*1} 名古屋大学

^{*2} 大阪大学免疫学フロンティア研究センター

^{*3} 国立感染症研究所

^{*4} 理化学研究所統合生命医科学研究センター

西岡宗一郎^{*1}, 小林功^{*2}, 原園景, 久保勇樹^{*4}, 真板宣夫^{*3}, 池戸駿介^{*1}, 東哲也^{*1}, 辻大輔^{*1}, 瀬筒秀樹^{*2}, 町井博明^{*2}, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司^{*1}: トランスジェニックカイコ由来ヒトリソソーム酵素の分子特性解析とグライコシンターゼによる糖鎖修飾.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*1} 徳島大学大学院

^{*2} 農業生物資源研究所

^{*3} 徳島大学疾患酵素研究センター

^{*4} 増田化学工業(株)

多田稔, 飯田愛未^{*}, 近藤昌夫^{*}, 石井明子, 川崎ナナ:

Fcγ受容体発現レポーター細胞を用いたADCC活性を有する抗体医薬品候補クローンの選別.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*} 大阪大学大学院

小林哲, 石井明子, 太田悠葵, 村山一茂^{*}, 高久明美, 豊島聰^{*}, 川崎ナナ: 抗体医薬品によるinfusion reactionの初回発現時期の比較.

第20回日本薬剤疫学会学術総会 (2014.10)

^{*} 武蔵野大学

苑宇哲, 前田洋助^{*}, 川崎ナナ, 原田信志^{*}, 遊佐敬介: マウス微小ウイルスの核への侵入にはホスホリパーゼA2活性が必要である.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

^{*} 熊本大学大学院

高倉大輔^{*}, 多田稔, 川崎ナナ: アセトン濃縮とLC/MSによる膜グライコミクス.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

^{*} 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

村田大輔^{*1}, 志賀有貴^{*1}, 大島裕太^{*1}, 小島由載^{*1}, 杉本晃規^{*1}, 多田稔, 石井明子, 竹内崇^{*2}, 佐藤淳^{*1}: IgG Fc融合技術を応用したヒトラクトフェリンの医薬品展開.

日本ラクトフェリン学会第6回学術集会 (2014.11)

^{*1} 東京工科大学

^{*2} 鳥取大学

Fukasawa A^{*1}, Sakagami H^{*1}, Nakakura K^{*1}, Nagasawa N^{*1}, Ohta Y^{*2}, Kawasaki N, Ogawa H^{*1}: Characterization and interaction analyses of multispecific Pleurocybella porrigens lectins.

SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting (2014.11)

^{*1} お茶の水女子大学大学院

^{*2} 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

Kitazume S^{*1}, Imamaki R^{*1}, Kurimoto A^{*1}, Ogawa K^{*1}, Kato M^{*2}, Yamaguchi Y^{*2}, Tanaka K^{*3}, Ishida H^{*4}, Ando H^{*4}, Kiso M^{*4}, Hashii N, Kawasaki N, Taniguchi

N^{*1}: Sweet role of platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM) in understanding angiogenesis. SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting (2014.11)

*¹ 理化学研究所疾患糖鎖研究チーム

*² 理化学研究所糖鎖構造生物研究チーム

*³ 理化学研究所生体機能合成化学研究室

*⁴ 岐阜大学

Ishii-Watabe A, Tada M, Suzuki T, Miyama C, Kawasaki N: Analysis of the binding properties of therapeutic monoclonal antibodies to human, cynomolgus and mouse Fcγ receptors. 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11)

Tada M, Ishii-Watabe A, Suzuki T, Kawasaki N: Fcγ RIIa reporter cell assay for the characterization of therapeutic monoclonal antibodies. 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11)

Suzuki T, Miyazaki C, Ishii-watabe A, Tada M, Kawanishi T, Kawasaki N: Development of a fluorescence imaging method of therapeutic antibodies, which can distinguish degraded products from non-degraded antibodies. 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11)

Iida M^{*1}, Yamashita M^{*1}, Nagase S^{*1}, Tada M, Shirasago Y^{*2}, Fukasawa M^{*2}, Watari A^{*1}, Ishii-Watabe A, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Anti-human claudin-1 monoclonal antibodies as anti-Hepatitis C Virus agents. IBC's 25th Annual Antibody Engineering & Therapeutics (2014.12)

*¹ 大阪大学

*² 国立感染症研究所

Kimura Y^{*1}, Li X^{*1}, Iida M^{*1}, Tada M, Ishii-Watabe A, Fukasawa M^{*2}, Kawahigashi Y^{*1}, Watari A^{*1}, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Development of a novel bispecific anti-claudin antibody and its anti-tumor activity. IBC's 25th Annual Antibody Engineering & Therapeutics (2014.12)

*¹ 大阪大学

*² 国立感染症研究所

多田稔: 抗腫瘍活性を目的とした抗Claudin-4抗体の開発.

日本薬学会第135年会シンポジウム (2015.3)

石井明子, 原園景, 多田稔, 立松謙一郎*, 瀬筒秀樹*, 川崎ナナ: カイコが創る次世代抗体医薬品.

日本薬学会第135年会シンポジウム (2015.3)

* 農業生物資源研究所

伊藤孝司^{*1}, 西岡宗一郎^{*1}, 小林功^{*2}, 久保勇樹^{*3}, 原園景, 石井明子, 川崎ナナ, 瀬筒秀樹^{*2}: 組換えカイコを用いるネオグライコバイオロジクスの創製.

日本薬学会第135年会シンポジウム (2015.3)

*¹ 徳島大学大学院

*² 農業生物資源研究所

*³ 増田化学工業 (株)

日向須美子^{*1}, 日向昌司, 山下忠俊^{*2}, 大嶋直浩, 鎌倉浩之, 丸山卓郎, 袴塚高志, 天倉吉章^{*3}, 合田幸広, 花輪壽彦^{*1}: エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFM) の薬理作用.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 北里大学東医研

*² 常磐植物化学研究所

*³ 松山大学薬学部

高橋純^{*1}, 中森俊輔^{*1}, 小林義典^{*1}, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 日向昌司, 袴塚高志, 合田幸広, 日向須美子^{*2}, 花輪壽彦^{*2}: 麻黄のcapsaicin誘発性疼痛における鎮痛効果.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東医研

Hakamatsuka T: Managing sustainable use of finite resources – Responsibilities for importing countries and a Japanese case.

5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (2014.4)

Kikura-Hanajiri R: Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic

cannabinoids in Japan.

NEW DRUGS 2014, Scientific and Technical Update on New Psychoactive Substances (2014.5)

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Hakamatsuka T: Studies on binding affinities of newly emerging synthetic cannabinoids at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors.

The III International Conference on Novel Psychoactive Substances (2014.5)

Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Aritake K*, Hakamatsuka T, Urade Y*: Changes in electroencephalogram power spectra and locomotor behavior in rat exposed to synthetic cannabinoids.

The III International Conference on Novel Psychoactive Substances (2014.5)

* 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

在間一将, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志: *Polygonum* 属植物に含有される Reaveratrol および anthraquinone 類の LC/MS 分析.

日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

Kikura-Hanajiri R: The emergence of new psychoactive substances in Japan.

ISALM2014 (2014.6)

内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 簡易薬物スクリーニングキットを用いた合成カンナビノイドの識別法の検討.

第36回日本中毒学会総会・学術集会 (2014.7)

堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 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3報).

第31回和漢医薬学会学術大会 (2014.8)

* クラシエ製薬(株)漢方研究所

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Hakamatsuka T: The binding affinities of synthetic cannabinoids newly emerged as alternatives to marijuana at the cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors.

50th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2014) (2014.9)

Uchiyama N, Aritake K*, Urade Y*: Effect of cannabinoids on locomotor behavior and sleep/wake regulation in lipocalin-type prostaglandin D synthase and adenosine A2A receptors KO mice.

FEBS-EMBO2014 (2014.9)

* 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

在間一将, 丸山卓郎, 林茂樹^{*1}, 菱田敦之^{*1}, 川原信夫^{*1}, 高上馬希重^{*2}, 合田幸広, 袴塚高志: LC/MS による *Polygonum* 属植物に含有されるアントラキノン類およびレスベラトロールの定量分析.

日本生薬学会第61回年会 (2014.9)

^{*1} (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

^{*2} 北海道医療大学薬学部

平澤祐介*, 阿川愛美*, 在間一将, 合田幸広, 森田博史*: アスヒカズラ *Lycopodium complanatum* より単離した新規アルカロイドの構造.

日本生薬学会第61回年会 (2014.9)

* 星薬科大学

本島多可美^{*1}, 池戸真吾^{*1}, 岡本巧誠^{*1}, 久保範洋^{*1}, 平田智枝^{*1}, 柳本佳子^{*1}, 杉本智潮^{*1}, 富塚弘之^{*1}, 中田裕二^{*2}, 前田浩子^{*2}, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: オウレン (末) の原子吸光度法による鉛分析.

日本生薬学会第61回年会 (2014.9)

^{*1} 日本漢方生薬製剤協会技術委員会

^{*2} (一財) 日本食品分析センター

山本博章^{*1}, 白鳥誠^{*1}, 多田恵弥^{*1}, 表貴之^{*1}, 安藤英広^{*1}, 伊藤紫野^{*1}, 池戸真吾^{*1}, 石間慶昭^{*1}, 岡本巧誠^{*1}, 久保範洋^{*1}, 田中啓介^{*1}, 野澤佳明^{*1}, 平田智枝^{*1}, 六川将宏^{*1}, 杉本智潮^{*1}, 富塚弘之^{*1}, 森田友美^{*2}, 竹田智子^{*2}, 中谷正己^{*2}, 関口道子^{*2}, 袴塚高志, 合田幸広: 生薬の生菌数試験法の違いによる菌数結果差異について.

日本生薬学会第61回年会 (2014.9)

^{*1} 日本漢方生薬製剤協会技術委員会

^{*2} (一財) 日本食品分析センター

政田さやか, 大脇美貴*, 糸田幸恵, 合田幸広, 袴塚高志: ショウマの基原鑑別法に関する研究.

日本生薬学会第61回年会 (2014.9)

* 東京理科大学大学院薬学研究科

阿川愛実*, 平澤祐介*, 内山奈穂子, 合田幸広, 森田博史*: ヒカゲノカズラ科 *Huperzia brassii* より単離した新規アルカロイドの構造.

日本生薬学会第61回年会 (2014.9)

* 星薬科大学

丸山卓郎, 河野徳昭^{*1}, 朱姝^{*2}, 小松かつ子^{*2}, 川原信夫^{*1}, 合田幸広: 薬用植物総合情報データベースの構築 - カッコンの遺伝子情報 -.

第58回日本薬学会関東支部大会 (2014.10)

*¹ (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

*² 富山大学和漢医薬学総合研究所

Masada S: Evaluation of the botanical origin of Cimicifuga products in Japanese market.

5th International Symposium of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) (2014.11)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Maebashi K*, Matsumoto S*, Iwadate K*, Hakamatsuka T: Screening and quantitative analyses of newly-emerged psychoactive substances in 4 fatal cases using UPLC-MS/MS.

TIAFT2014 (2014.11)

* The Jikei University School of Medicine

Uchiyama N, Shimokawa Y, Aritake K*, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T, Urade Y*: Six newly-distributed synthetic cannabinoids, including FDU-NNEI, in illegal products and their effects on locomotor activity in mice.

TIAFT2014 (2014.11)

* 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: 平成25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51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

河村麻衣子, 内山菜穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 平成25年度危険ドラッグ製品の全国買い上げ調査について.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

村田さつき*, 新谷依子*, 高橋浩司*, 堀就英*, 小木曾俊孝*, 梶原淳睦*, 花尻 (木倉) 瑠理: 平成24-25年度福岡県における危険ドラッグ製品の買い上げ調査結果.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

* 福岡県保健環境研究所

豊岡利正*, 花尻 (木倉) 瑠理, 池田日高*: 超臨界流体クロマトグラフィー質量検出法 (SFC-MS) による危険ドラッグの分析.

第25回クロマトグラフィー科学会議 (2014.12)

* 静岡県立大学薬学部

大嶋直浩, 山下忠俊^{*1}, 日向須美子^{*2}, 日向昌司, 鎌倉浩之, 丸山卓郎, 袴塚高志, 天倉吉章^{*3}, 花輪壽彦^{*2}, 合田幸広: エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFM) の製造法及びその成分組成について.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ (株) 常磐植物化学研究所

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 松山大学薬学部

榊真由^{*1}, 山路誠一^{*1}, 伏谷眞二^{*1}, 若葉大悟, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 合田幸広, 杉村康司^{*2}, 飯田修^{*2}, 李昭瑩^{*3}: *Sida* 属植物の組織形態学的研究 (6).

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 日本薬科大学

*² (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

*³ 中国医薬大学

鎌倉浩之, 細江潤子, 袴塚高志, 合田幸広: 漢方エキス中の水銀, ヒ素, 鉛及びカドミウムについて.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 八味地黄丸エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 (I).

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* クラシエ製薬(株)漢方研究所

政田さやか, 牧野利明^{*1}, 伊藤美千穂^{*2}, 能勢充彦^{*3}, 鄭美和^{*4}, 三上正利^{*5}, 柴原直利^{*6}, 花輪壽彦^{*7}, 一般用漢方製剤委員会^{*8}, 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(4):「安全に使うための一般用漢方処方箋の鑑別シート」の作成.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} 京都大学大学院薬学研究科

^{*3} 名城大学薬学部

^{*4} 北里大学生命科学研究所

^{*5} ミカミ薬局

^{*6} 富山大学和漢医薬学総合研究所

^{*7} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*8} 日本漢方生薬製剤協会

植木洋子*, 小林正治郎*, 佐々木隆宏*, 関雅晴*, 岡秀樹*, 横田和義*, 政田さやか, 袴塚高志, 合田幸広: チェストベリーを配合する医薬品及び健康食品における品質評価.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

* ゼリア新薬工業(株)

小島梨花*, 永田久美子*, 日坂真輔*, 袴塚高志, 能勢充彦*: 漢方処方の科学的解析(第10報) マウスを用いた各種甘草配合漢方処方の経口投与時における血中グリチルレチン酸動態の比較について.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 名城大学薬学部

豊岡利正*, 花尻(木倉)瑠理, 轟木堅一郎*, 井之上浩一*, 関俊哲*, 池田日高*: 超臨界流体クロマトグラフィー質量検出法(SFC-MS)による合成カンナビノイド類の分析と実試料への応用.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 静岡県立大学薬学部

河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 前橋恭子*, 杉本紗里*, 岩楯公晴*, 袴塚高志: LC-MS/MSを用いたヒト生体試料中危険ドラッグ成分のスクリーニングおよび定量分析.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 東京慈恵会医科大学

内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 袴塚高志: 2014年度危険ドラッグ製品流通実態調査により検出された新規流通成分の同定.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

佐藤道大^{*1}, 八木下史敏^{*2}, 三野孝^{*2}, 内山奈穂子, 合田幸広, 野口博司^{*1}, Houk K^{*3}, Tang Y^{*3}, 渡辺賢二^{*1}: Diels-Alder反応によるSch210972炭素骨格構築機構の証明.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 静岡県立大学薬学部

^{*2} 千葉大学大学院工学研究科

^{*3} カリフォルニア大学ロサンゼルス校

緒方潤, 阿久津守^{*1}, 河野徳昭^{*2}, 吉松嘉代^{*2}, 川原信夫^{*2}, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志: 大麻のSSRマーカーによる系統識別.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 厚生労働省関東信越厚生局麻薬取締部

^{*2} (独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

田中理恵, 柴田光*, 永津明人*: qHNMR法による漢方処方中のpaeonolの定量.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 金城学院大学薬学部

Tano K, Yasuda S, Umezawa A*, Sato Y: A highly efficient culture method for growth and detection of undifferentiated human pluripotent stem cells present as impurities in cell-processed therapeutic products. International Society for Cellular Therapy (2014.4)

* 国立成育医療研究センター

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^{*1}, 小原有弘^{*2}, 大谷梓^{*2}, 松山晃文^{*3}, 大倉華雪^{*3}, 山口照英: 日本薬局方参考情報収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.

日本マイコプラズマ学会第41回学術集会 (2014.5)

*¹ 国立感染症研究所

*² 医薬基盤研究所

*³ 先端医療振興財団 (現所属: 医薬基盤研究所)

Suresh T, Maekawa K, Saito Y, Sato Y, Suzuki T: Individual variations in the human urinary proteome in relation to rats.

The 3rd International Congress on Personalized Medicine (2014.6)

Kuroda T, Tachi S*, Yasuda S, Kusakawa S, Sato Y: Profiling of human induced pluripotent stem cell lines for predicting the differentiation propensity.

ISSCR 12th Annual Meeting (2014.6)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Miura T, Sugawara T*, Fukuda A*, Tamoto R*, Umezawa A*, Akutsu H*: Generation of committed neural progenitors from human fibroblasts by defined factors.

ISSCR 12th Annual Meeting (2014.6)

* 国立成育医療研究センター

井上貴雄: 核酸医薬品の規制.
日本毒性学会学術年会 (2014.7)

佐々木澄美, 吉田徳幸, 内田恵理子, 佐藤陽治, 井上貴雄: siRNAの細胞内取り込み機構の解析.

第6回日本RNAi研究会 (2014.8)

Uchida E: Current situation of advanced therapy regulation in the world.

第20回日本遺伝子治療学会学術集会 (2014.8)

Uchida E, Igarashi, Y*, Sato Y, Onodera M*, Yamaguchi T: Study on the biosafety of ex vivo transduced cells with retroviral vectors and Cartagena protocol domestic law.

第20回日本遺伝子治療学会学術集会 (2014.8)

* 国立成育医療研究センター

Igarashi Y*, Uchida E, Onodera M*: Quality control for the supernatants of retroviral vectors using a next-

generation DNA sequencer.

第20回日本遺伝子治療学会学術集会 (2014.8)

* 国立成育医療研究センター

萩原衆子*¹, 山本誠司*¹, 吉田徳幸, 佐々木澄美, 飯村信*², 小泉誠*², 佐藤陽治, 植村英俊*¹, 井上貴雄: オリゴ核酸による自然免疫活性化の評価法に関する研究.

アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014 (2014.9)

*¹ 扶桑薬品工業

*² 第一三共

黒田拓也: iPS細胞由来移植細胞の品質・安全性について.
第58回日本薬学会関東支部大会若手シンポジウム (2014.10)

佐藤陽治: ヒト由来移植細胞に混入する多能性細胞・造腫瘍性細胞の検出法の性能評価.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

佐藤陽治: 再生医療に関する日本の新しい規制の枠組み.
RAPS Japan (Regulatory Affairs Professionals Society of Japan) 再生医療プレミアムワークショップ 「再生医療・再生医療等製品のレギュラトリーサイエンス」 (2014.10)

Yoshida T, Sasaki K, Obika S*, Sato Y, Inoue T: Evaluation of Off-target effects of antisense oligonucleotides.

10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2014.10)

* Osaka University

Kusakawa S, Yasuda S, Kuroda T, Kawamata S, Sato Y: A new soft agar colony formation assay based on high-content imaging for sensitive detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products.

Global Controls in Stem Cells (2014.11)

佐藤陽治: 細胞技術の許認可の実情 - 再生医療に関する日本の新しい規制の枠組み -.

第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

Sato Y: Japanese regulations for quality and safety of regenerative medicine and cell therapy.

11th Annual Meeting DIA Japan 2014 (2014.11)

山口照英, 内田恵理子, 小野寺雅史*: 遺伝子治療製品の品質/安全性確保のための指針改定と国際調和.

IMSUT-CGCTキックオフシンポジウム2014 (2014.11)

* 国立成育医療研究センター

Yasuda S: The New Japanese regulatory framework for regenerative medicine & cell therapy.

World Stem Cell Summit 14 (2014.12)

田塾慶子, 安田智, 黒田拓也, 斎藤博久*, 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残存する未分化細胞をダイレクトに検出する方法の開発.

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

* 国立成育医療研究センター

草川森士, 安田智, 黒田拓也, 川真田伸*, 佐藤陽治: 軟寒天コロニー形成試験を応用した再生医療製品に混在する悪性形質転換細胞の高感度検出法.

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

* 先端医療振興財団

高田のぞみ, 河野健, 安田智, 澤田留美, 新見伸吾, 松山晃文*, 佐藤陽治: 細胞増殖特性を利用した不死化細胞検出試験法の性能評価.

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

* (独)医薬基盤研究所

河野健, 新見伸吾, 澤田留美: 間葉系幹細胞における細胞分化とLINE-1の発現について.

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

佐々木寛人^{*1}, 高橋厚妃^{*2}, 蟹江慧^{*1,2}, 澤田留美, 本多裕之^{*1}, 清田泰次郎^{*3}, 加藤竜司^{*1,2}: 骨髄由来および脂肪組織由来間葉系幹細胞の継代培養における品質劣化モニタリング.

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

^{*1} 名古屋大学工学研究科

^{*2} 名古屋大学総薬学研究科

^{*3} (株) ニコン

服部隆行, 大岡伸通, 内藤幹彦: プロテアソーム阻害薬によるシガトキシン誘導性アポトーシスの抑制.

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2014.6)

大岡伸通, 内藤幹彦: Apollon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.

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2014.6)

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薬による志賀毒素誘導性細胞死の抑制.

第18回腸管出血性大腸菌感染症研究会 (2014.7)

* 同志社大学生命医科学部

Naito M: SNIPER: Inducing protein degradation via recruitment to IAP.

248th ACS National Meeting and Exposition (2014.8)

大岡伸通, 奥平桂一郎, 柴田識人, 服部隆行, 内藤幹彦: ユビキチン・プロテアソームシステムを利用したTACC3分解誘導剤によるがん細胞死の誘導.

第73回日本癌学会学術集会 (2014.9)

柴田識人, 大岡伸通, 権藤洋一*, 内藤幹彦: 終止コードンのリードスルー変異によるユビキチン-プロテアソーム系を介した蛋白質の不安定化.

第73回日本癌学会学術集会 (2014.9)

* (独)理化学研究所バイオリソースセンター

大岡伸通, 永井克典*, 奥平桂一郎, 柴田識人, 服部隆行, 長展生*, 内藤幹彦: ユビキチン・プロテアソームシステムを利用したTACC3分解誘導剤による癌細胞死の誘導.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

柴田識人, 大岡伸通, 櫻庭喜行*, 権藤洋一*, 内藤幹彦: Destabilization of carboxy-terminally extended proteins encoded by stop codon read-through mutation via ubiquitin-proteasome system.

Symposium for young ubiquitin researchers in

Japan "New Era in the Ubiquitin Research" (2014.11)

* (独)理化学研究所バイオリソースセンター

Ohoka N, Nagai K*, Okuhira K, Shibata N, Hattori T, Cho N*, Naito M: SNIPER (TACC3) degrades TACC3 protein via the ubiquitin-proteasome pathway and induces apoptosis in cancer cells expressing a large amount of TACC3.

26th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2014.11)

* 武田薬品工業(株)化学研究所

スレッシュ ティルパッティ, 斎藤嘉朗, 本間正充, 佐藤陽治, 鈴木孝昌: 変異原暴露モニタリング手法としてのタンパクアダクトミクス.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

Suzuki T, Suresh T: Protein adductome analysis for the human exposure monitoring to mutagens.

The 4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12)

内田恵理子: 遺伝子治療用製品指針改定の取り組み - 品質及び安全性の確保と遺伝子治療製品の開発促進のために.

第5回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2015.1)

内田恵理子: 新しいマイコプラズマ否定試験法.

第15回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2015.2)

鈴木孝昌: 医薬品開発においてヒト内在性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点 (案) の概要: 規制の重要性と今後の課題.

第6回JBFシンポジウム (2015.2)

服部隆行, 高橋美帆^{*1}, 椎名勇^{*2}, 大橋愛美^{*3}, 旦慎吾^{*3}, 西川喜代孝^{*1}, 内藤幹彦: 新規小胞輸送阻害薬による志賀毒素の細胞死誘導活性の抑制.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 同志社大学生命医科学部

*² 東京理科大学理学部

*³ (財)がん研究会がん研究所がん化学療法センター

大岡伸通, 永井克典*, 服部隆行, 奥平桂一郎, 柴田識人,

長展生*, 内藤幹彦: ユビキチン・プロテアソームシステムを利用したTACC3分解誘導剤の開発と抗がん活性評価.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 武田薬品工業(株)化学研究所

吉田徳幸, 内藤雄樹^{*1}, 佐々木澄美, 内田恵理子, 小比賀聡^{*2}, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 井上貴雄: アンチセンス医薬品のオフターゲット効果の安全性評価に関する研究.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ ライフサイエンス統合データベースセンター

*² 大阪大学大学院薬学研究科

佐々木澄美, 吉田徳幸, 内田恵理子, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 井上貴雄: 核酸医薬品の細胞内取り込み機構に関する解析.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

萩原衆子^{*1}, 山本誠司^{*1}, 吉田徳幸, 佐々木澄美, 飯村信^{*2}, 小泉誠^{*2}, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 植村英俊^{*1}, 井上貴雄: 修飾型オリゴ核酸による自然免疫活性化の評価法に関する研究.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 扶桑薬品工業(株)

*² 第一三共(株)

内田恵理子, 豊田淑江, 古田美玲, 山口照英, 佐藤陽治: パルボウイルスB19感染系の改良とジェノタイプの違いによる増殖能の比較.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

柴田識人, 大岡伸通, 櫻庭喜行*, 権藤洋一*, 内藤幹彦: 終止コドンのリードスルー変異によるユビキチン-プロテアソーム系を介した蛋白質の不安定化.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* (独)理化学研究所バイオリソースセンター

内藤幹彦: Protein Knockdown: Targeted destruction of Pathogenic Proteins by SNIPER Compounds.

日本薬学会第135年会日韓合同シンポジウム (2015.3)

古田美玲, 内田恵理子, 山口照英: 再生医療製品のマイ

コプラズマ否定試験としてのNATの適用に関する研究.
第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

井上貴雄：核酸医薬の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究への取り組み.
日本化学会第95春期年会 (2015.3)

齋島由二, 福井千恵, 比留間瞳, 野村祐介, 田中賢*, 新見伸吾：蛋白質吸着挙動に基づく血液適合性評価マーカーの検証に関する研究.
第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

* 山形大学

齋島由二, 福井千恵, 山崎佳世^{*1}, 野村祐介, 小園知, 熊田秀文^{*2}, 藤澤彩乃^{*3}, 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^{*4}, 鄭雄一^{*3}, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田緑：新規血液バッグ用代替可塑剤DOTHのラット亜慢性毒性試験.
第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

*¹ 民生科学協会

*² 神奈川歯科大学

*³ 東京大学

*⁴ 川澄化学工業

齋島由二, 河上強志, 福井千恵, 田上昭人^{*1}, 柚場俊康^{*2}, 向井智和^{*2}, 野村祐介, 伊佐間和郎, 新見伸吾：新規血液バッグ素材DOTH/DINCH配合PVCシートの性能評価.
第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

*¹ 国立成育医療センター

*² 神奈川歯科大学

齋島由二, 福井千恵, 野村祐介, 藤澤彩乃^{*1}, 山崎佳世^{*2}, 熊田秀文^{*3}, 井上薫, 森川朋美, 高橋美和, 河上強志, 伊佐間和郎, 柚場俊康^{*4}, 宮崎謙一^{*5}, 鄭雄一^{*1}, 小川久美子, 新見伸吾, 吉田緑：PVC製血液バッグに適用可能な新規可塑剤NJC-NPの毒性評価.
日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 東京大学

*² 民生科学協会

*³ 神奈川歯科大学

*⁴ 川澄化学工業

*⁵ 新日本理化

Olsen DS^{*1}, Lee M^{*1}, Turley A^{*1}, Sasaki S^{*2}, Yamasaki K^{*2}, Fukui C, Nomura Y, Kato R, Yuba T^{*3}, Sakaguchi K^{*4}, Haishima Y: Extractable positive control for in vitro skin irritation testing of medical devices.
54th Annual Meeting and ToxExpo (2015.3)

*¹ Nelson Laboratories, Inc.

*² Public Welfare Institute of Scientific Research Foundation

*³ Kawasumi Laboratories, Inc.

*⁴ TERUMO Corporation

齋島由二：医療機器・再生医療等製品分野におけるエンドトキシンの諸問題.

第30回GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム (2015.3)

天野亮^{*1}, 野村祐介, 永田崇^{*2,3}, 小林直宏^{*4}, 高田健太^{*1}, 福永淳一^{*5}, 田中陽一郎^{*5}, 片平正人^{*2,3}, 中村義一^{*6,7}, 神津知子^{*5}, 坂本泰一^{*1}: NMRによるAML1 RuntドメインとRNAアプタマーの相互作用の解析.
日本分光学会年次講演会 (2014.5)

*¹ 千葉工業大学

*² 京都大学エネルギー理工学研究所

*³ 京都大学工学部

*⁴ 大阪大学蛋白質研究所

*⁵ 埼玉県立がんセンター

*⁶ 東京大学医科学研究所

*⁷ リボミック

Amano R^{*1}, Nomura Y, Nagata T^{*2}, Kobayashi N^{*3}, Mori Y^{*1}, Takada K^{*1}, Fukunaga J^{*4}, Tanaka Y^{*4}, Katahira M^{*2}, Nakamura Y^{*5,6}, Kozu T^{*4}, Sakamoto T^{*1}: Properties of RNA aptamer binding to AML1 Runt domain.

International Roundtable of Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (2014.8)

*¹ Chiba Institute of Technology

*² University of Kyoto

*³ University of Osaka

*⁴ Saitama Cancer Center

*⁵ The University of Tokyo Institute of Medical Science

*⁶ Ribomic Incorporated

神津知子^{*1}, 福永淳一^{*1}, 野村祐介, 田中陽一郎^{*1,2}, 天野亮^{*3}, 田中卓^{*3}, 中村義一^{*4}, 河合剛太^{*3}, 坂本泰一^{*3}: A sequence-conserved RNA motif binds to the DNA-recognition site of AML1.

第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

^{*1} 埼玉県立がんセンター

^{*2} 横浜国立大学

^{*3} 千葉工業大学

^{*4} 東京大学医科学研究所

高田健多^{*1}, 天野亮^{*1}, 永田崇^{*2}, 片平正人^{*2}, 野村祐介, 田中陽一郎^{*3}, 中村義一^{*4,5}, 神津知子^{*3}, 坂本泰一^{*1}: AML1 Runt domain とRNA アプタマーの相互作用のNMR解析.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

^{*1} 千葉工業大学

^{*2} 京都大学

^{*3} 埼玉県立がんセンター

^{*4} 東京大学医科学研究所

^{*5} (株)リボミック

野村祐介, 福井千恵, 柚場俊康^{*1}, 新藤智子^{*2}, 坂口圭介^{*3}, 谷川隆洋^{*3}, 杉山知子^{*3}, 竹ノ内美香^{*3}, 新見伸吾, 靄島由二: 簡易溶血性試験法の性能評価と公定法との比較検証.

第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

^{*1} 川澄化学工業

^{*2} 食品薬品安全センター

^{*3} テルモ

野村祐介, 福井千恵, 戸井田瞳, 新見伸吾, 宮川伸^{*1}, 金玲^{*1}, 中村義一^{*1,2}, 靄島由二: RNAアプタマーを用いた新規医用材料の開発.

第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

^{*1} (株)リボミック

^{*2} 東京大学

宮島敦子, 河上強志, 小森谷薫, 加藤玲子, 新見伸吾, 伊佐間和郎: 酸化金属ナノマテリアルに対するTHP-1細胞の細胞応答.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

Miyajima-Tabata A, Kato R, Komoriya K, Niimi S:

Cellular response of THP-1 cells cultured on the polymer biomaterials.

Eurotox 2014 (2014.9)

宮島敦子, 小森谷薫, 田中賢^{*}, 比留間瞳, 加藤玲子, 新見伸吾: 血液適合性試験におけるHEMA/MEAランダム共重合体材料に対する蛋白質マーカーの挙動について.

第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

^{*} 山形大学

Miyajima-Tabata A, Kawakami T, Komoriya K, Kato R, Niimi S, Isama K: Effects of metal oxide nanomaterials on cytotoxicity and immune response in THP-1 cells. The 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

加藤玲子, 靄島由二, 福井千恵, 比留間瞳, 澤田留美, 宮島敦子, 新見伸吾: ヒト単球系細胞の蛋白質発現挙動に基づく医用材料の血液適合性評価マーカーの探索.

第36回日本バイオマテリアル学会 (2014.11)

加藤玲子, 佐藤正人^{*1}, 岡田恵里^{*1}, 阿久津英憲^{*2}, 小久保舞美^{*1}, 河毛知子^{*1}, 宮島敦子, 梅澤明弘^{*2}, 持田譲治^{*1}, 新見伸吾: 多指症組織由来細胞の免疫制御能の解析.

第29回日本整形外科学会基礎学術集会 (2014.10)

^{*1} 東海大学医学部

^{*2} 国立成育医療研究センター

Koseki H^{*1}, Tomita M^{*1}, Shida T^{*1}, Yoda I^{*1}, Horiuchi H^{*1}, Morinaga Y^{*2}, Yanagihara K^{*2}, Sakoda H, Osaki M^{*1}: *Staphylococcal* Biofilm Formation on Orthopaedic solid Implant materials.

24nd The Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium (2014.6)

^{*1} Nagasaki University

^{*2} Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

依田周^{*}, 小関弘展^{*}, 志田崇之^{*}, 堀内英彦^{*}, 迫田秀行, 尾崎誠^{*}: 表皮ブドウ球菌付着に影響する表面粗さの最小領域.

第37回日本骨・関節感染症学会 (2014.6)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

小関弘展^{*1}, 志田崇之^{*1}, 依田周^{*1}, 堀内英彦^{*1}, 迫田秀行, 森永芳智^{*2}, 柳原克紀^{*2}, 尾崎誠^{*1}: 表皮ブドウ球菌バイオフィーム形成に対する固体表面自由エネルギーの影響.

第37回日本骨・関節感染症学会 (2014.6)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*2} 長崎大学病院検査部

迫田秀行: 抜去人工関節分析に基づく人工関節材料の耐久性評価法の開発.

第53回日本生体医工学会大会 (2014.6)

Sakoda H, Niimi S: Development of methods for evaluating mechanical properties of retrieved ultra-high molecular weight polyethylene components of artificial joints.

ISTA 2014 (2014.9)

野口智恵子^{*1}, 小関弘展^{*1}, 志田崇之^{*1}, 依田周^{*1}, 堀内英彦^{*1}, 尾崎誠^{*1}, 森永芳智^{*2}, 柳原克紀^{*2}, 迫田秀行: 初期バイオフィーム形成に影響する生体材料の表面粗さ以外の物理的特性.

第42回日本関節病学会 (2014.11)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*2} 長崎大学病院検査部

迫田秀行, 柚場俊康^{*}, 向井智和^{*}, 新見伸吾, 靄島由二: 新規血液バッグ素材DOH/DINCH配合PVCシートの力学特性.

第36回日本バイオマテリアル学会 (2014.11)

* 川澄化学工業

迫田秀行, 新見伸吾: 疲労き裂進展特性による人工関節用高度架橋超高分子量ポリエチレンの耐久性評価.

第41回日本臨床バイオメカニクス学会 (2014.11)

迫田秀行, 新見伸吾: 人工関節のイノベーションに対応した次世代医療機器評価指標作成事業での取り組み.

第27回バイオエンジニアリング講演会 (2015.1)

Sakoda H, Niimi S: Effects of absorbed lipids on fatigue

crack growth rates of ultra-high molecular weight polyethylene.

Orthopaedic Research Society, 61st Annual Meeting (2015.3)

Kono K, Niimi S, Sawada R: Analysis of Line1 expression in human mesenchymal stem cells.

12th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2014.6)

Sasaki H^{*1}, Okada N^{*1}, Kanie K^{*1}, Kiyota Y^{*2}, Honda H^{*1}, Sawada R, Kato R^{*1}: Image-based profiling of mesenchymal stem cells using non-label images.

TERMIS-EU 2014 (2014.6)

^{*1} Nagoya University

^{*2} Nikon Corporation

澤田留美, 河野健, 比留間瞳, 加藤玲子, 新見伸吾: 生体親和性高分子材料によるヒト単球細胞の機能の制御について - 遺伝子発現の網羅的解析による検討.

第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

中岡竜介, 靄島由二, 新見伸吾: 橋渡し研究及び国際標準化の行政的支援.

第53回日本生体医工学会大会 (2014.6)

中岡竜介, 新見伸吾: ベタイン構造模倣表面上におけるタンパク質吸着挙動の検討.

第36回日本バイオマテリアル学会大会 (2014.11)

植松美幸, 靄島由二, 中岡竜介, 中野達也, 瀬川勝智, 新見伸吾: 分子動力学的シミュレーションによるPMEA分子に存在する水の挙動解析.

第36回日本バイオマテリアル学会 (2014.11)

植松美幸, 高橋泰浩^{*1}, 梅津光生^{*1}, 中岡竜介, 新見伸吾, 青見茂之^{*2}, 飯村浩^{*3}, 鈴木孝司^{*2}, 村垣善浩^{*2}, 伊関洋^{*2}, 岩崎清隆^{*1}: ユーザビリティを考慮した大血管ナビゲーションの設計開発.

第23回日本コンピュータ外科学会大会 (2014.11)

^{*1} 早稲田大学

^{*2} 東京女子医科大学

^{*3} 東京女子医科大学病院

高橋泰浩^{*1}, 植松美幸, 青見茂之^{*2}, 飯村浩^{*3}, 梅津光

生^{*1}, 中岡竜介, 新見伸吾, 鈴木孝司^{*2}, 村垣善浩^{*2}, 伊関洋^{*2}, 岩崎清隆^{*1}: 人工血管を用いた大動脈瘤治療のためのナビゲーションシステムのユーザビリティの向上.

第27回バイオエンジニアリング講演会 (2015.1)

^{*1} 早稲田大学

^{*2} 東京女子医科大学

^{*3} 東京女子医科大学病院

安里権也^{*1}, 植松美幸, 田中良典^{*1}, 高橋泰浩^{*1}, 東隆^{*2}, 山崎健二^{*2}, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生^{*1}, 岩崎清隆^{*1}: 開窓型ステントグラフトの留置術評価のための拍動循環シミュレータの開発.

第27回バイオエンジニアリング講演会 (2015.1)

^{*1} 早稲田大学

^{*2} 東京女子医科大学

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: 皮膚に触れる可能性のある家庭用品に使用されている防腐剤の実態 - 冷感タオルおよび衛生製品等における事例.

第23回環境化学討論会 (2014.5)

久保田領志, 小林憲弘, 齊藤香織^{*1}, 齊藤信裕^{*2}, 鈴木俊也^{*3}, 小杉有希^{*3}, 田中美奈子^{*4}, 塚本多矩^{*5}, 林田寛司^{*6}, 平林達也^{*7}, 山本五秋^{*1}, 五十嵐良明: 固相抽出-LC/MS法によるフェノール類検査法の妥当性評価.

第23回環境化学討論会 (2014.5)

^{*1} サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

^{*2} 仙台市水道局

^{*3} 東京都健康安全研究センター

^{*4} 千葉県水道局

^{*5} (株) 島津製作所

^{*6} ジーエルサイエンス (株)

^{*7} 大阪市水道局

山本五秋^{*}, 齊藤香織^{*}, 関口陽子^{*}, 山岸陽子^{*}, 久保田領志: 直接注入-LC-MS/MS法による水道水中ハロアセトニトリル類測定法の検討.

第23回環境化学討論会 (2014.5)

^{*} サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

高玲華^{*}, 白井淳^{*}, 林田寛司^{*}, 宮林武司^{*}, 高橋正和^{*}, 久保田領志: 固相抽出-LC/MS (LC/MS/MS) 法によ

る水中フェノール類の分析法の検討.

第23回環境化学討論会 (2014.5)

^{*} ジーエルサイエンス (株)

内野正, 竹澤俊明^{*1}, 山下邦彦^{*2}, 小島肇, 押方歩^{*1}, 石田誠一, 清水久美子, 秋山卓美, 五十嵐良明: THP-1細胞のビトリゲル薄膜への接着性について.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

^{*1} (独) 農業生物資源研究所

^{*2} (株) ダイセル

内野正, 宮崎洋^{*}, 山下邦彦^{*}: 皮膚感作性試験法の開発状況.

日本組織培養学会第87回大会サテライトシンポジウム (2014.5)

^{*} (株) ダイセル

香川 (田中) 聡子, 大河原晋^{*}, 田原麻衣子, 川原陽子, 真弓加織, 五十嵐良明, 神野透人: 家庭用品中の香料成分によるヒト侵害受容器TRPA1の活性化.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*} 九州保健福祉大学薬学部

秋山卓美, 清水久美子, 藤巻日出夫, 内野正, 最上 (西巻) 知子, 五十嵐良明: ロドデノールの代謝とメラノサイトに対する細胞毒性.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

小林憲弘, 田中亮太^{*}, 竹原広^{*}, 納屋聖人^{*}, 久保田領志, 五十嵐良明, 広瀬明彦: マウス反復気管内投与による多層カーボンナノチューブの催奇形性の評価.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*} (公財) 食品農医薬品安全性評価センター

五十嵐良明, 小濱とも子, 清水久美子, 河上強志, 秋山卓美, 藤井まき子^{*}: コチニール色素及びカルミンの感作性評価のための各種試験法の適用性について.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*} 昭和薬科大学

Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Okamoto Y, Tahara M,

Ikarashi Y: Japanese national survey of volatile organic compounds in residential air for the revision of the indoor air quality guidelines.

Indoor Air 2014 The 13th International Conference on Indoor Air Quality and Climate (2014.7)

Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S*, Tahara M, Kawahara Y, Mayumi K, Ikarashi Y, Jinno H: Activation of nociceptive transient receptor potential channels by antimicrobial agents/ Isothiazolines in consumer products.

Indoor Air 2014 The 13th International Conference on Indoor Air Quality and Climate (2014.7)

* Kyushu University of Health and Welfare

Tahara M, Tanaka-Kagawa T, Okamoto Y, Mayumi K, Kawahara Y, Ikarashi Y, Jinno H: Random sampling survey of indoor air total volatile organic compounds in Kanto region, Japan.

Indoor Air 2014 The 13th International Conference on Indoor Air Quality and Climate (2014.7)

Uchino T, Miyazaki H^{*1}, Yamashita K^{*1}, Kojima H, Oshikata-Miyazaki A^{*2}, Takezawa T^{*2}, Shimizu K, Akiyama T, Ikarashi Y: Development of skin sensitization test method using THP-1 cells cultured on a collagen vitrigel membrane chamber for oily materials.

9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

^{*1} Daicel Corporation

^{*2} National Institute of Agrobiological Sciences

五十嵐良明, 小濱とも子, 河上強志, 伊佐間和郎: ポリ塩化ビニル製品添加剤の皮膚感作性評価.

フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

神野透人, 香川(田中)聡子, 田原麻衣子, 川原陽子, 真弓加織, 五十嵐良明, 埴岡伸光*: 計算化学による揮発性有機化合物の経鼻吸収性予測に関する研究.

フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

* 横浜薬科大学

香川(田中)聡子, 田原麻衣子, 岩田直樹*, 高菅卓三*,

川原陽子, 真弓加織, 五十嵐良明, 神野透人: ハウスダストを介するPCBの曝露評価.

フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

* (株)島津テクノロジー

田原麻衣子, 香川(田中)聡子, 川原陽子, 五十嵐良明, 神野透人: 可塑剤フタル酸エステル類の室内環境動態: ハウスダスト中の加水分解生成物.

フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: 家庭用スプレー製品の使用に伴う健康被害例の解析.

フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

Isama K, Kawakami T, Miyajima A: Characteristics and cytotoxic effects of nanoparticles when coexisting with metal salts.

Eurotox 2014 (2014.9)

小林憲弘, 久保田領志, 五十嵐良明: 水道水中のイミノクタジン, ジクワット, パラコートの一斉分析法開発.

日本水道協会平成26年度全国会議 (2014.10)

久保田領志, 小林憲弘, 五十嵐良明: 平成25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.

日本水道協会平成26年度全国会議 (2014.10)

伊佐間和郎, 河上強志, 新見伸吾: 血液適合性材料に吸着するタンパク質の動力学的解析.

第36回日本バイオマテリアル学会 (2014.11)

神野透人, 香川(田中)聡子, 田原麻衣子, 川原陽子, 真弓加織, 五十嵐良明, 縣邦雄^{*1}, 杉山寛治^{*2}, 小坂浩司^{*3}, 八木田健司^{*4}, 泉山信司^{*4}, 倉文明^{*4}: 循環式温泉浴槽水および浴室空気中のヨウ素化消毒副生成物.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

^{*1} アクアス(株)

^{*2} (株)マルマ

^{*3} 国立保健医療科学院

^{*4} 国立感染症研究所

香川(田中)聡子, 田原麻衣子, 川原陽子, 真弓加織, 神野透人, 五十嵐良明: 子供用ベッド・学習機から放散する揮発性有機化合物ならびにその評価法に関する研

究.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

田原麻衣子, 香川 (田中) 聡子, 川原陽子, 真弓加織, 神野透人, 五十嵐良明: 首都圏を対象とした室内空気中の揮発性有機化合物に関する無作為調査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

秋山卓美, 大津有紀子, 河上強志, 清水久美子, 内野正, 五十嵐良明: 化粧品中のメチルイソチアゾリノンおよびメチルクロロイソチアゾリノンのLC/MSによる定量法.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

久保田領志, 小林憲弘, 齊藤香織^{*1}, 齋藤信裕^{*2}, 鈴木俊也^{*3}, 小杉有希^{*3}, 田中美奈子^{*4}, 塚本多矩^{*5}, 林田寛司^{*6}, 平林達也^{*7}, 山本五秋^{*1}, 五十嵐良明: 固相抽出-LC/MS法による水道水中フェノール類検査法の妥当性評価.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

^{*1} サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

^{*2} 仙台市水道局

^{*3} 東京都健康安全研究センター

^{*4} 千葉県水道局

^{*5} (株) 島津製作所

^{*6} ジーエルサイエンス (株)

^{*7} 大阪市水道局

久保田領志, 小林憲弘, 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25年度の結果および留意点について.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

小林憲弘, 古川浩司^{*}, 久保田領志, 五十嵐良明: 水道水中のジチオカルバメート系農薬の分析法開発-HS-GC/MS法-.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

^{*} (一財)三重県環境保全事業団

小林憲弘, 久保田領志, 五十嵐良明: 水道水中のピラクロニル・フェリムゾンの分析法開発.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

小林憲弘, 久保田領志, 佐々木俊哉^{*}, 五十嵐良明: 水道水中のパラコート[®]の分析法開発.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

^{*} 日本ウォーターズ (株)

小林憲弘, 古川浩司^{*1}, 阿部晃文^{*2}, 久保田領志, 五十嵐良明: 水道水中のダゾメット・メタム (カーバム) の分析法開発.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

^{*1} (一財)三重県環境保全事業団

^{*2} 川崎市上下水道局

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: HPLC/PDAによる繊維および革製品に使用されたアゾ染料に由来する特定芳香族アミン類分析法の検討.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

河上強志, 宮島敦子, 小森谷薫, 加藤玲子, 伊佐間和郎: 二次粒子径の異なるNiOナノ粒子懸濁液の調製とそれらの細胞毒性試験.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

伊佐間和郎, 河上強志, 小濱とも子, 五十嵐良明: 亜リン酸エステル系酸化防止剤の細胞毒性と皮膚感作性.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

伊佐間和郎, 河上強志, 宮島敦子: 金属塩化物の共存に伴うSiO₂及びTiO₂ナノ粒子の物性変化.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

小濱とも子, 五十嵐良明, 田原麻衣子, 林正人^{*1}, 安田純子^{*2}, 武知めぐみ^{*3}, 久世哲也^{*4}, 高野勝弘^{*5}, 宮澤法政^{*6}, 小島尚^{*7}, 坂口洋^{*8}, 藤井まき子^{*9}: 1,4-ジオキサン試験法の多施設共同試験と各種界面活性剤中の分析.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

^{*1} (株) 資生堂

^{*2} (株) コーセー

^{*3} ポーラ化成工業 (株)

^{*4} (株) カネボウ化粧品

^{*5} 日本化粧品工業連合会

^{*6} 埼玉県衛生研究所

^{*7} 帝京科学大学

^{*8} 北里大学

^{*9} 昭和薬科大学

小林憲弘: 水道水質検査方法の改定に関する最新情報.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

伊佐間和郎：家庭用品規制法に関する動向について。
第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

神野透人：室内濃度指針値の改定に向けて。
第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 田原麻衣子, 川原陽子,
真弓加織, 五十嵐良明：無作為抽出による首都圏一般家
庭を対象にした室内空気中アルデヒド類および総揮発性
有機化合物の調査。
平成26年度室内環境学会学術大会 (2014.12)

香川 (田中) 聡子, 田原麻衣子, 川原陽子, 上村仁^{*1},
斎藤育江^{*2}, 武内伸治^{*3}, 五十嵐良明, 神野透人：室内
外空気中の粒子状およびガス状揮発性有機化合物に関
する研究。
平成26年度室内環境学会学術大会 (2014.12)

^{*1} 神奈川県衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 北海道立衛生研究所

田原麻衣子, 香川 (田中) 聡子, 川原陽子, 五十嵐良明,
神野透人：ガスクロマトグラフ/タンデム質量分析計に
よる空気中の準揮発性有機化合物一斉分析法の開発。
平成26年度室内環境学会学術大会 (2014.12)

秋山卓美, 五十嵐良明, 小濱とも子, 清水久美子, 河上
強志, 藤井まき子*, 杉本直樹, 穂山浩：コチニール色
素及びカルミンの各種試験法によるアレルギー性の評
価。
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

* 昭和薬科大学

内野正, 宮崎洋^{*1}, 山下邦彦^{*1}, 小島肇, 竹澤俊明^{*2},
山口典子^{*3}, 中村牧^{*4}, 高石雅之^{*5}, 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
替法 (Vitrigel-SST法) の改良。
日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

^{*1} (株)ダイセル

^{*2} (独)農業生物資源研究所

^{*3} (株)ボゾリサーチセンター

^{*4} 小林製薬(株)

^{*5} (株)マンダム

宮崎洋^{*1}, 山下邦彦^{*1}, 内野正, 小島肇, 竹澤俊明^{*2}：
ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替法
(Vitrigel-SST法) による感作性物質の評価。
日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

^{*1} (株)ダイセル

^{*2} (独)農業生物資源研究所

五十嵐良明：総論・環境化学物質 環境化学物質のレギュ
ラトリーサイエンス：空気, 水, 家庭用品等に含まれる
化学物質の安全性評価。
薬学教育におけるレギュラトリーサイエンスに係る教材
や教育方法に関するシンポジウム (2015.2)

五十嵐良明：事例・化学物質 水道水質事故への対応。
薬学教育におけるレギュラトリーサイエンスに係る教材
や教育方法に関するシンポジウム (2015.2)

五十嵐良明, 小濱とも子, 田原麻衣子：洗浄製品及び界
面活性剤中の1,4-ジオキサンの分析。
日本薬学会第135回大会 (2015.3)

香川 (田中) 聡子, 田原麻衣子, 真弓加織, 川原陽子,
上村仁^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 武内伸治^{*3}, 五十嵐良明, 神野
透人：準揮発性有機化合物の室内及び屋外空気中濃度と
存在形態に関する研究。
日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 神奈川県衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 北海道立衛生研究所

田原麻衣子, 香川 (田中) 聡子, 川原陽子, 五十嵐良明,
神野透人：室内空気に由来する可塑剤および難燃剤の初
期曝露評価。
日本薬学会第135年会 (2015.3)

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明：フッ素系またはシ
リコン系化合物を含む家庭用スプレー製品の噴霧粒子
径等の実態調査。
日本薬学会第135年会 (2015.3)

伊佐間和郎, 河上強志, 小濱とも子, 五十嵐良明：亜リ
ン酸トリエステル系酸化防止剤の細胞毒性及び皮膚感作
性。

日本薬学会第135年会 (2015.3)

武内伸治^{*1}, 神和夫^{*1}, 佐藤正幸^{*1}, 小林智^{*1}, 小島弘幸^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 上村仁^{*3}, 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 (第2報).

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 神奈川県衛生研究所

宗田杏樹*, 柏崎麻理恵*, 弘田尊裕*, 中森俊輔*, 白畑辰弥*, 香川(田中)聡子, 神野透人, 小林義典*: Evodiamine両鏡像体の合成とそのTRPV1活性化能の比較.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 北里大学薬学部

星純也^{*1}, 杉田和俊^{*2}, 泉川碩雄^{*3}, 梅沢夏実^{*4}, 蜂須賀暁子, 岸本武士^{*5}, 山田崇裕^{*6}, 香川(田中)聡子, 小川俊次郎^{*7}, 渡辺徹志^{*7}, 遠藤治^{*2}: 環境試験法・空気試験法 放射性物質 (新規).

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 東京都環境科学研究所

^{*2} 麻布大学

^{*3} 元東京都環境科学研究所

^{*4} 埼玉県環境科学国際センター

^{*5} 日本分析センター

^{*6} 日本アイソトープ協会

^{*7} 京都薬科大学

Akiyama T, Shimizu K, Fujimaki H*, Uchino T, Nishimaki-Mogami T, Ikarashi Y: Metabolic oxidation of rhododendrol and enhanced cytotoxicity in melanocytes.

54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

* Public Welfare Institute of Scientific Research

Kobayashi N, Kubota R, Tanaka R*, Takehara H*, Naya M*, Ikarashi Y, Hirose A: Evaluation of teratogenicity of multi-wall carbon nanotubes in pregnant mice after repeated intratracheal instillation.

54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

* Biosafety Research Center

植草義徳, 鍋師裕美, 中村里香, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 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25年度流通食品検査のまとめ~. 第23回環境化学討論会 (2014.5)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林智子, 松田りえ子, 蜂須賀暁子, 手島玲子: 東日本大震災・津波被害地域で市販された食品の有害元素類含有量実態調査. 第23回環境化学討論会 (2014.5)

堤智昭, 高附巧, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 手島玲子: 国内で市販されている健康食品中のダイオキシン類含有実態調査 (2007-2012年度). 第23回環境化学討論会 (2014.5)

渡邊敬浩, 植草義徳, 高附巧, 片平洋平, 堤智昭, 松田りえ子, 蜂須賀暁子, 手島玲子: 東日本大震災・津波被害地域で市販された魚類製品のPCBs濃度の実態調査. 第23回環境化学討論会 (2014.5)

坂井隆敏, 根本了, 手島玲子: 畜水産物中のプロゲステロン分析法の開発および実態調査. 第107回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.5)

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 八戸真弓*, 濱松潮香*, 等々力節子*, 松田りえ子, 手島玲子: 米・麦・大豆中の放射性ストロンチウムと放射性セシウムの濃度比について.

第107回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.5)

* (独) 農研機構食品総合研究所

鍋師裕美: 食品中の放射性セシウムに関する研究. 第107回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.5)

志田(齊藤)静夏, 根本了, 手島玲子: GC-MS/MSを用いた茶中の残留農薬一斉分析法の検討. 第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

手島玲子: 食品の安全と評価科学. 第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

菊地博之, 渡邊敬浩, 林智子, 赤木浩一*, 松田りえ子, 手島玲子: 暫定的規制値への適合判定を目的としたメチル水銀分析法の開発.

第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

* 福岡市保健環境研究所

片岡洋平, 五十嵐敦子, 平間祐志*¹, 吉崎麻友子*², 石井敬子*³, 寺田久屋*⁴, 小林博美*⁵, 中村雅子*⁶, 石川順子*⁷, 山本雄三*⁸, 古謝あゆ子*⁹, 松田りえ子, 渡邊敬浩, 手島玲子: 2013年度有害物質の摂取量推定とこれまでの年次推移.

第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 新潟県保健環境科学研究所

*³ 横浜市衛生研究所

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ 滋賀県衛生科学センター

*⁶ 福井県衛生環境研究センター

*⁷ 香川県環境保健研究センター

*⁸ 宮崎県衛生環境研究所

*⁹ 沖縄県衛生環境研究所

渡邊敬浩, 片岡洋平, 荒川史博*, 森松文毅*, 手島玲子: 摂取量推定を目的とした元素分析法の性能評価手法の開発.

第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

* 日本ハム(株)中央研究所

堤智昭, 高附巧, 足立利華, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 手島玲子: 魚介類や肉類を使用した弁当からのダイオキシン類摂取量.

第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

佐藤里絵*, 亀山真由美*, 手島玲子: ソバ種子の発芽過程におけるアレルゲンの発現.

第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

* (独)農研機構食品総合研究所

山口大樹*¹, 片山茂*¹, 佐藤里絵*², 手島玲子, 中村宗一郎*¹: ドライヒーティング法による蕎麦主要アレルゲンFag e 2のリン酸化によるアレルギー改善効果.

第20回日本食品化学学会学術大会 (2014.5)

*¹ 信州大学農学部

*² (独)農研機構食品総合研究所

梅村修平*¹, 福富友馬*², 手島玲子, 松田知成*¹, 伊東祐二*¹: 小麦アレルギー発症機構の解明を目指したアレルゲン特異的IgEの同定.

平成26年度日本生化学会九州支部例会 (2014.5)

*¹ 鹿児島大学大学院理工学研究科

*² 国立病院機構相模原病院

鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子, 手島玲子: 野生動物の肉および骨中の放射性セシウム及び放射性ストロンチウムの分析.

第51回アイソトープ・放射線研究発表会 (2014.7)

Nabeshi H, Tsutsumi T, Hachisuka A, Matsuda R, Teshima R: Concentrations of radioactive cesium and strontium in wild animal meat and bone.

Health Physics Society 59th Annual Meeting (2014.7)

Uekusa Y, Takatsuki S, Watanabe T, Kataoka Y, Tsutsumi T, Matsuda R, Hachisuka A, Teshima R: Concentrations of polychlorinated biphenyls in commercially available fish obtained from tsunami-stricken areas of Japan.

34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014) (2014.9)

Kataoka Y, Watanabe T, Hayashi T, Matsuda R, Hachisuka A, Teshima R: Surveillance of concentrations of harmful elements in foods purchased in areas affected by the great east Japan earthquake.

34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014) (2014.9)

Hori T*¹, Miyawaki T*¹, Takahashi K*¹, Yasutake D*¹, Yamamoto T*², Kajiwara J*¹, Watanabe T: Concentrations of Dechlorane plus in fish samples collected in Kyushu district, western Japan.

34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014) (2014.9)

*¹ Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*² Kitakyushu life science center

Tsutsumi T, Watanabe T, Matsuda R, Teshima R: Dietary intake of dioxins in Japan, fiscal year 1998-2013. 34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014) (2014.9)

Brennan J C*, He G*, Tsutsumi T, Zhao J*, Denison M S*: Development of an enhanced Ah receptor-responsive third generation rat hepatoma CALUX cell line for detection of dioxin-like compounds. 34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2014) (2014.9)

* University of California, Davis

梅村修平*¹, 福富友馬*², 手島玲子, 松田知成*¹, 伊東祐二*¹: 次世代シークエンサーを用いた小麦アレルゲン特異的IgEの同定法. 第38回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム (2014.9)

*¹ 鹿児島大学大学院理工学研究科

*² 国立病院機構相模原病院

松田りえ子, 堤智昭, 鍋師裕美, 植草義徳, 蜂須賀暁子, 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51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

坂井隆敏, 根本了, 手島玲子: HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法 I (畜水産物) の改良法検討.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

今井浩一*, 石井里枝*, 高野真理子*, 根本了, 手島玲子: LC-MS/MSによる農産物及び畜水産物中のイプフェンカルバゾン分析法の開発.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

* 埼玉県衛生研究所

赤木浩一*, 脇山ひとみ*, 片岡洋平, 沖田智樹*, 川崎恵*, 中山恵利*, 手島玲子, 渡邊敬浩: LC-MS/MSによるヒ素の形態別分析.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

* 福岡市保健環境研究所

渡邊敬浩, 林智子, 片岡洋平, 手島玲子: ミネラルウォーター

ター中のクロロ酢酸類分析法の検討.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林智子, 手島玲子: ミネラルウォーター中のシアンおよび臭素酸濃度の実態調査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

林智子, 渡邊敬浩, 林恭子, 赤木浩一*, 手島玲子: 妥当性確認した分析法を用いた魚中メチル水銀濃度の実態調査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

* 福岡市保健環境研究所

渡邊敬浩: 妥当ということと, その確認が求められる理由.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

堤智昭, 高附巧, 植草義徳, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 手島玲子: 東日本大震災が魚介類を介したPCBs摂取量に与えた影響.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

高附巧, 植草義徳, 堤智昭, 渡邊敬浩, 手島玲子: 平飼卵中の塩素化ダイオキシン類実態調査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

鍋師裕美, 高附巧, 堤智昭, 手島玲子: 加工食品中のアクリルアミド分析法の検討と実態調査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会. (2014.11)

植草義徳, 鍋師裕美, 片岡洋平, 渡邊敬浩, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子, 手島玲子: 原子力発電所事故の影響を受けた食品中のウラン濃度の調査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

梅村修平*¹, 福富友馬*², 手島玲子, 松田知成*¹, 伊東祐二*¹: 次世代シークエンサーを用いた網羅的配列解析による小麦アレルゲン特異的IgEの同定法.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

*¹ 鹿児島大学大学院理工学研究科

*² 国立病院機構相模原病院

鍋師裕美, 植草義徳, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 松田りえ子, 手島玲子: マーケットバスケット方式によるストロンチウム90の預託実効線量の推定.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

渡邊敬浩, 片岡洋平, 松田りえ子, 五十嵐敦子, 手島玲子: 幼児における鉛, カドミウム, ヒ素等元素類摂取量の推定.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

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: 市販流通食品中の放射性セシウム濃度の調査 (平成24~25年度).

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

堤智昭, 植草義徳, 松田りえ子, 五十嵐敦子, 渡邊敬浩, 手島玲子: ダイオキシン類摂取量の経年変化 (平成10~25年度).

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 五十嵐敦子, 手島玲子: 無機ヒ素の国民平均摂取量の推定.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

松田りえ子, 堤智昭, 植草義徳, 五十嵐敦子, 渡邊敬浩, 手島玲子: 幼児におけるダイオキシン類摂取量の推定.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

渡邊敬浩: 食品安全行政におけるヒ素分析の必要性-摂取量推定を中心に-

第20回ヒ素シンポジウム (2014.12)

渡邊敬浩: サンプルングの原理原則とその実行.
2014 AOAC日本セクション勉強会 (2014.12)

渡邊敬浩: 食品分析における結果の品質保証.
定量NMRクラブ第3回会合 (2014.12)

手島玲子: 食物アレルギー管理「管理に結びつく基礎的情報」.
日本アレルギー学会第一回総合アレルギー講習会 (2014.12)

永山敏廣^{*1}, 吉村健一^{*2}, 小木曾基樹^{*2}, 岡尚男^{*3}, 高取聡^{*4}, 寺田久屋^{*5}, 根本了, 松木宏晃^{*6}, 村上りつ子^{*7}, 望月直樹^{*8}: 衛生試験法・注解-食品汚染物試験法-マイクロウェーブ分解法.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 日本食品分析センター

^{*3} 金城学院大学

^{*4} 大阪府公衆衛生研究所

^{*5} 元名古屋衛生研究所

^{*6} サントリービジネスエキスパート

^{*7} 茨城キリスト教大学

^{*8} アサヒグループホールディングス

Teshima R, Adachi R, Shindo T^{*1}, Yamada A^{*2}, Ohsawa M^{*1}, Ozeki Y^{*2}: Differential analysis of protein expression in RNA binding protein-transgenic and parental rice seeds cultivated under salt stress and allergenicity test of rice extracts.

54th Society of Toxicology Annual meeting and ToxExpo (2015.3)

^{*1} 食品薬品安全センター秦野研究所

^{*2} 東京農工大学大学院工学研究院

穂山浩: リスク管理における食品添加物の分析法について.

第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2014.8)

Akiyama H, Sato K, Suzuki I, Furusho N, Inoue T^{*}, Yasukouchi Y^{*}: Estimation of daily aluminum intake in Japan based on food consumption inspection results.
AOAC Annual Meeting & Exposition (2014.9)

^{*} (財)日本食品分析センター

穂山浩: 学術論文の読み方・書き方 (主に英文).

日本食品衛生学会 第2回食品衛生研究者育成基礎セミナー (2014.11)

穂山浩: 学術論文の読み方・書き方 (主に英文).

日本食品化学学会 第1回食品化学分野研究者育成研修セミナー (2015.2)

大月典子, 杉本理恵^{*}, 佐藤恭子, 杉本直樹, 秋山卓美, 豊田正武^{*}, 穂山浩: 化粧品・医薬部外品中の乳アレルギータンパク質の分析について.

日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

^{*} 実践女子大学

相沢亮介^{*1}, 箕川剛^{*1}, 今田隆文^{*1}, 中島光一^{*1}, 伊藤澄夫^{*1}, 山川有子^{*2}, 穂山浩: ELISA法によるコチニー

ル色素中の夾雑アレルゲンタンパクの定量.
日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

*¹ 三栄源エフ・エフ・アイ(株)

*² 山川皮ふ科

小俣洋奈*, 片山茂*, 大野史晃*, 真壁秀文*, 穂山浩,
中村宗一郎*: 抗原提示能を有するTHP-1由来樹状細胞
系の確立とその応用.

第68回日本栄養・食糧学会大会 (2014.5)

* 信州大学

山内良子*¹, 小浜友紀子*¹, 加治屋明子*¹, 島村智子*²,
柏木丈弘*¹, 受田浩之*², 穂山浩, 松井利郎*³, 石川洋
哉*¹: 抗酸化能評価における一電子転移反応と水素原子
転移反応の比較.

日本食品科学工学会第61回大会 (2014.8)

*¹ 福岡女子大学

*² 高知大学

*³ 九州大学

久保田浩樹, 鈴木一平, 高橋文人*, 鹿島賢二*, 小田
琢磨, 大槻崇, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品中の
過酢酸製剤成分の分析 (1) ~食品中の1-ヒドロキシエ
チリデン1,1-ジホスホン酸 (HEDP) の実態調査~.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

* (一財)日本食品分析センター

久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩: 希釈過酸化ベンゾイル
添加小麦粉を用いて製造されたパン中の副生成物の分
析.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

建部千絵, 長谷川晴子*¹, 細川晶*¹, 原貴彦*², 安河内
義和*³, 佐藤恭子, 穂山浩: 食用タール色素純度試験法
の検証 (2).

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

*¹ (一財)日本食品分析センター

*² (一財)食品環境検査協会

*³ (一財)日本冷凍食品検査協会

Ohtsuki T, Sato K, Abe Y, Sugimoto N, Akiyama H:
Quantification of acesulfame potassium in processed

foods by quantitative ¹H NMR.

12th International Conference on the Applications of
Magnetic Resonance in Food Science (2014.5)

大槻崇, 小田琢磨, 阿部裕, 吉田美佳*, 佐々木祐子*,
鈴木一平, 久保田浩樹, 建部千絵, 佐藤恭子, 穂山浩:
食品中の過酢酸製剤成分の分析 (2) ~食品中のオクタ
ン酸分析法の確立と実態調査~.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

* (一財)日本食品分析センター

Ohtsuki T, Sato K, Sugimoto N, Tada A, Akiyama H:
Absolute quantification of analytical standard for food
additive by ¹H quantitative NMR.

3rd annual practical applications of NMR in industry
conference (2015.2)

大槻崇, 小田琢磨, 石附京子, 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 (2).

日本薬学会第135年会 (2015.3)

鈴木一平, 久保田浩樹, 大槻崇, 小田琢磨, 建部千絵,
佐藤恭子, 穂山浩: 過酢酸製剤成分1-ヒドロキシエチ
リデン1,1-ジホスホン酸 (HEDP) の食品中の分析法につ
いて.

第107回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.5)

鈴木一平, 久保田浩樹, 大槻崇, 小田琢磨, 建部千絵,
佐藤恭子, 穂山浩: IC-MS/MSを用いた過酢酸製剤成分
1-ヒドロキシエチリデン1,1-ジホスホン酸 (HEDP) の食
品中の分析法の開発.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

熊井康人, 滝川香織*¹, 関根百合子*², 安喰夏美*³, 林
千恵子*⁴, 橋本博之*⁴, 氏家あけみ*⁵, 安永恵*⁵, 酒井
國嘉*⁶, 川原るみ子*⁶, 古謝あゆ子*⁷, 仲間幸俊*⁷, 寺
見祥子, 久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩: 平成25年度マー
ケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調
査.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

*¹ 札幌市衛生研究所

*² 仙台市衛生研究所

*³ 仙台市衛生研究所 (現: 仙台市水道局)

*⁴ 千葉県衛生研究所

*⁵ 香川県環境保健研究センター

*⁶ 長崎市保健環境試験所

*⁷ 沖縄県衛生環境研究所

杉本直樹, 石附京子, 田原麻衣子, 細江潤子, 多田敦子, 大槻崇, 河崎裕美, 佐藤恭子, 合田幸広, 穂山浩: 食品添加物等のNMRスペクトル検索システムの検討.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

多田敦子, 杉本直樹, 秋山卓美, 伊藤裕才*¹, 五十君静信, 佐藤恭子, 河村葉子, 山崎壮*², 穂山浩: 食品添加物酵素の公定書微生物限度試験法の検討.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

*¹ 共立女子大学

*² 実践女子大学

西崎雄三, 多田敦子, 伊藤裕才*, 大槻崇, 杉本直樹, 穂山浩: qNMRとHPLCを利用した天然苦味料ジャマイカシア抽出物中のクアシン及びネオクアシンの新規定量法の開発.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 共立女子大学

石附京子, 多田敦子, 河崎裕美, 松田諭, 佐藤恭子, 杉本直樹, 穂山浩: 食品添加物の各種理化学データライブラリの作成.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

河崎裕美, 関口若菜, 多田敦子, 秋山卓美, 杉本直樹, 穂山浩: HILICカラムを用いたLC/MSによるカラメルIII中の2-アセチル-4-テトラヒドロキシブチルイミダゾール (THI) の直接定量.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

松田諭, 多田敦子, 大槻崇, 石附京子, 河崎裕美, 田原麻衣子, 杉本直樹, 穂山浩: 既存添加物クエルセチンの定量法確立のためのqNMRを用いた基礎的検討.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

天倉吉章*¹, 好村守生*¹, 森本沙羅*¹, 吉田隆志*¹, 多田敦子, 伊藤裕才*², 杉本直樹, 山崎壮*³, 穂山浩: 既存添加物ゲンチアナ抽出物の成分研究.

日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

*¹ 松山大学

*² 共立女子大学

*³ 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*: 高速向流クロマトグラフィーによる加水分解クチナシ黄色素クロセチンの単離精製.

日本食品化学学会第20回総会学術大会 (2014.5)

* 静岡県立大学

三浦亨*¹, 杉本直樹, 末松孝子*², 中尾慎治*¹, 高岡真也*¹, 朝倉克夫*², 山田裕子*¹: qNMRを用いた添加物及び香粧品原料に関する絶対定量の検討.

第58回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (2014.9)

*¹ 和光純薬工業(株)

*² 日本電子(株)

谷口賢*¹, 中島正博*¹, 寺田久屋*², 多田敦子, 杉本直樹, 山崎壮*³, 穂山浩: 既存添加物カカオ色素中のマイコトキシンについて.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

*¹ 名古屋市衛生研究所

*² (元)名古屋市衛生研究所

*³ 実践女子大学

Miura T*¹, Suematsu T*², Sugimoto N, Nakao S*¹, Takaoka S*¹, Yamada Y*¹: Development of quantity analytical standard by using qNMR.

3rd Annual Practical Applications of NMR in Industry Conference (PANIC) (2015.2)

*¹ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

*² JEOL Ltd.

張替直輝*¹, 深町梓*¹, 八木諒子*², 伊藤裕才*², 杉本直樹, 穂山浩, 四宮一総*¹: コチニール色素中夾雑色素の経時的構造変化に関する速度論的検討.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 日本大学

*² 共立女子大学

六鹿元雄, 河崎裕美, 山口未来, 阿部裕, 穂山浩: 溶出

試験における試験溶液調製時の温度管理に関する検討。
第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

阿部裕, 山口未来, 穂山浩, 六鹿元雄: GC/MSを用いたフタル酸エステル測定における共存可塑剤の影響。
第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山浩: LC/MS/MSを用いたポリ塩化ビニル中のフタル酸エステル分析法。
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

Kawamura Y: Food contact regulations in Japan.
Workshop on Standards Harmonization Process on Food Contact Materials in ASEAN (2015.2)

河村葉子, 馬場二夫^{*1}, 渡辺悠二^{*2}, 六鹿元雄, 穂山浩:
アルミニウム製器具・容器包装に由来するアルミニウム
摂取量の推定。
日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} (前)大阪市立環境科学研究所

^{*2} (前)東京都健康安全研究センター

山口未来, 阿部裕, 六鹿元雄, 穂山浩: GC/MS/MSを用いた食品中の器具・容器包装に由来する添加剤の分析。
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

村上亮^{*1}, 六鹿元雄, 阿部孝^{*2}, 阿部智之^{*1}, 阿部裕,
大坂郁恵^{*3}, 大野春香^{*4}, 大野浩之^{*5}, 大野雄一郎^{*6},
尾崎麻子^{*7}, 柿原芳輝^{*8}, 河崎裕美, 小林尚^{*9}, 柴田
博^{*10}, 城野克広^{*11}, 関戸晴子^{*12}, 菌部博則^{*13}, 高坂典
子^{*14}, 但馬吉保^{*15}, 田中葵^{*16}, 田中秀幸^{*11}, 野村千
枝^{*17}, 羽石奈穂子^{*18}, 疋田晃典^{*19}, 三浦俊彦^{*20}, 渡辺
一成^{*21}, 穂山浩: ポリエチレンテレフタレート製器具・
容器包装におけるアンチモンおよびゲルマニウム溶出試
験の試験室間共同試験。
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

^{*1} (公社)日本食品衛生協会

^{*2} (一財)日本食品分析センター

^{*3} 埼玉県衛生研究所

^{*4} 愛知県衛生研究所

^{*5} 名古屋市衛生研究所

^{*6} (一財)千葉県薬剤師会検査センター

^{*7} 大阪市立環境科学研究所

^{*8} (一財)日本穀物検定協会

^{*9} (一財)食品分析開発センター SUNATEC

^{*10} (一財)東京顕微鏡院

^{*11} (独)産業技術総合研究所

^{*12} 神奈川県衛生研究所

^{*13} (一財)日本文化用品安全試験所

^{*14} (一財)食品薬品安全センター

^{*15} (一財)食品環境検査協会

^{*16} (一社)日本海事検定協会

^{*17} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*18} 東京都健康安全研究センター

^{*19} 長野県環境保全研究所

^{*20} (一財)日本冷凍食品検査協会

^{*21} (一財)化学研究評価機構

柴田博^{*1}, 六鹿元雄, 阿部裕, 中西徹^{*2}, 大坂郁恵^{*3},
大野春香^{*4}, 大野浩之^{*5}, 大野雄一郎^{*6}, 尾崎麻子^{*7},
柿原芳輝^{*8}, 小林尚^{*9}, 城野克広^{*10}, 関戸晴子^{*11}, 菌部
博則^{*12}, 高坂典子^{*13}, 但馬吉保^{*14}, 田中葵^{*15}, 田中秀
幸^{*10}, 野村千枝^{*16}, 羽石奈穂子^{*17}, 疋田晃典^{*18}, 三浦
俊彦^{*19}, 山口未来, 伊藤禎啓^{*20}, 渡辺一成^{*21}, 穂山浩:
ゴム製器具・容器包装における亜鉛溶出試験の試験室間
共同試験。

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

^{*1} (一財)東京顕微鏡院

^{*2} (一財)日本食品分析センター

^{*3} 埼玉県衛生研究所

^{*4} 愛知県衛生研究所

^{*5} 名古屋市衛生研究所

^{*6} (一財)千葉県薬剤師会検査センター

^{*7} 大阪市立環境科学研究所

^{*8} (一財)日本穀物検定協会

^{*9} (一財)食品分析開発センター SUNATEC

^{*10} (独)産業技術総合研究所

^{*11} 神奈川県衛生研究所

^{*12} (一財)日本文化用品安全試験所

^{*13} (一財)食品薬品安全センター

^{*14} (一財)食品環境検査協会

^{*15} (一社)日本海事検定協会

^{*16} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*17} 東京都健康安全研究センター

^{*18} 長野県環境保全研究所

^{*19} (一財)日本冷凍食品検査協会

^{*20} (公社)日本食品衛生協会

^{*21} (一財)化学研究評価機構

中西徹^{*}, 河村葉子, 城市香^{*}, 川口寿之^{*}, 杉本敏明^{*},
阿部裕, 六鹿元雄: 植物油総溶出量試験法の改良 その

1 植物油定量法.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

* (一財)日本食品分析センター

城市香*, 河村葉子, 中西徹*, 川口寿之*, 杉本敏明*, 阿部裕, 六鹿元雄: 植物油総溶出量試験法の改良 その2 試料の恒量化.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

* (一財)日本食品分析センター

Masuda K, Igimi S: Establishment of in vitro M-cell model and evaluation of the genetically modified bacteria.

GTCbio Conferences 12th Vaccines Research and Development: All Things Considered. (2014.7)

Saito M^{*1}, Yoshida T^{*1}, Takatani N^{*1}, Ogawa H^{*2}, Igimi S, Matsuoka H^{*1}: Application of made-to-order standard material of viable microbial cells (SMVM) to the evaluation of agar media.

128th AOAC Annual Meeting and Exposition. (2014.9)

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Microbio Corporation

Igimi S, Momose Y, Okada Y, Ekawa T, Asakura H, Masuda K, Matsuoka H*: Evaluation of the NIHSJ-02 alternative to ISO 10272-1:2006 for the detection of *Campylobacter* in chicken.

128th AOAC Annual Meeting and Exposition. (2014.9)

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Masuda K, Igimi S: Establishment of in vitro M - cell model and evaluation of M - cell targeted genetically modified bacteria.

7th International Conference on the Food Factory for the Future (2014.11)

五十君静信, 朝倉宏: なかなか減らないカンピロバクター食中毒.

第88回日本細菌学会学術総会 (2015.3)

朝倉宏: 鶏肉におけるカンピロバクター汚染の現状とその対策等について.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

高鳥浩介*, 朝倉宏: 農産物の生食のリスクとその制御. 日本防菌防黴学会第41回年次大会 (2014.9)

* NPO法人カビ相談センター

Asakura H: Recent trends for the control of bacterial threats in raw meats in Japan.

Korean Society of Food Science and Technology 2014 Annual meeting (2014.8)

田口真澄^{*1}, 神吉政吉^{*1}, 中村寛海^{*2}, 朝倉宏: 浅漬からの *Listeria monocytogenes* 検出.

第108回日本食品衛生学会 (2014.12)

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所

*² 大阪市立環境科学研究所

朝倉宏, 橋理人, 廣井豊子*, 川本恵子*, 倉園久夫*, 五十君静信: 農場におけるカンピロバクター・ジェジュニの地理・時系列別汚染分布の変動.

第88回日本細菌学会 (2015.3)

* 帯広畜産大学

鈴木穂高, 岡田由美子: フグ毒テトロドトキシンに対する感受性のマウス系統差.

第157回日本獣医学会学術集会 (2014.9)

鈴木穂高: マウスの系統によるフグ毒テトロドトキシン (TTX) に対する感受性の違い.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

福永八千代*, 鈴木穂高, 岡田由美子, 野口真紀*, 春木美那都*, 鶴本和子*, 伊倉佐織*, 小川竜也*, 久世博*, 花見正幸*: 眼球腫大が認められたスナネズミの眼組織及び視覚中枢の病理学的変化.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

* ボゾリサーチセンター

Suzuki H, Okada Y: Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection and beef consumption in Japan.

The 2nd Asian Food Safety and Security Association Conferences on Food Safety and Food Security (2014.8)

Suzuki H, Okada Y: Hematological and biochemical changes after inoculation of okadaic acid, a diarrhetic shellfish poisoning toxin.

The Asian Federation of Laboratory Animal Science Associations Congress 2014 (2014.11)

Suzuki H, Okada Y: Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection and the amount of beef consumption in Japan.

The 18th Federation of Asian Veterinary Associations Congress (2014.11)

Suzuki H: Mouse strain differences in the susceptibility to tetrodotoxin.

The 18th Federation of Asian Veterinary Associations Congress (2014.11)

Oshiro N, Yogi K^{*1}, Sakugawa S^{*1}, Toda M, Yasumoto T^{*2}: Occurrence of ciguatera fish poisonings and development of ciguatoxins analysis methods in Japan.

Ninth WESTPAC International Scientific Symposium (2014.4)

^{*1} Okinawa Prefectural Institute of Health and Environment

^{*2} Japan Food Research Laboratories

奥儀健太郎^{*1}, 佐久川さつき^{*1}, 大城直雅, 安元健^{*2}: 沖縄産シガテラ魚におけるシガトキシン類組成.

日本動物学会九州支部 (第67回), 九州沖縄植物学会 (第64回), 日本生態学会九州地区会 (第59回), 沖縄生物学会 (第51回) 合同沖縄大会 (2014.5)

^{*1} 沖縄県衛生環境研究所

^{*2} (一財)日本食品分析センター

大城直雅: 日本の魚貝毒規制と検査法開発: 抗体およびファンクショナルアッセイ.

生物化学的測定研究会第19回学術集会 (2014.6)

林田宜之^{*}, 大城直雅, 立原一憲^{*}: シガテラ毒魚パラフエダイの年齢と成長, 成熟.

平成26年度公益社団法人日本水産学会秋季大会 (2014.9)

^{*} 琉球大学

Oshiro N: Aspects in detection of ciguatera food

poisoning toxins.

Joint Workshop between Agri-Food Veterinary Authority of Singapore and Japan Food Research Laboratories for Analysis of Ciguatera Food Poisoning Toxins (2014.11)

風間美保^{*1}, 村田龍, 林田宜之^{*2}, 佐久川さつき^{*3}, 久高潤^{*3}, 立原一憲^{*2}, 小島尚^{*1}, 安元健^{*4}, 大城直雅: 沖縄産バラフエダイおよびゴマフエダイのLC-MS/MS法によるシガトキシン類分析.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

^{*1} 帝京科学大学

^{*2} 琉球大学

^{*3} 沖縄県衛生環境研究所

^{*4} (一財)日本食品分析センター

渡辺美遥^{*1}, 村田龍, 西村美桜^{*2}, 佐久川さつき^{*3}, 久高潤^{*3}, 立原一憲^{*2}, 石崎直人^{*1}, 小西良子^{*1}, 安元健^{*4}, 大城直雅: 沖縄産バラハタおよびオジロバラハタのLC-MS/MS法によるシガトキシン類分析.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

^{*1} 麻布大学

^{*2} 琉球大学

^{*3} 沖縄県衛生環境研究所

^{*4} (一財)日本食品分析センター

白石一陽^{*1}, 斉藤真里佳^{*2}, 村田龍, 照屋菜津子^{*3}, 佐久川さつき^{*3}, 小島尚^{*1}, 大城直雅: 沖縄産フグのLC-MS/MSによる毒性分析.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

^{*1} 帝京科学大学

^{*2} 明治薬科大学

^{*3} 沖縄県衛生環境研究所

村田龍, 大城直雅, 小根澤遥: 下痢性貝毒 (OA・DTX群) のLC/MS/MS分析法の検討.

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

別當博志^{*1}, 池原強^{*1}, 大城直雅, 安元健^{*2}: バラハタ (*Variola louti*) 肝臓中のシガトキシン (CTX) 酸化酵素の検出.

日本農芸化学会中四国支部第41回講演会 (2015.1)

^{*1} 水産大学校

*² (一財)日本食品分析センター

村田龍, 小根澤遙, 大城直雅: 下痢性貝毒 (OA群) の LC/MS/MS分析法の検討.

平成27年度日本水産学会春季大会 (2015.03)

百瀬愛佳, 岡田由美子, 朝倉宏, 江川智哉, 榊田和彌, 松岡英明*, 五十君静信: 日本におけるカンピロバクター標準試験法 (NIHSJ-02) - 国際整合性の観点から見たその妥当性 -.

2014年度AOAC International日本セッション年次大会 (2014.6)

* 東京農工大学

Momose Y, Okada Y, Asakura H, Ekawa T, Masuda K, Matsuoka H^{*1}, Yokoyama K^{*2}, Kai A^{*2}, Saito S^{*3}, Hiramatsu R^{*4}, Taguchi M^{*5}, Ishimura K^{*6}, Tominaga K^{*7}, Yahiro S^{*8}, Fujita M^{*9}, 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)

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

*⁴ Aichi Prefectural Institute of Public Health

*⁵ Osaka Prefectural Institute of Public Health

*⁶ Hiroshima City Institute of Public Health

*⁷ Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment

*⁸ Kumamoto Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

*⁹ Gunma Meat Inspection Center

Okada Y, Monden S, Suzuki H, Nakama A*, Ida M*, Igimi S: Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* isolated from the imported and the domestic foods in Japan.

2nd Congress of Asia Food Safety and Security Association (2014.8)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

岡田由美子, 鈴木穂高, 百瀬愛佳, 五十君静信: スナネズミを用いた血清型4bに属する *Listeria monocytogenes* 菌株の病原性評価.

第157回日本獣医学会 (2014.9)

Okada Y, Suzuki H, Ogihara H*, Yoshida M, Momose Y, Igimi S: Bacterial translocation of *Cronobacter* spp. in gerbils.

第88回日本細菌学会 (2015.3)

* 日本大学

斎藤博之^{*1}, 秋野和華子^{*1}, 田中智之^{*2}, 野田衛: 食中毒事例における食品のサポ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.

日本食品衛生学会 第108回学術講演会 (2014.12)

*¹ 秋田県健康環境センター

*² 堺市衛生研究所

秋野和華子^{*1}, 斎藤博之^{*1}, 田中智之^{*2}, 野田衛: 食品検体からのパンソルビン・トラップ法によりノロウイルスRNAを抽出する際の α -Amylase処理に関する検討.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ 秋田県健康環境センター

*² 堺市衛生研究所

斎藤博之^{*1}, 秋野和華子^{*1}, 田中智之^{*2}, 野田衛: 食品検体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捕捉抗体供給源に関する検討. 第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ 秋田県健康環境センター

*² 堺市衛生研究所

上間匡, 野田衛, 春名美香^{*1}, 佐々木貴正^{*2}: カキおよびムラサキイガイから検出されたノロウイルス遺伝子の次世代シーケンサーによる比較解析.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ 農林水産省消費安全局

*² 動物医薬品検査所

三元昌美, 上間匡, 野田衛: 市販洗剤添加エタノールのネコカリシウイルスに対する不活化効果.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

野田衛, 上間匡, 三元昌美, 山下育孝^{*1}, 青木里美^{*1}, 小林慎一^{*2}, 斎藤博之^{*3}: パンソルビンを用いた抗体被覆/非被覆ウイルス粒子鑑別法の開発と応用.
第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

^{*1} 愛媛県立衛生環境研究所

^{*2} 愛媛県衛生研究所

^{*3} 秋田県健康環境センター

Saito H^{*1}, Tanaka T^{*2}, Toho M^{*3}, Noda M, Oka T, Katayama K: Noroviruses RNA detection in contaminated foods by a PANtrap method, The 2nd. AFSA Conference on Food Safety and Security (2014.8)

^{*1} Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

^{*2} Sakai City Institute of Public Health

^{*3} Fukui Prefectural Institute of Public Health and Environment Science

上間匡, 三元昌美, 青沼えり^{*1}, 榎原慶隆^{*1}, 照山晏菜^{*1}, 堀内百恵^{*1}, 溝口嘉範^{*2}, 高橋肇^{*3}, 木村凡^{*3}, 野田衛: ノロウイルスの代替ウイルスとしてのネコカリシウイルスの評価.

日本食品衛生学会 第108回学術講演会 (2014.12)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 岡山市

^{*3} 東京海洋大学

照山晏菜^{*}, 三元昌美, 上間匡, 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加熱不活化における生存性の推定.

日本食品衛生学会 第108回学術講演会 (2014.12)

^{*} 明治薬科大学

三元昌美, 上間匡, 堀内百恵^{*}, 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加熱不活化における生存性の推定.

日本食品衛生学会 第108回学術講演会 (2014.12)

^{*} 明治薬科大学

佐藤裕徳^{*1}, 横山勝^{*1}, 本村和嗣^{*2}, 中村浩美^{*1}, 田村務^{*3}, 吉澄志磨^{*4}, 岡智一郎^{*1}, 片山和彦^{*1}, 武田直和^{*2},

野田衛, 田中智之^{*5}, Norovirus Surveillance Group of Japan: ヒト集団におけるノロウイルス流行株の多様性と進化.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 大阪大学微生物病研究所

^{*3} 新潟県保健環境科学研究所

^{*4} 北海道立衛生研究所

^{*5} 堺市衛生研究所

山本美和子^{*}, 伊藤文明^{*}, 野田衛: 広島市で検出されたA型肝炎ウイルスの分子疫学的解析.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

^{*} 広島市衛生研究所

三好龍也^{*1}, 内野清子^{*1}, 岡山文香^{*1}, 芝田有理^{*1}, 左近直美^{*2}, 田中智之^{*3}, 野田衛, 小林和夫^{*1}: 堺市内における下水サンプルを用いたA型肝炎ウイルスの流行解析.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

^{*1} 堺市衛生研究所

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*3} 国保日高総合病院

斎藤博之^{*1}, 秋野和華子^{*1}, 田中智之^{*2}, 野田衛: パンソルビン・トラップ法における捕捉抗体としての工業用ガンマグロブリンの有用性の検証.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

^{*1} 秋田県健康環境センター

^{*2} 堺市衛生研究所

上間匡, 野田衛, 春名美香^{*1}, 佐々木貴正^{*2}: 二枚貝から検出されたノロウイルス遺伝子産物の網羅的解析.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

^{*1} 農林水産省消費安全局

^{*2} 動物医薬品検査所

入谷展弘^{*}, 山元誠司^{*}, 改田厚^{*}, 阿部仁一郎^{*}, 久保英幸^{*}, 野田衛: 2013~14シーズンに大阪市において集団胃腸炎事例から検出されたノロウイルスGII.6株の分子疫学的解析.

第62回日本ウイルス学会学術集会 (2014.11)

* 大阪市立環境科学研究所

寺嶋淳, 石原朋子*, 伊像田淳*, 泉谷秀昌*, 大西真*:
腸管出血性大腸菌感染症の世界の状況と国内の現状.
第18回腸管出血性大腸菌感染症研究会 (2015.7)

* 国立感染症研究所

Terajima J, Otsuka K^{*1}, Konishi N^{*2}, Kai A^{*2}, Mori T^{*3},
Nakagawa H^{*4}, Ueda Y^{*5}, Hara-Kudo Y: The detection
method of top 6 Serogroups STEC in food in Japan.
49th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting
(2015.1)

*¹ Saitama Institute of Public Health

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Tokyo Kenbikyo-in Foundation

*⁴ BML Food Science Solutions, Inc.

*⁵ Kobe Quarantine Station

窪崎敦隆, 山崎朗子, 宮原美知子, 菊池裕, 工藤由起子,
寺嶋淳, 渡辺麻衣子: 医薬品汚染真菌のモデルとしての
真菌性髄膜炎原因菌*Exserohilum rostratum*のDNA解
析.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

Hara-Kudo Y, Furukawa I^{*1}, Isobe J^{*2}, Nagao S, Sasaki
M, Saito S^{*3}: Characteristics morphologies of Shiga
toxin-producing *Escherichia coli* O26, O103, O111,
O121, O145 and O157 on chromogenic agars for
efficient isolation from food.

Food Micro 2014 (2014.9)

*¹ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*² Toyama Institute of Health

*³ Akita Prefectural Research Center for Public Health
and Environment

山崎朗子, 泉山信司^{*1}, 八木田健司^{*1}, 岸田直裕^{*2}, 窪
崎敦隆, 工藤由起子, 寺嶋淳: 野生動物における水系感
染症病原微生物の疫学研究.

第157回日本獣医学会学術集会 (2014.9)

*¹ 国立感染症研究所

*² 国立保健医療科学院

磯部順子^{*1}, 齊藤志保子^{*2}, 古川一郎^{*3}, 権平文夫^{*4}, 佐々
木美智子, 長尾清香, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌
O26, O103, O111, O121, O145およびO157検出のための培
養法の検討.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ 富山県衛生研究所

*² 秋田県健康環境センター

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ デンカ生研(株)

小西典子^{*1}, 大塚佳代子^{*2}, 森哲也^{*3}, 上田泰史^{*4}, 清
水大輔^{*5}, 原田誠^{*4}, 中川弘^{*5}, 甲斐明美^{*1}, 長尾清香,
寺嶋淳, 工藤由起子: 食品における志賀毒素遺伝子の検
出感度の検討.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 埼玉県衛生研究所

*³ (一財)東京顕微鏡院

*⁴ 神戸検疫所

*⁵ (株)BMLフード・サイエンス

長尾清香, 森哲也^{*1}, 清水大輔^{*2}, 上田泰史^{*3}, 小西典
子^{*4}, 大塚佳代子^{*5}, 中川弘^{*2}, 原田誠^{*3}, 甲斐明美^{*4},
寺嶋淳, 工藤由起子: 食品におけるO抗原遺伝子検出法
の検出感度の検討.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ (一財)東京顕微鏡院

*² (株)BMLフード・サイエンス

*³ 神戸検疫所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 埼玉県衛生研究所

清水大輔^{*1}, 岩渕香織^{*2}, 菊地理慧^{*3}, 大塚佳代子^{*4},
小西典子^{*5}, 山崎匠子^{*6}, 鈴木史恵^{*7}, 磯部順子^{*8}, 永
井佑樹^{*9}, 山田裕子^{*10}, 坂本綾^{*11}, 上田泰史^{*12}, 森哲
也^{*13}, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌O26, O103,
O111, O121, O145およびO157の食品での試験法のコ
ロレイティブスタディによる評価 (1).

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ (株)BMLフード・サイエンス

*² 岩手県環境保健研究センター

*³ 福島県衛生研究所

*⁴ 埼玉県衛生研究所

- *⁵ 東京都健康安全研究センター
- *⁶ 杉並区衛生試験所
- *⁷ 静岡市環境保健研究所
- *⁸ 富山県衛生研究所
- *⁹ 三重県保健環境研究所
- *¹⁰ 広島県立総合技術研究所保健環境センター
- *¹¹ 広島市衛生研究所
- *¹² 神戸検疫所
- *¹³ (一財)東京顕微鏡院

上田泰史^{*1}, 永井佑樹^{*2}, 磯部順子^{*3}, 鈴木史恵^{*4}, 山崎匠子^{*5}, 小西典子^{*6}, 大塚佳代子^{*7}, 菊地理慧^{*8}, 岩渕香織^{*9}, 山田裕子^{*10}, 田内敦子^{*11}, 森哲也^{*12}, 中川弘^{*13}, 工藤由起子: 腸管出血性大腸菌O26, O103, O111, O121, O145およびO157の食品での試験法のコラボレイティブスタディによる評価 (2).

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

- *¹ 神戸検疫所
- *² 三重県保健環境研究所
- *³ 富山県衛生研究所
- *⁴ 静岡市環境保健研究所
- *⁵ 杉並区衛生試験所
- *⁶ 東京都健康安全研究センター
- *⁷ 埼玉県衛生研究所
- *⁸ 福島県衛生研究所
- *⁹ 岩手県環境保健研究センター
- *¹⁰ 広島県立総合技術研究所保健環境センター
- *¹¹ 広島市衛生研究所
- *¹² (一財)東京顕微鏡院
- *¹³ (株)BMLフード・サイエンス

張少博^{*1}, 王麗麗^{*1}, 鄭冬明^{*1}, 藤原佐美^{*2}, 若林明世^{*3}, 中村寛海^{*4}, 前原智史^{*5}, 工藤由起子, 西川禎一^{*1}: 網羅的検出手法による下痢原性大腸菌の汚染源調査.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

- *¹ 大阪市立大学大学院
- *² (独)国立病院機構
- *³ 兵庫県食肉衛生検査センター
- *⁴ 大阪市立環境科学研究所
- *⁵ 大阪市食肉衛生検査所

山崎朗子, 泉山信司^{*1}, 八木田健司^{*1}, 岸田直裕^{*2}, 窪崎敦隆, 工藤由起子, 寺嶋淳: 野生ジカのクリプトスポリジウム保有状況と食中毒関連種の検索.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

- *¹ 国立感染症研究所
- *² 国立保健医療科学院

市川希美^{*1}, 森哲也^{*1}, 難波豊彦^{*1}, 齋藤明美^{*2}, 吉田信一郎^{*2}, 工藤由起子: 粉末清涼飲料の細菌試験法の問題とその改善法の検討.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

- *¹ (一財)東京顕微鏡院
- *² (一財)日本食品分析センター

大塚佳代子^{*1}, 鈴木史恵^{*2}, 山崎匠子^{*3}, 小西典子^{*4}, 菊地理慧^{*5}, 岩渕香織^{*6}, 永井佑樹^{*7}, 磯部順子^{*8}, 山田裕子^{*9}, 坂本綾^{*10}, 上田泰史^{*11}, 森哲也^{*12}, 中川弘^{*13}, 工藤由起子: 食品における腸管出血性大腸菌O26, O103, O111, O121, O145およびO157試験法のコラボレイティブスタディ.

第108回日本食品衛生学会 (2014.12)

- *¹ 埼玉県衛生研究所
- *² 静岡市環境保健研究所
- *³ 杉並区衛生試験所
- *⁴ 東京都健康安全研究センター
- *⁵ 福島県衛生研究所
- *⁶ 岩手県環境保健研究センター
- *⁷ 三重県保健環境研究所
- *⁸ 富山県衛生研究所
- *⁹ 広島県立総合技術研究所保健環境センター
- *¹⁰ 広島市衛生研究所
- *¹¹ 神戸検疫所
- *¹² (一財)東京顕微鏡院
- *¹³ (株)BMLフード・サイエンス

齋藤明美^{*1}, 石川暢子^{*1}, 吉田信一郎^{*1}, 市川希美^{*2}, 森哲也^{*2}, 難波豊彦^{*2}, 工藤由起子: ゼリー状飲料及び粉末清涼飲料の細菌試験法の問題とその改善法の検討.

第108回日本食品衛生学会 (2014.12)

- *¹ (一財)日本食品分析センター
- *² (一財)東京顕微鏡院

Leonard SR*, Lacher DW*, Mammel MK*, Kotewicz ML*, Gangirenda J*, Patel I*, Hara-Kudo Y, Elkins CA*: Molecular risk assessment of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli (STEC) Isolates from Japan. 49th Session of the Joint UJNR Panel on Toxic

Microorganisms (2015.1)

* Center for Food Safety and Applied Nutrition, US FDA

松谷佐知子：RNAポリメラーゼIII転写装置の進化。
第37回日本分子生物学会年会（2014.11）

押方智也子^{*1}，釣木澤尚実^{*1}，齋藤明美^{*2}，渡辺麻衣子，
長純一^{*3}，石田雅嗣^{*4}，小林誠一^{*4}，矢内勝^{*4}，鎌田洋
一^{*5}，寺嶋淳，安枝浩^{*2}，秋山一男^{*1}：東日本大震災後
に仮設住宅に居住することによって発症したアレルギー
性気管支肺アスペルギルス症の一症例。

第45回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
(2014.6)

*¹ 国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器科

*² 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

*³ 石巻市立病院開成仮診療所

*⁴ 石巻赤十字病院呼吸器内科

*⁵ 岩手大学農学部共同獣医学科獣医公衆衛生学教室

大波純一^{*1}，渡辺麻衣子，山田修^{*2}，水谷治^{*2}，高橋
徹^{*3}，川上裕司^{*4}，橋本一浩^{*5}，清水公德^{*5}，高橋治男^{*5}，
横山耕治^{*5}，鎌田洋一^{*6}：カビアレルゲンデータベース
の構築とその活用。

日本防菌防黴学会第41回年次大会（2014.9）

*¹ JST・バイオサイエンスデータベースセンター

*² 酒類研・醸技応研

*³ (株)岐阜セラック製造所

*⁴ (株)エフシージー総合研究所

*⁵ 千葉大学真菌医学研究センター

*⁶ 岩手大学

山崎朗子，小沼ルミ^{*1}，長谷川兼一^{*2}，石山智^{*2}，木村
悟隆^{*3}，瓦田研介^{*1}，工藤由起子，鎌田洋一^{*4}，寺嶋淳，
渡辺麻衣子：仮設住宅室内天井パネルにおけるカビ発育
性の検討。

日本防菌防黴学会第41回年次大会（2014.9）

*¹ 東京都立産業技術研究センター

*² 秋田県立大学

*³ 長岡科学技術大学

*⁴ 岩手大学

渡辺麻衣子，釣木澤尚実^{*1}，押方智也子^{*1}，齋藤明美^{*1}，

小沼ルミ^{*2}，石田雅嗣^{*3}，小林誠一^{*3}，矢内勝^{*3}，鎌田
洋一^{*4}，寺嶋淳，高鳥浩介^{*5}，秋山一男^{*1}，長純一^{*6}：
東日本大震災被災地の応急仮設住宅に居住するアレル
ギー性気管支肺真菌症患者宅の真菌叢の推移。
日本防菌防黴学会第41回年次大会（2014.9）

*¹ 国立相模原病院

*² 東京都立産業技術研究センター

*³ 石巻赤十字病院

*⁴ 岩手大学

*⁵ NPO法人カビ相談センター

*⁶ 石巻市立病院

長谷川兼一^{*1}，渡辺麻衣子，石山智^{*1}，木村悟隆^{*2}：仮
設住宅建材におけるカビ発育性の検討-建材の含水状況
の数値解析による分析。

日本防菌防黴学会第41回年次大会（2014.9）

*¹ 秋田県立大学

*² 長岡科学技術大学

渡辺麻衣子：カビのIPM～東日本大震災被災地仮設住
宅におけるカビ発生被害とその対策について～。
都市有害生物管理学会第26回IPM基礎講座（2014.9）

渡辺麻衣子，中村和真^{*1}，吉成知也，高橋治男^{*2}，石崎
直人^{*1}，小西良子^{*1}，寺嶋淳：国内流通小豆および大豆
における*Fusarium*属菌の分布状況。

第108回日本食品衛生学会学術講演会（2014.12）

*¹ 麻布大学

*² 千葉大学真菌医学研究センター

Watanabe M: Natural occurrence of fumonisin B1 in
wine and fungal species causing the contamination in
Japan（国内で発生したワインのフモニシンB1汚染にお
ける原因菌究明）。

49th Session of the Joint UJNR Panel on Toxic
Microorganisms (2014.1)

橋本一浩^{*1}，橋本ルイコ^{*2}，渡辺麻衣子，川上裕司^{*1}，
小田尚幸^{*1}，北岡洋平^{*3}，陰地義樹^{*3}，高橋治男^{*4}，中
川博之^{*5}，横山耕治^{*5}：本邦のワイナリーにおける
fumonisins産生*Fusarium*属菌の分布調査。

日本マイコトキシン学会第76回学術講演会（2015.2）

*¹ エフシージー総合研究所

*² 千葉県衛生研究所

*³ 奈良県保健環境センター

*⁴ 千葉大学真菌医学研究センター

*⁵ (独)農研機構食総研

Ohnishi T, Akuzawa S^{*1}, Furusawa H, Yoshinari T, Kamata Y^{*2}, Sugita-Konishi Y^{*3}: Application of liquid freezing method to inactivation of *Kudoa septempunctata* in olive flounder meat.

IAFP European Symposium (Hungary · Budapest) (2014.5)

*¹ Tokyo University of Agriculture

*² Iwate University

*³ Azabu University

大西貴弘, 阿久澤さゆり^{*1}, 古沢博子, 吉成知也, 鎌田洋一^{*2}, 小西良子^{*3}: リキッドフリーザーを用いたヒラメ筋肉中の*Kudoa septempunctata*不活化の試み. 第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

*¹ 東京農業大学

*² 岩手大学

*³ 麻布大学

吉成知也, 成川絢子, 大西貴弘, 寺嶋淳: 乳幼児用食品におけるカビ毒汚染のリスク評価に関する研究. 第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

Yoshinari T, Sugita-Konishi Y^{*}: Occurrence of deoxynivalenol, T-2 toxin, HT-2 toxin and zearalenone in retail foods in Japan.

International Mycotoxin Conference 2014 (2014.5)

* Azabu University

菊池裕, 遊佐精一^{*}, 窪崎敦隆, 寺嶋淳, 豊田淑江, 山口照英: 低酸素低酸素条件下で発現するGPIアンカー欠損型プリオン蛋白質に関与する転写因子BHLHE40の研究.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

* 中国国立常熟理工大学

菊池裕: 日本薬局方生物試験法の現状と今後の展開. 日本防菌防黴学会第30回記念大会: GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム (2015.3)

榊原紀和^{*1}, 馬場昌範^{*2}, 岡本実佳^{*2}, 外山政明^{*2}, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司^{*1}, 加藤善久^{*1}, 丸山徳見^{*1}: 抗HIV-1剤を指向した1-置換型3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシルの創製研究.

ケミカルバイオロジー第9回年会 (2014.6)

*¹ 徳島文理大学香川薬学部

*² 鹿児島大学医学部

出水庸介, 三澤隆史, 山崎徳和, 山下博子, 佐藤由紀子, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 栗原正明: ヘリカル構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの創製.

ケミカルバイオロジー第9回年会 (2014.6)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

川村愛, 出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明: VDR-コアクチベータ結語阻害作用を有するステーブルペプチドの創製.

ケミカルバイオロジー第9回年会 (2014.6)

出水庸介, 三澤隆史, 山崎徳和, 佐藤由紀子, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 栗原正明: 細胞膜高透過性Tatペプチドミミックの開発.

第30回日本DDS学会学術集会 (2014.7)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

山下博子, 出水庸介, 三澤隆史, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 栗原正明: オリゴアルギニンをベースとした細胞膜透過性ヘリカルペプチドの開発.

第30回日本DDS学会学術集会 (2014.7)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

出水庸介, 三澤隆史, 内山奈穂子, 花尻瑠理, 袴塚高志, 栗原正明: 合成カンナビノイドのCB1受容体に対する結合様式解析に関する研究.

第58回日本薬学会関東支部大会 (2014.10)

長久保貴哉, 出水庸介, 三澤隆史, 佐藤由紀子, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明: エストロゲン受容体転写阻害能を有するペプチドの創製.

第58回日本薬学会関東支部大会 (2014.10)

沖津航陽, 出水庸介, 三澤隆史, 正田卓司, 服部隆行, 内藤幹彦, 栗原正明: 細胞内Hisタグタンパク質応答性

蛍光プローブの開発.

第58回日本薬学会関東支部大会 (2014.10)

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エストロゲン受容体分解誘導剤の構造活性最適化研究.

第58回日本薬学会関東支部大会 (2014.10)

* 東京薬科大学

出水庸介: 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化.

第51回ペプチド討論会 (2014.10)

山下博子, 出水庸介, 三澤隆史, 大庭誠*, 田中正一*, 栗原正明: Development of stabilized short helical peptides with cell-membrane penetrating ability.

第51回ペプチド討論会 (2014.10)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

長久保貴哉, 出水庸介, 三澤隆史, 佐藤由紀子, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明: Development of cell-permeable peptide for transcriptional inhibitor of estrogen receptor.

第51回ペプチド討論会 (2014.10)

江藤諒*¹, 大庭誠*¹, 上田篤志*¹, 石川奈保子*², 栗原正明, 出水庸介, 末宗洋*², 土井光暢*³, 田中正一*¹: Synthesis and conformational analysis of helical oligomers with a changeable chiral acetal moiety.

第51回ペプチド討論会 (2014.10)

*¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*² 九州大学大学院薬学研究科

*³ 大阪薬科大学

杉山亨*¹, 桑田啓子*², 今村保忠*³, 出水庸介, 栗原正明, 高野真史*⁴, 橘高敦史*⁴: Modified Deazaguanines for the synthesis of PNA.

第51回ペプチド討論会 (2014.10)

*¹ 東京大学大学院総合文化研究科

*² 名古屋大学ITbM

*³ 工学院大学

*⁴ 帝京大学薬学部

三澤隆史, 長久保貴哉, 出水庸介, 佐藤由紀子, 諫田泰

成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明: ヘリカルペプチドを用いたエストロゲン受容体転写阻害剤の創製.

第32回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11)

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: アルキル基の長さに着目したエストロゲン受容体分解誘導剤の構造最適化研究.

第32回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11)

* 東京薬科大学

杖本望*, 出水庸介, 百合野翔太郎*, 小川舞*, 土井麻緒*, 中村陽菜*, 栗原正明, 須原義智*: 生体材料への応用を指向した新規コラーゲン様ペプチドの創製.

第32回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11)

* 芝浦工業大学大学院理工学研究科

岡崎優祐*, 出水庸介, 細谷翼*, 川口潤一郎*, 栗原正明, 須原義智*: 抗ウイルス薬を目指した新規O-硫酸化多糖類の合成.

第32回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11)

* 芝浦工業大学大学院理工学研究科

出水庸介, 長久保貴哉, 三澤隆史, 佐藤由紀子, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 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開発.

第40回反応と合成の進歩シンポジウム (2014.11)

山下博子, 出水庸介, 三澤隆史, 大庭誠*, 田中正一*, 栗原正明: 二次構造制御に基づく膜透過性ヘリカルペプチドの創製.

第40回反応と合成の進歩シンポジウム (2014.11)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

小野京*¹, 烏袋充史*¹, 上田篤志*¹, 大庭誠*¹, 土井光暢*², 出水庸介, 栗原正明, 田中正一*¹: 環状メチオニンの合成とそのペプチドの二次構造解析.

第40回反応と合成の進歩シンポジウム (2014.11)

*¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*² 大阪薬科大学

榊原紀和*¹, 馬場昌範*², 岡本実佳*², 外山政明*², 出

水庸介, 三澤隆史, 栗原正明, 入江晃司^{*1}, 加藤善久^{*1}, 丸山徳見^{*1}: 抗HIV-1剤を指向した1-置換型ウラシル誘導体および尿素誘導体の創製研究.

第52回薬学会中国四国支部学術大会 (2014.11)

^{*1} 徳島文理大学香川薬学部

^{*2} 鹿児島大学医学部

出水庸介, 長久保貴哉, 三澤隆史, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明: エストロゲン受容体転写活性化阻害ペプチドの創製.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

三澤隆史, 出水庸介, 船田正彦^{*}, 栗原正明: カンナビノイド受容体調整薬の設計と合成.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*} 国立精神・神経センター

山下博子, 出水庸介, 三澤隆史, 服部隆行, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 内藤幹彦, 栗原正明: 二次構造制御に基づくカチオン性膜透過ペプチドの開発.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

沖津航陽, 出水庸介, 三澤隆史, 正田卓司, 服部隆行, 内藤幹彦, 栗原正明: 細胞内タンパク質に対する蛍光スイッチング機能を持つ小分子プローブの開発.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

田中克哉, 依岡桃子, 三澤隆史, 諫田泰成, 関野祐子, 出水庸介, 栗原正明: 非対称ジフェニルメタンを基本骨格とするエストロゲン受容体アンタゴニストの設計と合成.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

岡崎優祐^{*}, 出水庸介, 細谷翼^{*}, 栗原正明, 須原義智^{*}: 糖アミノ酸を用いた新規糖質類縁体の合成と抗ウイルス薬への応用.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*} 芝浦工業大学大学院理工学研究科

杖本望^{*}, 出水庸介, 百合野翔太郎^{*}, 中村陽菜^{*}, 土井麻緒^{*}, 栗原正明, 須原義智^{*}: 三重螺旋構造の安定化を指向した β -ペプチド導入型コラーゲン模倣物の創製.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*} 芝浦工業大学大学院理工学研究科

古場百合恵^{*1}, 上田篤志^{*1}, 大庭誠^{*1}, 土井光暢^{*2}, 出水庸介, 栗原正明, 田中正一^{*1}: アセタールを有するキラル環状ジ置換アミノ酸によるヘリカル二次構造の制御.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*2} 大阪薬科大学

江藤諒^{*1}, 大庭誠^{*1}, 上田篤志^{*1}, 栗原正明, 出水庸介^{*1}, 末宗洋^{*2}, 田中正一^{*1}: D-トレイトール由来のアセタールを有する六員環状ジ置換アミノ酸よりなるペプチドのコンフォメーション解析.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*2} 九州大学大学院薬学研究科

清水貴士^{*}, 山本耕介^{*}, メイビョウ^{*}, 出水庸介, 栗原正明, 末宗洋^{*}, 白井一晃^{*}: リパーゼ触媒を用いた [5]ヘリセン類の速度論的光学分割.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*} 九州大学大学院薬学研究科

榊原紀和^{*1}, 馬場昌範^{*2}, 岡本実佳^{*2}, 外山政明^{*2}, 出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明, 入江晃司^{*1}, 加藤善久^{*1}, 丸山徳見^{*1}: 3,5-ジメチルベンジル基を有するウラシル誘導体および尿素誘導体の合成とそれらの抗HIV-1活性評価.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*1} 徳島文理大学香川薬学部

^{*2} 鹿児島大学医学部

杉山亨^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明, 高野真史^{*4}, 橘高敦史^{*4}: デアザグアニン誘導体を持つPNAモノマーの合成.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

^{*1} 東京大学大学院総合文化研究科

^{*2} 名古屋大学ITbM

^{*3} 工学院大学

*⁴ 帝京大学薬学部

正田卓司, 加藤雅士*, 藤里卓磨*, 原田麟太郎, 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分解誘導剤のアルキル鎖長および末端構造の最適化.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 東京薬科大学

加藤雅士*, 正田卓司, 井上英史*, 内藤幹彦, 栗原正明: 4,4,5,5-ペンタフルオロペンチル基を有するタモキシフェン誘導体のエストロゲン受容体分解誘導活性の評価.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 東京薬科大学

西山郵子*¹, 中村政彦*¹, 三澤隆史, 青山洋史*¹, 杉田和幸*¹, 石川稔*¹, 橋本祐一*¹, 中込まどか*², 榎島誠*³, 馬場昌範*⁴: フェナンスリジノン誘導体の多重薬理学的プロファイリング.

第32回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11)

*¹ 東京大学分子細胞生物学研究所

*² 乙卯研

*³ 日本大学医学部

*⁴ 鹿児島大学医学部

小針孝夫*, 細田信之助*, 貝沼雅彦*, 三澤隆史, 藤井晋也*, 橋本祐一*: ステロイド代替骨格としてのジフェニルメタン骨格-胆汁酸鬱滞性疾患治療薬への展開.

日本薬学会第135回年会 (2015.3)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

Demizu Y, Misawa T, Yamashita H, Doi M*¹, Sato Y, Tanaka M*², Kurihara M: Conformations of LD-peptides containing equal amounts of L-amino acids, D-amino acids, and achiral α,α -disubstituted amino acids. 33rd European Peptide Symposium (2014.9)

*¹ 大阪薬科大学

*² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Kurihara M, Kawamura M, Misawa T, Sato Y, Demizu Y: Stapled short helical peptides for vitamin D

receptor-coactivator interaction inhibitor.

33rd European Peptide Symposium (2014.9)

Tanaka M*¹, Takazaki H*², Kawabe N*², Doi M*³, Demizu Y, Kurihara M, Suemune H*², Oba M*¹: Helical secondary structures of peptides having chiral cyclic amino acid with two azido functional groups.

33rd European Peptide Symposium (2014.9)

*¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*² 九州大学大学院薬学学術研究科

*³ 大阪薬科大学

蜂須賀暁子, 植草義徳, 鍋師裕美, 堤智昭, 手島玲子, 松田りえ子: トータルダイエット試料による食品からの放射性セシウム及びカリウムの摂取量推定.

平成26年度放射線安全取扱部会年次大会 (2014.10)

蜂須賀暁子, 植草義徳, 鍋師裕美, 堤智昭, 松田りえ子, 最上知子: 放射能測定における不確かさ-試料形状.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

中島治, 近藤一成, 最上(西巻)知子: 食用遺伝子組換え動物の最近の開発状況についての調査.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

曾我慶介, 山本一夫*: 糖鎖認識のための分子基盤: スキャフォールド解析から見えたこと.

第33回日本糖質学会年会 (2014.8)

* 東大・新領域

山本一夫*, 曾我慶介, 京藤拓也*, 田中敦洋*: マメ科レクチンのスキャフォールド解析.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

* 東大・新領域

近藤一成: 植物性自然毒の検査法及びデータベースの整備, 活用について.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

伊東篤志*¹, 田口朋之*¹, 田名網健雄*¹, 羽田聖治*¹, 中村公亮, 近藤一成, 龜山浩, 手島玲子, 何思巖*², 宮原平*², 山田晃世*², 小関良宏*²: DNAマイクロアレイによる未承認遺伝子組換えパパイヤのスクリーニング検査法.

日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

*¹ 横河電機(株)

*² 東京農工大学

中村公亮：未承認遺伝子組換え食品の検知法の開発に関する研究。

日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

中村公亮, 小林友子, 近藤一成, 最上(西巻)知子：次世代ゲノム編集技術を用いた人工プロモーター挿入によるグロビン遺伝子クラスター内での遺伝子発現量の調節。

日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

Nakamura K, Kondo K, Akiyama H, Kobayashi T, Noguchi A, Nagoya H^{*1}, Takabatake R^{*2}, Kitta K^{*2}, Plouffe D^{*3}, Buchanan J^{*4}, Nishimaki-Mogami T: A novel transgenic construct-specific real-time PCR detection method for genetically modified salmon in foods.

128th AOAC Annual Meeting & Exposition (2014.9)

*¹ (独)水産総合研究センター

*² (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*³ The Center for Aquaculture Technologies Canada

*⁴ The Center for Aquaculture Technologies

中村公亮, 近藤一成, 小林友子, 坂田こずえ, 野口秋雄, 名古屋博之^{*1}, 真野潤一^{*2}, 橘田和美^{*2}, 最上(西巻)知子：成長ホルモン遺伝子を組換えた遺伝子組換えサケ検知法の試験室間共同試験による妥当性確認。

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

*¹ 水産総合研究センター

*² (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

中村公亮, 小林友子, 近藤一成, 最上(西巻)知子：標的DNAのメチル化の頻度およびパターン解析による新規GM検知法確立の試み。

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

中村公亮, 近藤一成, 小林友子, 野口秋雄, 高島令王奈^{*}, 橘田和美^{*}, 最上(西巻)知子：CaNCED 配列を標的としたヒヨコマメ内在性遺伝子検知法。

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

* (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

中西希代子^{*}, 中村公亮, 近藤一成, 穂山浩, 最上(西巻)知子, 池田恵^{*}：加工食品中の食品添加物CMCによるDNA精製効率に与える影響について。

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

* 千葉県衛生研究所

高島令王奈^{*1}, 大西真理^{*2}, 布籐聡^{*2}, 峯岸恭孝^{*3}, 野口秋雄, 中村公亮, 近藤一成, 手島玲子, 真野潤一^{*1}, 橘田和美^{*1}：遺伝子組換えイネ検出のためのイネ種共通内在性配列の検討。

2014年度AOAC International日本セクション年次大会 (2014.6)

*¹ (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (株)ファスマック

*³ (株)ニッポンジーン

野口秋雄, 坂田こずえ, 真野潤一^{*1}, 中村公亮, 高島令王奈^{*1}, 峯岸恭孝^{*2}, 橘田和美^{*1}, 穂山浩, 手島玲子, 近藤一成, 最上(西巻)知子：2010年度米国産不分別トウモロコシ試料における遺伝子組換えトウモロコシの混入率と系統分析。

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

*¹ (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (株)ニッポンジーン

野口秋雄：遺伝子組換えトウモロコシの新規スクリーニング検査法。

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

野口秋雄, 中村公亮, 真野潤一^{*1}, 高島令王奈^{*1}, 峯岸恭孝^{*2}, 橘田和美^{*1}, 手島玲子, 近藤一成, 最上(西巻)知子：遺伝子組換えトウモロコシの新規スクリーニング検査法の開発。

第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

*¹ (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (株)ニッポンジーン

真野潤一^{*1}, 西辻泰之^{*2}, 菊池洋介^{*2}, 福留真一^{*2}, 林田拓也^{*3}, 川上裕之^{*3}, 栗本洋一^{*3}, 野口秋雄, 近藤一成, 最上(西巻)知子, 高島令王奈^{*1}, 橘田和美^{*1}：加工食

品中の遺伝子組換え農産物混入率評価手法の検討.
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² (株) 日清製粉グループ本社

*³ 日本製粉(株)

坂田こずえ, 近藤一成, 中村公亮, 野口秋雄, 小林友子,
福田のぞみ, 最上(西巻)知子: RFLPおよびReal-time
PCR法を用いたクサウラベニタケ複合種の分析法.
第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

坂田こずえ, 近藤一成, 中村公亮, 野口秋雄, 小林友子,
福田のぞみ, 最上(西巻)知子: Multiplex real-time
PCRを用いたクサウラベニタケとその近縁種の同定.
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

Adachi R, Sakai S, Nishimaki-Mogami T: Food allergen
labeling regulation in Japan and recent topics.
8th Workshop on Food Allergen Methodologies &
APEC Introduction to Food Allergies and Allergen
Detection Methods (2014.5)

安達玲子, 酒井信夫, 手島玲子: 食物アレルギーの経皮
感作による即時型アレルギーモデル.
第21回日本免疫毒性学会学術大会 (2014.9)

安達玲子, 酒井信夫, 有馬優美^{*1}, 山本智之^{*1}, 佐久間
恵^{*2}, 最上(西巻)知子: 新規抽出液を用いて調製した
特定原材料定量検査法標準品に関する検討.
第108回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.12)

*¹ (株) ニッポンジーン

*² オリエンタル酵母工業(株)

Adachi R: Food allergen labelling and new analytical
method in Japan.
International food allergy seminar to celebrate 72th
Kasetsart University anniversary (2014.11)

宮崎明子*, 渡辺聡*, 平尾宜司*, 酒井信夫, 安達玲子,
最上(西巻)知子: 陽性/陰性判定プラスミドを用いた
特定原材料のリアルタイムPCR定性検査法の開発.
第107回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.5)

* ハウス食品グループ本社(株)

柴原裕亮^{*1}, 柳田梨紗^{*1}, 猪井俊敬^{*1}, 汪俊^{*2}, 山田彰
一^{*2}, 酒井信夫, 穂山浩, 安達玲子: 医薬用外毒物を含
まない抽出液を用いた新規甲殻類ELISAキットの開発.
第107回日本食品衛生学会学術講演会 (2014.5)

*¹ 日水製菓(株)

*² 日本水産(株)

酒井信夫, 安達玲子, 木村美恵, 菊地博之, 渡邊敬浩, 佐々
木和実^{*1}, 西嶋桂子^{*1}, 安宅花子^{*1}, 福富友馬^{*2}, 最上(西
巻)知子, 手島玲子: 抗原性を呈する加水分解コムギの
分子プロファイリング.
第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2014.5)

*¹ (独) 製品評価技術基盤機構

*² 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

酒井信夫, 安達玲子, 最上(西巻)知子, 手島玲子: 経
皮感作性を有する加水分解コムギのスクリーニング用抗
体について.
日本食品化学学会第20回総会・学術大会 (2014.5)

宮崎明子*, 渡辺聡*, 平尾宜司*, 酒井信夫, 安達玲子,
最上(西巻)知子: 特定の機種に依存しない特定原材料
リアルタイムPCR定性検査法の開発.
2014年度AOAC International日本セクション年次大会
(2014.6)

* ハウス食品グループ本社(株)

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.
2014年度AOAC International日本セクション年次大会
(2014.6)

* プリマハム(株)

Sakai S, Nakamura R, Adachi R, Fukutomi Y*, Saito Y,
Nishimaki-Mogami T, Teshima R: Experimental
assessments of the cross-reactivity of IgE from patients
sensitized with acid-hydrolysed wheat protein in a
cosmetic soap.
3rd Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (2014.10)

* 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

酒井信夫, 安達玲子, 穂山浩, 最上(西巻)知子: 「アレルギー物質を含む食品の検査方法の改良法の評価に関するガイドライン」に基づく新・旧特定原材料ELISAキットの同等性評価.

第51回全国衛生化学技術協議会年会 (2014.11)

小原拓^{*1,3}, 佐藤倫広^{*1}, 山口浩明^{*4,5}, 高田紀子^{*1,2}, 鈴木理紗子^{*1,2}, 飯田優太郎^{*1,2}, 青木良子, 天沼喜美子, 松浦正樹^{*1,2}, 佐藤真由美^{*1,2}, 井関健^{*4,5}, 眞野成康^{*1,2}: 薬剤師における「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」に関する理解と実践.

日本病院薬剤師会東北ブロック第4回学術大会 (2014.5)

*¹ 東北大学病院薬剤部

*² 宮城県病院薬剤師会

*³ 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

*⁴ 北海道大学病院薬剤部

*⁵ 北海道病院薬剤師会

太田有子, 青木良子, 天沼喜美子, 春日文子: 妊娠中の薬剤使用の安全性 - 欧米における大規模なデータベースを用いた最近の研究.

第4回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2014.9)

青木良子, 前田初代, 丸野有利子, 太田有子, 天沼喜美子, 春日文子: 海外でのベンゾジアゼピン系抗不安薬/催眠薬の使い方と有害事象に関する最近のトピック. 日本薬学会第135年会 (2015.3)

Toda M, Uneyama C, Kasuga F: Trends of tetrodotoxin poisonings caused by puffer fish in Japan. 2014 Eurotox (2014.9)

Morita T, Hamada S*: The Rat Liver Micronucleus Test: Summary of the 2013 IWGT Working Group on the Liver Micronucleus Test. 2014 Genetic Toxicology Association (2014.5)

* LSI Medience Corporation

森田健: Ames陽性知見は, 発がん性や遺伝毒性リスクを全て同じレベルで示唆するか?

JEMS・BMS研究会 第51回定例会 (2014.6)

森田健, 古田光子*, 春日文子: 有害性物質の毒物劇物への該当性評価.

第36回日本中毒学会総会 (2014.7)

* 厚生労働省

Morita T, Kasuga F: Comparison of GHS classification of CMR substances in EU and Japan. 2014 EuroTox (2014.9)

Hamada S^{*1}, Ohyama W^{*2}, Takashima R^{*1}, Shimada K^{*3}, Matsumoto K^{*4}, Kawakami S^{*5}, Uno F^{*6}, Sui H^{*7}, Shimada Y^{*8}, Imamura T^{*9}, Matsumura S^{*10}, Sanada H^{*11}, Inoue K^{*12}, Muto S^{*13}, Ogawa I^{*14}, Hayashi A^{*15}, Takayanagi T^{*16}, Ogiwara Y^{*17}, Maeda A^{*18}, Okada E^{*2}, Terashima Y^{*19}, Takasawa H^{*1}, Narumi K^{*2}, Wako Y^{*1}, Kawasaki K^{*1}, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M^{*6}: Evaluation of repeated dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assay using young adult rats (IV) : Summary of collaborative study by CSGMT/JEMS. MMS.

Environmental Mutagenesis and Genomics Society 45th Annual Meeting (2014.9)

*¹ LSI Medience Corporation

*² Yakult Honsha

*³ Astellas Pharma

*⁴ Astellas Research Technologies

*⁵ Asahi Kasei Pharma

*⁶ Biosafety Research Center

*⁷ Food and Drug Safety Center

*⁸ Hokko Chemical Industry

*⁹ Ina Research

*¹⁰ Kao Corporation

*¹¹ Kaken Pharmaceutical

*¹² Maruho

*¹³ Mitsubishi Tanabe Pharma

*¹⁴ Nissan Chemical Industries

*¹⁵ Shin Nippon Biomedical Laboratories

*¹⁶ Suntory Business Expert

*¹⁷ Taisho Pharmaceutical

*¹⁸ Toray Industries

*¹⁹ Kissei Pharmaceutical

森田健, 小宮佐知子: EU, ドイツおよび日本における生殖細胞変異原の分類比較.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

Morita T, Komiya S: Classification of germ cell

mutagens in EU, Germany or Japan.

4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12)

窪田邦宏, 天沼宏, 荻原恵美子, 酒井真由美, 春日文子:
欧米における非動物性食品の病原微生物による汚染の状
況.

第35回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

Kubota K, Amanuma H, Yanagisawa H^{*1}, Shimojima M^{*2}, Yamashita T^{*3}, Sakurai Y^{*4}, Komatsu M^{*4}, Kasuga F: Estimating the burden of foodborne illness in Japan using clinical laboratory data for whole of Japan, 2006-201.

International Association for Food Protection, 2014 Annual Meeting (2014.7)

^{*1} MIROKU Medical Laboratory Co.,Ltd.

^{*2} Bio Medical Laboratories (BML) Inc.

^{*3} Mitsubishi Chemical Medience Corporation

^{*4} Miyagi Medical Association

Nakamura R, Kaniwa N, Ueta M^{*1}, Sotozono C^{*1}, Sugiyama E, Maekawa K, Yagami A^{*2}, Matsukura S^{*3}, Ikezawa Z^{*3}, Matsunaga K^{*2}, Tokunaga K^{*4}, Aihara M^{*3}, Kinoshita S^{*1}, Saito Y: HLA association with antipyretic analgesics-induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis with severe ocular surface complications in Japanese patients.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Drug Hypersensitivity Meeting 2014 (2014.4)

^{*1} Kyoto Prefectural University of Medicine

^{*2} Fujita Health University

^{*3} Yokohama City University

^{*4} University of Tokyo

Saito Y, Ueta M^{*1}, Nakamura R, Sugiyama E, Maekawa K, Takahashi Y^{*2}, Furuya H^{*3}, Yagami A^{*4}, Matsukura S^{*5}, Ikezawa Z^{*5}, Matsunaga K^{*4}, Sotozono C^{*1}, Aihara M^{*4}, Kinoshita S^{*1}, Kaniwa N: Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Drug Hypersensitivity Meeting 2014 (2014.4)

^{*1} Kyoto Prefectural University of Medicine

^{*2} Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

^{*3} Kochi university

^{*4} Fujita Health University

^{*5} Yokohama City University

Nakamura R: Biomarkers for risk of SJS/TEN in Japanese compared to other populations.

Drug Information Association: Drug-Induced Injury of Liver, Heart, Kidney, and Skin (2014.5)

斎藤嘉朗, 花谷忠昭: 医薬品安全対策への医療情報データを用いた薬剤疫学的手法の導入と確立に向けた課題. 第12回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2014.5)

木戸博^{*1}, 亀村典生^{*1}, 川本典生^{*2}, 中村亮介, 手島玲子, 深尾敏幸^{*2}: 臍帯血の抗原特異的低親和性IgE検出と, 生後6, 14ヶ月の高親和性IgEへの変化. 第26回日本アレルギー春季臨床学会 (2014.5)

^{*1} 徳島大学

^{*2} 岐阜大学

安達基泰^{*}, 前川京子, 松澤由美子, 斎藤嘉朗, 黒木良太^{*}: X線結晶回折法によるヒト由来薬物代謝酵素CYP2C9および一塩基置換体 (*30) と抗高血圧薬ロサルタンの相互作用解析.

第14回日本蛋白質科学会年会 (2014.6)

^{*} 日本原子力研究開発機構

中村亮介: 培養細胞を用いるアレルギー試験「EXiLE法」の開発と応用.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

斎藤嘉朗: 我が国における新薬物相互作用ガイドラインの作成について.

第16回臨床薬理試験研究会 (2014.7)

中村亮介, 鹿庭なほ子, 上田真由美^{*1}, 外園千恵^{*1}, 杉山永見子, 前川京子, 内田好海, 矢上晶子^{*2}, 松倉節子^{*3}, 池澤善郎^{*3}, 松永佳世子^{*2}, 徳永勝士^{*4}, 相原道子^{*3}, 木下茂^{*1}, 斎藤嘉朗: 「風邪薬」による重症眼粘膜障害を伴うステイブンス・ジョンソン症候群及び中

毒性表皮壊死症発症に関連するHLAについて.
第21回日本免疫毒性学会学術年会 (2014.9)

- *¹ 京都府立医科大学
*² 藤田保健衛生大学
*³ 横浜市立大学
*⁴ 東京大学

内田好海, 鹿庭なほ子, 上田真由美^{*1}, 中村亮介, 杉山永見子, 高橋幸利^{*2}, 古谷博和^{*3}, 矢上晶子^{*4}, 松倉節子^{*5}, 池澤善郎^{*5}, 松永佳世子^{*4}, 外園千恵^{*1}, 相原道子^{*5}, 木下茂^{*1}, 斎藤嘉朗: 日本人のステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者における重症眼粘膜障害発症に関連する医薬品の傾向.
第21回日本免疫毒性学会学術年会 (2014.9)

- *¹ 京都府立医科大学
*² 静岡てんかん・神経医療センター
*³ 高知大学
*⁴ 藤田保健衛生大学
*⁵ 横浜市立大学

佐井君江, 瀬川勝智, 頭金正博^{*1}, 齋藤充生^{*2}, 斎藤嘉朗: 日米の副作用自発報告データベースの利用可能性の検討 - 重症薬疹への適用 -.
第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2014.9)

- *¹ 名古屋市立大学
*² 帝京平成大学

Hanatani T, Sai K, Tohkin M^{*1}, Segawa K, Kimura M^{*2}, Hori K^{*2}, Kawakami J^{*2}, Saito Y: Identification of drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale.
30th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (2014.10)

- *¹ Nagoya City University
*² Hamamatsu University School of Medicine

Maekawa K, Saito K, Pappan K^{*1}, Ishikawa M, Urata M, Tajima Y, Murayama M, Kumagai Y^{*2}, Saito Y: Impact of gender, age, fed/fasted state of rats on their serum hydrophilic metabolites.
19th North American ISSX and 29th JSSX Joint Meeting (2014.10)

- *¹ Metabolon, Inc., USA
*² Kitasato University School of Medicine

Ishikawa M, Saito K, Uebanso T^{*1}, Maekawa K, Senoo Y, Murayama M, Tajima Y, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H^{*2}, Ikeda K^{*3}, Arita M^{*3}, Taguchi R^{*4}, Fujii M^{*5}, Shibasaki Y^{*5}, Yoneyama H^{*5}, Nammo T^{*1}, Saito Y, Yasuda K^{*1}: Characterization of hepatic lipid profiles of insulin-dependent NASH and following cirrhosis using mouse model.
19th North American ISSX and 29th JSSX Joint Meeting (2014.10)

- *¹ National Center for Global Health and Medicine
*² Akita University
*³ RIKEN
*⁴ Chubu University
*⁵ Stelic Institute & Co., Inc.

Saito Y, Maekawa K, Saito K, Ishikawa M, Hirayama A^{*}, Soga T^{*}: Metabolomics-based analyses on dilated cardiomyopathy and Alzheimer's disease.
19th North American ISSX and 29th JSSX Joint Meeting (2014.10)

- * Keio University

Saito Y, Hisaka A^{*1}, Kume T^{*1}, Maeda K^{*1}, Suzuki H^{*1}, Ito K^{*1}, Inui K^{*1}, Kato Y^{*1}, Ozawa S^{*1}, Watanabe H^{*2}, Miura S^{*3}, Mitsuoka T^{*4}, Maekawa K, Sato M^{*5}, Ishiguro A^{*5}, Sato R^{*5}, Nagai N^{*5}, Ohno Y: Drug interaction guideline for drug development and labeling recommendations: Final draft of Japanese new guideline.
19th North American ISSX and 29th JSSX Joint Meeting (2014.10)

- *¹ JSSX
*² JSCPT
*³ JPMA
*⁴ MHLW
*⁵ PMDA

Saito K, Urata M, Toyoshima K, Ishikawa M, Murayama M, Tajima Y, Senoo Y, Takemoto K, Kumagai Y^{*}, Maekawa K, Saito Y: Comparison of plasma lipidomic profile of humans with preclinical

anilals.

19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting
2014 (2014.10)

* Kitasato University School of Medicine

Sai K, Segawa K, Tohkin M^{*1}, Saito M^{*2}, Saito Y:
International comparison of suspect drugs for severe
cutaneous adverse reactions using adverse event
reporting system databases.

2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11)

*¹ Nagoya City University

*² Teikyo Heisei University

Saito Y, Saito K, Ishikawa M, Urata M, Tajima Y, Inoue
M, Kumagai Y^{*1}, Pappan KL^{*2}, Maekawa K:
Metabolomic profiles in rat blood vary between
genders, ages and fasting conditions, and their
qualitative comparisons with human samples.

2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11)

*¹ Kitasato University School of Medicine

*² Metabolon Inc.

Maekawa K, Saito K, Ishikawa M, Minamino M^{*1},
Kumagai Y^{*2}, Saito Y: Metabolomic biomarker
exploration highlights issues of species specificity.

KSCPT-JSCPT Joint symposium (2014.11)

*¹ National Cerebral and Cardiovascular Center
Research Institute

*² Kitasato University School of Medicine

平山明由^{*1}, 菅原尚子^{*1}, 阿部弘^{*1}, 前川京子, 南茂隆
生^{*2,3}, 平本正樹^{*2}, 富田勝^{*1}, 関洋介^{*4}, 笠間和典^{*4},
斎藤嘉朗, 安田和基^{*2}, 曾我朋義^{*1}: キャピラリー電気
泳動-質量分析法を用いた肥満症のメタボローム解析.

第37回分子生物学会年会 (2014.11)

*¹ 慶応大学

*² 国立国際医療研究センター

*³ 東京医科大学

*⁴ 四谷メディカルキューブ

亀村典生^{*1}, 川本典生^{*2}, 中村亮介, 手島玲子, 下条直
樹^{*3}, 深尾敏幸^{*2}, 木戸博^{*1}: 新規蛋白チップによる臍

帯血特異的IgEの検出と, 離乳完了期までに見られる
IgE抗体の低親和性から高親和性への変化.

第51回日本小児アレルギー学会 (2014.11)

*¹ 徳島大学

*² 岐阜大学

*³ 千葉大学

秋山晴代^{*1}, 河又小夏^{*2}, 中村亮介, 福富友馬^{*3}, 甲斐
茂美^{*1}, 松藤寛^{*2}, 宮澤真紀^{*1}: EXiLE法を用いた口腔
アレルギー症候群の新たなin vitro検査法の検討.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

*¹ 神奈川衛研

*² 日本大学

*³ 国立病院機構相模原病院

佐井君江, 杉山永見子, 松澤由美子, 斎藤嘉朗: 日本人
と東及び東南アジア諸民族における薬物代謝酵素・トラ
ンスポーター遺伝子多型の民族差.

第35回日本臨床薬理学会学術総会 (2014.12)

斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 児玉進, 熊谷雄治, 前川京子: ヒ
ト試料を用いたバイオマーカー開発のためのレギュラト
リーサイエンス.

第35回日本臨床薬理学会学術総会 (2014.12)

前川京子, 樋坂章博^{*1}, 久米俊行^{*1}, 前田和哉^{*1}, 鈴木
洋史^{*1}, 三浦慎一^{*2}, 佐藤正延^{*3}, 佐藤玲子^{*3}, 永井尚
美^{*3}, 斎藤嘉朗, 渡邊裕司^{*4}, 大野泰雄^{*5}: 「医薬品開発
と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」
の最終案について.

第35回日本臨床薬理学会学術総会 (2014.12)

*¹ 日本薬物動態学会

*² 日本製薬工業協会

*³ (独)医薬品医療機器総合機構

*⁴ 日本臨床薬理学会

*⁵ 木原記念横浜生命科学振興財団

佐井君江, 今任拓也, 松澤由美子, 杉山永見子, 前川京
子, 赤尾浩慶^{*}, 梶波康二^{*}, 日本PGxデータサイエンス
コンソーシアム, 斎藤 嘉朗: 日本人症例におけるスタ
チン関連筋障害の発症に特徴的な遺伝子多型.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

* 金沢医科大学

杉山永見子, 佐井君江, 今任拓也, 斎藤嘉朗: 東及び東南アジア諸民族における薬物代謝酵素遺伝子多型の民族差.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

前川京子, 水澤精穂^{*1}, 北本綾^{*1}, 北本卓也^{*1}, 中村亮介, 杉山永見子, 上田真由美^{*2}, 外園千恵^{*2}, 池田浩子^{*2}, 矢上晶子^{*2}, 松倉節子^{*2}, 木下茂^{*2}, 村松正明^{*2}, 古谷博和^{*2}, 高橋幸利^{*2}, 松永佳世子^{*2}, 相原道子^{*2}, 関根章博^{*1}, 日本PGxデータサイエンスコンソーシアム^{*3}, 斎藤嘉朗: 日本人におけるカルバマゼピン誘因性薬疹発症の危険因子HLA-A*31:01のサロゲートマーカー多型を対象としたタイピング系の構築.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 京都大学

^{*2} SJS/TEN遺伝子多型研究班

^{*3} JPDS

秋山晴代^{*1}, 河又小夏^{*2}, 政岡智佳^{*1}, 中村亮介, 福富友馬^{*3}, 甲斐茂美^{*1}, 松藤寛^{*2}, 宮澤真紀^{*1}: 口腔アレルギー症候群における新たなin vitro試験法の検討.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*1} 神奈川衛研

^{*2} 日本大学

^{*3} 国立病院機構相模原病院

岡本(内田)好海, 中村亮介, 相馬愛実^{*}, 石井明子, 最上知子, 川崎ナナ, 川上浩^{*}, 手島玲子, 斎藤嘉朗: 架橋誘導活性の異なるモノクローナルIgEの抗原認識様式の違いについて.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*} 共立女子大学

斎藤嘉朗, 松澤由美子, 嶽本和久, 石川将己, 齊藤公亮, 細井寛子^{*}, 近藤俊輔^{*}, 上野秀樹^{*}, 奥坂拓志^{*}, 前川京子: リピドミクス解析による手足症候群関連代謝物候補のin vitro探索.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

^{*} 国立がん研究センター

Kanno J, Yuhji Taquahashi Y, Takagi A, Tsuji M, Morita K, Ogawa Y, Mesotheliomagenesis of micrometer-sized MWCNT: findings from

intraperitoneal injection and whole body inhalation studies of highly dispersed "Taquann" treated MWCNT.

7th International Nanotoxicology Congress (2014.4)

菅野純: 評価と管理の分界に関する考察.

平成26年度日本環境変異原学会公開シンポジウム (2014.5)

Kitajima S, Kanno J: Progress of Percellome Toxicogenomics Project.

2014 Spring International Symposium of Korean Society of Toxicology (KSOT) (2014.5)

Okubo Y, Igarashi K, Saga Y^{*} Kanno J: Analysis of the Delta signaling as the reverse signaling of Notch in mouse development.

第47回日本発生生物学会 (2014.5)

^{*} National Institute of Genetics

Hirabayashi Y, Yoon BI^{*1}, Tsuboi I^{*2}, Kanno J, Trosko JE^{*3}, Inoue T^{*2}: Connexin 32 Maintains Stemness of Hematopoiesis: Maintaining the bone-marrow reconstitution capability in secondary recipients.

The 12th Annual meeting for the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (2014.6)

^{*1} Kangwon National University, Republic of Korea

^{*2} Nihon University School of Medicine

^{*3} Michigan State University, USA

菅野純, 相崎健一, 北嶋聡: Percellome Projectの進捗 - 新型反復暴露による慢性毒性の予測に向けての分子背景の解析 -.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

菅野純, 高橋祐次, 高木篤也, 広瀬明彦, 今井田克己^{*1}, 津田洋幸^{*2}: ナノマテリアルの吸入毒性評価の迅速化と効率化に向けて.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 香川大学

平林容子, 壺井功^{*1}, 五十嵐勝秀, 菅野純, 楠洋一郎^{*2}, 井上達^{*1}: 放射線障害の未分化造血幹・前駆細胞に局限した遷延性変化とその加齢影響: 遺伝子発現プロファイ

ル.

第41回日本毒性学会 (2014.7)

*¹ 日本大学医学部

*² (公財)放射線影響研究所

高橋祐次, 小川幸男, 高木篤也, 辻昌貴, 森田紘一, 岸宗佑*, 今井田克己*, 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による肺及び胸膜病変. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* 香川大学

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吸入暴露時の海馬Percellomeトキシコゲノミクス-化学構造が異なる3物質の比較-. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* 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

北嶋聡, 種村健太郎*, 菅野純: 毒性の網羅的把握のための遺伝子発現ネットワーク描出と動的バイオマーカー抽出.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* 東北大学大学院・動物生殖科学分野

相崎健一, 北嶋聡, 菅野純: 遺伝子発現から見た毒性学-Percellomeトキシコゲノミクスの進捗-. 第36回日本中毒学会総会・学術集会 (2014.7)

平林容子: シンポジウム「老化と酸化ストレス, そして, 再生へ: 体性・組織幹細胞と再生」放射線障害の造血に対する遷延性効果とその加齢影響: 遺伝子発現プロファイルに見られる特徴.

第29回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会(2014.7)

Taquahashi Y, Takagi A, Tsuji M, Morita K, Ogawa Y, Kanno J, Nanotoxicology - its chronic aspects: Taquann-Direct Injection whole body inhalation system.

国際材料研究学会連合-アジア国際会議2014 (IUMRS-ICA2014) (2014.8)

Kanno J, Aisaki K, Kitajima S: Percellome toxicogenomics project as the 3R-toxicology and the foundation of in

vitro- and in silico-toxicology.

the 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC9) (2014.8)

Kanno J, Aisaki K, Kitajima S: Percellome Toxicogenomics. 50th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX2014) (2014.9)

菅野純, 高橋祐次, 高木篤也, 広瀬明彦: Toxicological considerations for particulate matter as foreignbody carcinogen.

第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

平林容子, 乗一尹*¹, 壺井功*², 藤井義明*³, 菅野純: アリールハイドロカーボン受容体を介した造血幹・前駆細胞の維持機構第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

*¹ 韓国江原原大学

*² 日本大学医学部

*³ 東京大学

平林容子, 壺井功*¹, 菅野純, 楠洋一郎*², 井上達*¹: Long-lasting residual damage of murine hematopoietic stem/progenitor cells after 2Gy irradiation.

第76回日本血液学会総会 (2014.10)

*¹ 韓国江原原大学

*² (公財)放射線影響研究所

平林容子, 壺井功*¹, 尹乗一*², 菅野純, 井上達*¹: コネクシン32の造血幹細胞維持機構: 連続移植による骨髄再建能.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

*¹ 日本大学医学部

*² 韓国江原原大学

Taquahashi Y, Yasuhiko Y, Kitajima S, Saga Y* Kanno J: マウス胚の脊椎骨発生における椎間板原基の初期マーカー Foxf1の発現解析 Expression analysis of Foxf1, an earliest marker for intervertebral disc primordium in development of vertebral column in the mouse embryo.

第37回日本分子生物学会 (2014.11)

* 国立遺伝学研究所

菅野純：イントロダクション 現場から研究へ－ネオニコチノイドをめぐって。

第17回環境ホルモン学会研究発表会 (2014.12)

古川佑介, 種村健太郎*, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純：アセチルコリンエステラーゼ阻害作用をもつ殺虫剤の暴露による遅発性の中樞神経影響の比較。

第17回環境ホルモン学会研究発表会 (2014.12)

* 東北大学大学院・動物生殖科学分野

Hirabayashi Y, Tsuboi I^{*1}, Kanno J, Kusunoki Y^{*2}, Inoue T^{*1}: Radiation and Senescence: 2-Gy Whole-Body Irradiation Causes Prolonged Acceleration of Cell-Cycle in Hemopoietic Progenitors (CFU-GM) after Its Numerical Recovery.

Society of Toxicology 54th Annual Meeting & ToxExpo (2015.3)

^{*1} Nihon University School of Medicine

^{*2} Radiation Effect Research Foundation

Kanno J, Taquahashi Y: "Taquann" Dispersion Method with Direct Injection Whole-Body Inhalation System for Engineered Nano Materials Toxicity Studies.

the 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

関野祐子：ヒトiPS細胞由来細胞を用いた安全性薬理学の新たな展望。

第21回HAB研究機構学術年会 (2014.5)

関野祐子：h-iPS由来神経細胞を利用した薬理試験法開発の現状と課題。

第7回上肢の神経機能回復セミナー (2014.5-6)

笛田由紀子^{*1}, 関野祐子, 吉田祥子^{*2}, 上野晋^{*1}：胎生期バルプロ酸単回投与による授乳期ラット海馬の局所回路機能変化。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*1} 産業医科大学

^{*2} 豊橋技術科学大学

中村治子^{*1}, 山下直也^{*1}, 金丸悠理^{*2}, 関野祐子, 後藤敏行^{*2}, 田中章景^{*1}, 五嶋良郎^{*1}：コンピューター解析によるヒトiPS細胞から分化させた神経細胞の神経内輸

送に対する抗がん剤の影響についての検討。

第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014 (2014.9)

^{*1} 横浜市立大学

^{*2} 横浜国立大学

勝股大樹^{*1}, 村本英樹^{*1}, 穂積直裕^{*1}, 笛田由紀子^{*2}, 上野晋^{*2}, 関野祐子, 吉田祥子^{*1}：ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による小脳神経回路発達の変化。

第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014 (2014.9)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} 産業医科大学

阿部巧^{*1}, 村本英樹^{*1}, 笛田由紀子^{*2}, 関野祐子, 吉田祥子^{*1}：発達期小脳皮質におけるATP情報伝達の分子機序と、バルプロ酸投与による変化。

第37回日本神経科学大会Neuroscience2014 (2014.9)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} 産業医科大学

Sekino Y: Requirement for surrogate markers of neuronal maturation.

ISN satellite symposium on "Key molecules for neuronal maturation" Application for validating the maturation of humaniPSC-derived neurons (2014.9)

関野祐子：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規安全性薬理試験法の開発と評価。

第58回日本薬学会関東支部大会 (2014.10)

Shirao T*, Ishizuka Y*, Shimizu H*, Sekino Y: Search for the anti-amyloid beta drugs using primary neuronal cultures with drebrin cluster density as a marker of synaptic function.

Safety Pharmacology Society 14th Annual Meeting (2014.10)

* Gunma University

関野祐子：ヒトiPS細胞由来組織細胞を用いた化学物質の安全性評価法の開発。

第4回CSJ化学フェスタ2014 -日本化学会秋季事業- (2014.10)

Yoshida S^{*1}, Hozumi N^{*1}, Katsumata D^{*1}, Abe T^{*1},

Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Sekino Y: Alteration of GABA release dynamics in autistic-like anomalous developing cerebellum.

GABAergic Signaling in Health and Disease: 24th Neuropharmacology Conference (2014.11)

*¹ Toyohashi University of Technology

*² University of Occupation and Environmental Health

上野晋*, 笛田由紀子*, 関野祐子: バルプロ酸の胎生期曝露がもたらす授乳期ラットの海馬局所神経回路機能への影響.

第67回日本薬理学会西南部会 (2014.11)

* 産業医科大学

中嶋さりい^{*1}, 勝股大樹^{*1}, 笛田由紀子^{*2}, 上野晋^{*2}, 関野祐子, 吉田祥子^{*1}: 胎生期HDAC阻害剤曝露による発達期小脳皮質での伝達物質放出変化と行動観察.

第61回中部日本生理学会 (2014.11)

*¹ 豊橋技術科学大学

*² 産業医科大学

富田達朗^{*1}, 山田ひかり^{*1}, 笛田由紀子^{*2}, 上野晋^{*2}, 関野祐子, 吉田祥子^{*1}: 胎生期バルプロ酸投与動物由来の培養グリア細胞の発達変化.

第61回中部日本生理学会 (2014.11)

*¹ 豊橋技術科学大学

*² 産業医科大学

Yoshida S^{*1}, Hozumi N^{*2}, Katsumata D^{*1}, Abe T^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Sekino Y: Fetal application of HDAC inhibitors facilitates the elongation of Purkinje cell dendrites and the network formation in rat cerebellar cortex.

SfN2014 44th Neuroscience meeting (2014.11)

*¹ Toyohashi University of Technology

*² University of Occupation and Environmental Health

Shirao T*, Mizui T*, Koganezawa N*, Shimizu H*, Yasuda H*, Sekino Y: Myosin II ATPase activity mediates the biphasic movement of stable F-actin bound by drebrin A between dendritic spines and the parent dendrite in long-term potentiation.

Society for Neuroscience 41th Annual Meeting (2014.11)

* Gunma University

関野祐子: in vitro 試験法でどのような中枢神経毒性を評価できるのか?

安全性評価研究会2014年冬のセミナー (2014.12)

Sekino Y: JiCSA Study Data Review.

CIPA Update Workshop CSRC-HESI-SPS-FDA Meeting (2014.12)

笛田由紀子^{*1}, 関野祐子, 吉田祥子^{*2}, 上野晋^{*1}: 発達神経毒性評価のex vivo評価系をめざして-女性研究者ネットワークで紡ぐ共同研究体制.

第10回日本女性科学者の会学術大会 (2015.1)

*¹ 産業医科大学

*² 豊橋技術科学大学

関野祐子: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた心臓安全性次世代評価法について.

第2回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング (2015.2)

Shirao T*, Koganezawa N*, Puspitasari A*, Sekino Y: Acute radiotoxicity on fear memory and synaptic proteins. 54th Annual Meeting of Society for Toxicology (2015.3)

* Gunma University

Fueta Y^{*1}, Sekino Y, Yoshida S^{*2}, Ueno S^{*1}: GABAergic involvement in the hippocampal development of the basic excitability and feedback inhibition in juvenile rats prenatally exposed to valproic acid.

54th Annual Meeting of Society for Toxicology (2015.3)

*¹ University of Occupation and Environmental Health

*² Toyohashi University of Technology

佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経細胞は神経特異的有害反応を予測できるか.

第41回日本毒性学会学術年会シンポジウム (2014.7)

Sato K, Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE*, Sekino Y: The Discovery of a Population of Microglia Which Enhance Neurogenesis and Oligodendrogenesis in the Early Postnatal SVZ.
9th FENS forum of neuroscience (2014.7)

* Columbia University

Sato K: Sequential expression of various receptors along with the differentiation of human iPSC-derived neurons.
ISN satellite symposium (2014.9)

Otsu M*, Yamazaki H*, Roppongi RI*, Koganezawa N*, Ohara Y*, Sato K, Sekino Y, Shirao T*: Application of human iPSC-derived neurons at early developmental stages for drug discovery.
第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同大会 (2014.9)

* 群馬大学

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Kanemura Y*¹, Shofuda T*¹, Fukusumi H*¹, Okada Y*², Okano H*³, Sekino Y: An attempt to apply human induced pluripotent stem cell-derived neurons to the excitotoxicity evaluation system.
第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同大会 (2014.9)

*¹ 大阪医療センター

*² 愛知医科大学

*³ 慶應大学

Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y*¹, Okano H*², Sekino Y, Sato K: Application of human induced pluripotent stem cell-derived neurons to the neurotoxicity evaluation system.
Neuroscience2014 (2014.9)

*¹ 愛知医科大学

*² 慶應大学

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sekino Y, Sato K: Development of in vitro blood-brain barrier model including microglia.
Neuroscience2014 (2014.9)

Kasahara Y*, Fujimori K*, Miura M*, Mogami Y, Sekino Y, Sato K, Suzuki T*: Comparison of the effects of antidepressants on the microglial activation in LPS-inflammation model.
Neuroscience2014 (2014.9)

* 慶応大学

Roppongi RT*, Ohara Y*, Koganezawa N*, Yamazaki H*, Otsu M*, Sato K, Sekino Y, Shirao T*: Slow axonal growth in human iPSCs-derived neurons.
Neuroscience2014 (2014.9)

* 群馬大学

Sato K, Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE*, Sekino Y: Discovery of the population of activated microglia which enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone.
Neuroscience2014 (2014.9)

* Columbia University

佐藤薫: hiPSC由来神経細胞に期待すること - 医薬品開発における実用のために。
CBI学会2014年大会 (2014.10)

Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Okada Y*¹, Okano H*², Sekino Y, Sato K: Establishment of neuron-specific toxicity evaluation system using human induced pluripotent stem cell-derived neurons.
CBI学会2014年大会 (2014.10)

*¹ 愛知医科大学

*² 慶應大学

Sekino Y, Otsu M*, Ohara Y*, Yamazaki H*, Sato K, Roppongi R*, Koganezawa N*, Shirao T*: Effects of valproic acid and astemizole on the neurite growth of human iPSCs-derived neurons.
SPS 14th annual meeting (2014.10)

* Gunma University

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Ohtsu K, Kanemura Y*¹, Shofuda T*¹, Fukusumi H*¹, Okada Y*²,

Okano H^{*3}, Shirao T^{*4}, Sekino Y: Search for the human induced pluripotent stem cell-derived neurons capable of detecting the CNS-specific toxicity.

SPS 14th annual meeting (2014.10)

*¹ Osaka National Hospital

*² Aichi Medical University

*³ Keio University

*⁴ Gunma University

Koganezawa K*, Ohara Y*, Yamazaki H*, Roppongi RI*, Sato K, Sekino Y, Shirao T*: Axonal polarity formation in human iPSCs-derived neurons.

SfN2014 (2014.11)

* Gunma University

Sato K, Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sekino Y: Microglia accelerate the maturation of barrier function of blood brain barrier.

SfN2014 (2014.11)

佐藤 薫：安全性薬理試験へのヒトiPS細胞由来神経細胞の応用－神経特異的影響評価の可能性と課題。

第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2014.12)

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Kanemura Y^{*1}, Shofuda T^{*1}, Fukusumi Y^{*1}, Okada Y^{*2}, Okano H^{*3}, Shirao T^{*4}, Sekino Y: An attempt to establish non-clinical experiments for nervous system using human iPSC-derived neurons.

The 18th Takeda science foundation symposium on bioscience 'iPS Cells for regenerative medicine' (2015.1)

*¹ Osaka National Hospital

*² Aichi Medical University

*³ Keio University

*⁴ Gunma University

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Kanemura Y^{*1}, Shofuda T^{*1}, Fukusumi H^{*1}, Okada Y^{*2}, Okano H^{*3}, Shirao T^{*4}, Sekino Y: An attempt to establish neuron-specific toxicity evaluation systems using human iPSC-derived neurons.

日本安全性薬理研究会第6回学術年会 (2015.2)

*¹ 大阪医療センター

*² 愛知医科大学

*³ 慶應大学

*⁴ 群馬大学

高橋華奈子, 最上(重本)由香里, 中條かおり, 干川和枝, 金村米博^{*1}, 正札智子^{*1}, 福角勇人^{*1}, 岡田洋平^{*2}, 岡野栄之^{*3}, 白尾智明^{*4}, 関野祐子, 佐藤 薫: ヒト人工多能性幹細胞由来神経細胞の非臨床試験への応用の試み.

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

*¹ 大阪医療センター

*² 愛知医科大学

*³ 慶應大学

*⁴ 群馬大学

Sato K: Microglia enhance oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone.

第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会シンポジウム (2015.3)

Roppongi RT*, Ohara Y*, Yamazaki H*, Koganezawa N*, Ootsu M*, Sato K, Sekino Y, Shirao T*: Comparison of early neuronal developmental stages between human iPSCs-derived neurons and rat primary cultured neurons.

第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 (2015.3)

* 群馬大学

Sato K: Accumulation of neurogenic microglia in the early postnatal SVZ clarified by a simple stereological imaging method.

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

佐藤 薫, 高橋華奈子, 最上(重本)由香里, 金村米博^{*1}, 正札智子^{*1}, 福角勇人^{*1}, 岡田洋平^{*2}, 岡野栄之^{*3}, 白尾智明^{*4}, 関野祐子: 興奮毒性評価が可能なヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた薬理試験系確立の試み.

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

*¹ 大阪医療センター

*² 愛知医科大学

*³ 慶應大学

*⁴ 群馬大学

最上 (重本) 由香里, 干川和枝, 関野祐子, 佐藤薫: ミトクログリアの活性状態に依存した血液脳関門のバリア機能への影響.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

佐藤薫, 高橋華奈子, 最上 (重本) 由香里, 金村米博*¹, 正札智子*¹, 福角勇人*¹, 岡田洋平*², 岡野栄之*³, 白尾智明*⁴, 関野祐子: 興奮毒性評価が可能なヒトiPS細胞由来神経細胞の探索.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 大阪医療センター*² 愛知医科大学*³ 慶應大学*⁴ 群馬大学

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現状と課題.

PMDA研修 (2014.4)

平田尚也, 山田茂, 関野祐子, 諫田泰成: Sphingosine-1-phosphate induced cancer stem cell proliferation via a ligand-independent Notch activation.

第12回幹細胞シンポジウム (2014.5)

Yamada S, Kotake Y*, Sekino Y, Kanda Y: Identification of IDH3 as a novel target of tributyltin cytotoxicity by a metabolomic approach.

10th International conference of the Metabolomics Society (2014.6)

* Hiroshima University

李敏*, 林英里奈*, 諫田泰成, 関野祐子, 古川哲史*, 黒川洵子*: ペーシング可能なヒトiPS細胞由来心筋標本の開発.

第130回日本薬理学会関東部会 (2014.7)

* 東京医科歯科大学

麻薙美紀*, 山田茂, 板垣宏*, 関野祐子, 諫田泰成: 有機スズ化合物によるNT2/D1細胞のG2/M期停止メカニズムの解析.

第130回日本薬理学会関東部会 (2014.7)

* 横浜国立大学

山田茂, 麻薙美紀*¹, 古武弥一郎*², 関野祐子, 諫田泰成: ヒト胎児性癌細胞の細胞周期に対するトリブチルスズの影響.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

*¹ 横浜国立大学*² 広島大学

黒川洵子*, 古川哲史*, 関野祐子, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規心毒性評価系.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* 東京医科歯科大学

諫田泰成: 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将来の展望.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

石田慶士*, 古武弥一郎*, 青木香織*, 瀧下智子*, 諫田泰成, 太田茂*: トリブチルスズによる核呼吸因子-1 (NRF-1) 阻害を介したGluR2発現減少.

第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会 (2014.9)

* 広島大学

平田尚也, 諫田泰成: グリオーマ幹細胞の増殖に対するスフィンゴシン1リン酸の影響.

第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

麻薙美紀*¹, 山田茂, 古武弥一郎*², 板垣宏*¹, 関野祐子, 諫田泰成: 有機スズ化合物によるIDH3を介したG2/M期停止のメカニズム.

フォーラム2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

*¹ 横浜国立大学*² 広島大学

黒川洵子*¹, 李敏*¹, 諫田泰成, 芦原貴司*², 関野祐子, 古川哲史*¹: ヒトiPS由来心筋を用いた新規心毒性評価法の開発.

生理研研究会 (2014.9)

*¹ 東京医科歯科大学*² 滋賀医科大学

藤塚美紀^{*1}, 中井雄治^{*2}, 諫田泰成, 永森收志^{*3}, 金井好克^{*3}, 古川哲史^{*1}, 黒川洵子^{*1}: Effects of substrate elasticity on gene expression profiles of human iPS-derived cardiomyocytes.

CBI学会2014年大会 (2014.10)

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} 弘前大学

^{*3} 大阪大学

平田尚也, 山田茂, 正田卓司, 栗原正明, 関野祐子, 諫田泰成: A novel role of sphingosine-1-phosphate receptor in proliferation of breast cancer stem cells.

CBI学会2014年大会 (2014.10)

諫田泰成, 関野祐子: in vitro cardiac safety testing using iPS cells.

第5回DIA cardiac safety workshop (2014.10)

諫田泰成, 関野祐子, 古川哲史^{*}, 黒川洵子^{*}: Role of substrate rigidity on function in human iPS cell-derived cardiomyocytes.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*} 東京医科歯科大学

黒川洵子^{*1}, 芦原貴司^{*2}, 諫田泰成: Evaluation of drug-induced QT-prolongation in human iPS-derived cardiomyocytes.

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} 滋賀医科大学

平田尚也, 山田茂, 正田卓司, 栗原正明, 関野裕子, 諫田泰成: スフィンゴシン1リン酸とNotchのクロストークによる乳癌幹細胞の増殖機構.

第131回日本薬理学会関東部会 (2014.10)

山田茂, 麻薙美紀^{*}, 関野祐子, 諫田泰成: トリプチルスズによる非ゲノム作用を介した増殖抑制メカニズム.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

^{*} 横浜国立大学

平田尚也, 関野祐子, 諫田泰成: 前立腺癌幹細胞の増殖に対するスフィンゴシン1リン酸の影響.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

石田慶士^{*1}, 古武弥一郎^{*1}, 青木香織^{*1}, 瀧下智子^{*1}, 木村朋紀^{*2}, 諫田泰成, 太田茂^{*1}: トリプチルスズによる NRF-1 転写活性低下を介した神経細胞脆弱化.

第4回メタロミクス研究フォーラム (2014.11)

^{*1} 広島大学

^{*2} 摂南大学

山田茂, 古武弥一郎^{*}, 関野祐子, 諫田泰成: 細胞内代謝を介したトリプチルスズの新規毒性メカニズム.

第4回メタロミクス研究フォーラム (2014.11)

^{*} 広島大学

諫田泰成: 安全性薬理試験へのヒト iPS 細胞由来神経細胞の応用 - 催不整脈性予測は可能か?

第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムヒト iPS 細胞を利用した安全性薬理試験法の実現にむけて (2014.12)

諫田泰成: ヒト iPS 細胞を用いた新たな安全性薬理試験の開発.

日本実験動物代替法学会第27回大会 (2014.12)

麻薙美紀^{*}, 山田茂, 板垣宏^{*}, 関野祐子, 諫田泰成: ヒト細胞のエネルギー代謝機能に基づく in vitro 発達神経毒性評価法の試み.

日本実験動物代替法学会第27回大会 (2014.12)

^{*} 横浜国立大学

諫田泰成: ヒト iPS 細胞を用いた安全性薬理試験の開発.

東京理科大学トランスレーショナルリサーチセンター第1回公開セミナー (2015.1)

Kurokawa J^{*1}, Okada J^{*2}, Hayashi E^{*1}, Ashihara T^{*3}, Yoshinaga T^{*4}, Sugiura S^{*2}, Min L^{*1}, Kanda Y, Sekino Y, Sawada K^{*4}, Hisada T^{*2}, Furukawa T^{*1}: A novel approach for evaluation of drug-induced QT prolongation using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.

59th Biophysical Society Annual Meeting (2015.2)

^{*1} Tokyo Medical and Dental university

^{*2} Tokyo University

*³ Shiga University of Medical Science

*⁴ Eisai Co., Ltd.

諫田泰成：ヒト未分化細胞の代謝における有機スズの新
たな毒性メカニズム。

日本薬学会第135年会 (2015.3)

田中早紀^{*1}，古武弥一郎^{*1}，佐能正剛^{*1}，奥田勝博^{*1,2}，
諫田泰成，太田茂^{*1}：環境汚染化学物質トリブチルスズ
によるゲノムワイドな低メチル化。

日本薬学会第135年会 (2015.3)

*¹ 広島大学

*² 旭川医科大学

田中克哉，依岡桃子，三澤隆史，諫田泰成，関野祐子，
出水庸介，栗原正明：非対称ジフェニルメタンを基本骨
格とするエストロゲン受容体アンタゴニストの設計と合
成。

日本薬学会第135年会 (2015.3)

黒川洵子^{*1}，林英里奈^{*1}，芦原貴司^{*2}，諫田泰成，関野
祐子，古川哲史^{*1}：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた
QT延長薬剤の頻度依存性の解析。

第92回日本生理学会大会 (2015.3)

*¹ 東京医科歯科大学

*² 滋賀医科大学

ヤリクン ヤシャイラ^{*}，諫田泰成，森島圭祐^{*}：微小
旋回水流を用いた細胞の3次元回転操作方法に関する研
究。

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

* 大阪大学

平田尚也，関野祐子，諫田泰成：スフィンゴシン1リン
酸受容体S1PR3を介したグリオーマ幹細胞の増殖。

第14回日本再生医療学会総会 (2015.3)

諫田泰成：スフィンゴシン1リン酸による癌幹細胞の新
たな増殖制御機構。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

山田茂，古武弥一郎^{*}，中野瑞穂，関野祐子，諫田泰成：
ヒト未分化細胞において有機スズはIDH3を介してミト
コンドリアの機能異常を引き起こす。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

* 広島大学

松尾純子^{*1}，宮本憲優^{*2}，小島敦子^{*2}，諫田泰成，澤田
光平^{*2}，有村由貴子^{*1}，鈴木晶子^{*1}，吉福智子^{*1}，関野
祐子：薬物の心筋再分極過程に対する作用：ヒトiPS細胞
由来心筋細胞シートでの評価。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

*¹ (株)新日本科学

*² エーザイ(株)

平田尚也，関野祐子，諫田泰成：S1P刺激によって前立
腺癌幹細胞の増殖が誘導される。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

麻薙美紀^{*}，山田茂，板垣宏^{*}，関野祐子，諫田泰成：
有機スズ化合物によるIDH3を介したG2/M期停止。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

* 横浜国立大学

黒川洵子^{*1}，芦原貴司^{*2}，諫田泰成，古川哲史^{*1}：膜輸
送体を標的としたiPS細胞由来心筋の創薬応用。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

*¹ 東京医科歯科大学

*² 滋賀医科大学

山崎大樹，竹島浩^{*}：小胞体カウンターイオンチャネル
による細胞内カルシウム制御。

第88回日本薬理学会年会 (2015.3)

* 京都大学

石田誠一：iPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技
術の最前線。

CPhI Japan 2015 (国際医薬品原料・中間体展) (2014.4)

押方歩^{*}，石田誠一，竹澤俊明^{*}：肝代謝試験法および
肝毒性試験法の開発状況。

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

* (独)農業生物資源研究所

石田誠一：iPS細胞由来肝細胞の創薬応用の現状とその

有効活用のための周辺技術.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

押方歩*, 石田誠一, 黒田幸恵, 須藤理恵*, 水野加奈*, 竹澤俊明*: ヒト肝がん細胞の肝機能を賦活化する新しい培養法.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

* (独) 農業生物資源研究所

松下琢*, 石井貴晃*, 市川雄大*, 金秀良, 石田誠一, 宮島敦子, 関野祐子: 胎児及び成人肝細胞のメタボロームと化学物質毒性発現の比較解析.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

* 崇城大学

石田誠一, 久保崇, 北條麻紀, 黒田幸恵, 金秀良, 関野祐子: VECCELL培養器を用いた肝星細胞培養の検討.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

押方歩*, 石田誠一, 竹澤俊明*: HepG2細胞 (ヒト肝がん細胞株) の肝機能を賦活化する新しい培養法.

第21回肝細胞研究会 (2014.6)

* (独) 農業生物資源研究所

石田誠一, 金秀良, 久保崇, 黒田幸恵, 北條麻紀, 宮島敦子, 松下琢*, 関野祐子: ヒト胎児および成人肝細胞のメタボローム解析による基礎代謝能の比較と化学物質による毒性発現の比較解析.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* 崇城大学

石田誠一: iPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品安全性評価.

動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会 (2014.9)

Ishida S, Kubo T, Kuroda Y, Kim S, Sekino Y: Evaluation of Human iPS cell-derived Hepatocytes for the Application to ADME/Tox Tests in Drug Development.

CBI学会2014年大会 (2014.10)

石田誠一: ヒト iPS 細胞由来肝細胞の技術的課題.

CBI学会2014年大会 (2014.10)

Ishida S, Kim S, Kubo T, Kuroda Y, Ishii T*, Hojyo M, Miyajima A, Matsushita T*, Sekino Y: Comparative analysis of human fetal and adult hepatocytes by metabolomics and genomics.

第29回日本薬物動態学会・第19回国際薬物動態学会合同年会 (2014.10)

* 崇城大学

石田誠一, 久保崇, 北條麻紀, 黒田幸恵, 金秀良, 関野祐子: 新規培養基材で培養した星細胞培養細胞LI90の機能変化の解析.

第28回肝類洞壁細胞研究会学術集会 (2014.12)

石田誠一: 肝臓の代謝酵素誘導評価法の確立.

第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2014.12)

石田誠一, シュナイダー ヘレナ*, 久保崇, 堀環, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 金秀良, コロル アンヌ*, モレル ファブリス*, 関野祐子: ヒト肝前駆細胞HepaRGの分化過程のゲノミクス/エピジェネティクス解析.

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

* INSERM

Ishida S, Kim S, Kubo T, Kuroda Y, Ishii T*, Miyajima-Tabata A, Matsushita T*, Sekino Y: Differences of metabolic functions and sensitivity to chemical compounds between human fetal and adult hepatocytes.

Society of Toxicology 54th Annual Meeting 2015 (2015.3)

* 崇城大学

宇佐見誠, 高松美奈*¹, 風間崇吾*¹, 満長克祥*², 入江智彦, 宮島敦子, 土井守*³, 滝沢達也*¹: 培養ラット胚におけるバルプロ酸による発生毒性のプロテオミクス解析.

第54回日本先天異常学会学術集会 (2014.7)

*¹ 麻布大学

*² 東邦大学

*³ 岐阜大学

入江智彦, 花尻 (木倉) 瑠理, 宇佐見誠, 内山奈穂子,

合田幸広, 関野祐子: 新規違法ドラッグMAM-2201は神経伝達を強力に抑制し, 複雑スパイク誘発性の細胞内Ca²⁺上昇を減弱させる.

第37回日本神経科学大会 (2014.9)

小島肇: シンポジウムⅢ「化粧品および製薬開発における動物実験の世界的動向」EUにおける化粧品開発の現状と今後の動向.

日本実験動物科学技術さっぽろ2014 (第61回日本実験動物学会総会, 第48回日本実験動物技術者協会総会) (2014.5)

小島肇: 海外レギュレーションの最近の動向.

平成26年度日本環境変異原学会公開シンポジウム「レギュラトリーサイエンス」(2014.5)

小島肇: シンポジウム2「創薬を支援する先端培養技術: PKPD予測に有用なヒト細胞の培養モデル」新しい評価体系構築に関する欧州の動向と日本の寄与.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

Kojima H, Kleinstreuer N^{*1}, Lim C.H.^{*2}, Sozu T^{*3}, Watanabe M^{*4}, Niitsuma T^{*4}, Yamashita K^{*5}, Fukuda T^{*6}, Yamaguchi N^{*6}, Fujiwara S^{*6}, Yamaguchi H^{*7,8}, Takezawa T^{*8}: Pre-validation study of Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) method.

日本組織培養学会第87回大会 (2014.5)

*¹ ILS/NICEATM/ICCVAM

*² KoCVAM/MFDS

*³ Kyoto University

*⁴ Food and Drug Safety Center

*⁵ Daicel Corp.

*⁶ BoZo Research Center Inc.

*⁷ Kanto Chemical Co.,Inc.

*⁸ National Institute of Agrobiological Sciences

小島肇: Vitrigel-modelを活用したADME/Tox試験法の実用化構想.

日本組織培養学会第87回大会NIASシンポジウム「再生医療, 創薬および動物実験代替法の分野における実用化を指向したコラーゲンビトリゲルビトリゲルの開発状況」(2014.5)

小島肇: OECDテストガイドラインナショナルコーディネーター会合報告.

日本環境変異原学会/哺乳動物試験研究会第64回定例会

(2014.6)

小島肇: シンポジウム“in vitro毒性試験としてのiPS細胞利用の有用性と留意点”序論.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

岩瀬裕美子^{*1}, 細井一弘^{*2}, 尾上誠良^{*3}, 若栗忍^{*4}, 山本敏誠^{*1}, 川上哲^{*5}, 松本康浩^{*6}, 戸田嗣人^{*7}, 大崎尚人^{*8}, 高木広憲^{*8}, 中村和希^{*7}, 小島肇: Reactive Oxygen Species (ROS) アッセイ他施設バリデーション: 総括と推奨プロトコール.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

*¹ 田辺三菱製薬(株)

*² 参天製薬(株)

*³ 静岡県立大学

*⁴ (一財)食品薬品安全センター

*⁵ 旭化成ファーマ(株)

*⁶ あすか製薬(株)

*⁷ 塩野義製薬(株)

*⁸ 大正製薬(株)

伊藤浩太^{*1}, 榊原隆史^{*1}, 六川潤美^{*1}, 古川正敏^{*1}, 佐々木啓^{*1}, 平賀武夫^{*2}, 小島肇, 松浦正男^{*1}: 牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP法) による化粧品・医薬部外品の眼刺激性の検討.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

*¹ (株)化合物安全性研究所

*² 酪農学園大学

山口宏之^{*1,2}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: Vitrigel-EIT法: 経上皮電気抵抗値を指標とした高感度な*in vitro*眼刺激性試験法.

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

*¹ (独)農業生物資源研究所

*² 関東化学(株)

山口宏之^{*1,2}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: 新しい眼刺激性試験法: Vitrigel-Eye Irritancy Test (EIT) method.

日本動物実験代替法学会 ワークショップ「日本発の動物実験代替法の現状」(2014.8)

*¹ (独)農業生物資源研究所

*² 関東化学(株)

Kojima H: Activities of JSAAE.
The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

Kojima H, Nishikawa A: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) Update.
The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

Kojima H, Oshimura M^{*1}, Imatanaka N^{*2}: 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.
The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ Tottori University

*² Chemical Evaluation and Research Institute

Kojima H, Spielmann H^{*1}, Onoue S^{*2}: The ROS in vitro phototoxicity assay for ICH.
The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ Free University of Berlin

*² University of Shizuoka

Kojima H: Regulatory science panel discussion Human-on-a-chip - Advancing regulatory science through innovation and world wide networking for alternative testing.
The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

Maruya A^{*1}, Aiba S^{*2}, Kimura Y^{*2}, Watanabe M^{*3}, Suzuki N^{*4}, Saito K^{*4}, Nakajima Y^{*5}, Ohmiya Y^{*5}, Kojima H, Tanaka N^{*3}: Comparison of 3 criteria incorporating variation of index for toxicity of the interleukin 8 luciferase Luc assay (IL-8 Luc assay) .
The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ Doshisha University

*² Tohoku University

*³ Food and Drug Safety Center

*⁴ Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*⁵ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Ikeda H^{*1}, Katoh M^{*2}, Omori T^{*3}, Yamashita A^{*3}, Endo M^{*3}, Shinoda S^{*4}, Hagiwara S^{*4}, Kasahara T^{*5}, Tahara H^{*5}, Nakahara S^{*6}, Akiyama S^{*6}, Yoshitake Y^{*7}, Kojima H: Additional joint research on eye irritation alternative method with human corneal model; LabCyte CORNEA-MODEL24.

The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ Nihon Kolmar Co., Ltd.

*² Japan Tissue Engineering Co., Ltd.

*³ Doshisha University

*⁴ Drug Safety Testing Center Co., Ltd.

*⁵ Fujifilm Corp.

*⁶ Mandom Corp.

*⁷ Oppen Cosmetics Co., Ltd.

Yamaguchi H^{*1,2}, Kojima H, Takezawa T^{*1}: Advantage of "Vitrigel-EIT (eye irritancy test) method" : A brief eye irritation test utilizing changes of barrier function after exposing chemicals to a human corneal epithelium model as an indicator.

The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ National Institute of Agrobiological Sciences

*² Kanto Chemical Co., Inc.

Kimura Y^{*1}, Watanabe M^{*2}, Suzuki N^{*3}, Saito K^{*3}, Nakajima Y^{*4}, Ohmiya Y^{*4}, Omori T^{*5}, Kojima H, Tanaka N^{*6}, Aiba S^{*1}: An inter-laboratory validation study of IL-8 Luc assay using a stable THP-1-derived IL-8 reporter cell line, THP-G8.

The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ Tohoku University

*² Food and Drug Safety Center

*³ Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*⁴ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*⁵ Doshisha University

*⁶ Organization for Tottori Industrial Promotion

Narita K*, Kojima H, Itagaki H*: Investigation of the use of THP-1 cells and IL-8 release to assess water-insoluble chemicals with the short time exposure test method.

The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

* Yokohama National University

Watanabe M^{*1}, Sozu T^{*2}, Niitsuma T^{*1}, Yamashita K^{*3}, Fukuda T^{*4}, Yamaguchi N^{*4}, Fujiwara S^{*4}, Yamaguchi H^{*5,6}, Takezawa T^{*5}, Kojima H: Pre-validation study of Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) method.

The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ Food and Drug Safety Center

*² Kyoto University

*³ Daicel Corp.

*⁴ BoZo Research Center Inc.

*⁵ National Institute of Agrobiological Sciences

*⁶ Kanto Chemical Co., Inc.

Coecke S^{*1}, Bernasconi C^{*1}, Cole T^{*1}, Liska R^{*1}, Andersson T.B^{*2}, Beken S^{*2}, Casey W^{*2}, Cunningham M^{*2}, De Smet K^{*2}, Ingelman-Sundberg M^{*2}, Kern A^{*2}, Paris M^{*2}, Pelkonen O^{*2}, Roggen E^{*2}, Strickland J^{*2}, Sunouchi M, Vanhaecke T^{*2}, Mueller-Viera U^{*3}, Van Houdt J^{*3}, Morath S^{*3}, Mendoza E^{*3}, Wilk-Zasadna I^{*3}, Richert L^{*3}, Desbans C^{*3}, Ungell A.-L^{*3}: Gaining insight into xenobiotic biotransformation: the CYP induction in vitro method.

The 9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

*¹ EURI ECVAM/systems Toxicology Unit, European Commission Joint Research Centre

*² Validation Management Group

*³ Participating Test Facility

Kojima H: The International collaboration on developing alternative to animal testing in Japan.

2014 International Symposium on Cosmetic regulations, Taiwan (2014.10)

Kojima H: Cases of OECD Guideline development by JaCVAM.

11th Annual meeting of KSAAE (2014.11)

Kojima H: Safety evaluation using alternative methods for quai drug & cosmetic products in Japan.

Progress on replacement of animals for cosmetic resting and other issues, CAAT Symposium (2014.11)

小島肇：シンポジウム1「医薬部外品申請において動物実験代替法を活用するために－ガイダンス検討会活動の紹介－」ガイダンス検討会発足の趣旨。

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

山影康次^{*1}, 鈴木紀之^{*2}, 斎藤幸一^{*2}, 渡部美香^{*1}, 池田直弘^{*3}, 柳和則^{*4}, 大森崇^{*5}, 小島肇, 田中憲穂^{*1}: シンポジウム2「化学物質の「安全の保証」に向けて－安心・安全に向けた化学業界の取り組み－」産業利用促進を目指した新規*in vitro*発生毒性試験の応用研究。

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

*¹ (一財)食品薬品安全センター

*² 住友化学(株)

*³ 花王(株)

*⁴ (株)住友化学分析センター

*⁵ 同志社大学

加藤義直^{*1}, 山本直樹^{*2}, 五十嵐敏夫^{*1}, 佐藤淳^{*1}, 中田悟^{*1}, 小島肇: 不死化ヒト角膜細胞株 (iHCE-NY) を用いた三次元角膜再構築モデルにおける眼刺激性評価方法の検討～画像解析による判定法の開発～。

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

*¹ 日本メナード化粧品 (株)

*² 藤田保健衛生大学

山口宏之^{*1,2}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: Vitrigel-EIT法 (経上皮電気抵抗値を指標とした高感度な*in vitro*眼刺激性試験法) による予測性の特徴。

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

*¹ (独) 農業生物資源研究所

*² 関東化学(株)

遠藤麻衣^{*1}, 加藤雅一^{*2}, 大森崇^{*1}, 山下愛未^{*1}, 小島肇, 笠原利彦^{*3}, 田原春菜^{*3}, 篠田伸介^{*4}, 萩原沙織^{*4}, 池田英史^{*5}, 吉武裕一郎^{*6}: LabCyte CORNEA-MODEL 眼刺激性試験法における生細胞率測定方法の比較。

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

- *¹ 同志社大学
 *² (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
 *³ 富士フイルム(株)
 *⁴ (株)薬物安全性試験センター
 *⁵ 日本コルマー(株)
 *⁶ オッペン化粧品(株)

渡辺美香^{*1}, Kleinstreuer NC^{*2}, Schaeffer M^{*3}, Kim TS^{*4}, Chen W^{*5}, 寒水孝司^{*6}, 新妻健^{*1}, 山下邦彦^{*7}, 宮崎洋^{*7}, 福田隆之^{*8}, 山口典子^{*8}, 藤原聖^{*8}, 山口宏之^{*9,10}, 竹澤俊明^{*10}, 小島肇: Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) 法のバリデーション研究 (2).
 日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

- *¹ (一財)食品薬品安全センター
 *² National Institute of Environmental Health Sciences, NICEATM
 *³ Institute of Health and Consumer Protection, EURL-ECVAM
 *⁴ National Institute of Food & Drug Safety Evaluation, KoCVAM
 *⁵ Industrial Technology Research Institute
 *⁶ 京都大学
 *⁷ (株)ダイセル
 *⁸ (株)ボゾリサーチセンター
 *⁹ 関東化学(株)
 *¹⁰ (独)農業生物資源研究所

丸谷あおい^{*1}, 相場節也^{*2}, 木村裕^{*2}, 渡辺美香^{*3}, 鈴木紀之^{*4}, 山影康次^{*3}, 斎藤幸一^{*4}, 中島芳浩^{*5}, 近江谷克裕^{*5}, 山崎晶次郎^{*3}, 小島肇, 田中憲穂^{*3}, 坂口斉^{*6}, 板垣宏^{*7}, 小林眞弓^{*1}, 森梓^{*1}, 大森崇^{*1}: IL-8 Luc assayにおけるばらつきを考慮した3つの判定基準の検討.
 日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

- *¹ 同志社大学
 *² 東北大学
 *³ (一財)食品薬品安全センター
 *⁴ 住友化学(株)
 *⁵ (独)産業技術総合研究所
 *⁶ 花王(株)
 *⁷ 横浜国立大学

木村裕^{*1}, 渡辺美香^{*2}, 鈴木紀之^{*3}, 岩城知子^{*4}, 山影康次^{*2}, 斎藤幸一^{*3}, 中島芳浩^{*4}, 藤村千鶴^{*1}, 近江谷克裕^{*4}, 酒井綾子^{*2}, 丸谷あおい^{*5}, 大森崇^{*5}, 山崎晶

次郎^{*6}, 小島肇, 田中憲穂^{*6}, 相場節也^{*1}: 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27回大会 (2014.12)

- *¹ 東北大学
 *² (一財)食品薬品安全センター
 *³ 住友化学(株)
 *⁴ (独)産業技術総合研究所
 *⁵ 同志社大学
 *⁶ (公財)鳥取県産業振興機構

成田和人^{*}, 小島肇, 板垣宏^{*}: *in vitro*皮膚感作性試験における難水溶性物質短時間暴露の検討.
 日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

- * 横浜国立大学

小島肇, 西川秋佳: JaCVAMの昨今活動とその将来.
 日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

鈴木勇, 曹永晩, 平田直, 豊田武士, 赤木純一, 西川秋佳, 中村考志^{*}, 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.
 がん予防学術大会2014東京 (2014.6)

- * 京都府立大学

Akagi J, Hashimoto K^{*1}, Yokoi M^{*2}, Ohmori H^{*2}, Iwai S^{*3}, Moriya M^{*1}, Ogawa K, Hanaoka F^{*2}: Effect of sequence context on error-prone extension past 6-4 photoproducts.
 Gordon Research Conference on Mutagenesis (2014.6)

- *¹ State University of New York at Stony Brook
 *² Gakushuin University
 *³ Osaka University

Matsushita K, Takasu S, Ishii Y, Kuroda K, Kijima A, Kitaura K^{*}, Sato M^{*}, Matsumoto S^{*}, Ogawa K, Umemura T: Possible mechanisms underlying exacerbation of osmotic nephrosis caused by pre-existing kidney injury.
 33rd Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology (2014.6)

- * Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Moore R^{*1}, Kolenda-Roberts H^{*2}, Harris N^{*1}, Cho YM, Ogawa K, Hardisty J^{*1}, Miller R^{*1}: Immunohistochemical characterization of ENU-induced brain tumors in F344 rats.

33rd Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology (2014.6)

*¹ Experimental Pathology Laboratories, Inc.

*² SNBL USA, Ltd.

小川久美子：医薬品・化学物質開発において毒性病理学が果たす役割－毒性病理学的評価の果たす役割とその事例について。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

梅村隆志：食品中の化学物質による肝肥大の発現機序と毒性学的意義：現状・課題・展望－はじめに。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

井上薫：食品中の化学物質による肝肥大の発現機序と毒性学的意義：現状・課題・展望－肝肥大の毒性学的意義：CAR欠損マウスを用いた研究から考察する。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

吉田緑, 梅村隆志, 頭金正博^{*1}, 小澤正吾^{*2}：食品中の化学物質による肝肥大の発現機序と毒性学的意義：現状・課題・展望－化学物質のHazard characterizationにおいて肝肥大を毒性とするべきスタート地点。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

*¹ 名古屋市立大学

*² 岩手医科大学

吉田緑：リプロダクティブヘルスからみた遅発影響－生殖発生毒性試験から捉えられない指標－はじめに。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

高橋美和：リプロダクティブヘルスからみた遅発影響－生殖発生毒性試験から捉えられない指標－遅発性影響のメカニズムに迫る－神経内分泌側面から－。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

小川久美子：医薬品のがん原性評価に対する新たなアプローチ－前がん病変と発がん。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

高須伸二：安全性研究における国立医薬品食品衛生研究

所の役割。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

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*：Ethinyl estradiol 臨界期曝露による遅発影響に先行する視床下部キスベプチンニューロンの異常。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* 東京農工大学

高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 横尾諭, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子, 梅村隆志：ヘテロサイクリックアミンが誘発するgpt deltaラット肝臓の*in vivo*変異原性に対する高脂肪食摂取の影響。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

長谷川也須子*, 久保田久代*, 吉田緑, 宮川宗之*：気管内投与における分散媒の肺への影響。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

* (独)労働安全衛生総合研究所

豊田武士, 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 鈴木勇, 平田直, 小川久美子：ラット膀胱上皮細胞におけるγH2AX発現の検討。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

Ogawa K: Estimation of daily aluminum intake in Japan and the result of rat 13-week toxicity study of aluminum potassium sulfate, major aluminum-related food additives in Japan.

The 81st Annual Meeting of Korean Society of Food Science and Technology (2014.8)

梅村隆志, 黒田顕, 日比大介, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 松下幸平, 西川秋佳, 小川久美子：腎発がん物質オクラトキシンAによるDNA二重鎖切断を起点とした遺伝子突然変異誘発機序。

第29回発癌病理研究会 (2014.9)

Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Yokoo Y, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K, Umemura T: Effects of a high fat diet on *in vivo* mutagenicity induced by heterocyclic amine in the livers of gpt delta rats.

50th Congress of the European Societies of Toxicology (2014.9)

野村幸世^{*1}, 豊田武士, 大本安一^{*2}, 石橋祐子^{*1}, 大津洋^{*1}, 垣見和宏^{*1}, 瀬戸泰之^{*1}: 胃癌モデル動物における高血漿TFF3の起源の同定とその担癌免疫状態との関連.

第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

^{*1} 東京大学

^{*2} (株)大塚製薬

豊田武士, 曹永晩, 赤木純一, 小川久美子: ラット膀胱に対する遺伝毒性発がん物質検出指標としての γ H2AX発現.

第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

赤木純一, 豊田武士, 曹永晩, 水田保子, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: 一般毒性および *in vivo* 遺伝毒性を同時に検出する *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研究.

第73回日本癌学会学術総会 (2014.9)

小川久美子: *in vivo* だから見えること.

第21回岐山毒性病理セミナー (2014.10)

塚本徹哉^{*1}, 豊田武士, 桐山諭和^{*1}, 立松正衛^{*2}: *Helicobacter pylori* 感染と高食塩食による遺伝子発現変動: MNU誘発マウス腺胃発癌モデルによる解析.

第25回日本消化器癌発生学会総会 (2014.11)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

赤木純一, 豊田武士, 曹永晩, 横井雅幸*, 大森治夫*, 花岡文雄*, 小川久美子: 損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ $\eta \cdot \iota \cdot \kappa$ 三重欠損細胞の変異原に対する高感受性を用いた新規遺伝毒性検出法の検討.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

* 学習院大学

小川久美子: 既存添加物の安全性評価.

第12回食品安全フォーラム (2014.11)

石井雄二: 病理学的視点からの遺伝毒性・発がん性機序解明へのアプローチ.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 横尾諭, 能美健彦, 西

川秋佳, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt delta* ラット大腸におけるヘテロサイクリックアミン誘発 *in vivo* 変異原性に対する高脂肪食の影響.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 横尾諭, 土屋卓磨, 児玉幸夫, 梅村隆志: ニトロフラントインの *in vivo* 変異原性におけるNrf2の役割.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 横尾諭, 土屋卓磨, 児玉幸夫, 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とPP2A不活性化の関与.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

赤木純一, 豊田武士, 曹永晩, 水田保子, 能美健彦, 西川秋佳, 小川久美子: *gpt delta* ラットを用いた短期反復投与毒性・遺伝毒性併合試験.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

桑田和倫, 井上薫, 高橋美和, 市村亮平, 森川朋美, 児玉幸夫, 吉田緑: Protox阻害剤による肝肥大とCARの関与.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

横尾諭, 石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 土屋卓磨, 吉田緑, 梅村隆志: ピペロニルプトキシドによる肝薬物代謝酵素誘導のマウス系統間差について.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

平田直, 曹永晩, 豊田武士, 赤木純一, 鈴木勇, 西川秋佳, 小川久美子: *gpt delta* ラットにおける1,2-dichloropropane及びdichloromethaneの強制経口投与による *in vivo* 変異原性試験.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

石井雄二, 高須伸二, 横尾諭, 土屋卓磨, 木島綾希, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: フェニルプロペノイド系化合物の遺伝子突然変異誘発と細胞増殖シグナル.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 横尾諭, 土屋卓磨, 西川秋佳, 梅村隆志: Diethylnitrosamine及びfuranの肝発がん早期過程におけるsulforaphaneの影響.

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

田崎雅子, 黒岩有一, 井上知紀, 日比大介, 松下幸平, 木島綾希, 西川秋佳, 梅村隆志: ペンタクロロフェノール誘発マウス肝内胆管腫瘍進展への*Nrf2*の関与.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 横尾諭, 土屋卓磨, 梅村隆志: *Nrf2*欠損*gpt* deltaマウスを用いたニトロフラントインの*in vivo*変異原性機序の解析.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

土屋卓磨, 石井雄二, 高須伸二, 横尾諭, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: 酸化ストレス産生系を有する腎発がん剤が誘発する酸化的DNA損傷及び遺伝子突然変異への*Nrf2*の役割.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

鈴木勇, 曹永晩, 豊田武士, 赤木純一, 西川秋佳, 中村考志*, 小川久美子: MTBITCのF344ラット膀胱への高用量投与の影響.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

* 京都府立大学

豊田武士, 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 小川久美子: ラット膀胱に対する遺伝毒性および発がん性評価指標としての γ H2AX.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

市村亮平, 高橋美和, 森川朋美, 井上薫, 白田賢人*, 渡辺元*, 吉田緑: Ethynylestradiolの新生児期曝露による遅発影響の感受期の検索.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

* 東京農工大学

高橋美和, 立野知世*, 石田雄二*, 井上薫, 吉田緑: ヒト肝細胞キメラマウス (PXBマウス) における卵胞発育不全.
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

* (株)フェニックスバイオ

井上薫: げっ歯類の肝臓腫瘍のヒトへの外挿性 - CARKOマウスを用いた実験結果からの考察 -
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2015.1)

Ichimura R, Takahashi M, Morikawa T, Inoue K,

Maeda J, Usuda K^{*1}, Yokosuka M^{*2}, Watanabe G^{*1}, Yoshida M: Prior attenuation of KiSS1 mRNA expression in LH-surge center is a trigger for the delayed effect induced by neonatal exposure to estrogens in rats.

54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Nippon Veterinary and Life Science University

Yoshida M, Inoue K, Takahashi M: Predictive MOAs of uterine adenocarcinoma development induced by pesticides in rats.

54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

Inoue K, Takahashi M, Yoshida M: Effect of decreased expression of CYP2E in constitutive androstane receptor (CAR) -knockout mice on hepatocarcinogenesis of diethylnitrosamine.

54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2015.3)

石井雄二, 高須伸二, 横尾諭, 土屋卓磨, 木島綾希, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: 香気成分フェニルプロペノイド系化合物の化学構造依存的な遺伝毒性及び細胞増殖活性.

日本薬学会第135年会 (2015.3)

本間正充: 医薬品中に存在する遺伝毒性不純物の評価と管理 (ICH-M7ガイドラインの概要).
第350回CBI学会研究講演会 (2014.5)

本間正充: 環境変異原学会レギュラトリーサイエンスWGと最近の動き.

平成26年度日本環境変異原学会公開シンポジウム (2014.5)

杉山圭一: Ames試験が遺伝子組換え実験非該当となる科学的根拠.

日本環境変異原学会微生物変異原性試験研究会第51回定例会 (2014.6)

堀端克良: 共同研究報告 I: *Pig-a* assay 進捗状況報告.
日本環境変異原学会MMS研究会第64回定例会 (2014.6)

増村健一：トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験の動向。

日本環境変異原学会MMS研究会第64回定例会 (2014.6)

Petko P*, Honma M, Schultz T*, Patlewicz G*, Dimitrov S*, Mekenyan O*: Extrapolation Workflow for Predicting Mutagenicity of Chemicals.

16th International Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationship in Environmental and Health Sciences (QSAR 2014) (2014.6)

* Bourgas Univ., Univ. of Tennessee, DuPont

Petko P*, Honma M, Schultz T*, Patlewicz G*, Dimitrov S*, Mekenyan O*: Implementation of detoxification pathways in TIMES *in vivo* genotoxicity model.

16th International Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationship in Environmental and Health Sciences (QSAR 2014) (2014.6)

* Bourgas Univ., Univ. of Tennessee, DuPont

Petko P*, Honma M, Schultz T*, Patlewicz G*, Dimitrov S*, Mekenyan O*: *In vivo* mutagenicity model in TIMES.

16th International Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationship in Environmental and Health Sciences (QSAR 2014) (2014.6)

* Bourgas Univ., Univ. of Tennessee, DuPont

Petko P*, Kotov S*, Todorov M*, Mekenyan O*, Honma M, Patlewicz G*, Schultz T*: Modeling mutagenicity and carcinogenicity according for metabolic activation and detoxification of chemicals. Genotoxic Impurities (2014.6)

* Bourgas Univ., Univ. of Tennessee, DuPont

Honma M, Yasui M, Kanemaru Y, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T*: Demonstration of non-threshold of 8-oxoG inducing gene mutation by targeted mutagenesis. 43rd European Environmental Mutagen Society annual meeting (2014.7)

* Health Science University of Hokkaido

Yamada M, Matsui K, Nohmi T: A new Ames tester strain for specific detection of the genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons.

43rd European Environmental Mutagen Society annual meeting (2014.7)

増村健一, 大杉直弘*, 豊田尚美, 能美健彦, 本間正充: *gpt delta*マウスを用いた加齢に伴い蓄積する遺伝子突然変異の解析。

日本進化学会第16回大会 (2014.8)

* 日本エスエルシー (株)

本間正充: Use of QSAR tools for hazard identification of genotoxic impurities in pharmaceuticals.

9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2014.8)

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*ラットの加齢により誘発される点突然変異および欠失変異の解析。

第37回日本癌学会学術総会 (2014.9)

堀端克良, 本間正充: ヒト*PIG-A*アッセイの開発と化学療法患者末梢血を用いた遺伝毒性評価への応用。

第37回日本癌学会学術総会 (2014.9)

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Osugi N, Honma M, Ishii Y, Umemura T, Nishikawa A, Nohmi T: Accumulation of spontaneous point mutations and deletions with aging in *gpt delta* transgenic rodents.

45th annual meeting of Environmental Mutagenesis and Genomics Society (2014.9)

佐々彰, 鴨下渚, 兼丸祐紀, 本間正充, 安井学: ゲノムの特定部位に配置させたクラスター DNA損傷の数的遺伝毒性影響。

日本放射線影響学会第57回大会 (2014.10)

杉山圭一, 高宗万希子, 古沢博子, 本間正充: 酵母をプラットフォームとしたDNAメチル化酵素阻害剤スクリーニング系の構築に関する研究。

第87回日本生化学会大会 (2014.10)

堀端克良, 鶴飼明子, 石川恵生*¹, 菅野絢子*², 木本崇文*³, 本間正充: マウス, ラットおよびヒト由来のごく微量末梢血を用いて解析可能な*Pig-a/ PIG-A in vivo*突

然変異試験法.

第37回日本分子生物学会年会 (2014.11)

*¹ 公立置賜総合病院

*² 山形大学

*³ 帝人ファーマ(株)

本間正充: Trend and progress of OECD genotoxicity test guidelines.

2014 National Workshop on Non-clinical Safety Evaluation and Quality Management (2014.11)

堀端克良: 共同研究進捗報告『*Pig-a*アッセイ』.

MMS研究会第65回定例会 (2014.12)

増村健一, 豊田尚美, 権藤洋一*, 能美健彦, 本間正充: マウス全エクソンシーケンス解析による経世代突然変異の測定.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

* 理化学研究所バイオリソースセンター

本間正充: 遺伝毒性インテリジェントテストシステム.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

佐々彰, 鴨下渚, 兼丸祐紀, 本間正充, 安井学: ゲノムに導入させた酸化的クラスター DNA損傷の数的遺伝毒性影響.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

グループ ピーター, 清水雅富*, 杉山圭一, 本間正充: ω -3系多価不飽和脂肪酸の過酸化反応から生成されるアルデヒド類の変異原性に関する研究.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

* 東京医療保健大学

萩尾宗一郎*^{1,2}, 小川いづみ*¹, 阿部正義*¹, 林清吾*¹, 辻菜穂*¹, 黒田雄介*¹, 古川賢*¹, 八木孝司*², 本間正充, 増村健一: *gpt delta*マウスを用いたアクリルアミドの生殖細胞に対する遺伝毒性評価.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

*¹ 日産化学工業(株)

*² 大阪府立大学

山田雅巳, 堀端克良, 鶴飼明子, 木本崇文*¹, 千蔵さつ

き*¹, 伊東悟*², 武藤重治*³, 宇野芳文*³, 真田尚和*⁴, 高島理恵*⁵, 志賀野美幸*⁵, 高沢博修*⁵, 濱田修一*⁵, 山本美佳*⁶, 堀妃佐子*⁷, 堤絵梨*⁷, 和田邦生*⁸, 前田晃央*⁹, 小坂瑞樹*¹⁰, 木村葵*¹⁰, 菊月隆太*¹¹, 萩原庸介*¹¹, 京谷恭弘*¹², 足立秀樹*¹³, 上松泰明*¹³, 吉田唯真*¹⁴, 成見香瑞範*¹⁵, 福田隆之*¹⁶, 鈴木裕太*¹⁶, 後藤玄*¹⁶, 森田健, 本間正充: *Pig-a*/PIGRETアッセイに関する短期試験への有用性: MMS共同研究報告.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

*¹ 帝人ファーマ(株)

*² 第一三共(株)

*³ 田辺三菱製薬(株)

*⁴ 科研製薬(株)

*⁵ LSIメディエンス(株)

*⁶ アステラス製薬(株)

*⁷ サントリービジネスエキスパート(株)

*⁸ (一財)残留農薬研究所

*⁹ 東レ(株)

*¹⁰ (株)新日本科学

*¹¹ 大正製薬(株)

*¹² クミアイ化学工業(株)

*¹³ 大日本住友製薬(株)

*¹⁴ 武田薬品工業(株)

*¹⁵ (株)ヤクルト本社

*¹⁶ (株)ボゾリサーチセンター

堀端克良, 鶴飼明子, 本間正充: MMS/*Pig-a*共同研究: アクリルアミドの遺伝毒性評価.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

杉山圭一, 高宗万希子, 古沢博子, 本間正充: 5-アザ-2'-デオキシシチジンに対するヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母の感受性.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

堀妃佐子*, 田中康浩*, 堤絵梨*, 百南綾香*, 増村健一, 山田雅巳, 藤居互*, 北川義徳*: DMHを用いたF344系統*gpt delta*ラット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43回大会 (2014.12)

* サントリービジネスエキスパート(株)

青木康展*¹, 橋本顕子*¹, 菅原良樹*¹, 荒井孝子*¹, 後藤佐多良*², 増村健一, 能美健彦: ベンゾ [*a*] ピレンを気管内投与した*gpt delta*マウス肺中に誘導された突然

変異の加齢に伴う変化.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

*¹ (独) 国立環境研究所

*² 順天堂大学

本山茂記^{*1}, 竹入章^{*1}, 松尾沙織里^{*1}, 和田直子^{*2}, 寺社下浩一^{*2}, 三島雅之^{*1}, 新見直子, グルーズ ピーター, 増村健一, 山田雅巳, 能美健彦: Mitomycin CによるDNA損傷に対するDNA polymerase kappaの役割 γ H2AXを指標にした免疫組織学的解析.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

*¹ 中外製薬(株)

*² (株) 中外医科学研究所

須井哉*, 川上久美子*, 根岸沙記*, 増渕恵美*, 園原啓太*, 山田雅巳: ハイ・スループット微生物遺伝毒性試験法の検討9.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

* (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所

安井学: 部位特異的にゲノム内に導入したDNA付加体の遺伝的影響.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

長野聖也^{*1}, 東垣由夏^{*1}, 佐々彰, 川西優喜^{*1}, 安井学, 高村岳樹^{*2}, 八木孝司^{*1}: DNA塩基損傷1分子を部位特異的にもつプラスミドの作製とヒト細胞におけるTLS解析.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

*¹ 大阪府立大学

*² 神奈川工科大学

羽倉昌志^{*1}, 青儀巧^{*2}, 加藤雅之^{*3}, 杉山圭一: 19研究機関によるBMS共同研究: 化学合成で汎用される試薬20種類のAmes試験データの収集.

日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12)

*¹ エーザイ(株)

*² 大塚製薬(株)

*³ (株) シミックバイオリサーチセンター

本間正充: QSARを活用した医薬品中の遺伝毒性不純物の評価と管理.

日本動物実験代替法学会第27回大会 (2014.12)

Honma M, Yasui M, Kanemaru Y, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T*: Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome.

4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12)

* Health Sciences University of Hokkaido

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ishii Y, Umemura T, Honma M, Nishikawa A, Nohmi T: Point mutations and deletions induced by aging in liver of *gpt* delta transgenic rats.

4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12)

Nohmi T, Suzuki T, Matsumoto K*, Honma M: Roles of translation DNA synthesis in threshold for genotoxic chemicals.

4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12)

* The Institute of Environmental Toxicology

Yamada M, Takamune M, Matsuda T*: Novel mutation assay with non-selective protocol using a next-generation DNA sequencer.

4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12)

* Kyoto University

Hirose A, Hirata-Koizumi M, Ono A, Kosugi Y^{*1}, Suzuki T^{*1}, Fujii S^{*2}, Ema M^{*3}, Nishimura T^{*4}: Analysis of the serum perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) levels for repeated dose toxicity studies conducted for long-chain PFCAs in rats.

第54回米国トキシコロジー学会 (2015.3)

*¹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*² Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

*³ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*⁴ Teikyo Heisei University

Ono A, Kobayashi K, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Ema M^{*1}, Nishimura T^{*2}: Initial Risk Assessment of β -Bromostyrene.
第54回米国トキシコロジー学会 (2015.3)

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

^{*2} Teikyo Heisei University

Yamada T^{*1}, Tanaka Y^{*1}, Hasegawa R^{*1}, Sakuratani Y^{*1}, Yamazoe Y^{*2}, Ono A, Hirose A, Hayashi M^{*3}: Hazard evaluation support system (HESS) : Development of a category approach to predict the testicular toxicity of chemical substances structurally related to ethylene glycol methyl ether.
第54回米国トキシコロジー学会 (2015.3)

^{*1} National Institute of Technology and Evaluation

^{*2} Food Safety Commission of Japan

^{*3} BioSafety Research Center

Ono A: Toxicogenomics as alternative of traditional toxicological endpoints.
第11回韓国動物実験代替法学会 (2014.11)

Hirose A, Kosugi Y^{*1}, Suzuki T^{*1}, Fujii S^{*2}, Kato H, Takahashi M, Kawamura T, Matsumoto M, Ono A, Hirata-Koizumi M: Chain length-dependent difference in the toxic potency of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCA) in rats: Determination of the serum pfca concentrations.
DIOXIN2014 (2014.8)

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Hirose A, Fujii S^{*1}, Suzuki T^{*2}, Kato H, Kawamura T, Takahashi M, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Nishimaki-Mogami T, Nishimura T^{*3}, Ema M^{*4}: Combined repeated dose toxicity studies with the reproduction/developmental toxicity screening tests for long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats.
The 50th EUROTOX2014 (2014.9)

^{*1} Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*3} Teikyo Heisei University

^{*4} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Yamada T^{*1}, Tanaka Y^{*1}, Hasegawa R^{*1}, Sakuratani Y^{*1}, Yamazoe Y^{*2}, Ono A, Hirose A, Hayashi M^{*3}: Hazard evaluation support system (Hess) : Category approach to screen chemicals which are metabolized to methoxy- or ethoxyacetic acid responsible for testicular toxicity.
The 50th EUROTOX2014 (2014.9)

^{*1} National Institute of Technology and Evaluation

^{*2} Food Safety Commission of Japan

^{*3} BioSafety Research Center

小野敦: トキシコゲノミクスによる肝毒性バイオマーカー。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

山田隆志^{*1}, 長谷川隆一^{*1}, 三浦稔^{*1}, 櫻谷祐企^{*1}, 山添康^{*2}, 小野敦, 広瀬明彦, 林真^{*3}: 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) - 精巣毒性に係わるアルコキシ酢酸を生成する化学物質のスクリーニング。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 食品安全委員会

^{*3} (公財)食品農医薬品安全性評価センター

広瀬明彦, 藤井咲子^{*1}, 鈴木俊也^{*2}, 加藤日奈, 川村智子, 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 西村哲治^{*3}, 江馬真^{*4}, 小野敦: パーフルオロアルキル (C14, C16) カルボン酸の反復投与および生殖・発生毒性。

第41回日本毒性学会学術年会 (2014.7)

^{*1} 化合物安全性研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 帝京平成大学薬学部

^{*4} 産業技術総合研究所

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),

①2014年4月7日～10日

②2014年10月14日～16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, 名称の妥当性を検証し, 国際一般名称 (INN) を定めるとともに, 継続審議となった品目に関しても検討を行った。さらに, ワクチンに関する検討や再生医療製品やバイオ後続品の命名方針に関してディスカッションした。

会議名：米国薬局方第6回バイオアッセイワークショップ

出席者：生物薬品部 石井明子

開催場所, 時期：ロックビル (米国), 2014年6月2日～3日

参加者内訳, 人数：USP, FDA, 欧米製薬企業関係者等, 約150人

会議内容：バイオ医薬品の品質評価等に用いられるバイオアッセイに関して, 段階的アプローチ, バリデーション手法, USP general chapter実践例, 自動化, 中和抗体測定への応用等に関して報告・議論された。

会議名：国際標準化機構TC249第5回全体会議

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期：京都 (日本), 2014年5月26日～29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, 医療機器の品質と安全性を確保す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, 新作業提案投票で採択され, 国際規格案作成の作業が始まることとなった。

会議名：第2回WHO植物薬の品質管理に関する専門協議

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期：香港 (中国), 2014年11月17日～19日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, インド, 香港, シンガポール, フィリピン, ベトナム等の植物薬品質管理関連の専門家等, 約50名

会議内容：植物薬の品質管理のための植物由来指標成分の選択に関するガイドラインに関して, その原案の最終見直しを行った。また, 加工の管理基準に関するガイドラインの策定するため, その草案の概要について議論された。

会議名：第12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, 政田さやか

開催場所, 時期：シンガポール (シンガポール), 2014年11月25日～26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12回常任委員会に参加した。7つのメンバー国より30人を越える代表が参加し, 生薬に関する局方比較, 生薬標準品及び植物製剤における安全性情報について重点的に議論された。

会議名：国際標準化機構TC249専門委員会 / WG2作業部会第3回会議

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期：ベルリン (ドイツ), 2015年2月12日～13日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, オランダ, ドイツの天然物製剤の担当者・専門家20名

会議内容：国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学 (仮題) 分野) における伝統医薬製品を扱う作業部会WG2に参加し, 中国伝統医学製品の製造工程の要求事項に関する国際基準について, 作業部会原案の作成スケジュール等について議論した。

会議名：ISO/TC 194 (医療機器の生物学的安全性) 総会及び作業部会

出席者：医療機器部 新見伸吾, 宮島敦子, 中岡竜介, 加藤玲子

開催場所, 期間：三島 (日本), 2014年4月21日～26日

参加者内訳, 人数：日本, ドイツ, 米国, 英国, 韓国等15ヶ国, 約160名

会議内容：総会及び多数の関連WG会議が開催され, 医療機器及び材料の生物学的安全性評価に関する標準化作業が行われた。生体内分解性材料やナノマテリアル材料等, 技術進歩に伴いその使用が進んできた新規材料に対応するため, 既存の文書ほとんどを改訂することが決議

された。なお、TC 194内で医療機器GCPの標準化も行われていることを鑑みて、TC名称を「医療機器の生物学的及び臨床評価」と変更することが提案され、ISOにその可否に関する審議を依頼することも決議された。

会議名：IEC/TC62 SC 62A & ISO/TC215 JWG7 (ITネットワーク機器のリスクマネジメント) 東京会議

出席者：医療機器部 中岡竜介

開催場所、期間：東京 (日本), 2014年5月14日～17日

参加者内訳、人数：日本, ドイツ, 米国, 英国等9ヶ国, 22名

会議内容：5月末に軽井沢で行われるTC 215 (医療情報) 総会に先立って、単体プログラムの製品規格IEC 82304-1及び医療機器ソフトウェアのプロセス規格の次バージョンIEC 62304 Ed.2に関する討議を行う目的で、日本品質保証機構の会議室でJWG 7会議が開催された。時間の関係上、殆どの時間をIEC 82304-1 CDV Health Software - Part 1: General requirements for product safety (ヘルスソフトウェアの製品規格) に関する討議に割かれてしまったが、その結果、IEC 62304が引用規格となり、保守を含むすべてのプロセスがその一部として含まれることになった。また、IEC62366で定義されているリスク分析のやり方等をIEC82304に含めていくことを検討するために、サブ・グループを設けることが報告された承された。

会議名：ISO/TC 150 (外科用インプラント) 総会及びISO/TC 150/SC 7 (再生医療機器) 会議

出席者：医療機器部 新見伸吾, 中岡竜介, 迫田秀行

開催場所、期間：ソウル (韓国), 2014年9月14日～19日

参加者内訳、人数：日本, ドイツ, 米国, 英国, 韓国等13ヶ国, 約150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/WG 3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に関する文書の標準化に向けての議論が行われた。SC 7総会では、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、その原案作りのためのタスクフォースを立ち上げることとなった。タスクフォースの運営は、引き続きドイツ代表、SC 7議長が行い、作業を進めることが確認された。また、これまで継続的に日本から提案が行われてきた「骨再生評価手法」、「軟骨再生評価手法」についても討議が行われたが、前者は一旦

廃案とすること、後者は各国がその提案成立に協力することが決議された。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、人工関節骨頭衝撃試験法等は成立する方向に動きだした。また、模擬骨やカスタムインプラントに関する標準化作業も、更なる修正を加えた上で継続されることとなった。

会議名：国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ会合111「幾つかのナノマテリアルと繊維」

出席者：生活衛生化学部 小林憲弘

開催場所、時期：リヨン (フランス), 2014年9月30日～10月7日

参加者内訳、人数：アメリカ, カナダ, フランス, 日本, 韓国等の発がん性評価の専門家21名

会議内容：世界保健機関 (WHO) の外部機関である国際がん研究機関 (IARC) におけるモノグラフ (発がん性評価文書) 作成のための会合に専門家として討議に参加し、カーボンナノチューブを含む幾つかのナノマテリアルと繊維状物質の発がん性の評価を行うとともに、評価文書を作成した。

会議名：第46回コーデックス残留農薬部会

出席者：食品部 根本了

開催場所、時期：南京 (中国), 2014年5月5日～10日

参加者内訳、人数：59加盟国, EU及び10国際機関, 264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, リスク分析の原則の改定, 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36回コーデックス分析・サンプリング法部会

出席者：食品部 渡邊敬浩

開催場所、時期：ブダペスト (ハンガリー), 2015年2月23日～27日

参加者内訳、人数：52加盟国, EU及び11国際組織から160名

会議内容：朝鮮人参中の各種化学物質分析法等, 更新を含め40以上の分析法が承認された。CODEX STAN 234の更新や、多成分の和を求める分析に使用される方法, また生物由来の要素を含む分析法の性能規準の設定など, 分析の品質保証に関連する各種議題が討議された。

会議名：第47回コーデックス食品添加物部会

出席者：食品添加物部 穂山浩

開催場所，時期：西安（中国），2014年3月23日～27日

参加者内訳，人数：51加盟国，1加盟機関（EC），32加盟組織及び国際団体

会議内容：コーデックス委員会（CAC）と他のコーデックス委員会から附帯事項，FAO/WHO及び第79回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）からの関心事項，第79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，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，個別食品規格の食品添加物条項と食品添加物のコーデックス一般規格（GSFA）の関連条項の整合，GSFAの表3に規定されているpH調整剤以外のpH調整剤機能を有する添加物，また乳化剤，安定剤，増粘剤，色素及び甘味料より他の機能を有する添加物の表1及び表2への改訂-第46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，INS1504（i），INS1504（ii）及びINS234の改訂，食品添加物の国際番号システム（INS）の変更，乳及び乳加工飲料とその副分類の食品分類の改訂の提案，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，6つの優先色素の再評価に関するデータの利用に関しての情報，添加物中の添加物（副次的添加物）の使用に関する討議が検討された。

会議名：第79回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

出席者：食品添加物部 河村葉子，病理部 梅村隆志

開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2014年6月17日～26日

参加者内訳，人数：毒性17名，規格10名，摂取量3名，事務局等5名の合計35名

会議内容：乳児用調製乳に使用する増粘安定剤，カラギーナン，ペクチン，CITREM及びOSA加工デンプンの安全性評価が行われ，乳児用食品添加物評価の基本方針が示された。その他，ルテインエステル，香料化合物などの安全性評価も行われた。また，シヤム安息香，OSA修飾加工デンプン，香料化合物などの規格が作成された。

会議名：Joint FAO/WHO Expert Consultaion on Low/Moisture Foods

出席者：食品衛生管理部 五十君静信

開催場所，期間：ローマ（イタリア），2014年5月12日～14日

参加者内訳，人数：イギリス，日本，カナダ，アメリカ，スイス，イタリア，参加者15名

会議内容：コーデックスの44回，45回の食品衛生部会で

検討された低水分活性食品のリスク区分に関する科学的知見を提供するため，リスクアセスメントを行った。

会議名：天然資源の開発利用に関する日米会議（UJNR）

出席者：食品衛生管理部 五十君静信

開催場所，期間：ニューオーリンズ（アメリカ），2015年1月25日～2月1日

参加者内訳，人数：日本，アメリカ 参加者16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49回合同部会をニューオーリンズで開催し，スタディーツアーで市内施設を訪問した。

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：ボン（ドイツ），2014年4月7～11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，約50物質のICSCが最終化された。

会議名：第9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：ニューデリー（インド），2015年3月16～20日

参加者内訳，人数：55加盟国，1地域政府間機関，13国際機関

会議内容：「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）における特定品目中の鉛の最大基準値（ML）の改訂原案」，「玄米中の無機ヒ素のML案」，「穀類及び穀類製品中のデオキシニバレノールのML案及び関連するサンプリングプラン」など21議題について討議を行った。

会議名：第28回OECD GLP作業部会（OECD 28th Meeting of the Working Group on GLP）

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所，時期：ラスベガス（米国），2014年4月7日～8日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，試験結果相互受け入れ制度参加非加盟国，オブザーバー参加国 約50名

会議内容：2013年現地評価訪問報告，2014年現地評価訪問計画，組織病理学のピアレビューに関するGLP要求事項のガイダンス改訂版などGLP原則及びそれに関連する規定文書等に基づく必要な規定類の整備，各国のGLP適

合施設に係る情報交換、査察官のトレーニングコースの実施結果、計画等について議論を行った。

会議名：内分泌かく乱化学物質低用量問題専門家委員会 (Expert Panel Workshop on Endocrine Disrupter Low Doses Effects)

出席者：毒性部 菅野純

開催場所、時期：ロンドン (英国), 2014年6月4日

参加者内訳、人数：21名 (OECD加盟国, 関連利益団体等 (BIAC, ICAPO, etc))

会議内容：欧州化学物質環境生態学毒性学センター (ECETOC) 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招聘された。内分泌かく乱化学物質の低用量問題に関する今後の適切な研究の方向性の確認と、それらの公的研究としての提案の可能性について検討した。

会議名：第7回OECD分子スクリーニングとトキシコゲノミクス拡大アドバイザーグループ会合 (the 7th Meeting of the Extended Advisory Group on Molecular Screening)

出席者：毒性部 菅野純, 薬理部 小島肇

開催場所、時期：パリ (フランス), 2014年6月12日～13日

参加者内訳、人数：40名 (OECD加盟国, NIEHS, 関連利益団体等 (BIAC, JRC, ICAPO, NGOs, etc))

会議内容：OECD/IPCSにおいて組織された分子スクリーニングとトキシコゲノミクス拡大アドバイザーグループ会合に出席した。化学物質の毒性影響が発現するまでの過程 (AOP) の知見に基づく手法開発の進捗報告、ワークプランの提案のレビューと承認等が行われた。

会議名：OECD/ナノマテリアルのカテゴリー評価に関するワークショップ (OECD/The WPMN Meeting on Categorization of Manufactured Nanomaterials)

出席者：毒性部 菅野純, 高橋祐次

開催場所、時期：ワシントンD.C. (米国), 2014年9月17日～19日

参加者内訳、人数：140名 (OECD加盟国, 関連利益団体等 (BIAC, TUAC, IGOs, NGOs, etc))

会議内容：OECD加盟国が協力して、ナノマテリアルの安全性評価手法に関してヒト毒性や環境毒性の評価におけるナノマテリアルの物理化学的特性等に基づいたカテゴリー評価手法に関する検討を行うことを目的として、試験と評価に関するステアリンググループにおける課題解決のために開催された。

会議名：内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する第四回アドバイザーグループ会合 (the 4th Meeting of the Advisory Group on Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA/AG))

出席者：毒性部 菅野純

開催場所、時期：パリ (フランス), 2014年10月16日～17日

参加者内訳、人数：40名 (OECD加盟国, EC, US/EPA, 関連利益団体等 (ECETOC, BIAC, ICAPO, etc))

会議内容：内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するテストガイドライン作成を目的として、OECD/WNT (Working Group of the National Coordinators for the Test Guidelines) の提言を受けて開催された内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する第四回アドバイザーグループ会合にビューローとして招聘された。ヒト健康影響に関する現状と展望を報告、OECDガイダンスドキュメントの作成方針、内分泌かく乱化学物質の評価のためのAOPについて論議を重ねた。

会議名：OECD 26th meeting of the Working Group of the National Coordinators of the Text Guidelines Programme (WNT-26) (第26回OECDテストガイドラインナショナルコーディネーター会議 (WNT-26))

出席者：薬理部 小島肇

開催場所、時期：パリ (フランス), 2014年4月8日～11日

参加者内訳、人数：OECD加盟国等, 約20名

会議内容：日本から提案していた遺伝毒性試験in vivoコメントアッセイがテストガイドラインとして承認された。その他の遺伝毒性試験のテストガイドラインの改訂が承認された。

会議名：Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods (SACATM) and an International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) (代替法科学諮問委員会会議および代替法国際協力調整会議)

出席者：薬理部 小島肇

開催場所、時期：ローリー市 (米国), 2014年9月16日～18日

参加者内訳、人数：ICCVAM関係者等 約20名

会議内容：米国動物実験代替法評価センター (NICEATM) より、検討中のテーマとして、感作性試験、生殖毒性試験、急性毒性試験、内分泌かく乱試験などの説明を受けた。NICEATMはいずれもOECDやICHで進んでいるプロジェクトとは別の計画を進めていた。

会議名：OECD Eye Irritation Test Expert meeting (OECD 眼刺激性試験専門家会議)

出席者：薬理部 小島肇

開催場所，時期：パリ（フランス），2014年11月6日～7日

参加者内訳，人数：OECD加盟国等 約20名

会議内容：日本から提案している眼刺激性試験代替法短時間曝露（Short Time Exposure）法のテストガイドライン案について議論がなされ，その成立にほぼ合意が得られた。

会議名：OECD Workshop on framework for integrated approaches for testing and assessment (IATA) (OECD 試験法と評価のための統合アプローチの枠組みに関するワークショップ)

出席者：薬理部 小島肇

開催場所，時期：ワシントンD.C.（米国），2014年11月17日～19日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，EPA関係者等 約50名

会議内容：OECDが推進しようとしているIATA（試験法と評価のための統合アプローチ）の考え方，取り組み方などについて各国の専門家が意見交換し，その内容に合意がなされた。

会議名：40th EURL ECVAM SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE（欧州動物実験代替法評価センター第40回科学諮問会議）

出席者：薬理部 小島肇

開催場所，時期：イスプラ市（イタリア），2014年10月21日～22日

参加者内訳，人数：ECVAM関係者等 約30名

会議内容：欧州動物実験代替法評価センター（EURL ECVAM）において開催された「眼刺激性試験代替法EpiOcular，皮膚刺激性試験代替法epiCSおよびin vitro 薬物代謝試験の第三者評価会議」に参加した。

会議名：2014 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，井上薫

開催場所，時期：ローマ（イタリア），2014年9月16日～25日

参加者内訳，人数：WHO側として20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，中国，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）2014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14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：WHO Chemical Risk Assessment Network（世界保健機関化学物質リスク評価ネットワーク会合）

出席者：病理部 小川久美子

開催場所，時期：パリ（フランス），2014年10月8日～10日

参加者内訳，人数：約66名（米国11名，スイス7名，フランス5名，イタリア・カナダ4名，英国・ドイツ・オランダ3名，ポルトガル・ベルギー・デンマーク・スウェーデン・フィンランド・韓国2名，ブラジル・ジャマイカ・コスタリカ・チェコ・スペイン・ギリシャ・カザフスタン・ロシア・南アフリカ・スリナム・ガーナ・マレーシア・タイ・日本1名）

会議内容：フランス，パリのANSES（French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety）で開催され，26カ国から約60名の参加があった。各国から，本活動に対する提案や問題点などについての報告があり，情報の共有方法やリスク評価の考え方，教育，人材育成等の点について討論が行われた。

会議名：Joint EFSA/WHO stakeholder meeting on threshold of toxicological concern / Joint EFSA/WHO expert workshop on threshold of toxicological concern（ヨーロッパ食品安全局・世界保健機関合同TTC会議）

出席者：病理部 梅村隆志

開催場所，時期：ブリュッセル（ベルギー），2014年12月2日～5日

参加者内訳，人数：世界各国の専門家約90名

会議内容：ヨーロッパ食品安全局・世界保健機関合同の毒性学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern, TTC）に関する会議に出席し，TTCアプローチの改定作業を行った。

会議名：健康環境科学研究所（HESI）が主催する遺伝毒性試験委員会（GTTC）の会議

出席者：変異遺伝部 本間正充

開催場所，時期：アーリントン（米国），2014年4月9日～11日

参加者内訳，人数：50名

会議内容：遺伝毒性試験において各国共通の問題となっている定量的評価，既存試験データ評価法，生物製剤，

ナノ物質の遺伝毒性評価, 新たな遺伝毒性評価戦略, 生殖細胞遺伝毒性評価法について議論を行った。

会議名: 日米EU医薬品規制調和国際会議

出席者: 変異遺伝部 本間正充, 薬品部 阿曾幸雄

開催場所, 時期: 東京 (日本), 2014年6月2日~5日

参加者内訳, 人数: 120名

会議内容: 日米EU医薬品規制調和国際会議への出席し, 医薬品中に含まれるDNA反応性不純物ガイドライン (M7) の策定作業を行い, Step4のドラフトガイドライン (潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価および管理) を完成させた。

会議名: ICH-M7ガイドライン説明会

出席者: 変異遺伝部 本間正充

開催場所, 時期: 東京 (日本), 2014年9月29日

参加者内訳, 人数: 80名

会議内容: 6月に最終化されたICH-M7「潜在的発がんリスクを低減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」ガイドラインの業界向けの説明会を行った。

会議名: OECD Expert Meeting on the Adaptation of the Genotoxicity in vitro Micronucleus Assay TG 487 for Testing of Nanomaterials (ナノ物質におけるin vitro小核試験の最適化に関するOECD専門家会議)

出席者: 変異遺伝部 本間正充

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2014年10月13日~14日

参加者内訳, 人数: 20名

会議内容: ナノ物質におけるin vitro小核試験の最適化に関する専門家会議。米国, 欧州, 日本の規制側, 産業界の遺伝毒性専門家約20名が参加した。ナノ物質のin vitro小核試験に関するガイダンスドキュメントのSPSFをOECDに提出するための合意事項が確認された。

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: ミネアポリス (米国), 2014年5月31日~6月5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。今回の会議中には,

ステップ2文書に対するパブリックコメントへの対応を終了し, ステップ4文書の最終化を目指したが, 各極による最終合意までは至らなかった。しかし, 会議終了後の電話会議等により9月末にポスタルサインオフ (会議後合意) を行うこととなった (2014年12月16日にステップ4が公開された)。

会議名: 第7回OECD分子スクリーニング・トキシコゲノミクス拡大アドバイザリー会議

出席者: 総合評価研究室 小野敦

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2014年6月12日~13日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 欧州化学物質庁, 40名

会議内容: 第7回OECD分子スクリーニング・トキシコゲノミクス拡大アドバイザリー会議において, これまでに提案されたアドバースアウトカムパスウェイ (AOP) の内部レビュー結果及び新たに提案されたAOPのSPSFについて議論した。

会議名: 第6回OECD化学物質共同評価会議 (CoCAM-6)

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦, 松本真理子

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2014年9月30日~10月3日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 産業界, 欧州化学物質庁, 中国, ロシア, 約100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6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6物質に対する評価文書案に対しての合意を得た他, OECD加盟各国から提出された高生産量化学物質を中心とした化学物質評価文書案について討議に参加した。

会議名: 第12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: パリ (フランス), 2014年12月2日~4日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国30名

会議内容: 第12回VMG-NA会合において, 現在, 各国で進められている内分泌かく乱物質のin vitro評価法のバリデーション試験の進捗やガイドライン案について議論を行った。我が国から提案したER STTAガイドライン (TG455) 改定案及びアンタゴニスト試験のパフォーマンススタンダード (PS) 案については, 提案したWNTコメント対応案について了承を得た。一方, AR

STTA (AR Ecoscreen) については、バリデーション試験結果の報告を行い、非常に良い結果であるとの評価から早急にガイドライン案を提出することで合意された。

会議名：OECD 第14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, 生活衛生化学部 小林憲弘

開催場所, 時期：パリ (フランス), 2015年2月2日～5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で作成された11材料のナノマテリアルのドシエについては、秘匿情報解除の化学品合同会議の合意を取るための回覧に送付することが決定した。ヒト健康影響や環境影響に対する評価は、化学物質共同評価プログラムとの共同作業も視野に入れて、今後電話会議等で検討していくこととされた。

会議名：WHO飲料水水質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：ボン (ドイツ), 2015年2月23日～26日

参加者内訳, 人数：各国専門家及びWHO事務局, 約30名

会議内容：WHO飲料水水質ガイドラインの第4版の第一追補ガイドラインの完成に向けた文書の最終化に関して、各国からの専門家にて討議が行われた。化学物質関係については、塩素酸, 過塩素酸, バリウム, 亜硝酸, 銀, 有機スズ, ニッケル, 農薬類等のモノグラフのアップデート版について、各文書の最終化に向けた検討が行われた。

各審議会、委員会等について

Committee Members List in Fiscal Year 2014

○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，内藤幹彦
 血液事業部会：山口照英
 血液事業部会運営委員会：山口照英
 血液事業部会安全技術調査会：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

要指導・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

医療機器・再生医療等製品安全対策部会：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，手島玲子

動物用一般用医薬品調査会：袴塚高志，吉田緑

動物用医薬品残留問題調査会：手島玲子

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：亀山浩，佐藤恭子，杉本直樹，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

放射性物質対策部会：手島玲子

厚生科学審議会科学技術部会：山口照英

遺伝子治療臨床研究審査委員会：山口照英

遺伝子治療臨床研究指針の見直し委員会：山口照英

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会：山口照英

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

科学技術部会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 品質・安全性項目に関するサブグループ：内田恵理子

平成26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

皮膚適用製剤生物学的同毒性試験ガイドライン検討委員会：香取典子，坂本知昭

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：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，靱島由二，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，小川久美子
医薬品添加物規格検討委員会：阿曾幸男，坂本知昭
偽造医薬品・指定薬物対策推進会議：奥田晴宏，花尻（木倉）瑠理
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
有害性評価小検討会：西川秋佳
ナノ医薬品に関する勉強会：川西徹，奥田晴宏，合田幸広，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
平成26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
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業（移植医療基盤整備研究分野）及び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）事前評価委員会：山口照英
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
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
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策

研究事業（移植医療基盤整備研究分野）及び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）事前評価委員会：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，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
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，曹永晚，本間正充
厚生労働科学研究「医薬品等規制調和・評価研究事業」「地球規模保健課題解決推進のための研究事業」事前評価委員会委員：川西徹
国産医療機器創出促進基盤整備等事業評価委員会構成員：新見伸吾
国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する協議のためのワーキンググループ：新見伸吾
野生鳥獣肉の衛生管理に関する検討会：朝倉宏，野田衛
国立保健医療科学院薬事衛生管理研修運営委員会委員：香取典子，坂本知昭，小出達夫，中岡竜介，植松美幸
国立保健医療科学院食肉衛生検査研修運営委員会：五十君静信，岡田由美子
国立保健医療科学院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：五十君静信，大城直雅，百瀬愛佳，寺嶋淳
個人輸入・指定薬物等に係るホームページを活用した広報業務に係る提案書技術審査委員会：花尻（木倉）瑠理

○人事院

国家公務員採用I種試験（理工IV）試験専門委員：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政策推進専門調査会専門委員：春日文子

日本学術会議副会長：春日文子

日本学術会議連携会員：関野祐子，菅野純，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，穠山浩，宇佐見誠

栄養成分関連添加物WG：合田幸広

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，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：野田衛，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，岡田由美子，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

TTC調査検討会委員：森田健

消費者委員会

食品表示部会：安達玲子

消費者安全調査委員会

食品・化学・医学等事故調査部会：手島玲子

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

化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員会：菅野純

次世代医療機器開発推進協議会：奥田晴宏

基礎医学委員会

IUPS分科会：関野祐子

薬学委員会

食料科学委員会・基礎医学委員会・薬学委員会合同トキシコロジー分科会：関野祐子

○消費者庁

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

化学物質審査小委員会，水銀に関する水俣条約対応検討小委員会及び化学物質評価専門委員会委員：菅野純

水環境部会：西川秋佳

環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦

土壌農薬部会：吉田緑

平成26年度健康リスク評価分科会：菅野純

平成26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

平成26年度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26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

○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26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26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

データ収集技術等小委員会：渡邊敬浩

獣医事審議会：春日文子

○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

高速液体クロマトグラフィー／質量分析通則改正原案作
成委員会：坂本知昭

「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：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，
広瀬明彦，小野敦

相談員制度の運用に係る実務者会合：春日文子

○文部科学省

科学技術・学術審議会：春日文子

総合政策特別委員会：春日文子

研究計画・評価分科会：春日文子

地球観測推進部会：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エ
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・期）」事後評価委
員会：山口照英

○国土交通省

固体ばら積み貨物査定検討ワーキンググループ委員：森
田健

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会：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，菊池裕，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，合田幸広，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，合田幸広，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

Inhalation WG：吉田寛幸

国際調和検討委員会：川西徹，奥田晴宏，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，窪崎敦隆

無菌製剤関連情報WG：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

GLP専門協議委員：新見伸吾，西川秋佳，高木篤也，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，靄島由二

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，吉田寛幸，川崎ナナ，橋井則貴，石井明子，
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，三

浦巧，安田智，鈴木孝昌，新見伸吾，靄島由二，中岡竜
介，神野透人，五十嵐良明，手島玲子，佐藤恭子，杉本

直樹，菊池裕，窪崎敦隆，栗原正明，大野彰子，正田卓
司，出水庸介，齋藤嘉朗，中野達也，西川秋佳，菅野純，

平林容子，小川幸男，高木篤也，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：合田幸広，川崎ナナ，佐藤陽治，

新見伸吾

○国立研究開発法人・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

農業・食品産業技術総合研究機構「戦略的イノベーション創造プログラム（次世代農林水産業創造技術）」書類審査専門委員：五十君静信

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：舘島由二

放射線医学総合研究所内部評価委員会業務運営評価部会：春日文子

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

科学技術振興機構再生医療実現拠点ネットワークプログラムに係る技術審査委員会専門部会委員：事業再生医療の実現化ハイウェイ課題運営委員会委員：佐藤陽治

科学技術振興機構再生医療実現拠点ネットワーク事業再生医療の実現化ハイウェイ課題運営委員会委員：佐藤陽治，山口照英

科学技術振興機構先端計測分析技術・機器開発推進委員会（放射線計測領域分科会）委員：松田りえ子

科学技術振興機構健康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推進委員会委員：川西徹

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，手島玲子，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：内田恵理子，最上知子，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

大学共同利用機関法人情報システム研究機構経営評議会：春日文子

日本スポーツ振興センター平成26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

国立成育医療研究センター共同研究員：三浦巧

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の研究等外部評価委員：川西徹，山口照英

医薬基盤研究所医薬推進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，舘島由二

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ナノテクノロジー標準化国内審議委員会委員：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：佐藤陽治

新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO評価委員：小島肇

新エネルギー・産業技術総合開発機構国際基準化に向けた心毒性評価法確立のための細胞製造・計測技術の開発プロジェクトリーダー：関野祐子

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26年度環境リスク評価委員会曝露評価分科会：堤智昭

国立環境研究所平成26年度有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関する検討会：広瀬明彦

○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（CCMAS）：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（CCPR）：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（CCRVDF）：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）：小川久美子，梅村隆志

FAO / WHO 合同農薬専門家委員会（JMPR）Roster：吉田緑

OECD: Expert group on genotoxicity：本間正充

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ージメント委員会：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
 OECD: QSAR Toolbox Management Group：小野敦
 OECD: Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics：菅野純，広瀬明彦，小島肇，小野敦
 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 Q3C「医薬品の残留溶媒ガイドライン」R5専門作業部会：広瀬明彦，香取典子
 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「Q&A：原薬製造における出発物質の選択と妥当性」実施作業部会：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 S3A「トキシコキネティクスに関するガイダンス」マイクロサンプリングQ&A専門作業部会：齋藤嘉朗，香取典子
 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
 ICSU（国際科学会議）Committee on Scientific Planning and Reviewメンバー：春日文子
 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
 OECD Inhalation Expert meeting member：菅野純
 OECD Meeting on Categorization of MN Experts：菅野純
 EU NANOSOLUTIONS International advisory group member：菅野純
 FHH Standing Committee：合田幸広，袴塚高志
 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
 USP Expert Panel：山口照英
 IARC Monograph 111 Meetingメンバー：小林憲弘

○都道府県

福島県「県民健康管理調査」検討委員会：春日文子
 福島県甲状腺検査評価部会：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
 兵庫県立健康生活科学研究所（健康科学研究センター）研究アドバイザー：小林憲弘

○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：靄島由二
 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，靄島由二，中岡竜介，

加藤玲子, 宮島敦子, 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

ISO上層対応委員会: 中岡竜介

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: 靄島由二

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

日本医師会環境保健委員会: 春日文子

日本医師会総合政策研究機構研究倫理委員会: 春日文子

1. 講義

- 川西徹, 「化学薬品の品質審査」, 星薬科大学 (2014.5)
- 川西徹, 「薬学への招待」, 東邦大学薬学部 (2014.6)
- 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 (2014.7)
- 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 (2014.4)
- 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 (2014.6)
- 合田幸広, 「健康食品を巡る問題について」, 日本食品安全協会教員研修会 (2014.7)
- 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 (2014.9)
- 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 (2014.12)
- 伊豆津健一, 「錠剤などの生物学的同等性」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2014.6)
- 阿曾幸男, 「薬事衛生管理コース：医薬品の安定性」, 国立保健医療科学院 (2014.5)
- 香取典子, 「薬事衛生管理コース：統計学的評価法」, 国立保健医療科学院 (2014.6)
- 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 (2014.6)
- 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 (2014.6)
- 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 (2014.6)
- 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 (2014.6)
- 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 (2014.6)
- 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 (2014.6)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」, 高崎健康福祉大学薬学部 (2014.5)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造工程の設計と管理に関する研究」, 明治薬科大学健康薬学コース講義 (2014.5)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質・安全性確保」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2014.6)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健医療科学院講義 (2014.6)
- 原園景, 「バイオ医薬品の品質評価技術及び品質管理」, 近畿大学薬学部大学院特別講義 (2014.7)
- 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・特別コース 2014年度医薬品次世代リーダーのための品質分野特別講座 (2014.9)
- 川崎ナナ, 「バイオテクノロジーで医薬品を創る」, 横浜市立大学講義 (2014.9)
- 川崎ナナ, 「医薬品レギュラトリーサイエンス特論」, 北海道大学大学院薬学研究院(臨床薬学専攻)講義 (2014.10)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品の初回ヒト投与試験における課題ーリスク低減に向けて」, 北海道大学大学院薬学研究院 (2014.10)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の品質, 有効性及び安全性の確保」, 明治薬科大学薬学研究コース講義 (2014.12)
- 花尻(木倉)瑠理, 「麻薬植物」, 平成26年度漢方薬・生薬研修会 (2014.9)
- 花尻(木倉)瑠理, 「“危険ドラッグ”はなぜ危険なのか?」, 平成26年度北海道医療大学薬物乱用防止に関するセミナー (2014.12)

- 花尻 (木倉) 瑠理, 「“危険ドラッグ”はなぜ危険なのか? -危険ドラッグの現状と問題点-」, 平成26年度千葉県病院薬剤師会医療安全講習会 (2014.12)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について」, 平成26年度指定薬物分析研修会議 (2015.1)
- 内山奈穂子, 「危険ドラッグ製品の分析及び成分の同定について」, 平成26年度指定薬物分析研修会議 (2015.1)
- 緒方潤, 「植物系違法ドラッグ製品の基原植物調査について」, 平成26年度指定薬物分析研修会議 (2015.1)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「指定薬物検査法等」, 平成26年度地方衛生研究所全国協議会衛生理化学分野研修会 (2015.2)
- 佐藤陽治, 「再生医療/細胞治療に用いられる細胞の「品質」とは」, 名古屋市立大学大学院薬学研究科 創薬生命科学特別講義I (2014.5)
- 佐藤陽治, 「細胞の品質—再生医療の有効性・安全性確保のための科学的課題」, 群馬大学大学院医学研究科 未来医療研究人材養成拠点形成事業e-ラーニング講義 (2014.5)
- 井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と課題」, 大阪大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス特別講義 (2014.7)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療における細胞の「品質」とは?」, 大阪大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス特別講義 (2014.7)
- 佐藤陽治, 「医薬品等のレギュラトリーサイエンス」, 東邦大学薬学部 医薬品開発 I (2014.7)
- 佐藤陽治, 「細胞の品質—再生医療の有効性・安全性確保のための科学的課題」, 九州大学大学院薬学研究院 第14回創薬リサーチコア研究会 (2014.9)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論」, 東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学特論 (2014.10)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療における「細胞の品質」とは?」, 群馬大学大学院医学研究科 未来医療集中講義演習 レギュラトリーサイエンスその1 基礎開発研究 (2014.12)
- 内藤幹彦, 「抗がん剤耐性と細胞死の分子機構」, 平成26年度東京大学薬学部 がん細胞生物学 (2014.6)
- 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26年度慶応大学薬学部 バイオと医療・ゲノム医学 (2014.6)
- 内藤幹彦, 「IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein) の機能と, IAPを利用したプロテインノックダウン法の開発」, 平成26年度浜松医科大学特別講義 (2014.9)
- 鈴木孝昌, 「生命科学特論」, 宇都宮大学大学院 (2014.9)
- 新見伸吾, 「医療機器概論」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2014.7)
- 根本了, 「食品に残留する農薬等の規制と公示試験法について」, 国立保健医療科学院平成26年度短期研修食肉衛生検査研修 (2014.7)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の品質に係わる国際的なハーモナイゼーション—CCMASの最近の動向—」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成26年度精度管理研修会 (2014.7)
- 渡邊敬浩, 「分析結果の品質に対する国際的な要求—不確かさの特徴と影響—」, 厚生労働省平成26年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2014.10)
- 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 (2014.12)
- 根本了, 「食品中の残留農薬等公示試験法の開発について」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成26年度残留農薬等研修会 (2015.1)
- 坂井隆敏, 「食品中残留動物用医薬品等に関する話題」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成26年度残留農薬等研修会 (2015.1)
- 渡邊敬浩, 「食品中に残留する農薬等に関する分析法の妥当性確認と分析結果の品質保証」, 中国四国厚生局平成26年度検査精度管理業務研修会 (2015.2)

渡邊敬浩, 「分析結果の品質に対する国際的な要求－不確かさの特徴と影響－」, 中国四国厚生局平成26年度検査精度管理業務研修会 (2015.2)

渡邊敬浩, 「食品安全行政における有害物質のリスク管理とそれに不可欠な分析法の妥当性確認」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成26年度業務管理研修会東京 (2015.2)

渡邊敬浩, 「食品安全行政における有害物質のリスク管理とそれに不可欠な分析法の妥当性確認」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会平成26年度業務管理研修会大阪 (2015.2)

根本了, 「畜水産物中の残留農薬等試験法について」, 平成26年度地方衛生研究所全国協議会衛生理化学分野研修会 (2015.2)

渡邊敬浩, 「検査に用いる分析法の妥当性確認について」, 平成26年度地方衛生研究所全国協議会衛生理化学分野研修会 (2015.2)

穂山浩, 「食物アレルギーと食品添加物の安全性」, 三重大学大学院 (2014.6)

穂山浩, 「食物アレルギーについて」, 東京農業大学大学院 (2014.7)

穂山浩, 「添加物の規格Ⅰ」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度食品衛生管理者登録講習会 (2014.8)

穂山浩, 「食品中アレルギーンのリスク評価」, 東京農工大学 (2014.11)

穂山浩, 「第9版食品添加物公定書に関する改正内容及び国際的食品添加物規制の動向」, 食品衛生登録検査機関協会平成26年度食品添加物研修会 (2014.11)

穂山浩, 「第9版食品添加物公定書の概要」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度秋季特別研修会 (2014.11)

佐藤恭子, 「添加物の規格Ⅱ」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度食品衛生管理者登録講習会 (2014.8)

佐藤恭子, 「食品添加物公定書の改正等について」, 特別区職員研修所平成26年度専門研修 (2014.9)

佐藤恭子, 「食品中の食品添加物分析法について」, 食品衛生登録検査機関協会平成26年度食品添加物研修会 (2014.11)

久保田浩樹, 「分析法概論Ⅰ」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度食品衛生管理者登録講習会 (2014.8)

大槻崇, 「天然物化学概論 (4) 食品と天然物化学」, 千葉大学 (2014.10)

大槻崇, 「食品中のスクラロース分析について」, 食品衛生登録検査機関協会平成26年度食品添加物研修会 (2014.11)

大槻崇, 「食品中の食品添加物分析法について」, 静岡県立大学 (2014.12)

杉本直樹, 「定量分析の信頼性」, 明治薬科大学健康薬学コース (2014.5)

杉本直樹, 「添加物の規格Ⅲ」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度食品衛生管理者登録講習会 (2014.8)

多田敦子, 「分析法概論Ⅱ」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度食品衛生管理者登録講習会 (2014.8)

六鹿元雄, 「添加物の規格Ⅳ」, 一般財団法人日本食品添加物協会平成26年度食品衛生管理者登録講習会 (2014.8)

六鹿元雄, 「規格試験法の性能評価と改正に向けた取り組み」, 食品衛生登録検査機関協会平成26年度器具・容器包装研修会 (2014.10)

河村葉子, 「食品添加物とその安全性」, 東京大学 (2014.4)

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26年度包装アカデミー (2014.9)

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 (2014.10)

河村葉子, 「食品添加物の開発と規制」, 東京農工大学 (2014.10)

五十君静信, 「食品の微生物基準設定に係る国際情勢と国内の今後の対応について」, 平成26年度HACCP指導者養成研修 (2014.8)

- 五十君静信, 「微生物基準について～生食用食肉及びリステリア～」, 平成26年度食品安全行政講習会 (2014.8)
- 五十君静信, 「ISO法検査セミナー」, 石川微生物実技研修会 (2014.11)
- 朝倉宏, 「食品有害微生物のリスク管理」, 東京農工大学工学府生命工学科講義 (2014.11)
- 朝倉宏, 「家畜微生物学」, 東京農業大学農学部畜産学科講義 (2014.4-7)
- 朝倉宏, 「応用獣医学特論」, 岐阜大学大学院連合獣医学研究科講義 (2014.12)
- 朝倉宏, 「鶏・鶏肉におけるカンピロバクターの制御」, 農林水産省平成26年度省内研修会 (科学セミナー) (2014.12)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の疫学と, 食肉・食鳥肉衛生に関わる課題」, 国立保健医療科学院平成26年度特別課程食肉衛生検査研修 (2014.6)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシン」, 明治薬科大学 (2014.5)
- 大城直雅, 「魚介類の毒について」, 秋田県食品安全セミナー (2014.6)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシンによる食中毒」, 平成26年度第2回食品衛生監視員研修会 (2014.9)
- 大城直雅, 「自然毒 (海産生物毒) について」, 平成26年度「地域保健総合推進事業」地方衛生研究所地域ブロック専門家会議 (理化学部門) 地方衛生研究所全国協議会北海道東北ブロック (2014.10)
- 大城直雅, 「マリントキシン分析の動向」, 平成26年度地域保健総合推進事業九州ブロック理化学部門地域専門家会議 地方衛生研究所全国協議会九州ブロック (2014.10)
- 大城直雅, 「魚介類の毒－海洋生物毒による食中毒の傾向と対策－」, 平成26年度明治薬科大学市民大学講座「自然と健康を考える」 (2014.12)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシン」, 国立保健医療科学院平成26年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2015.01)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシン (海産生物毒) による食中毒」, 平成26年度第2回公衆衛生専門技術研修 (2015.2)
- 岡田由美子, 「リステリアの規格基準設定の考え方」, 国立保健医療科学院平成26年度特別課程食肉衛生検査研修 (2014.6)
- 野田衛, 「ノロウイルスの検出法について」, 厚生労働省平成26年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2014.10)
- 野田衛, 「食品中のノロウイルス遺伝子の検出について」, 特別区職員研修所平成26年度専門研修 (2014.9)
- 野田衛, 「ウイルスによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成26年度食品衛生監視員危機管理研修 (2015.1)
- 野田衛, 「ウイルス性食中毒について」, 岩手大学農学部特別講義 (2014.12)
- 野田衛, 「ウイルスの食品検査における話題」, (一社) 衛生検査登録機関協会平成26年度微生物研修会 (2014.11)
- 野田衛, 「食品からのウイルス検出法の開発, 標準化に関する研究」, 明治薬科大学特別講義 (2014.4)
- 野田衛, 「ウイルス性食中毒について」, 北里大学海洋生命科学部食品衛生学特別講義 (2014.10)
- 寺嶋淳, 「学校給食における衛生管理の徹底について」, 山梨県教育委員会 学校給食栄養・衛生管理講習会 (2014.5)
- 寺嶋淳, 「食中毒原因病原体の解析と食中毒調査への応用」, 大分県生活環境部食品安全・衛生課 大分県部局別専門・技術研修会 (2014.10)
- 工藤由起子, 「腸管出血性大腸菌主要6血清群の検査法」, 厚生労働省食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2014.10)
- 工藤由起子, 「多血清群の腸管出血性大腸菌試験法」, 食品衛生登録検査機関協会平成26年度微生物研修会 (2014.11)
- 渡辺麻衣子, 「きれいなスライド標本を作る」, 第32回セ

- ミナー (NPO法人カビ相談センター) (2015.3)
- 渡辺麻衣子, 「平成26年度短期研修 食品衛生危機管理研修 食品真菌の検査 - 異物としての真菌とその同定 -」, 国立保健医療科学院 (2015.2)
- 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 (2014.12)
- 大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 平成26年度食品衛生危機管理研修 (2015.1)
- 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 (2014.12)
- 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」, 明治薬科大学薬学部 (2014.4)
- 菊池裕, 「レギュラトリーサイエンス講座 薬食衛生微生物分野講義」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2014.7)
- 最上知子, 「医薬品・食品・生活化学物質の安全を守る 国立衛研の役割と研究」, 平成26年度東北大学薬学部薬学概論2 (2014.5)
- 近藤一成, 「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成26年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2015.1)
- 中村公亮, 「遺伝子組換え食品」, 平成26年度JICA食品衛生のための行政能力強化 (2014.11)
- 安達玲子, 「基礎から学ぶ特定原材料表示 ~導入の背景から製品の検査法まで~」, 日本食品衛生協会食品衛生研究所 食物アレルギー検査実習 (2014.8)
- 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利用する」, 東北大学薬学部薬学科感染症学授業 (2014.12)
- 畠山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 第35期食品保健指導士養成講習会 (2014.7)
- 畠山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 愛媛大学教育学部 (2014.7)
- 畠山智香子, 「リスク分析と様々なリスク」, 千葉大学園芸学部公開講座食の安全と安心 (2014.10)
- 畠山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 宮城大学食産業学部 (2014.12)
- 畠山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 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 (2015.1)
- 春日文子, 「食品安全におけるリスクアセスメント」, 国立感染研究所FETP初期導入コース (2014.4)
- 春日文子, 「食品安全学Ⅱ 微生物学的リスクアセスメント」, 京都大学農学部予防微生物学 (2014.5)
- 春日文子, 「生体研究科学特別講義B」, 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科, 獣医学専攻授業 (2015.2)
- 中村亮介, 「医薬品の重篤副作用と発症関連バイオマーカー」, 東北大学 (2014.6)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品の重篤副作用と発症関連バイオマーカーおよびゲノム薬理学に関するガイドライン等」, 千葉大学 (2014.7)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品の安全性に関する研究について」, 帝京平成大学 (2014.10)
- 斎藤嘉朗, 「メタボロームとゲノム研究」, 和歌山医科大学 (2014.11)
- 中村亮介, 「医薬品の重篤副作用~ 皮膚毒性を中心に~」, 東北大学 (2014.12)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品評価における多様性の評価」, 東京大学 (2014.12)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品開発における肝毒性評価」, 東北大学 (2015.1)
- 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 (2015.1)
- 斎藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学 (2015.1)
- 佐藤薫, 「健康な脳を守る」ための厚労研究-グリア細胞からヒトiPS細胞まで」, 熊本大学大学院「分子薬効学特論」「医療薬科学特論」講義 (2014.6)

佐藤薫, 「薬はどのようにして作られるか」, 群馬大学医学部応用基礎医学講義 (2014.9)

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 (2014.12)

杉山圭一, 「栄養保健」, 東京医科歯科大学 (2014.5)

広瀬明彦, 「化学物質の定量的リスク評価手法<レギュラトリーサイエンス講座>」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2014.6)

広瀬明彦, 「ナノ材料の安全性, リスク評価の考え方<ナノテクノロジー社会受容特論>」, 大阪大学ナノサイエンス・ナノテクノロジー高度学際教育研究訓練プログラム (2014.6)

2. 講演

川西徹, 「革新的医薬品開発にむけたレギュラトリーサイエンスとは - 国立医薬品食品衛生研究所の取組について -」, 第27回大阪大学医工情報連携シンポジウム産官学連携シンポジウム (2014.9)

川西徹, 「後発医薬品の有効性, 安全性確保の考え方」, 長崎国際大学第一回生涯教育セミナー (2014.10)

川西徹, 「先端的医薬品等の開発にむけたレギュラトリーサイエンス - 国立医薬品食品衛生研究所の取組について -」, 東京大学薬学セミナー (2015.1)

川西徹, 「製法問題検討小委員会での議論と日局の方向性」, 大薬協技術研究委員会講演会 (2015.1)

川西徹, 「健康・医療戦略におけるレギュラトリーサイエンスの役割」, 先端創薬科学講座セミナー (2015.2)

川西徹, 「後発医薬品の品質, 有効性, 安全性確保の考え方」, 第5回香川県ジェネリック医薬品セミナー (2015.2)

合田幸広, 「健康食品の品質に関する課題, 健康食品企業に望むこと」, 健食原料・素材・OEM展2014 (2014.5)

合田幸広, 「医薬品としての生薬・薬用植物薬学的視点からの共創的連携」, 大阪大学総合学術博物館学術シンポジウム (2014.6)

合田幸広, 「健康食品の新たな機能性表示と健康食品の

品質」, ヘルスライフビジネス講演会 (2014.9)

合田幸広, 「新しい機能性表示と健康食品の品質」, 日本食品化学新聞社講演会 (2014.9)

合田幸広, 「健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題」, 茨城県薬剤師会検査センター研修会 (2014.10)

合田幸広, 「新しい機能性表示と健康食品の品質に関する課題」, 参議院議員内学習会 (2014.10)

Goda Y, "Introduction of qNMR to the Japanese Pharmacopoeia (JP) for specification of marker compounds used for standardization of herbal medicines", 2014 International Summit on Innovative Drug Discovery, Charting the Course of Standardization of Chinese Materia Medica (2014.11)

合田幸広, 「新しい機能性表示と健康食品の品質に関する課題」, 日本食品工業倶楽部講演会 (2014.11)

合田幸広, 「一般用漢方処方について行って来たこと」, 第47回社団法人日本漢方交流会全国学術集会, 京都 (2014.11)

Goda, Y, "Pharmacopoeial topics on herbal medicines in Japan from 2013 to 2014", The 11th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (2014.11)

合田幸広, 「医薬品としての生薬の品質評価」, 北里WHO・COIシンポジウム (兼漢方診療標準化プロジェクト第2回シンポジウム) (2014.12)

合田幸広, 「危険ドラッグとNMRを用いた構造決定」, 東京大学・日本電子産学連携第40回NMRユーザーズミーティング (2014.12)

合田幸広, 「健康食品の問題点と新たな機能性表示制度に係る食品メーカーへの提言」, 新食品会第4回例会 (2015.3)

伊豆津健一, 「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」, ジェネリック医薬品学会 第8回学術大会 (2014.7)

阿曾幸男, 「ICH M7ガイドライン (Step2文書) の概要」,

- インターフェックス ジャパン2014 (2014.7)
- 坂本知昭, 「テラヘルツ波を用いた医薬品の分子センシングと産業応用に向けた取り組み」, 大阪大学レーザーエネルギー学研究センター 第5回高強度レーザー施設共用促進セミナー「医・薬・バイオ分野におけるテラヘルツ技術の新展開」(2014.7)
- 坂本知昭, 「GMP品質試験検査における分析結果の信頼性確保・規格外結果(OOS)における再分析と分析法バリデーション」, 平成26年度医薬品・化粧品等品質管理研修会(2014.10)
- 坂本知昭, 「テラヘルツ・赤外波を用いた医薬品のプロセスモニタリング及び品質解析のための分子センシング」, InterOpt2014/BioOpt Japan 2014 (2014.10)
- 香取典子, 「日本のPIC/S加盟によるインパクト—公的試験機関に求められる変化—」, ファームテックジャパンセミナー(2014.11)
- Sakamoto T, "Application of terahertz imaging in pharmaceutical sciences", The 16th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium (2014.11)
- 香取典子, 「登録検査機関の外部精度管理について」, 平成26年度試験検査センター技術研修会(2014.12)
- 坂本知昭, 「製薬におけるテラヘルツ分光及びイメージング技術の応用」, 産学行政連携支援テラヘルツ波産業応用研究会第26年度講演会(2014.12)
- 加藤くみ子, 「ナノ医薬品の評価」, 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 第119回基礎研究部会総会(2014.12)
- 加藤くみ子, 「リポソーム製剤の評価について」, 第32回物性物理化学研究会(2014.6)
- Sakai-Kato K, "Current initiatives for regulatory science researches for nanomedicines in Japan", The European Summit for clinical nanomedicines 2014 (2014.6)
- 加藤くみ子, 「DDS製剤の概説」, 日本病院薬剤師会東北ブロック第4回学術大会(2014.5)
- 石井明子, 「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)のバリデーションに関するガイドライン」策定の背景と論点, 日本薬物動態学会 第8回ショートコース ～バイオ医薬品開発を促進する技術基盤～(2014.5)
- 川崎ナナ, 「実験データに基づくジェネリック医薬品/バイオシミラーの選択「バイオ後続品とジェネリック医薬品」」, 日本病院薬剤師会 東北ブロック 第4回学術大会(2014.5)
- 川崎ナナ, 「バイオシミラーの類似性評価における課題」, 第3回DIA CMCフォーラム(2014.6)
- 石井明子, 「バイオシミラーの世界における現状」, 第3回DIA CMCフォーラム(2014.6)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品の開発・製造と質量分析」, 日本質量分析学会第11回北海道談話会講演会(2014.7)
- 原園景, 「バイオ医薬品」, 第41回BMSコンファレンス(2014.7)
- 橋井則貴, 「高分子LC/MSバイオアナリシスの現状と課題について」, 第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム(2014.8)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質評価に関する最新動向」, JASIS 2014 日本薬局方セミナー(2014.9)
- 川崎ナナ, 「バイオ医薬品のQbDアプローチ開発」, 製剤機械技術学会第24回大会(2014.10)
- 川崎ナナ, 「躍進する抗体医薬品—現状と課題—」, 第58回日本薬学会関東支部大会(2014.10)
- Ishii A, "The Japanese BMV guideline for ligand binding assay", European Bioanalysis Forum 7th Open Symposium (2014.11)
- 石井明子, 「抗体医薬品 さらなる発展への課題: 規制の観点から」, 第39回日本薬学会関東支部学術講演会(2014.12)
- 石井明子, 「Fcγ受容体発現細胞を用いた抗体医薬品のエフェクター活性評価法, 及び, 蛍光イメージングによる抗体医薬品類の動態評価法の開発」, 平成26年度 先駆的医薬品・医療機器研究 発掘支援事業成果発表会—彩都産学官連携フォーラム2015—(2015.1)

橋井則貴, 「抗体医薬品の迅速最適化法の開発に関する研究: LC/MSによる構造解析法の開発」, 平成26年度先駆的医薬品・医療機器研究 発掘支援事業成果発表会 - 彩都産学官連携フォーラム2015- (2015.1)

袴塚高志, 「違法ドラッグ関連の危機管理における国立医薬品食品衛生研究所の取り組み」, 平成26年度全国地方衛生研究所長会議 (2014.6)

花尻 (木倉) 瑠理, 「違法ドラッグ (いわゆる脱法ドラッグ) の流通実態と分析法について」, 法医中毒研究会 (2014.6)

内山奈穂子, 「違法ドラッグ成分の分析及び同定に関する研究」, 日本法中毒学会33年会 (2014.7)

花尻 (木倉) 瑠理, 「海外の脱法ドラッグ事情と日本における流通実態」, 社会安全フォーラム「我が国の薬物対策の今とこれから～脱法ドラッグの脅威への対処に向けて～」 (2014.7)

丸山卓郎, 「国立衛研・生薬部が扱った最近のトピックス」, 第12回生薬若手懇話会 (2014.8)

袴塚高志, 「産学官で取り組む生薬資源の確保と持続的利用」, 日本生薬学会第61回年会 シンポジウム 生薬資源の確保と持続的利用 ～甘草を取り巻く現状と今後の展望～ (2014.9)

袴塚高志, 「生薬の公定規格に関する最近の話題」, 大阪生薬協会技術部会特別講演会 (2014.10)

袴塚高志, 「食品と医薬品の境界～西洋ハーブ医薬品と食薬区分を例として～」, 第43回生薬分析シンポジウム (2014.11)

袴塚高志, 「生薬及び生薬・漢方製剤の標準化について」, 日本生薬学会関西支部平成26年度秋期講演会 (2014.11)

花尻 (木倉) 瑠理, 「日本における危険ドラッグの流通実態」, 第5回日本中毒学会九州地方会 (2015.1)

袴塚高志, 「天然物医薬品の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発」, 平成26年度厚生労働科学研究委託費創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会「医薬品・医療機器の実用化促進のための官民共同研究の進捗と展望」 (2015.2)

袴塚高志, 「事例「医薬品」生薬 (製剤) のリスク区分」, 薬学教育におけるレギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法に関するシンポジウム (2015.2)

佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に関する国内外の規制動向」, 医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 第9回研究会 (2014.6)

井上貴雄, 「核酸医薬開発の動向と課題」, 次世代医薬「核酸医薬」創出に向けたStrategy2014 (2014.7)

黒田拓也, 「QX100 Droplet Digital PCRを用いたヒトiPS細胞由来分化細胞中における混入未分化iPS細胞の高感度検出法の開発」, 第1回バイオ・ラッド デジタルPCRユーザーフォーラム (2014.7)

井上貴雄, 「核酸医薬品の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究への取り組み」, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014 (2014.9)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発の動向と課題」, 第27回大阪大学医工情報連携シンポジウム ～創薬と医療から日本の未来を考える～ (2014.7)

内田恵理子, 「生物薬品委員会の検討課題ーマイコプラズマ否定試験の改正によるNAT法の積極的活用ー」, 第13回日本薬局方に関する研修会 (2014.10)

井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向とレギュラトリーサイエンス研究への取り組み」, 第19回分子複合医薬研究会 (2014.11)

佐藤陽治, 「ヒト/動物細胞加工製品の品質確保に関する基本的考え方」, レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～再生医療等製品の承認審査と再生医療新法～ (2014.11)

佐藤陽治, 「再生医療等製品/特定細胞加工物に関する新しい規制」, バイオリジクスフォーラム第12回学術集会 (2014.12)

Sato Y, "Tumorigenicity Tests for the Quality and Safety of Cell-Based Therapeutic Products", IABS (International Alliance For Biological Standardization) Workshop (2015.2)

佐藤陽治, 「革新的医薬品等の品質と安全性を確保する

ためのレギュラトリーサイエンス -新しい製品が乗り越えなければならない新しい課題-, 京阪神連携シンポジウム「関西の医療開発の展望とレギュラトリーサイエンス研究への取組」(2015.3)

佐藤陽治, 「再生医療等製品の製造における生物由来原料の品質」, 第14回日本再生医療学会総会ランチョンセミナー (2015.3)

新見伸吾, 「バイオ医薬品の免疫原性の非臨床及び臨床における評価」, 安全性評価研究会 2014年冬のセミナー (2014.12)

井上貴雄, 「日本発核酸医薬の創出に向けて」, 抗体医薬・核酸医薬開発コンソーシアムシンポジウム (2015.1)

井上貴雄, 「核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会「医薬品・医療機器の実用化促進のための官民共同研究の進捗と展望」(2015.2)

井上貴雄, 「核酸医薬開発とレギュラトリーサイエンス研究」, 第18回バイオメディカル研究会 (2015.3)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発のポイント-開発の現状・市場動向・課題・レギュラトリーサイエンス-, R&D支援センターセミナー (2015.3)

新見伸吾, 「医療機器の開発から承認申請に至るまでのプロセスで産業界が留意すべき点」, 第2回JMACシンポジウム (2015.1)

宮島敦子, 「評価指標に関する概要説明」, 医療機器ガイドライン活用セミナー #6診断用DNAチップガイドライン解説 (2014.12)

中岡竜介, 「医療機器に関連した国際標準化状況について:ISO/TC 150 (外科用インプラント)を中心に」, 「ISO/TC 150 (外科用インプラント) とバイオセラミックスの国際標準化の状況」講演会 (2015.1)

中岡竜介, 「国際幹事経験談及び医療機器分野国際標準化の現状について」, 平成26年度第2回ISO国際標準化研修-上級編 (2015.1)

迫田秀行, 「医療機器開発の流れと実際」, 第296回RIST (くまもと技術革新・融合研究会) フォーラム (2015.2)

小林憲弘, 「水道水中の農薬類のGC/MSおよびLC/MS/MS分析方法の開発」, 日本水環境学会 MS分析技術基礎講習会~今さら聞けない基礎知識講習会~ (2014.5)

河上強志, 「家庭用品中の化学物質に起因する健康被害について」, 平成26年度日本家庭用洗剤工業会洗剤・漂白剤等安全対策協議会合同講演会 (2014.6)

神野透人, 「日本の室内空気質の現状:室内濃度指針値の見直しに向けた全国調査」, 第55回大気環境学会年会 (2014.9)

神野透人, 「生活環境化学物質の健康影響と感受性要因の分子機構に関する研究」, フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

神野透人, 「室内空気中の揮発性有機化合物:室内濃度指針値見直しのスキーム」, 環境科学会2014年会 (2014.9)

香川 (田中) 聡子, 神野透人, 「生活環境化学物質による侵害刺激」, フォーラム2014:衛生薬学・環境トキシコロジー (2014.9)

小林憲弘, 「水道水の新規検査法開発 ~フェノール, 農薬類を例に~」, 平成26年度 飲料水検査技術講習会 (2014.9)

小林憲弘, 「水道水の安全性確保の取組み」, 平成26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 (2014.11)

神野透人, 香川 (田中) 聡子, 「指針値の改定に向けた室内空気質の全国調査」, 第85回日本衛生学会学術総会シンポジウム (2015.3)

神野透人, 「日本の室内空気質の現状」, 日本薬学会第135年会 一般シンポジウム (2015.3)

小林憲弘, 「水道水質検査の精度管理について」, 平成26年度「飲料水検査精度管理調査に関する研修会」(2015.3)

久保田領志, 「平成27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 (2015.3)

穂山浩, 「食品中の低分子化合物のアレルギーに関する研究」, 公益財団法人食生活研究会第22回「食と健康」講演会 (2014.10)

- 穂山浩, 「Regulatory Scienceにおける国立医薬品食品衛生研究所の役割」, 第3回奥伊勢Forum (2014.10)
- 穂山浩, 「第9版食品添加物公定書の概要」, 第12回食品安全フォーラム (2014.11)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性のはなし~事故ゼロを目指して~」, 名古屋市食の安全・安心フォーラム (2014.11)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性について」, 西日本地区食品衛生検査機関研究協議会 (2015.2)
- 佐藤恭子, 「国際汎用添加物と食品添加物指定等相談センター」, 第12回食品安全フォーラム (2014.11)
- 杉本直樹, 「NMRとMSによる定量分析について」, 第4回JAIANミーティング (2014.4)
- 杉本直樹, 「既存添加物の規格設定」, 第12回食品安全フォーラム (2014.11)
- 多田敦子, 「NMR (核磁気共鳴法) を利用した定量技術と食品添加物公定書試薬への応用」, JASISコンファレンス2014 (2014.9)
- Mutsuga M, "Food contact regulatory situation in Japan", Smithers Pira Global Food Contact (2014.5)
- 河村葉子, 「第79回JECFA会議報告」, 日本添加物協会・日本香料工業会 (2014.7)
- 五十君静信, 「食品製造における衛生管理に適した試験法選択の考え方~数的指標を導入した規格基準の解説~」, 第14回食品安全戦略研究会 (2014.8)
- 五十君静信, 「プロバイオティクスの安全性評価」, 特定非営利活動法人国際生命科学研究機構食品リスク研究会 (2014.9)
- 五十君静信, 「食肉における微生物学的リスクマネジメントの現状と課題」, 第9回Infection Forum Tokyo (2014.11)
- 五十君静信, 「食品の微生物学的安全確保の課題」, 日本食品照射研究協議会 (2014.12)
- 朝倉宏, 「カンピロバクターの遺伝学的多様性と宿主内外での動態」, 第7回日本カンピロバクター研究会総会 (2014.12)
- 朝倉宏, 「鶏・鶏肉におけるカンピロバクター汚染の実態とその対策について」, 平成26年度食鳥肉衛生技術研修会 (2015.1)
- 朝倉宏, 「食品微生物に係る昨今の状況について」, 平成26年度静岡県保健所等細菌検査担当者技術研修会 (2015.2)
- 野田衛, 「ウイルスによる食中毒情報と感染予防について」, 対米・EU輸出水産食品HACCP認定施設協議会 (2015.3)
- 野田衛, 「ノロウイルスに関する最新知見」, 食の安全と安心フォーラム X ~ノロウイルスの最新研究とその防御対策~ (2015.2)
- 野田衛, 「我が国における食中毒の現状と課題」, 第2回平成26・27年度国民生活安全対策委員会 (2015.2)
- 野田衛, 「ウイルスによる食中毒情報と感染予防について」, 2014年度水産食品衛生協議会定例研修会 (2015.1)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒対策について」, 平成26年度「ノロウイルス食中毒の予防と対策」講習会 (2015.1)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒対策について」, 平成26年度「食品の安全性に関する講演会」 (2015.1)
- 野田衛, 「ノロウイルス」, (公社) 日本給食サービス協会ノロウイルス講演会・意見交換会 (2014.12)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現況と対策」, 茨城県食品衛生協会平成26年度ノロウイルス講習会 (2014.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒対策について」, 新潟市食品衛生協会平成26年度ノロウイルス講習会 (2014.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒対策について-学識経験者の立場から-」, 岩手県食品衛生協会平成26年度講演会 (2014.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒対策について」, 日本ベストコントロール協会 (2014.11)

- 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－」, 日本食品衛生協会平成26年度「ノロウイルス食中毒の予防と対策」(2014.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒対策について」, 山形県環境エネルギー部危機管理・くらし安心局主催講演会(2014.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現況と対策」, 中央区平成26年度食の安全・安心講習会(2014.11)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現状と対策」, 岐阜市平成26年岐阜市「食の安全」研修会(2014.10)
- 野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒・感染症対策」, 平岩手県平成26年度岩手県食の安全安心リスクコミュニケーション「ノロウイルスによる食中毒・感染症対策を考えるシンポジウム」(2014.10)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現況と対策並びに今後の課題」, 東京顕微鏡院第86回食と環境のセミナー(2014.10)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現状と対策」, 2014年度コープCSネット.虹の会共催 第9回開発商品 品質管理研修会(2014.9)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒の現状と対策」, 日本食品衛生工業倶楽部品質保証懇話会2014年8月例会(2014.8)
- 野田衛, 「ノロウイルス食中毒等の予防について」, 平成26年度岩手県衛生管理推進等研修会(2014.6)
- 工藤由起子, 「食品検査における腸管出血性大腸菌の公定法変更について」, 地方衛生研究所全国協議会・関東甲信静支部細菌研究部会(2015.2)
- 工藤由起子, 「なぜ日本の腸炎ビブリオ食中毒は減少したのか」, 第42回日本食品微生物学会学術セミナー(2014.7)
- 大西貴弘, 「クドア属粘液胞子虫による食中毒」, 第84回日本寄生虫学会(2015.3)
- 寺嶋淳, 「細菌性食中毒について」, 平成26年度地域保健総合推進事業発表会基調講演(2015.3)
- 登田美桜, 「世界のかび毒および魚貝毒に対する規制－コーデックス委員会を中心に－」, 生物化学的測定研究会第19回学術集会(2014.6)
- 登田美桜, 「植物性自然毒食中毒の発生状況」, 平成26年度地方衛生研究所地域専門家会議(九州ブロック)(2014.10)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスクについて～「いわゆる健康食品」との関連で～」, 日本食品保健指導士会総会(2014.5)
- 畝山智香子, 「急性参照用量(ARfD)と一日摂取許容量(ADI)について」, 第5回食の安全・安心財団情報交流会(2014.6)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質の安全性について」, 第13回食品と化学物質のリスク勉強会(2014.6)
- 畝山智香子, 「「食品安全の観点と健康食品」～薬剤師が伝える健康食品情報とは?～」, ふあるま・ねっと・みやぎ第34回研修会(2014.6)
- 畝山智香子, 「食品の安全性と健康食品」, 健康食品管理士会中国支部研修会市民公開講座(2014.7)
- 畝山智香子, 「ほんとうの“食の安全”を考える」, 家庭科教職員(食育担当)対象セミナー『食育を科学的に考える』(2014.7)
- 畝山智香子, 「ほんとうの“食の安全”を考える」, 平成26年度伊予地区農業技術者連絡協議会生活部会第2回研修会(2014.7)
- 畝山智香子, 「食品中の化学物質のリスクと放射能の発がんリスクについて」, 登録担当者意見交換会(2014.10)
- 畝山智香子, 「食品安全リスク分析からみた健康食品」, 社福協50周年記念講演(2014.11)
- 畝山智香子, 「食品と放射能について」, おまえざきエネの会 身近な放射線学習会(2014.11)
- 畝山智香子, 「ネオニコチノイドの評価について」, 東京農大総合研究所研究会農薬部会(2014.12)
- 畝山智香子, 「輸入食品のリスク評価について」, 滋賀県食の安全・安心に関するシンポジウム(2015.1)

- 畝山智香子, 「「安全な食べものってなんだろう?」- 「いわゆる健康食品」の安全性について知っていますか?」, コープながの 食の安全学習会 (2015.1/2)
- 畝山智香子, 「食品の成分表示と食の安全」, 青森県栄養士会 青森地区交流研修会 (2015.3)
- 春日文子, “For Reducing Microbiological Risk of Food”, 2014 International Symposium on Agri-Food Safety (2014.7)
- 春日文子, 「食品微生物検査におけるサンプリングプランの国際動向」, 2014 AOAC INTERNATIONAL日本セクション勉強会 (2014.12)
- 春日文子, 「食品微生物規格基準設計の背景について」, 食品科研公開ワークショップ (2015.2)
- 春日文子, 「食品安全分野におけるデータの意義と課題」, 第7回国際ワークショップ「社会イノベーションを誘発する情報・システム」 (2015.2)
- 齋藤嘉朗, 「医薬品の製造販売後の安全性確保に関する行政施策と、関連するバイオマーカーおよび薬剤疫学研究」, 文部科学省 大学間連携共同教育推進事業「四国の全薬学部の連携・共同による薬学教育改革講演会 (2014.7)
- 中村亮介, 「新規培養細胞株を用いたインフュージョン反応惹起性の評価法開発」, 平成26年度創薬基盤推進研究事業成果発表会 (2015.2)
- 佐藤薫, 「ヒトiPS 細胞由来神経細胞によるヒト神経有害反応予測系の構築」, PMDA講演 (2014.4)
- 佐藤薫, 「ヒトiPS 細胞由来神経細胞による神経特異的有害反応予測の試み」, 実中研セミナー (2014.9)
- Sato K, “Microglia Enhance Neurogenesis and Oligodendrogenesis in the Early Postnatal Subventricular Zone”, Dept Cell Biol Anat Seminar, New York medical college (2014.10)
- 小島肇, 「シンポジウムⅡ “iPS細胞技術の発展と創薬・治療への応用” 動物実験代替法へのiPS細胞の応用」, 第21回HAB研究機構学術年会 (2014.5)
- 小島肇, 「動物実験代替法を用いた安全性評価とその問題点」, 第3回加計学園コスメティックサイエンスシンポジウム (2014.7)
- 小島肇, 「実験動物代替法の現状と化学品メーカーの取り組み」, 新科学技術推進協会 ライフサイエンス技術部会 材料分科講演会 (2014.9)
- 小島肇, 「動物実験代替法開発の国内外の動向と化粧品・医薬部外品への代替法活用の現状について」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2014.9)
- 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”について」, 化粧品原料協会講演会 (2014.10)
- 小島肇, 「JaCVAM資料編纂委員会からの提言」, ROSアッセイ技術講習会 (2014.10)
- 小島肇, 「動物実験代替法に関する国内外の動向～動物実験禁止の国際社会での広がりについて～」, 新潟大学 慰霊祭特別講演 (2014.11)
- 小島肇, 「三次元生体組織構築への期待と課題」, 第三回三次元生体組織構築公開シンポジウム (2014.12)
- 小島肇, 「Human/Organs-On-A-Chip研究開発への期待と懸念」, シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来 (2015.1)
- 小川久美子, 「化学物質の安全性評価について - 食品添加物を例に」, 第6回プラズマ医療・健康産業シンポジウム (2014.12)
- Yoshida M, “Seminar to promote the harmonization of MRL setting process in the Asian region”, Project of Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (2015.1)
- 小川久美子, 「化学物質リスクを評価するための病理学の重要性」, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム - 化学物質規制における新たな課題と背景 (2015.2)
- 吉田緑, 「農薬の安全性評価について」, (株)化合物安全性研究所第4回学術講演会 (2015.3)
- 本間正充, 「医薬品中に含まれる遺伝毒性 (変異原性) 不純物の安全性評価とTTCの考え方」, 国際製薬技術協

会 (ISPE) 日本本部 交叉汚染防止限度値 (ADE/PDE) 設定セミナー (2014.9)

本間正充, 「インシリコによる医薬品中不純物の安全性評価と, その向上に向けた国際共同研究」, 計算毒性学研究会キックオフミーティング (2014.10)

本間正充, 「食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法」, 平成26年度日本食品衛生学会公開講演会 (2015.2)

広瀬明彦, 「ハザードアセスメントからリスクアセスメントへ」, 日本動物実験代替法学会第27回大会教育講演 (横浜国立大学) (2014.12)

特別講演会

Special Seminars

平成26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
Guenter Oberdoerster	ロッチェスター大学 医学部教授	From Exposure-Dose-Response Data to Hazard and Risk Characterization of Inhaled Nanomaterials	平成26年4月3日	毒性部
Dr. Anthony M Lynch	Safety Assessment, R&D Platform Technology & Science, GlaxoSmithKline	化学物質安全性に関する3つの話題 (Three Topics in Genetic Toxicology on Chemical Safety Evaluation)	平成26年6月23日	安全情報部
平澤 典保	東北大学大学院薬学研究科 教授 (生活習慣病治療薬学分野)	化学物質とアレルギー	平成26年7月14日	医薬安全科学部
樋口 哲夫	HiSS Lab., 日本電子株式会社	GC/MSの基礎講座 - MSは何を我々に語りかけているのか? -	平成26年7月18日	食品添加物部
島田 隆	日本医科大学 特任教授・名誉教授	遺伝子治療の最近の動向	平成26年7月23日	遺伝子細胞医薬部
高津 聖志	富山県薬事研究所長 富山大学大学院 医学薬学研究部教授	免疫・炎症制御を活用した和漢薬の薬効解明への挑戦 - 甘草成分によるインフラマソームの制御と肥満抑制効果	平成26年9月30日	生薬部
福田 真嗣	慶応義塾大学先端生命科学研究所特任准教授 理化学研究所統合生命医科学研究センター	腸内エコシステムの制御による新たな健康維持戦略	平成26年10月3日	衛生微生物部
Tim Anderson	Global Pfizer	企業における新薬発見と開発 - 有望新規医薬品候補の利害評価のための全体論的アプローチ Mechanistic investigation of the non-clinical and clinical safety findings.	平成26年10月29日	毒性部
萩原 正敏	京都大学医学研究形態形成機構学 教授	アカデミアにおける創薬発見と開発 - セレンディピティを最大限に高めるには		
パネルディスカッション 上記講師/堀井 郁夫/北嶋 聡 (小島 肇)/(林 裕造)		テーマ: いかに毒性を制御しつつ最良の薬効を得るか / アカデミアと企業の創薬パートナーシップの新しい概念		
伊藤 祥輔	藤田保健衛生大学医療科学部 名誉教授	チロシナーゼ酸化によるオルトキノンの生成とその生化学的意義 - ロドデノール含有化粧品による白斑発症との関連から -	平成27年1月13日	生化学部
李 禎翼 Jeong Ik Lee	KONKUK UNIVERSITY College of Veterinary Medicine Regenerative Medicine Laboratory Associate Professor	韓国の再生医療製品の現状	平成27年1月28日	医療機器部

2. 所内セミナー

講師名	所属	講演名	講演日
中垣 俊郎	企画調整主幹	国立衛研を取り巻く環境の変化 - 健康医療戦略推進法案など -	平成26年6月4日
小林 憲弘	生活衛生化学部第三室長	水道水の安全性確保のために - 検査法開発と汚染事故対応 -	平成26年11月6日
手島 玲子	食品部長	国立医薬品食品衛生研究所での36年をふりかえって - 免疫毒性とアレルギー研究を中心に -	平成27年3月2日
堤 智昭	食品部第二室長	食品中の放射性物質に関する研究 - 福島第一原子力発電所事故への対応 -	平成27年3月16日

医薬品審査等業務庁費（厚生労働省）

1. 後発医薬品品質情報提供等推進事業（薬品）
Quality evaluation studies for generic drugs
2. 後発医薬品品質確保対策事業（薬品）
Quality sampling and testing programs for generic drugs
3. 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
4. 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
5. 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
6. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（医療，再細）
Development of guidances for the approval process of brand - new medical devices
7. JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業（医療）
Development of Japanese Industrial Standard and approval standards for medical devices
8. 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
9. 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齐収去試験（生活）
Survey for quality ascertainment of quasi drugs and cosmetics
10. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究（衛徴）
Studies on 3rd international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
11. 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
12. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
13. 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

14. タール色素等毒性試験法に関する調査研究（毒性）
Studies on safety evaluation for artificial colours by using toxicogenomics technology and related basic research
15. 急性毒性試験代替法に関する調査（薬理）
Study on alternative to acute toxicity testing
16. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発（評価）
Development of quantitative structure activity relationship (QSAR) -based hazard assessment methodologies

食品等試験検査費（厚生労働省）

1. 水道水質検査の精度管理に関する研究（生活）
Research on the quality control in drinking water examination
2. 水質基準等検査方法検討調査（生活）
Survey of the analytical methods for drinking water quality control
3. 農薬類の新規検査法の妥当性評価（生活）
Validation of analytical methods of agricultural chemicals in drinking water
4. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品）
Estimation of dietary intake of radionuclides
5. 食品中の製造副生成物に関する実態調査（食品）
Survey of the food born contaminants
6. 環境汚染物質検査（食品）
Studies on environmental contaminants
7. 食品中の放射性物質実態調査事業（食品）
Survey of radioactive materials in foods
8. 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
9. 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
10. 農産品中の金属類実態調査事業（食品）
Survey of metals in agricultural products
11. 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
12. 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
13. 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
 14. 食品中の殺鼠剤 (テトラメチレンジスルホテトラミン) の迅速検出法の開発 (食品)
Development of a rapid detection method for rodenticide (tetramethylenedisulfotetramine) in foods
 15. 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
 16. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
 17. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
 18. 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
 19. 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
 20. 塩素殺菌処理された食品中の塩素酸及び亜塩素酸の残存調査研究 (食添)
A survey on chloric acid and chlorous acid residues in disinfected foods
 21. 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
 22. 平成26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 2014
 23. 器具・容器包装等の溶出試験における溶出条件の拡充に関する研究 (食添)
Study for improving on contact conditions in migration test for utensils and packages
 24. GC/MS/MSによる飲料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 beverages by GC/MS/MS
 25. 合成樹脂中に残存する金属系重合助剤に関する調査 (食添)
Research on the residual metallic polymer production aids in plastics
 26. 貝毒規制に係る試験方法 (食管)
Official Analysis Method for Shellfish Toxins
 27. 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
 28. マリントキシン検査外部精度管理 (食管)
External Investigation of Accuracy Control on Marine Toxin Analysis
 29. 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)
 30. 牛の内臓の規格基準設定に係る試験検査 (食管)
Studies on establishment of microbial standards in bovine offal
 31. 生食用カキの安全性確保に係る試験法 (食管)
Evaluation and establishment of methods to control virological safety of oysters
 32. 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
 33. 馬の内臓の危害分析に関する試験等調査 (衛微)
Microbial hazard analysis on horse organ meat
 34. 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
 35. 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
 36. 安全性未承認GM食品監視対策 (生化)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
 37. 遺伝子組換え食品の検査法の外部精度管理について (生化)
Proficiency test for the detection methods of genetically modified foods
 38. 食中毒関連情報調査 (情報, 衛微, 食管)
Studies on food poisoning information
 39. 輸出国における農薬等の使用状況等調査 (情報)
Studies on pesticides and veterinary drugs usage in food-exporting countries
 40. 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

41. 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
42. 豚の食肉の危害分析に関する調査 (情報)
Studies on hazard in porcine meat
43. 食品摂取量の調査方法及び化学物質の暴露量推定方法の研究 (情報)
Studies on methods of food consumption study and exposure assessment of chemical substances
44. 指定添加物 (5'-ウリジル酸二ナトリウム, クエン酸第一鉄ナトリウム) の安全性に関する調査検討 (毒性)
Studies on safety evaluation of designated food additives, Disodium 5'-uridylylate, Sodium ferrous citrate
45. 指定添加物 (過硫酸アンモニウム, メチルヘスペリジン, 食用赤色106号, グリチルリチン酸二ナトリウム, チアミンラウリル硫酸塩) の安全性に関する調査検討 (毒性)
Studies on safety evaluation of designated food additives, Ammonium persulfate, Methyl hesperidin, Food Red No.106, Disodium glycyrrhizinate, Tiamine dilaurylsulfate
46. 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
47. 指定添加物の安全性に関する試験 (δ-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) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-days repeated dose toxicity studies of δ-dodecalactone and hexyl acetate)
48. 指定添加物 (香料) の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験2品目: 2,3-ペンタンジオン, trans-2-ヘキセノール) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-days repeated dose toxicity studies of 2,3-pentanedione and trans-2-hexenol)
49. 指定添加物 (香料) の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験1品目: 2-エチルブタナール) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-days repeated dose toxicity study of 2-ethylbutanal)
50. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)
Mutagenicity tests of food additives

家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)

- 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
- 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
- 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
- 室内環境汚染全国実態調査 (生活)
Survey of indoor air pollution in Japan
- 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
- 室内における粒子状物質曝露実態調査 (生活)
Survey of particulate matter concentration in indoor air
- シックハウス (室内空気汚染) 問題に係る規制状況調査 (生活)
Investigation on the VOC regulation review for the improvement of indoor air quality
- 家庭用品等試験検査 (毒性)
Studies on safety evaluation of household products
- 次世代シーケンサを用いたPercellomeトキシコゲノミクス網羅的解析の基盤技術強化に関する調査研究 (毒性)
Enhancement of Percellome toxicogenomics comprehensive analysis by introducing Next-generation sequencer
- 難分解性物質に関するスクリーニング毒性等調査 (評価)
Studies on toxicity screening information data set of persistent chemicals
- 化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)

- AOPを用いた化学物質の安全性評価に関する研究

(センター長, 薬理)

Study on the safety evaluation of chemicals using Adverse Outcome pathway (AOP)

2. 実験動物による急性毒性試験 (毒性)
Acute toxicity studies in laboratory animals
3. 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
4. 化学物質の薬物代謝に関する調査研究 (薬理)
Study on biotransformation of chemicals

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. 食品摂取により発症する新規アレルギー / アレルギー様反応に関する調査研究 (食品, 生化)
Survey of allergic and allergy-mimic reaction caused by oral administration of foods
2. 香料化合物のリスク評価手法の新指針案の検討 (食添, 病理, 変異, 評価)
Studies of new guidance draft for the risk assessment of flavors
3. 食品を介するリステリア感染症に係わる高病原性リステリア株の評価と生体側の要因を加味した食品健康影響評価に関する研究 (食管)
Studies for the microbiological risk assessment of the high-pathogenic *Listeria monocytogenes* in consideration of the host immune systems
4. 熱帯性魚類食中毒シガテラリスク評価のための研究 (食管, 情報)
Studies for the risk assessment of Ciguatera food poisoning
5. 食品摂取により発症する新規アレルギー / アレルギー様反応に関する調査研究 (生化)
Studies for the novel allergies / allergic reactions caused by food constituents
6. 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
7. 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ギーに関する解析並び

にアレルギー物質を含む食品の検査法の開発及び改良 (生化)

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(スクリーニング検査法妥当性確認, MON87701系統妥当性確認, MON87705系統定性検知法開発) (生化)

Development and validation of detection method for authorized genetically modified foods (Maize screening, soybean MON87701 and MON87460 lines)

科学技術振興調整(戦略推進)費(文部科学省)

(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. ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究(再細)
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(再細)
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

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業(文部科学省)

1. 毒性ゼロに向けた革新的核酸薬プラットフォーム構築 - デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価 - (遺伝)
Building a Platform for Innovative Non-Toxic Nucleic Acid Drugs-Exploration, creation and assessment of dual-modified artificial nucleic acids-

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

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

厚生労働科学研究委託費（厚生労働省）

1. 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発（薬品, 生物, 生薬, 遺医, 衛微）
Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products
2. 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 systematization and international harmonization of pharmaceutical manufacturing and quality control in pharmaceutical quality system
3. 高機能性薬物キャリアを利用した医薬品の品質確保に関する研究（薬品）
Studies on quality assurance of drug products using high-functional carriers
4. 血液製剤のウイルス等安全性確保のための評価技術開発に関する研究（生物, 遺医）
Study on testing and evaluation to ensure the viral safety of blood products
5. セル・バンク等を構築する幹細胞等由来製品のウイルス否定試験における評価技術要件に関する研究（生物, 遺医）
Study on viral safety evaluation of the cell therapy products derived from human stem cells and development of new test methods
6. 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発（生物, 評価）
Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics
7. 非組換え生物薬品（NRBCD）の品質安全性評価法の開発（生物）
Development of evaluation methods for ensuring quality and safety of non-recombinant biological complex drugs (NRBCD)
8. 海外諸国の各医療制度の中での「統合医療」の使用実態・健康被害・エビデンスの調査および日本の医療機関での使用実態調査（生薬）
Investigation of status of use, health hazard and evidence of integrative medicine in oversea healthcare systems and status of use in Japanese healthcare institutes
9. 危険ドラッグを中心とした中枢神経系に作用する物質の迅速検出方法の開発に関する研究（生薬）
Development of a rapid detection method for pharmacological effects of law evading drugs
10. ヒトiPS細胞等由来分化細胞の安全性に対するレシピエントの免疫状態の影響評価手法の開発に関する研究（再細）
Development of evaluation methods for the influence of recipients' immunological status to the safety of differentiated cells derived from human pluripotent stem cells
11. 再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究（再細）
Identification of the minimum technical requirements/standards for the quality and safety of cell-based therapeutic products and the translation of regenerative/cellular therapy
12. 遺伝子組換え技術応用医薬品の利用における生物多様性の確保に係る規制のあり方に関する研究（遺医）
Study on application of Cartagena Protocol domestic law and related regulations for the use of living modified organisms in gene therapy clinical studies
13. コンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングのための評価手法に関する研究（遺医）
Studies on the method of evaluation of the companion diagnostics for a bridging of their clinical performance
14. 分子標的薬のオフターゲット効果の評価法開発（遺医）
Development of evaluation method for off-target effects of molecular target drugs
15. 特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究（医療, 再細）
Studies about quality control of specific cell processed products/products of regenerative medicine etc.
16. 三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発（医療）
Development of orthopaedic hip implants and surgical guides manufactured by the additive manufacturing technique
17. 医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発（医安, 遺医, 医療, 有機, 生化, 薬理, 変異）
Strategic development of evaluation methods for accelerating novel pharmaceuticals and medical devices

18. 市販後における重篤副作用（間質性肺炎，横紋筋融解症，重症薬疹等）の発症要因解明と安全対策に関する研究（医安）
Identification of genomic biomarkers and involvement of infection on the onset of severe drug adverse reactions
19. 東アジア地域での薬剤応答性における民族差と国際共同試験や医薬品使用の実態に関する調査研究（医安）
Ethnic differences in drug-responses and status of clinical trials/drug utilization among East Asian countries
20. 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の利活用方法に関する薬剤疫学研究（医安）
Pharmacoepidemiological research using medical information database for post-marketing drug safety
21. アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬のPK/PDに基づく最適化医療の実施（医安）
Precision medication for unmet medical needs based on PK/PD of anti-tumor drugs
22. ヒトiPS細胞由来神経細胞等を用いた新規in vitro医薬品安全性評価法の開発（薬理）
Development of the new in vitro safety evaluation system using human iPS cell-derived neural cells
23. ヒトiPS細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発（薬理）
Development of drug metabolism-relating gene induction tests using iPS cell derived hepatocytes and intestinal epithelial cells
24. ヒトiPS細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発（薬理）
Development of in silico tool to bridge the gap between iPS cell-derived cardiomyocytes and human adult cardiomyocytes
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（副所長，薬品，生物，遺医）
Regulatory science promoting improvement in developing environment of innovative drugs
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究（薬品）
Studies on international harmonization of GMP, QMS, GTP guidelines
12. ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究（生

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省）

1. 医薬品等規制調和・評価研究及び地球規模保健課題解決推進のための研究に関連する研究開発管理の実施・評価に関する研究（所長）
Research on the assessment and management method of progress of the research projects for the medical products regulatory science and global-scale public health matters
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，生化）

- 物、遺医、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、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. いわゆる脱法ドラッグの迅速分析法に関する研究 (生薬)
Studies on rapid screening analyses for newly-emerged psychoactive substances
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 (再細、遺医、医療)
Regulatory sciences for developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of cell/tissue-processed products
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 (再細)
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 (再細)
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. カラーコンタクトレンズの規格適合性に関する調査研究 (医療)
Study on the conformity to approval standard of decolative lens
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
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
35. 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
36. 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
37. 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, 食管, 情報)
Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use
38. 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, 生化)
Studies on the safety assessment and public acceptance of newly developed genetically modified foods
39. 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, 生化)
Studies on safety of the components contained in quasi-drugs and cosmetics
40. 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
41. 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究 (食品, 情報)
Studies on internationalization of the food safety regulations based on the food standard development process in Codex
42. 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
43. 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
44. 既存添加物の安全性確保のための規格基準設定に関する研究 (食添)
Study on the establishment of specification and standards for safety assurance of existing natural food additive
45. DART-OT/MSおよびqNMRを用いた迅速かつ簡易な可塑剤分析法の検討 (食添)
Development of the rapid and simple analysis method for the plasticizers using DART-OT/MS and qNMR
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 食品中の微生物試験法の開発及びその実効性・妥当性評価に関する研究 (食管)
Development of the bacterial standard methods for food hygiene and studies on the method validation and quality assurance of test
52. 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
53. 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
54. 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
55. 広域・複雑化する食中毒に対応する調査方法の開発に関する研究 (食管, 衛微, 情報)
Studies on development of methods to investigate diffuse and/or complicated foodborne disease outbreaks
56. 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
57. 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

58. 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
59. 乳幼児食品におけるカビ毒汚染のリスク評価に関する研究 (衛微)
Studies on the risk assessment of mycotoxin in foods for babies
60. 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
61. 病原体解析手法の高度化による効率的な食品由来感染症探知システムの構築に関する研究 (衛微)
Studies on construction of effective surveillance system for detecting foodborne infectious diseases
62. 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
63. 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
64. 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 (生化, 食管, 情報)
Risk assessment of biologically hazardous materials which might come into Japan
65. 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 (生化, 食品, 情報)
Studies on the actual conditions of radioactive and hazardous chemical substances in food caused by the earthquake disaster
66. 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 (生化)
Studies on the safety assessment generated by next generation genome editing techniques
67. 抗原性物質への免疫応答に対するナノマテリアル経皮曝露の影響に関する評価手法の開発研究 (生化)
Evaluation of the effect of nanomaterials on immune response to transdermal exposure to allergenic materials
68. 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
69. 食品安全行政における政策立案と政策評価手法等に関する研究 (情報)
Study on methods for policy-making and policy-evaluation for food safety
70. 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, 遺医)
Evaluation of fundamental issues for preclinical and clinical application of biomarker in blood and urine
71. 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
72. 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
73. 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
74. 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
75. 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
76. 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 (毒性)
Studies on the development and improvement of inhalation toxicity methods
77. 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評価研究 (毒性)
Evaluation study of the risk of phthalates in embryonic culture medium to the fertilized eggs and offsprings
78. 化学物質の有害性評価手法の迅速化, 高度化に関する研究 - 網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為の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
79. 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毒性評価研究 – (毒性)
Comprehensive studies for establishment of human health risk assessment methodology for nanomaterials-induced toxicities, with a whole-body inhalation exposure
80. 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, 遺医)
Developing and standardizing experimental protocols using human iPS derived cells to predict adverse drug reactions in non-clinical safety studies
81. 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 (センター長, 副所長, 薬品, 生物, 遺医, 医安, 毒性, 病理, 変異, 評価)
Study to establish the revised guidance on the investigation of drug interaction
82. 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
83. 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
84. 細胞毒性に脆弱である中枢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 (薬理)
Toxicological examination of nanomaterials on the central nervous system
85. 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
86. 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
87. 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
88. 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变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
89. ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響 (病理, センター長, 評価)
Effects of nanomaterials on immunotoxicity by oral exposure
90. 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
91. 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 (病理)
Development of the short/medium-term bioassay for the evaluation of the chemical safety and carcinogenicity risk
92. 室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研究 (病理)
Studies on comprehensive analyses of unregulated chemicals in indoor environment
93. 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, 遺医)
A study on developing strategy of genotoxic and carcinogenic risk assessment for food additives
94. 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
95. 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 (変異)
Studies on comparative analyses of *Pig-a* gene mutation assays on the differences of age and sex of mice
96. 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, 生化, 毒性, 変異)
Studies on the evaluation methodology for chronic

and delayed health effects by exposure of nanomaterials

97. 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 (遺伝, 再細)

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 (再細, 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 (再細)

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 (再細)

Critical path initiative for regenerative medicine in Japan

6. iPS細胞やES細胞を加工した再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発 (再細)

Development of assay methods for the clinical translation of iPS/ES cell-based therapeutic products

7. 核酸医薬の臨床有効性, 安全性の評価方法の開発 (遺伝)

Methods for evaluating safety and efficacy of oligonucleotide therapeutics

8. 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

9. 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

政策創業総合研究事業 (ヒューマンサイエンス振興財団)

1. 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

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 (食添, 生活)

Studies on evaluation science for development of cosmetic materials and additives

3. 新たな肝細胞資源の有用性の評価とそれを用いた医薬品安全性評価法の構築 (薬理)

Evaluation of the usefulness of new hepatocytes resources and their application to drug safety tests

科学研究費補助金 (日本学術振興会)

(新学術領域研究)

1. 神経活動制御におけるHNK-1を中心としたN型糖鎖機能の解析 (生物)

Functional roles of N-glycans in regulation of neural activities

2. 統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明 (生物)

Deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neuronal functions

3. 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 (遺伝)

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

5. レトロトランスポゾンによる哺乳類母子間ゲノム・遺伝子創刊と雑誌強勢 (毒性)

Feto-maternal immunity and heterosis by retrotransposons

(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ンの確立 (情報)

Risk perception, risk communication and establishing ethics and profession in agriculture for food safety

(基盤B)

1. 個別化医療に向けた抗体医薬品の標的分子の糖鎖構造と薬効・体内動態の関係の解明 (生物, 病理)
Effect of a target protein glycosylation on efficacy and pharmacokinetics of mAbs. -Study for an individualized medicine
2. 異物代謝酵素に着目した化学物質の暴露経路依存的なリスク評価法の構築 (生活)
Development of exposure route-dependent risk assessment of chemicals focused on xenobiotic-metabolizing enzymes
3. 離散変量に起因する不確かさの評価と標準的リスク対応の確立—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. 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 (医安)
Elucidation on pathophysiological significance of orphan P450 expression in tumor tissue and its application to drug discovery research
5. 重症薬疹のゲノムバイオマーカー探索と病態学的関連性検証に基づく発症予測診断系の開発 (医安)
Development of a diagnostic method for severe cutaneous adverse reactions by genomic biomarkers and their pathophysiological relevance
6. レセプトデータ分析による糖尿病患者の受診状況と医療サービス利用及び血糖との関連 (医安)
The association between medical examination status and utilization of medical service on diabetes mellitus patients by healthcare claim data analysis
7. 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用 (薬理)
Development of mature cardiomyocytes from human iPS cells and application for drug discovery and regenerative medicine
8. 遺伝毒性物質の経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
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 (変異)

Mechanism of gene mutations involving a single DNA adduct

10. 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. 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (生物)
Studies on characteristics and safety of aggregates contained in therapeutic intravenous immunoglobulins
6. 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
7. 細胞組織加工製品における「ウイルス安全性実現のための基本スキーム」に関する研究 (再細)
A scheme of viral safety for cell-based therapeutic products
8. 多能性幹細胞のAW551984による心筋分化制御機構の解明 (再細)
Analysis of the mechanism for the cardiomyogenic effect of AW551984 on pluripotent stem cells
9. 胚性幹細胞の新しいリプログラミング技術による高品質化と再生医学応用への基礎的研究 (再細)
Generation of high-quality embryonic stem cells by

- new reprogramming technique and a basic research for regenerative medicine
10. ApollonによるMitosis制御機構 (遺医)
Regulation of mitosis by Apollon
11. 大血管ナビゲーションのシステムデザイン最適化に向けたユーザビリティ工学的探究 (医療)
Usability-oriented system development of a surgical navigation for aortic vascular surgery
12. 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
13. 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 (食品, 医安)
Analysis of the allergenicity change of structurally modified food allergens and development of highly sensitive detection method
14. 食品添加物の新規抗原感受性評価手法の開発に関する研究 (食添)
Study on the development of evaluation method for the sensitization of food additives
15. 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
16. 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
17. 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
18. 部位選択的DNA脱メチル化誘導による新規細胞機能変化法の検討 (衛微)
Studies on cell conversion methods by site-specific DNA demethylation
19. 白色脂肪の褐色化: RXRアゴニスト・有機スズによる制御とその機構 (生化)
Mechanism underlies brown fat-like development of white fat by RXR agonists and organotin compounds
20. 安定化ヘリカルペプチドを用いた標的タンパク質分解誘導剤の創製 (有機)
Development of stabilized helical peptides for degradation inducer of target protein
21. EXiLE法と質量分析法とを用いたアレルギーエpiteope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
22. 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
23. 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
24. 父性発現インプリンティング遺伝子Peg10の機能解明 (毒性)
Functional analyses of paternally expressed imprinted gene, Peg10
25. 三次元培養モジュールを用いたヒト幹細胞への化学物質の毒性評価法に関する研究 (薬理)
Study of toxicity test system of chemical substances on human stem cells using three-dimensional culture module
26. 子宮内膜でのアポトーシスに及ぼす一酸化窒素とS-ニトロシル化タンパク質の関与 (薬理)
Studies on the involvement of nitric oxide and S-nitrosylated protein in endometrial apoptosis
27. ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割 (病理)
Roles of DNA damage and repair pathway in gastric carcinogenesis after eradication of *Helicobacter pylori*
28. 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. 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

2. 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
 3. 脂質メタボロミクスによる眼表面炎症疾患の病態解明ならびに疾患マーカーの探索 (医安)
Mechanistic analysis of ocular surface inflammation by lipidomics and screening of its biomarkers
 4. ユビキチンリガーゼCHIPによる乳がん幹細胞の制御機構の解明と新規治療法の開発 (薬理)
Elucidation of cancer stem cell regulation via CHIP ubiquitin ligase toward a new therapy
 5. ノードマウスに発毛を誘導する因子の同定 (薬理)
Identification of trichogenous inducing factor in nude mouse
 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 (遺医)
Analysis of intracellular transport of oligonucleotide therapeutics
- (若手研究B)
1. 膜結合型TNF α との複合体形成に着目した抗TNF α 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
 2. 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
 3. 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 (再細)
Development of method for detection of immortalized cells in hiPSC-derived products
 4. 特異的タンパク質分解による新規活性化型Ras分子標的癌治療薬の開発 (遺医)
Development of novel molecular target drug for activated Ras protein by means of the specific protein degradation system
 5. 微小管制御タンパク質を標的とした分解誘導薬剤の開発に関する基礎的研究 (遺医)
Development of novel small molecules degrading microtubule-associated proteins
 6. 25ヒドロキシコレステロールによる抗ウイルス活性の解析 (遺医)
Analysis of antiviral activity of 25-hydroxycholesterol
 7. アンチセンス医薬品の実用化に向けたオフターゲット効果評価基盤の確立 (遺医)
Evaluation of Off-target Effects of Antisense Oligonucleotides
 8. 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
 9. 核磁気共鳴 (NMR) 技術を利用した食品中の化学物質分析法の確立 (食添)
Development of quantification method for chemical components in processed foods by NMR
 10. 鶏腸管におけるカンピロバクター感染動態のゆらぎに関する研究 (食管)
Studies on tremorable infection dynamics of *Campylobacter* in chicken gut
 11. 微生物共生システムを基盤としたレジオネラ制御法に関する研究 (食管)
Development of *Legionella* control methods based on microbial symbiotic system
 12. 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 (衛微)
Study on the risk assessment and preventive health from fungal contamination of dwelling environments in disaster areas of the great earthquake
 13. 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 (衛微)
Epidemiological research on prevalence of waterborne pathogenic microorganisms in wild animals
 14. エストロゲン受容体分解誘導活性を有する新規乳がん治療薬の開発 (有機)
Development of estrogen receptor down-regulators for anti-breast cancers
 15. 未承認GMの峻別を可能とするイネ種子エピゲノムの一粒プロファイリング (生化)
Individual seed epigenetics profiling for rice to detect unauthorized GM trait
 16. LAMP法を用いた遺伝子組換え食品の簡易検査法の開発 (生化)

Development of convenient detection method for genetically modified organism by LAMP

17. 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 (生化)

The glycoengineering for mesenchymal stem cell migration

18. 複数の遺伝子多型と生活習慣が肥満・生活習慣病発症に与える影響に関する疫学研究 (医安)

The combination of obesity-related SNPs is associated with development of lifestyle disease in Japanese male workers

19. 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

20. KCNQチャンネルの小脳での役割を脳スライス電気生理と行動実験で包括的に解明する (薬理)

The physiological roles of KCNQ channel in cerebellar neurons

21. DNA構造位相変換制御と修復・転写・クロマチン構造変換のカップリング (変異)

Analysis of DNA topology, transcription and DNA repair

医薬品作物, 医療用素材等の開発 (アグリ・ヘルス実用化研究促進) プロジェクト (農林水産省農林水産技術会議)

1. 動物皮膚感作試験代替モデルに関する研究開発 (生活, 薬理)

Development of alternative model for skin sensitization test

2. コラーゲンビトリゲル新素材の開発 (薬理)

Development of new material for cell culture from collagen-vitrigel

石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発 (経済産業省)

1. 遺伝子発現変動データから各種毒性の発現可能性情報を取得する手法の開発 (薬理)

Development of methods to obtain data on the possibility of the expression of toxicity on the basis of altered gene expression

2. 標的臓器毒性等の毒性やヒト代謝機能の影響を検出し得る細胞試験法 (*in vitro*試験法) の開発及び, これら試験法等の複数の細胞試験法を迅速かつ効率的に実施可能なHTP試験システムの開発 (薬理)

Development of cell assays to detect toxicities,

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, 遺医)

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, 生化, 薬理)

Disease metabolome project

3. ユビキチンリガーゼCHIPプロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳癌治療法の開発 (薬理)

Epigenetic regulation of CHIP ubiquitin ligase as a new target for breast cancer therapy

4. ヒトiPS細胞由来モデル細胞 (肝・神経・心筋) の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築 (薬理)

Establishment of drug toxicity testing system using hepatocytes and neurons from human iPS cells

(財) 喫煙科学研究財団研究助成金

1. 癌幹細胞の増殖と分化に対する喫煙の影響 (薬理)

Effect of Smoking on Growth and Differentiation of Cancer Stem Cells

(財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究助成金

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

(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

(公財) 日本食品化学研究振興財団

1. 食品添加物等の各種理化学情報検索システム構築に

関する研究 (食添)

Development of physical-chemical information retrieval system for food additives

(公財) 臨床薬理研究振興財団研究奨励金

1. 薬剤性間質性肺炎の責任遺伝子探索と関連性解析(医
安)
Screening of genes associated with drug-induced
interstitial lung disease

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

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 (遺医)
Drug discovery research based on the protein
knockdown technology
2. 細胞死阻害タンパク質の機能に関する研究 (遺医)
Studies on the function of cell-death inhibitory
proteins
3. 腸管出血性大腸菌の毒性発現機構と制御に関する研
究 (遺医)
Studies on the cytotoxicity of enterohemorrhagic
Escherichia coli
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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

10. 国際的動向に対応する新規安全性試験法およびその
評価手法の開発 (薬理)
Development of novel test method and approach
on safety evaluation corresponded with
international trend
11. 動物モデルを用いた卵巣毒性評価法の確立と毒性発
現機序に関する研究 (病理)
Studies on mechanisms and evaluation methods
for ovarian toxicity using animal models
12. 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研
究 (病理)
Studies on involvement of oxidative stress in
carcinogenesis process
13. 化学物質による肝肥大誘導機序の解析を基盤とした
肝発がんリスク評価系の構築 (病理)
Construction of a mechanism-based analysis to
evaluate hepatocellular hypertrophy leading to
liver tumors by chemicals
14. 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, 生化)
Studies on the development of risk assessment
methodology for chronic health effects of
nanomaterials

注: アンダーラインは研究代表者・主任研究者が所属す
る部を示す

部名略称

薬品部	薬品
生物薬品部	生物
生薬部	生薬
再生・細胞医療製品部	再細
遺伝子医薬部	遺医
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
衛生微生物部	衛微
有機化学部	有機
生化学部	生化
安全情報部	情報
医薬安全科学部	医安
安全センター長	センター長
毒性部	毒性

薬理部.....薬理
病理部.....病理
変異遺伝部.....変異
総合評価研究室.....評価

平成26年度行政試験等の処理状況

Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2014

平成26年度行政試験等の処理状況

区 分	依頼事項	処理件数 (※3)
行政試験・検査 (※1)		
医薬品・医療機器関係	後発医薬品品質確保対策事業	105
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	753
	登録試験検査機関精度管理等適正化推進事業	*** 131
	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	24
	地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理事業	*** 26
	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	54
	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	41
	第2回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	24
	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	5,138
	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	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	** 1
	次世代医療機器評価指標作成事業	3
	JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業	151
	水道水質検査	4,788
	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	4,048
	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	16,916
	食中毒関連情報調査等	1,131
	食品表示に関する試験検査等	122
	安全性未承認GM食品監視対策	49
	マリントキシン検査外部精度管理	4
	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	59
	化学物質に係る調査等	61
	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	1,721,370
食品関係	食中毒疑い検体試験	30
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	93
	指定薬物配布	142
	鑑識用麻薬標品配布	15

※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26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

平成25年度に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、厚生労働省監視指導対策課の試験検査機関認定調査を受け、平成26年度公的認定試験検査施設として認定された。

昨年と同様、薬品部、生薬部および生活衛生化学部が

一斉監視指導収去指定品目の試験検査を実施した。医薬品に関しては3種類、58件の試験検査を、医薬部外品・化粧品に関しては1種類、8件の試験検査を実施し、すべて規格に合格していた。試験は定められた期限内に終了し、逸脱、苦情処理等の特段の問題は認められなかった(表1)。

平成26年度公的認定試験検査機関認定調査によって、重度の不備事項に関する指摘は受けなかったものの、収去試験に使用する試験機器の定期点検に関する指摘など6点の指摘を受けた、対応を行った。

表1 平成26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
薬品部	ジクロフェナクナトリウムを含有する経口固形製剤	溶出試験	26
	サルボグレラート塩酸塩5mg錠	純度試験(類縁物質)	23
生薬部	サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ、ケイヒ、ケイシを含む漢方処方製剤(柴胡桂枝湯) (承認規格において重金属試験の設定があるもの)	重金属試験	9 ^{*1}
生活衛生化学部	ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルを含有する化粧品又は医薬部外品	定量	8

*1 1検体(ケイヒ)は規格に重金属試験設定がなく、参考測定

平成27年度衛研報告第133号 人名索引

A

Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	136
Abe, Yutaka	(阿部裕)	157, 162, 163, 164, 233, 242, 272, 273, 274, 275, 321
Adachi, Reiko	(安達玲子)	224, 225, 233, 234, 243, 271, 287, 288, 322, 331
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	184, 292, 293, 294
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	196, 305, 306, 307, 308
Akiyama, Hiroshi	(穠山浩)	8, 82, 86, 152, 153, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 177, 178, 219, 220, 233, 241, 242, 267, 271, 272, 273, 274, 285, 286, 287, 288, 315, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 329, 335, 336
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	153, 160, 239, 264, 265, 266, 267, 268, 271, 273, 325
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	289
Amanuma, Kimiko	(天沼喜美子)	288
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	288, 331
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	167, 221, 223, 233, 242, 275, 277, 320, 321, 326, 330, 336
Aso, Yukio	(阿曾幸男)	134, 236, 249, 318, 320, 321, 323, 325, 327, 332

C

Cho, Young-Man	(曹永晩)	194, 196, 200, 245, 305, 306, 307, 308, 321
Chujo, Kaori	(中條かおり)	297
Cui, Hongyan	(崔紅艷)	176

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	141, 174, 175, 176,
----------------	--------	---------------------

224, 282, 283, 284,
285, 300, 323

F

Furusawa, Hiroko	(古沢博子)	172, 205, 282, 309, 310
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	161, 241, 242, 271
Furuta, Birei	(古田美玲)	145, 217, 257, 260

G

Goda, Yukihiko	(合田幸広)	54, 131, 132, 133, 134, 136, 141, 142, 143, 144, 152, 162, 211, 213, 232, 236, 237, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 254, 255, 256, 257, 273, 302, 313, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 332
Grúz, Petr	(グルーズ ピーター)	204, 310, 311

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	156, 158, 159, 232, 241, 268, 269, 270, 271, 285, 320
Hagio, Soichiro	(萩尾宗一郎)	
Haishima, Yuji	(配島由二)	149, 218, 232, 238, 261, 262, 263, 320, 323, 324, 325, 326
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	61, 132, 141, 142, 143, 144, 232, 236, 237, 238, 254, 255, 256, 257, 282, 313, 320, 321, 323, 325, 326, 334
Hamada, Syuichi	(濱田修一)	
Hanatani, Tadaaki	(花谷忠昭)	179, 244, 289, 290
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	168, 169, 170, 222, 241, 243, 279, 280, 281, 320, 321, 322, 330, 337

Harazono, Akira	(原園景)	137, 138, 214, 216, 252, 253, 254, 323, 327, 333			242, 243, 273, 275, 277, 315, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 329, 330, 336
Hasegawa, Chie	(長谷川千恵)	149			
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	137, 138, 139, 140, 214, 236, 251, 252, 253, 323, 333, 334	Ikarashi, Atsuko	(五十嵐敦子)	269, 271
Hattori, Takayuki	(服部隆行)	148, 176, 259, 260, 260, 282, 284	Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	37, 79, 152, 153, 154, 188, 209, 218, 232, 239, 240, 264, 265, 266, 267, 268, 320, 321, 323, 325
Hayashi, Tomoko	(林智子)	159, 241, 268, 269, 270	Imatoh, Takuya	(今任拓也)	244, 291, 292
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	186, 292, 293, 294, 322, 323	Inoue, Kaoru	(井上薫)	196, 197, 201, 202, 246, 261, 306, 307, 308, 317, 322
Hirata, Naoya	(平田尚也)	189, 190, 298, 299, 300	Inoue, Takao	(井上貴雄)	146, 216, 258, 260, 261, 328, 334, 335
Hirata, Tadashi	(平田直)	305, 306, 307	Irie, Tomohiko	(入江智彦)	192, 301
Hirata-Koizumi, Mutsuko	(平田睦子)	42, 205, 208, 230, 231, 246, 311, 312	Isama, Kazuo	(伊佐間和郎)	29, 37, 149, 152, 153, 218, 239, 240, 261, 262, 264, 265, 266, 267
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	42, 124, 176, 185, 188, 205, 208, 209, 230, 231, 246, 264, 268, 292, 293, 311, 312, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 332, 339	Ishida, Seiichi	(石田誠一)	191, 192, 264, 300, 301, 320
Hiruma, Hitomi	(比留間瞳)	261, 262, 263	Ishii, Yuji	(石井雄二)	194, 195, 198, 199, 201, 246, 305, 306, 307, 308, 309, 311
Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	137, 236	Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	135, 137, 140, 214, 215, 216, 232, 236, 251, 252, 253, 254, 292, 313, 320, 323, 324, 327, 333
Honma, Masamitsu	(本間正充)	120, 178, 191, 193, 194, 204, 205, 246, 260, 288, 308, 309, 310, 311, 317, 318, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 338, 339	Ishikawa, Masaki	(石川将己)	180, 181, 290, 291, 292
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	194, 203, 204, 246, 308, 309, 310	Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	162, 242, 272, 273
Horiuchi, Shinichiro	(堀内新一郎)	301	Izutsu, Kenichi	(伊豆津健一)	132, 133, 134, 211, 212, 236, 248, 249, 323, 327, 332
Hoshikawa, Kazue	(干川和枝)	296, 297, 298			
Hosoe, Junko	(細江潤子)	247, 248, 256, 273			
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	252, 254, 256, 323, 327			
I					
Ichimura, Ryohei	(市村亮平)	197, 201, 261, 306, 307, 308			
Igimi, Shizunobu	(五十君静信)	88, 165, 167, 221, 223, 224, 233, 234,			
					J
			Jinno, Hideto	(神野透人)	239, 254, 264, 265, 266, 267, 268, 321, 323, 324, 325, 335
					K
			Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	141, 142, 236, 254,

		255, 256			323, 325, 327, 333
Kamata, Eiichi	(鎌田栄一)	230, 231	Kijima, Aki	(木島綾希)	195, 198, 199, 201,
Kamoshita, Nagisa	(鴨下渚)	309, 310, 311			246, 305, 306, 307,
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	174, 189, 190, 228,			308
		234, 235, 282, 283,	Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	225, 241, 269, 287
		284, 298, 299, 300	Kikuchi, Yutaka	(菊池裕)	145, 217, 257, 279,
Kanemaru, Yuki	(兼丸祐紀)	309, 310, 311			282, 323, 326, 331
Kaniwa, Nahoko	(鹿庭なほ子)	179, 182, 183, 289,	Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻 (木倉) 瑠理)	
		290			143, 144, 216, 232,
Kanno, Jun	(菅野純)	21, 105, 184, 185,			236, 237, 238, 254,
		244, 245, 292, 293,			255, 256, 257, 282,
		294, 316, 320, 321,			301, 320, 321, 323,
		322, 323, 324, 325			327, 328, 334
Kasuga, Fumiko	(春日文子)	97, 225, 234, 243,	Kim, Su-Ryang	(金秀良)	191, 301
		244, 288, 289, 320,	Kimura, Yoshie	(木村美恵)	287
		321, 322, 323, 324,	Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	184, 292, 293, 294,
		325, 326, 331, 338			320, 322
Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	158, 159, 233, 241,	Kitamura, Masaru	(北村勝)	167
		268, 269, 270, 271	Kobayashi, Katsumi	(小林克己)	42, 206, 231, 246,
Kato, Hina	(加藤日奈)	208, 246, 312			311
Kato, Kumiko	(加藤くみ子)	136, 213, 214, 251,	Kobayashi, Naoki	(小林直樹)	169
		321, 323, 324, 333	Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	152, 153, 154, 239,
Kato, Reiko	(加藤玲子)	29, 238, 261, 262,			264, 265, 266, 268,
		263, 266, 313, 320,			314, 319, 320, 325,
		326			335
Katori, Noriko	(香取典子)	134, 135, 213, 214,	Kobayashi, Tetsu	(小林哲)	138, 252, 253
		232, 236, 249, 250,	Kodama, Yukio	(児玉幸夫)	159, 195, 197, 199,
		320, 321, 323, 325,			201, 202, 307
		327, 333	Koide, Tatsuo	(小出達夫)	134, 213, 232, 236,
Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	37, 149, 152, 153,			250, 251, 321, 323,
		218, 232, 239, 240,			327
		261, 262, 264, 265,	Kojima, Hajime	(小島肇)	192, 193, 228, 229,
		266, 267, 321, 335			235, 245, 264, 265,
Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	143, 144, 256, 257			267, 288, 302, 303,
Kawamura, Tomoko	(川村智子)	246, 312			304, 305, 316, 317,
Kawamura, Yoko	(河村葉子)	163, 164, 221, 233,			323, 324, 325, 326,
		273, 274, 275, 315,			338
		321, 329, 336	Komiya, Sachiko	(小宮佐知子)	244, 288
Kawanishi, Toru	(川西徹)	49, 133, 210, 232,	Komoriya, Kaoru	(小森谷薫)	262, 266
		247, 248, 251, 254,	Kondo, Kazunari	(近藤一成)	159, 177, 178, 224,
		320, 321, 323, 324,			234, 243, 285, 286,
		325, 327, 332			287, 322, 326, 331
Kawasaki, Hiromi	(河崎裕美)	273, 274	Kono, Ken	(河野健)	148, 151, 238, 259,
Kawasaki, Nana	(川崎ナナ)	57, 137, 138, 139,			263, 320
		140, 214, 216, 232,	Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	145, 217, 257, 279,
		236, 251, 252, 253,			280, 282, 323
		254, 292, 313, 320,	Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	161, 220, 233, 241,

		242, 272, 329
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	243, 289
Kubota, Reiji	(久保田領志)	152, 153, 154, 239, 264, 265, 266, 268, 320, 335
Kumai, Yasuhito	(熊井康人)	242, 272
Kurihara, Masaaki	(栗原正明)	94, 141, 174, 175, 176, 190, 224, 282, 283, 284, 285, 299, 300, 320, 323
Kuroda, Ken	(黒田顕)	195, 198, 199, 201, 305, 306
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	146, 147, 258, 259, 334
Kuroda, Yukie	(黒田幸恵)	191, 301
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	258, 259
Kuwana, Akemi	(桑名明美)	134
Kuwata, Kazunori	(桑田和倫)	307

M

Maeda, Hatsuyo	(前田初代)	288
Maekawa, Keiko	(前川京子)	180, 181, 182, 225, 226, 244, 258, 289, 290, 291, 292
Maruno, Yuriko	(丸野有利子)	288
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	141, 236, 254, 255, 256, 320, 323, 334
Masada, Sayaka	(政田さやか)	143, 255, 256, 257, 313
Masuda, Kazuya	(榊田和彌)	275, 277
Masumura, Kenichi	(増村健一)	201, 204, 246, 309, 310, 311, 320, 322
Matsuda, Rieko	(松田りえ子)	154, 155, 156, 157, 158, 159, 219, 232, 233, 240, 241, 242, 268, 269, 270, 271, 285, 324, 325
Matsuda, Satoru	(松田諭)	144, 273
Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	42, 205, 230, 231, 246, 311, 312, 318
Matsuo, Saori	(松尾沙織里)	197, 201, 202, 208
Matsuoka, Atsuko	(松岡厚子)	29, 149
Matsushita, Kohei	(松下幸平)	195, 198, 199, 201, 305, 306, 308
Matsutani, Sachiko	(松谷佐知子)	281
Matsuzawa, Yumiko	(松澤由美子)	289, 291, 292

Misawa, Takashi	(三澤隆史)	174, 175, 176, 224, 282, 283, 284, 285, 300
Mitsumoto, Masami	(三元昌美)	277, 278
Miura, Takumi	(三浦巧)	217, 258, 323, 324
Miyahara, Michiko	(宮原美知子)	145, 217, 257, 279
Miyajima, Atsuko	(宮島敦子)	178, 191, 192, 238, 262, 265, 266, 301, 313, 320, 322, 326, 335
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	134, 236, 249, 323
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	194, 196, 306, 307, 308
Mogami, Tomoko	(最上知子)	13, 95, 176, 178, 225, 243, 264, 268, 285, 286, 287, 288, 290, 292, 312, 324, 331
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	167, 234, 242, 275, 277, 321
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	196, 197, 201, 202, 246, 261, 306, 307, 308
Morita, Takeshi	(森田健)	178, 193, 244, 288, 310, 315, 320, 321, 322, 323, 325, 326
Muraoka, Hitomi	(村岡ひとみ)	217
Murata, Ryo	(村田龍)	276, 277
Murayama, Mayumi	(村山真由子)	180, 181, 290
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	163, 164, 233, 242, 273, 274, 275, 320, 321, 322, 329, 336

N

Nabeshi, Hiromi	(鍋師裕美)	156, 157, 218, 241, 268, 269, 270, 271, 285, 328
Nagao, Sayaka	(長尾清香)	279
Naito, Mikihiko	(内藤幹彦)	72, 148, 174, 176, 259, 260, 282, 283, 284, 285, 320, 321, 324, 328
Nakajima, Osamu	(中島治)	285
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	159, 177, 178, 224, 243, 285, 286, 287, 331

Nakamura, Ryosuke (中村亮介)	182, 183, 224, 225, 226, 244, 287, 289, 290, 291, 292, 331, 338	Ogawa, Kumiko (小川久美子)	117, 194, 195, 196, 198, 199, 200, 201, 229, 230, 245, 246, 261, 305, 306, 307, 308, 317, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 338
Nakano, Mizuho (中野瑞穂)	300	Ogawa, Yukio (小川幸男)	292, 293, 323
Nakano, Tatsuya (中野達也)	182, 263, 323	Ogihara, Emiko (荻原恵美子)	289
Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介)	218, 232, 238, 263, 264, 313, 314, 320, 321, 323, 325, 326, 335	Ohnishi, Takahiro (大西貴弘)	169, 170, 172, 173, 223, 224, 243, 282, 320, 322, 331, 337
Nanjo, Kunie (南條邦江)	251	Ohno, Akiko (大野彰子)	323
Narikawa, Ayako (成川絢子)	282	Ohoka, Nobumichi (大岡伸通)	148, 259, 260
Nemoto, Satoru (根本了)	154, 155, 158, 233, 240, 241, 268, 270, 271, 314, 320, 321, 324, 328, 329	Ohta, Yuko (太田有子)	288
Niimi, Naoko (新見直子)	204, 311	Ohtake, Fumiaki (大竹史明)	184
Niimi, Shingo (新見伸吾)	1, 29, 75, 148, 149, 151, 217, 218, 238, 259, 261, 262, 263, 264, 265, 313, 314, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 328, 335	Ohtsuki, Takashi (大槻崇)	152, 161, 162, 221, 241, 242, 272, 273, 329
Nishikawa, Akiyoshi (西川秋佳)	104, 194, 195, 196, 198, 199, 202, 228, 245, 303, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 320, 321, 322, 323, 324, 325	Okada, Yumiko (岡田由美子)	167, 234, 242, 243, 275, 276, 277, 321, 322, 330
Nishimura, Kazuko (西村和子)	251	Okamoto-Uchida, Yoshimi (内田(岡本)好海)	289, 290
Nishizaki, Yuzo (西崎雄三)	242, 273	Okamoto, Yoko (岡元陽子)	264, 265
Noda, Mamoru (野田衛)	167, 168, 221, 222, 234, 243, 277, 278, 320, 321, 322, 330, 336, 337	Okubo, Yusuke (大久保佑亮)	292
Noguchi, Akio (野口秋雄)	177, 178, 243, 286, 287	Okuda, Haruhiro (奥田晴宏)	57, 86, 133, 134, 179, 210, 248, 249, 251, 313, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 359
Nohmi, Takehiko (能美健彦)	194, 195, 198, 199, 201, 204, 306, 307, 308, 309, 310, 311	Okuhira, Keiichiro (奥平桂一郎)	148, 174, 176, 217, 259, 260, 282, 283, 284, 285
Nomura, Yusuke (野村祐介)	149, 238, 261, 262	Onami, Saeko (大波冴子)	194
O		Onezawa, Haruka (小根澤遥)	276, 277
Obama, Tomoko (小濱とも子)	264, 265, 266, 267	Ono, Atsushi (小野敦)	42, 205, 206, 207, 208, 230, 231, 246, 311, 312, 318, 320, 321, 322, 323, 325
Oda, Takuma (小田琢磨)	272	Ono, Ryuichi (小野竜一)	186
Ogata, Jun (緒方潤)	236, 237, 257, 328	Oshima, Naohiro (大嶋直浩)	141, 254, 256
		Oshiro, Naomasa (大城直雅)	166, 234, 242, 276, 277, 321, 330
		Osugi, Naohiro (大杉直弘)	309
		Otsuki, Noriko (大月典子)	153, 160, 219, 271

S

Sai, Kimie	(佐井君江)	176, 179, 225, 227, 244, 290, 291, 292
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	236, 237, 238, 256
Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	180, 181, 244, 290, 291, 292
Saito, Yoshiro	(齋藤嘉朗)	100, 179, 180, 181, 182, 183, 225, 226, 244, 258, 260, 287, 289, 290, 291, 292, 323, 324, 325, 331, 338
Saito-Shida, Shizuka	(志田(齊藤)静夏)	154, 155, 158, 240, 241, 268, 321
Sakai, Mayumi	(酒井真由美)	289
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	224, 225, 233, 234, 243, 287, 288
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	240, 241, 268, 270, 321, 324, 328
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	134, 213, 232, 236, 249, 250, 320, 321, 323, 327, 333
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	178, 286, 287
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	29, 149, 150, 151, 238, 262, 263, 314, 320, 325, 335
Sakurai, Mari	(桜井真理)	251
Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	258, 260
Sasaki, Michiko	(佐々木美智子)	279
Sassa, Akira	(佐々彰)	204, 309, 310, 311
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	188, 228, 295, 296, 297, 298, 331, 332, 338
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	8, 160, 161, 162, 220, 233, 241, 242, 271, 272, 273, 320, 322, 323, 329, 336
Sato, Yoji	(佐藤陽治)	67, 146, 147, 148, 217, 257, 258, 259, 260, 320, 323, 324, 326, 328, 334, 335
Sato, Yukiko	(佐藤由紀子)	282, 283, 285
Sawada, Jun-ichi	(澤田純一)	179
Sawada, Rumi	(澤田留美)	147, 148, 151, 217, 238, 259, 262, 263,

Segawa, Katsunori	(瀬川勝智)	179, 263, 290, 291
Sekiguchi, Wakana	(関口若菜)	273
Sekino, Yuko	(関野祐子)	111, 174, 187, 188, 190, 191, 227, 228, 282, 283, 284, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 320, 321, 322, 324
Senoo, Yuya	(妹尾勇弥)	180, 181, 290
Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	132, 134, 212, 236, 248, 249, 323
Shibata, Norihito	(柴田識人)	148, 259, 260
Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上由香里)	188, 296, 297
Shimizu, Kumiko	(清水久美子)	264, 265, 266, 267, 268
Shoda, Takuji	(正田卓司)	173, 174, 175, 190, 282, 283, 284, 285, 299, 323
Soga, Keisuke	(曾我慶介)	285
Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	152, 160, 162, 163, 219, 220, 241, 242, 247, 248, 267, 271, 272, 273, 320, 323, 329, 336
Sugiyama, Emiko	(杉山永見子)	182, 289, 290, 291, 292
Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	205, 246, 308, 309, 310, 311, 320, 322, 332
Sunouchi, Momoko	(簾内桃子)	229, 304
Suresh, Thiruppathi	(スレッシュ ティルパッティ)	258, 260
Suzuki, Hodaka	(鈴木穂高)	166, 167, 234, 275, 276, 277
Suzuki, Ippei	(鈴木一平)	161, 242, 271, 272
Suzuki, Isamu	(鈴木勇)	305, 306, 307, 308
Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	145, 232, 258, 260, 309, 311, 323, 324, 328
Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	137, 236, 251, 254, 323

T

Tachibana, Masato	(橘理人)	275
-------------------	-------	-----

Tada, Atsuko	(多田敦子)	152, 153, 162, 163, 241, 242, 272, 273, 329, 336	321, 322, 323, 324, 325
Tada, Minoru	(多田稔)	137, 140, 236, 252, 253, 254, 323	225, 234, 243, 276, 288, 315, 324, 325, 337
Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	152, 162, 239, 264, 265, 266, 267, 273	Tokumoto, Hiroko (徳本廣子) 142
Tajima, Yoko	(田島陽子)	226, 290, 291	Toyoda, Naomi (豊田尚美) 309, 310
Takada, Nozomi	(高田のぞみ)	148, 259	Toyoda, Takeshi (豊田武士) 194, 196, 229, 230, 245, 305, 306, 307, 308
Takagi, Atsuya	(高木篤也)	292, 293, 320, 322, 323	Tsuchiya, Takuma (土屋卓磨) 199, 307, 308
Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	296, 297, 298	Tsutsumi, Tomoaki (堤智昭) 155, 156, 157, 158, 233, 241, 268, 269, 270, 271, 285, 324
Takahashi, Mika	(高橋美加)	42, 230, 231, 246, 312	
Takahashi, Miwa	(高橋美和)	196, 197, 201, 202, 246, 261, 306, 307, 308	U
Takaku, Akemi	(高久明美)	214, 253	Uchida, Eriko (内田恵理子) 145, 217, 257, 258, 259, 260, 320, 323, 324, 334
Takamune, Makiko	(高宗万希子)	205, 309, 310, 311	Uchino, Tadashi (内野正) 239, 264, 265, 266, 267, 268
Takasu, Shinji	(高須伸二)	195, 198, 199, 201, 229, 246, 305, 306, 307, 308	Uchiyama, Nahoko (内山奈穂子) 143, 144, 232, 236, 237, 238, 255, 256, 257, 282, 301, 324, 328, 334
Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	156, 157, 158, 241, 268, 269, 270	Uekusa, Yoshinori (植草義徳) 156, 158, 241, 268, 269, 270, 271, 285
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	131, 211, 241, 247	Uema, Masashi (上間匡) 221, 243, 277, 278
Tanaka, Rie	(田中理恵)	209, 237, 257	Uematsu, Miyuki (植松美幸) 238, 263, 264, 320, 321
Tanaka-Kagawa, Toshiko	(香川 (田中) 聡子)	239, 254, 264, 265, 266, 267, 268, 335	Ukai, Akiko (鵜飼明子) 204, 309, 310
Tano, Keiko	(田埜慶子)	257, 259	Umemura, Takashi (梅村隆志) 194, 195, 198, 199, 201, 246, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 315, 317, 320, 321, 322, 323, 324
Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	244, 245, 292, 293, 294, 316, 320	Un, Keita (運敬太) 136, 251
Tatebe-Sasaki, Chiye	(建部 (佐々木) 千絵)	161, 241, 242, 272	Uneyama, Chikako (畝山智香子) 225, 241, 243, 288, 320, 321, 325, 331, 337, 338
Terajima, Jun	(寺嶋淳)	90, 168, 221, 222, 223, 243, 279, 280, 281, 282, 320, 321, 324, 325, 326, 330, 337	Urata, Masayo (浦田政代) 180, 181, 290, 291
Terami, Shoko	(寺見祥子)	272	Usami, Makoto (宇佐見誠) 191, 192, 301, 320, 322
Teshima, Reiko	(手島玲子)	82, 155, 156, 157, 158, 159, 177, 178, 182, 219, 224, 225, 232, 233, 234, 240, 241, 268, 269, 270, 271, 285, 286, 287, 289, 291, 292, 320,	

W

- Watanabe, Maiko (渡辺麻衣子) 169, 170, 171, 221,
223, 243, 279, 281,
322, 326, 330, 331
- Watanabe, Takahiro (渡邊敬浩) 158, 159, 225, 233,
241, 268, 269, 270,
271, 287, 314, 322,
324, 328, 329

Y

- Yamada, Masami (山田雅巳) 204, 246, 309, 310,
311, 320, 321, 322,
323
- Yamada, Shigeru (山田茂) 190, 298, 299, 300
- Yamaguchi, Miku (山口未来) 163, 164, 242, 273,
274
- Yamaguchi, Teruhide (山口照英) 145, 217, 257, 258,
259, 260, 282, 320,
321, 322, 323, 324,
325
- Yamamoto, Masaya (山本雅也) 315, 320
- Yamazaki, Akiko (山崎朗子) 172, 279, 280, 281
- Yamazaki, Daiju (山崎大樹) 300
- Yasuda, Satoshi (安田智) 146, 147, 148, 257,
258, 259, 323
- Yasuhiko, Yukuto (安彦行人) 293
- Yasui, Manabu (安井学) 246, 309, 310, 311
- Yokoo, Yuh (横尾諭) 195, 201, 306, 307,
308
- Yomota, Chikako (四方田千佳子) 133, 248, 249
- Yoshida, Hiroyuki (吉田寛幸) 132, 134, 212, 236,
248, 249, 323
- Yoshida, Midori (吉田緑) 159, 194, 196, 197,
198, 201, 202, 203,
229, 246, 261, 306,
307, 308, 317, 320,
321, 322, 323, 324,
332, 338
- Yoshida, Tokuyuki (吉田徳幸) 146, 258, 260
- Yoshinari, Tomoya (吉成知也) 172, 173, 243, 281,
282
- Yuan, Yuzhe (苑宇哲) 253
- Yusa, Keisuke (遊佐敬介) 138, 147, 253

Z

- Zaima, Kazumasa (在間一将) 141, 255
- Zhong, Xining (鐘熙寧) 161, 241, 242

国立医薬品食品衛生研究所報告第133号キーワード索引 (アルファベット順)

A

ABCA1 217
acesulfame potassium 162
Acetone enrichment 137
acetylation 184
acidic pesticide 158
acrylamide 195
acrylonitrile-butadiene-styrene (ABS) 164
acrylonitrile-styrene (AS) 164
adaptive 202
ADCC 138
Adverse outcome pathway 208
agricultural chemicals 152, 153
allergen 182
Altered hepatocellular foci 207
Aluminum 161
amino acid 175
amino acids 174, 176
Amino acid-sesquiterpene adduct 141
Aminopeptidase P3 137
amorphous silica nanoparticles 157
amorphous solids 133
annual committed effective dose 156
Antibiotic susceptibility 167
antibody 174, 210
antibody drug 210
antibody-recruiting molecules 174
anti-HIV-I agents 175
antioxidant 163
Apollon 149
apoptosis 200
application 8
aromatic amide 176
artificial joint 150, 151
aryl hydrocarbon receptor 155, 189
asbestos 209
Asian dust 157
astrocyte 189
Auramine O 162
azido functional group 174

B

Bacteria 169

bacterial adhesion 150, 151
bacterial endotoxin test 137
benchmark 182, 183
Betain 142
Beverage 169
bioanalysis 215
bio-equivalence 142
biological safety evaluation 149
Biomarkers 208
biomaterials 150, 151
biosimilar 210
biotechnology-derived drug 210
blood plasma level 142
BMV Guideline 135, 136
Boschniakia Herb 132
Brain microvascular endothelial cells 182
BRCA1 200
breast cancer 190, 200

C

Cancer 211
cancer stem cells 190
cancer therapy 140
carbon nanotube 188
carbon nanotubes 177
carcinogenesis 229
carcinogenicity 196
Carcinogenicity 178
Category approach 208
Cathinone 144
cationic amino acid 175
Cationic phospholipids 136
cell migration 139
Cellular therapy 147, 148
cerebellum 202
CE-TOFMS 191
Chaste berry extract 143
chemical biology 189
Chemical leukoderma 13
Chemicals 211
Chemokine 172
chemoprevention 196
chimeric human IgE antibodies 156
chirality 174, 176

CHL cell 29
 chlorophyll 132
 chromogenic agar 169
 chronic toxicity 196
 chrysene 146
 ciguatera 166
 ciguatoxin 166
 Circulating lipids 181
 Cistanche Herb 132
 Claudin 140
Clostridium botulinum 167
 Codex 221
 Codex committee 225
 colorectal tumor 201
 conformation 175
 conformation analysis 174, 175
 constitutive androstane receptor 197, 201
 consultation 8
 contact dermatitis 153, 154
 contaminants 225
 contraction 189
 controlled nucleation 134
Cronobacter sakazakii 165
Cronobacter spp. 165
 Crude drug 131
 crustacean 157
 crystallization 133
 crystal polymorphism 133
 cyanogen glycoside 159
 Cyclin D2 151
 cyclopamine 202
 CYP2C9 183
 cytotoxic anthrasteroid glycoside 132
 cytotoxicity 218

D

daily intake 156
 database 206
 Database 178
 DDS 213
 decarbamoyl STX (dcSTX) 166
 Decision Tree 206
 DEHP 198
 delayed effect 198
 delayed effects 203
 dendritic morphology 188

deoxynivalenol 173
 Deoxynivalenol-3-glucoside 172
 designated substances 216
 designation 8
 detection 168
 diagnostic pathology 230
 diarrhetic shellfish poisoning toxin 166
 dietary intake 158, 161
 differentiation potentials 152
 dioxins 158
 diquat 154
 Discrimination analysis 213
 DNA 182, 183
 DNA adduct 195
 DNA damage 201, 204
 DNA double-strand break 204
 DNA methylation 200, 207
 DNA methyltransferase inhibitor 205
 dossier 42
 DPPH assay 163
 draft guideline 226, 227
 dried food 165
 Drug-induced liver injury 179
 drug interaction 226, 227
 drug monitoring 216
 Drug safety 179
 drug-screening device 145

E

Egeria densa 132
 EHEC 222, 224
 electron spin resonance spectroscopy 157
 ELISA 155
 ellagic acid 200
 EMT 211
 EN1785 158
 encephalopathy 159
 endocrine disruptor 197, 198
 Endogenous 178
 enrichment 169
En/Spm (CACTA) transposable element 142
 Enterohemorrhagic *Escherichia coli* 169
 Env-mediated fusion 148
 eosinophilic enteritis 197
 epicutaneous sensitization 219
 Epidemiology 168, 173

epididymis 194
 epigenetics 191
 Epithelial-mesenchymal transition 131
 Epithelial-Mesenchymal Transition 141
 erythropoietin 138
 estrogen receptor 174
 Ewing's sarcoma 151, 184, 185
 EWS-FLI1 184
 external capsule 187

F

F344 rats 194
 Fcγ receptor IIIb 139
 FcγRIIa 138
 female reproductive 230
 ferric citrate 197
 flocculation 205
 fluorine-based compound 37
 FMO 182, 183
 foldamer 174, 176
 Food 168
 food 225
 food additive 8, 163
 food additives 221
 food allergy 219
 food-borne botulism 167
 food-borne disease 172
 Food-borne disease 172, 223, 224
 Food poisoning 171
 formulation 212
 Fournier's gangrene 167
 Four o'clock 142
 freeze-drying 133, 134
 fullerene nanowhiskers 177
 functionalization 224
 fungi 132
 Fungi 169
 fusarenon X 171

G

GABA 187
 gastric cancer 229
 Gastric cancer 131
 GC/MS 153
 Gene 131

Gene expression 149
 gene expression profile 146
 Gene expression profile 186
 generic scheduling 143
 genetically modified 160, 177, 178
 genetically modified maize 178
 genetic toxicity 191
 genome sequence 165
 Genome subtyping 165
 genotoxicity 201, 205
 geometric method 150
 ginger 141
 ginkgo biloba extract 201
 glomerular filtration barrier 203
 GLUT1 148
 glycan heterogeneity 138
 Glycopeptides 137
 Glycoproteomics 137
gpt delta 195
gpt delta mouse 195, 200
gpt delta rat 195, 199, 204
 grape skin extract 202
 GST-P 207
 GST-P carcinogenesis 207
 gum base 163

H

hand-pump spray 37
 haptoglobin 182
 hazard assessment 42
 hBMSCs 152
 HDL 217
 health food 155
 heavy metal element 159
Helicobacter pylori 196, 229, 230
 Hematopoietic stem cells 186
 hemolysis test 149
 HepaRG cells 192
 heparin sodium 137
 Hepatitis A virus 168
 Hepatotoxicity 208
 Histone 204
 historical control data 209
 HIV 174
 HIV-I reverse transcriptase 175
 hMSC 151

horsemeat 171
 HPLC 153
 HPLC fingerprint 143
 HPTLC 131
 HRGC-HRMS 159
 HTLV-1 148
 Human fetal hepatocytes 191
 human health 42
 Humanin 149
 Human induced pluripotent stem cells 146
 human liver microsome 144
 HUS 222
 hybrid drying 212
 hybrid LBA/LCMS 215
 Hybrid LBA/LC-MS 136
 hydrolyzed wheat protein 155, 219
 Hydroquinone 205

I

ICP-AES 161
 ICP-MS 159
 Identification 134
 Identification test 143
 IgE 155, 182, 226
 IL-1 β 177
 illicit drugs 144
 image-based prediction 152
 iminocytidine 154
 immune assay 145
 immunogenicity 215
 immunosuppressant drugs 138
 inactivated Polk knock-in mice 204
 infants 202
 inflammatory cytokines 192
 inhalation 37
 innovation 210
 Intake estimation 211
 inter-laboratory study 163
 international harmonization 214
 international harmonization of GMP 213
 internationalization 210
 International standard 227
 interstrand cross-links 204
 intestinal absorption 157
 intracellular trafficking 136
Inula helenium 141

In vitro BBB model 182
 In vitro chromosomal aberration test 178
 in vitro safety assessment 156
in vivo genotoxicity 195
in vivo mutagenicity 199, 200
 iPS cells 189, 191
 Irinotecan 180
 irradiated food 157, 158
 ISO-IDMP 227
 isothiazolinone preservatives 153
 IUCLID 42

J

JaCVAM 229
 Japan 167
 Japanese Pharmacopoeia 131, 137
 JECDB 42
 JECFA 221
 JNK 137
 Jujube Seed 141

K

kidney 203
 kisspeptin 198
 kitchen utensils 165
 Knowledge-based algorithm 180
 Kudoa 172, 173, 223, 224

L

Label change 179
 labeling recommendation 226, 227
 laminin-521 147
 law enforcement 216
 LC/ESI-MS/MS 144
 LC-MS 135
 LC-MS/MS 155, 156, 158, 166
 LC/MS/MS 152
 L-glutamate transporter 189
 ligand binding assay 215
LIN28 146
 lipid mediator 190
 Lipidomics 180, 181
 lipids 151
 liposome 136

Listeria monocytogenes 165, 166, 167
Liver 194, 207
liver hypertrophy 197
LNA-based splice-switching oligonucleotides (LNA SSOs) 146
locked nucleic acid (LNA) 146
LSD1 Complex 185
luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor 197

M

macrophage inflammatory responses 157
madder color 195
MAGI-2 203
Malbranchea filamentosa 132
marine fish 159
Medical information database 179
medical products 210
Medicinal dictionary 227
medium-term animal model 199
medulloblastoma 202
megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) 188
melanocyte 13
Mesenchymal stem cell 148
Mesenchymal-to-endothelial transition 182
mesothelial proliferation 186
Metabolome 191
metabolomics 141
Metabolomics 181
metal oxide nanoparticle 218
mice 209
microglia 189
Micronucleus 194
Migration assay 192
mitogen-activated protein kinase 157
mitomycin C 204
MLTSA 166
molecular response 218
monobenzyl ether of hydroquinone 13
monoclonal antibody 138, 140
motion vector 189
mould 170
Mouse 205
mouse bioassay 166
mouse liver 146
mouse model 185

Multiple Myeloma 176
multi-residue method 158
multiresidue method 155
multivariate analysis 138
multiwalled carbon nanotubes 186
mutant frequency 204
MVLST 166
MyT1 185

N

n-3 polyunsaturated fatty acids 201
nanomedicine 210
NAT 145, 217
neonatal exposure 198, 203
neural stem cell 188
Neural crest cell 192
Neurotoxicity 190
new psychoactive substances 143
New psychoactive substances 216
NF- κ B 176
NIR 213
nitrogenous disinfection by-products 154
nivalenol 202
N-linked oligosaccharides 139
NNEI indazole analog 144
NOG mice 147
nomenclature 230
Non-monotonous dose response 21
non-proteinogenic amino acid 224
non-reducing polyketide synthase 132
Norovirus 168
notch 190

O

O157 222
obesity 200
ochratoxin A 201
OECD 230, 231
Official Monographs 211
okadaic acid 166
OMCL 213
Onygenaceae 132
oral exposure 157
outbreak 168

P

p53 201
paraquat 154
pararosaniline 162
Parasite 172, 173, 223, 224
particle size distribution 37
PAT 134, 213
PCBs 159
PECAM 140
peptide 174, 175, 176, 224
Peptide mapping 214
Percellome analysis 184, 185
Percellome Toxicogenomics 21, 184
pesticide 155, 156
phagocytosis 29
Pharmaceutical Quality System (PQS) 134
pharmacology 210
Pharmacopeia 211
pharmacopoeia 210
phenacetin 204
phenytoin 183
Phospholipidosis biomarker 180
Phosphoprotein 3 139
Phototoxicity 192
phylogenetic analysis 168
PIC/S 213
Pig-a gene mutation assay 205
Placenta 187
Plasma and serum 181
pleural translocation 186
pneumonia 209
polycyclic aromatic hydrocarbons 152
polyketide biosynthesis 132
poly (methyl methacrylate) 165
Polymorphism 213
polyploidy induction 29
polystyrene particle 29
polyvinyl alcohol cooling towel 153, 154
Positive Ames tests 178
positive control 149
positive control plasmid 160
post-translational modification 184
PPAR α 198
Pregelatinized starch 134
pre-mRNA splicing 146
Prepared Glycyrrhiza 143

preservatives 154
principal component analysis 132
proarrhythmia 191
processed food 162
processed vegetable food 177
Progesterone 187
prostate cancer 200
proteasome 148
proteinase 153
protein formulation 133
protein-protein interaction 175
PRSV-YK 177
purity 152

Q

QbD 134
qHNMR 221
qNMR 152
qPCR 178
QT prolongation 191
qualitative PCR 160
quality control 210
quality evaluation 143
Quantitative 21
Quantitative analysis 213
quantitative NMR 162
quantitative toxicology 184

R

Radiation late effects 186
radioactive cesium 156
Raman spectroscopy 213
randomized controlled trial 201
Raphanobrassica 196
Rat 192
rats 202
Raw ready-to-eat food 167
R&D promotion 210
reactive oxygen species 188
Reactive oxygen species 192
Real-time PCR 168
Receptor 21
recombinant technology 210
reconstructed human epidermis 193
Regulated Bioanalysis 135, 136

regulation 222
 regulatory science 210
 renal glomeruli 202
 Repeated-dose 194
 Repeated Dose Administration Study 206
 reporter gene assay 155
 Reporter system 226
 reproductive and developmental toxicity 209
 residual undifferentiated hiPSCs 147
 respiratory syncytial virus 209
 retrodifferentiation 192
 Retrotransposon 187
 rhodamine B 162
 Rice 178
 risk analysis 138
 Risk assessment 211
 rodent 209
 rododendrol 13
 roughness 150
 RS-ATL8 182, 226

S

Sarcocystis fayeri 171
 saxitoxin (STX) 166
 Schistosoma mansoni 182
 seafood 222
 semicarbazide hydrochloride 196
 Sensitivity 178
 serum response factor (SRF) 188
 Sesquiterpene lactone 141
 Severe cutaneous adverse reaction 183
 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 170
 Shoseiryuto 142
 sialylation 139
 Signal Toxicity 21
 silicone-based compound 37
 Single nucleotide polymorphism 180
 Site-specific classification 139
 size-dependent toxicity 29
 skin irritation 193
 solid phase extraction 154
 spray drying 212
 stapled peptide 175
 Starch-iodine test 134
 Statistical Method 206
 Stem cell 211

stress resistance 170
 subchronic toxicity 197
 Sugihiratake 159
 supercritical fluid extraction 156
 surface properties 151
 surface residency and anti-apoptotic role 140
 Synthetic cannabinoid 144, 145
 synthetic cannabinoids 143
 system suitability 214

T

T-2 toxin 173
 TACC3 148
 TCA cycle 190
 teratogenicity 209
 Testicular toxicity 208
 thermostable direct hemolysin-related hemolysin 170
 Tin compound 190
 titanium dioxide 209
 TLC 143
 TNFR2 137
 tomato 177
 Top-concentration limit 178
 total diet study 158
 toxicity 206
 toxicogenomics 206
 Toxicogenomics 208
 trace element 159
 trait-specific method 178
 transcriptional inhibitor 174
 Transforming Growth Factor- β 141
 transfusion reaction 182
 transgenerational 198
 Transgenic mutation assay 205
 transgenic rodent mutation assays 205
 translational toxicology 184
 triazole 197
 TRIM5 α 148
 tumorigenicity 147
 Tumorigenicity 146, 148
 Tumorigenicity test 147
 tyrosinase 13

U

ubiquitin 148, 184

ubiquitin ligase 189, 190
 UHMWPE 151
 uncoating kinetics 148
 uracil analogs 175
 use standard 8

V

validation 193, 215
 Validation 192
 validation test 152, 153, 154
Vibrio parahaemolyticus 170, 222
 viral infection 138
 virulence 170
 vitamin D receptor 175
 volatile substances 164, 165
 voltage-sensitive dye imaging 187

W

wax ester 163
 wear 150
 whey hydrolysates 156

X

X-ray crystallographic analysis 176
 X-ray micro-CT 134

Y

yeast 205
 yellow chlorophyll catabolite 132

Z

zearalenone 173
Ziziphus jujuba var. *spinosa* 141
Ziziphus mauritiana 141

 L-Acetoxychavicol acetate (ACA) 176
¹H-NMR 141
 2-(2-Ethylaminopropyl) benzofuran (2-EAPB) 144
 2-alkylcyclobutanone 158
 3,4-Dichloromethylphenidate 144
 3-acetyldeoxynivalenol 171

3-MCPD fatty acid esters 194, 195
 8-Ketotrichothecenes 172
 15-acetyldeoxynivalenol 171
 17 α -ethynyl estradiol 197, 198
 17 α -ethynylestradiol 203

DPPH法 161
 ELISA法 224
 FTAカード 177
 ICHガイドライン 227
 in vitro試験 229
*in vitro*試験 228
 iPS細胞 217
 OECDテストガイドライン 228, 229
 SIDS初期評価会議 230, 231
 UJNR有毒微生物専門部会 223
 α 2,6-sialylated glycan 140
 α -amylase 153
 α s1-casein 160
 β 1-syntrophin 217
 β -Galactoside α 2,6-Sialyltransferase 1 141

アナフィラキシー 160, 220
 アナフィラキシーショック 220
 アレルギー 219, 220
 安全性 224, 231
 安全性評価 218
 アンチセンス 216
 胃癌 230
 イソチアゾリノン系防腐剤 218
 遺伝子組換え体検出 177
 遺伝子多型 225
 イムノクロマトグラフィー 160
 医薬品医療機器等法 217
 医療関係者 221
 医療機器 218
 医療機器開発ガイドライン 1
 いわゆる健康食品 225
 インターロイキン 229
 ウイルス迷入 218
 埋込み型補助人工心臓 1
 エイコサノイド 226
 エリスリトール 219
 塩素系殺菌料 221
 ガイダンス 228

- 改良法 224
化学物質 225
化学物質共同評価会議 230, 231
核酸医薬品 216
拡張型心筋症 226
加工食品 221
加水分解コムギ 224, 225
学校医 220
家庭用品 218
カドミウム 163, 164
カビ汚染定性的評価 223
カビ汚染定量的評価 223
カビ保存法 223
カルミン 160, 219, 220
癌幹細胞 228
環境省 225
幹細胞 230
乾燥 212
漢方処方エキス 211
危害情報 225
規格及び試験方法 214
基原 211
規制 217, 218
機能性表示食品 211
機能性表示食品制度 211
牛乳アレルギー 160
吸入剤 212
吸入粉末剤 134
凝集体 218
組換え技術 224
経済協力開発機構 231
経皮感作 160, 224
経皮感作性試験 225
化粧品 231
ゲノムバイオマーカー 226
ゲノム編集 224
研究者交流 221
健康管理 225
健康食品 211
減少 222
原子力発電所事故 225
検討会意見書 211
抗体医薬品 214
工程管理 212
コーデックス 221
国際整合性 220
国際的な専門家会議 213
国際標準化 218
コチニール 160, 219, 220
コチニール色素 160, 219
材質試験 164
再生医療 217
再生医療促進法 217
再生医療等安全性確保法 217
再生医療等製品 217
催不整脈作用 228
細胞加工物 217
サブライチューン 210
酸化防止剤 161
ジェネリック医薬品 212
試験法提案書 229
次世代医療機器・再生医療等製品評価指標 1
修飾型核酸 216
受容体 228
主要6血清群 222
情報公開 211
食中毒防止対策 222
食品 220, 225
食品検査 219
食品での検査法 222
食品添加物 220
食品取扱者 221
食物アレルギー 219, 220
食物アレルゲン 220
審査報告書 1
人種差 225
振とう操作 134
スケールアップ 212
生残 169
成熟化 228
生食用食肉 221
生物学的同等性 212
生物薬品 214
接触皮膚炎 218
造腫瘍性 217
創薬応用 228
ソルビン酸 221
脱アミド 224
腸炎ビブリオ食中毒 222
腸管出血性大腸菌 169, 222
調理従事者 222
定量NMR 162, 211
テトロドトキシン 167
デバイス・ラグ 1

- 糖鎖試験法 216
 糖タンパク質 216
 特定原材料 220, 224
 内標準液 162
 内標準法 162
 ナノメディシン 213
 生食用食肉 221
 鉛 163, 164
 日米会議 221
 日本薬局方 145, 214, 216, 217
 ノロウイルス 221, 222
 バイオ医薬品 214, 218
 バイオ後続品 214
 バイオマテリアル 217
 パイロジェン 229
 薄層クロマトグラフィー 211
 微生物基準 221
 ヒトiPS細胞 228
 ヒト白血球抗原 226
 ヒト末梢血単核細胞 229
 評価指標 217
 評価法の標準化 228
 非臨床試験 227, 228
 品質・安全性評価 217
 品質確保 212
 品質評価 214, 228
 品質保証 210, 211
 副生成物 221
 フグ毒 167
 腐肉食性巻貝 167
 フルオレセイン 229
 ブロック共重合体ミセル医薬品 214
 分子プロファイル 225
 崩壊試験 211
 放射性セシウム 219
 ポリフェノール 161
 マイコプラズマ 145, 217
 眼刺激性 229
 免疫原性 218
 焼肉 169
 薬物性肝障害 226
 薬物相互作用 225
 薬物放出量 134
 有害性評価 231
 有毒微生物 221
 溶出試験 163
 預託実効線量推定 219
 予防 221, 222
 理化学分析法 219
 リスク 225
 リスクアナリシス 221
 リスク評価 231
 リスクマネジメント 212
 リピドミクス 226
 リフレクション ペーパー 214
 リポソーム 214
 リポソーム製剤 214
 流通食品検査 219
 臨床試験 227
 レギュラトリーサイエンス 214, 217

国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

投 稿 規 程

1. **投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする。
2. **種類**：原稿は、特論、総説、研究論文、ノート、資料、ステートメントとする。そのほか業務報告、誌上発表（原著論文、総説・解説）、単行本、行政報告、学会発表、レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。
 - 特論**：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。
 - 総説**：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。
 - 研究論文**：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
 - ノート**：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
 - 研究に関する資料**：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。
 - ステートメント**：レギュラトリー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）」などとしなす。

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*¹, *², …）を記して脚注とする。

例：医薬品の確認試験法に関する研究（第2報）

鎮痛剤のクロマトグラフィー

用賀衛[#]・世田一郎^{*1}・東京子^{*2}

Studies on the Identification of Drugs II

Chromatographic Methods for the Analgesics

Mamoru Yoga[#], Ichiro Seta^{*1} and Kyoko Azuma^{*2}

また、著者の中の1人を、連絡者（Contact person）に指定し、著者名の右肩に[#]印を記して脚注とする。

脚注例：[#] To whom correspondence should be addressed:

Mamoru Yoga; Division of General Affairs,

National Institute of Health Sciences, 1-18-1

Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;

Tel: +81-3-3700-1141 ext.200; Fax: +81-3-3700-6950;

E-mail: mamoru@nihs.go.jp

8.3. **英文要旨**：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる。なお、参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4. **Keywords**：Keywordsは英語（必要に応じ、ラテン名）とし、選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと1行あけてKeywordsを付ける。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各Keywordsはカンマで区切り、続けて記載する。単語、句、略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き、単数形とする。また、冠詞はつけない。

8.5. **本文**：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが、内容の重複を避ける。印刷時に図、表がある場合、それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。デジタル化した図、表は、本文中に挿入して差し支えない。

8.6. **引用文献**：本文の引用箇所の右肩に¹⁾, ^{2,3)}, ^{4,6)}のように記し、本文末尾に文献として引用順に出来る限り英語で記載する。なお、和文雑誌・単行本の場合は、ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には、日本語で記載する）。

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び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 Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005;234:456-67.

5) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: *薬学雑誌* 2010;130:223-35.

8.7. **図**：本文とは別にA4用紙に作成する。図には通し番号を付ける (Fig. 1, Fig. 2, …)。図番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ、最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Fig. 1. IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin

図中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8. **表**：本文とは別にA4用紙に作成する。表には通し番号を付ける (Table 1., Table 2., …)。表番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

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

表中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、表番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. **ステートメントの執筆上の注意**：投稿内容が、レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第7回レギュラトリーサイエンスフォーラム学術集会（2010.12, 東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。

10. **誌上发表などの記載要領**：誌上发表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

平成27年4月20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 <u>ら</u> かじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あ <u>ら</u> ゆる 表（現） <u>す</u> ある あるいは あ <u>わ</u> 合 <u>わ</u> 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） <u>わ</u> す 表→表面に出し 示す。著 <u>わ</u> す 現→かくさ <u>ず</u> 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 穏 <u>や</u> かに 落 <u>と</u> し 各 <u>々</u> おの <u>ず</u> 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 <u>れ</u> ，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 入れる 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> 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 ガ <u>ラ</u> ス 代 <u>わ</u> る 変 <u>わ</u> る カ月 10カ所	返 <u>す</u> 却 <u>て</u> 拘 <u>ら</u> ず 欠 <u>る</u> 且 <u>つ</u> か <u>つ</u> 色 必 <u>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 <u>わ</u> る，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>合</u> 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> この	越 <u>え</u> る 焦 <u>る</u> 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答 (表中) 応 <u>え</u> る 事* 毎 異 <u>る</u> 此 <u>の</u>

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い) こむ これ これら	細かい (洗い) 込む これ これら	細い 之 此等, これ等	チ	ちょうど ちょっと	ちょうど ちょっと	丁度 一寸
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避ける 下げる さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む (挿入) 差支えない さら	ツ	ついて ついで つぎに つくる つける づつ つねに つめる	ついて 次いで 次に 作る 付ける ずつ 常に 詰める	就いて, 付いて つぎに 宛
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって したのち (に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい 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 生ずる 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	テ	ていする できる	呈する できる	出来る
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	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 伴う
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌	ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお 半ば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 半ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
ソ	そう そうにゅう そこ その そのほか それぞれ	沿う 挿入 そこ その そのほか それぞれ	そう入 其処 其の 其の他 夫々	ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳ばち
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ	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	ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
チ	ちいさい ちかづく	小さい ちかづく	小い 近づく, 近づく	ネ	ねんちゅう	粘稠	
フ	ふきん ふくぎつ ふたたび ふりまぜる ふれる	ただし 直ちに 例えば ために	但し 直に たとえば 為に	ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
ホ	ほか ほど	ほか ほど	小い 近づく, 近づく	ハ	はかり はかる はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る 初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る→当用 漢字 初て
				ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
				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 [㊦] 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
	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
	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
	ら	ら	等
	りゅうぶん りんぱ	留分 リンパ	溜分 淋巴, りんぱ
	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
	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)	μ
10^9	ギガ(giga)	G	10^{-9}	ナノ(nano)	n
10^{12}	テラ(tera)	T	10^{-12}	ピコ(pico)	p
10^{15}	ペタ(peta)	P	10^{-15}	フェムト(femto)	f
10^{18}	エクサ(exa)	E	10^{-18}	アト(atto)	a

例えば，長さの単位mの 10^3 倍はkm， 10^{-2} 倍はcm， 10^{-3} 倍はmm， 10^{-6} 倍は μm ， 10^{-9} 倍はnmとなる。ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する。例えば，mgは μkg と記さない。

3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事，熱量			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電荷	クーロン	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	α	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	A	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	pK	筋肉投与	i.m.		

平成27年度図書委員

奥田晴宏	春日文子	* 穂山 浩	吉田寛幸
* 多田 稔	* 緒方 潤	* 田 埜 慶子	服部隆行
* 野村祐介	秋山卓美	* 坂井隆敏	阿部 裕
岡田由美子	* 渡辺麻衣子	* 出水庸介	中村公亮
登田美桜	* 今任拓也	* 高橋祐次	山崎大樹
豊田武士	* 堀端克良	森田 健	

(*印は編集委員)

国立医薬品食品衛生研究所報告 第133号

平成27年12月11日 印刷

平成27年12月17日 発行

発行所 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号

印刷所 株式会社大應