ISSN 1343-4292
CODEN : KISHFC

国立医薬品食品衛生研究所報告

平 成 29 年

Bulletin of National Institute of Health Sciences

No.135 2017

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 29 年

Bulletin of National Institute of Health Sciences

No.135　2017

Published by
National Institute of Health Sciences
Kanagawa, 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135号第一部

特論

分子運動性に基づく非晶質ニフェジピンの物理的安定性の予測……阿曽幸男 …… 1
刻み海苔を介したノロウイルス食中毒事件が教えてくれたこと……野田衛 …… 6
腸管出血性大腸菌に係る食品の衛生管理基準の変遷……寺嶋淳，工藤由起子，朝倉宏 …… 14
発がん性評価の歴史と今後の展望……西川秋佳 …… 19

研究に関する資料

「食品安全情報（化学物質）」から最近のトピックスについて ……登田美桜，畝山智香子 …… 31
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III)
…… Mariko Matsumoto, Takako Iso, Haruko Yamaguchi,
Toshime Igarashi, Takashi Yamada, Akihiko Hirose …… 39

国立医薬品食品衛生研究所報告第135号第二部

業務報告…… 45
平成28年度所外研究員等の受け入れ名簿…… 112
誌上発表（原著論文）…… 116
誌上発表（総説・解説）…… 198
単行本…… 222
行政報告…… 225
学会発表…… 235
レギュラトリーサイエンス関連会議報告…… 299
各審議会，委員会等について…… 308
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について…… 315
特別講演会…… 328
平成28年度に行った主な研究課題…… 329
平成28年度行政試験等の処理状況…… 345
公的認定試験検査機関の活動報告…… 346
国立医薬品食品衛生研究所報告第135号人名索引 …… 347
国立医薬品食品衛生研究所報告第135号キーワード索引 …… 355

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.135, Part 1

Special Reports

Prediction of physical stability of amorphous nifedipine based on the temperature dependence of molecular mobility ····· Yukio Aso ····· 1
Lessons learned from a large and diffuse outbreak of gastroenteritis caused by consumption of Kizami-nori (chopped seaweed) contaminated with norovirus ····· Mamoru Noda ····· 6
Transition of the hygiene management standard of the food for enterohemorrhagic *Escherichia coli* ····· Jun Terajima, Yukiko Kudo, Hiroshi Asakura ····· 14
History and future perspective of carcinogenicity assessment ·····Akiyoshi Nishikawa ····· 19

Technical Data

Recent topics from "Food safety information (Chemical)" ····· Miou Toda, Chikako Uneyama ····· 31
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III) ····· Mariko Matsumoto, Takako Iso, Haruko Yamaguchi, Toshime Igarashi, Takashi Yamada, Akihiko Hirose ····· 39

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.135, Part 2

Annual Reports of Divisions ····· 45
Researchers List in Fiscal Year 2016 ····· 112
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers) ····· 116
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles) ····· 198
Title of Scientific Books ····· 222
Scientific Reports to Governmental Agencies ····· 225
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc. ····· 235
Meeting Reports Related to Regulatory Science ····· 299
Committee Members List in Fiscal Year 2016 ····· 308
Other Relative Activities ····· 315
Special Seminars ····· 328
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2016 ····· 329
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2016 ····· 345
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory ····· 346
Author Index ····· 347
Subject Index ····· 355

Bull. Natl Inst. Health Sci., **135**, 1-5（2017）　　**Special Report**

分子運動性に基づく非晶質ニフェジピンの物理的安定性の予測

阿曽幸男

Prediction of physical stability of amorphous nifedipine based on the temperature dependence of molecular mobility

Yukio Aso

Amorphous pharmaceuticals are attracted attention because of their improved solubility for poorly water-soluble drugs. Crystallization during storage is one of concern for amorphous pharmaceuticals. Prediction of physical stability of amorphous nifedipine based on temperature dependence of molecular mobility is proposed.

Keywords: amorphous nifedipine, crystallization, stability prediction, molecular mobility, Adam-Gibbs-Vogel equation

はじめに

現在，医薬品の候補化合物の半数近くが難水溶性であると言われており，難水溶性であることが製剤開発時のバリアーになることが増えている．水に溶けにくい有効成分を医薬品製剤として活用するためには，溶解性を改善する必要があり，そのために，可溶性の塩にする方法，マクロゴールなどに溶解する方法，包接化合物にする方法，微粒子化する方法，準安定形の結晶を用いる方法，非晶質状態にする方法などが試みられている．これらの方法のなかで，有効成分を非晶質化する方法は多くの有効成分に適用できる方法として注目されている．例えばイトラコナゾールはHPMCとともに非晶質化することにより，溶解性は結晶に比べ10倍近く改善し，動物に投与した時の血中濃度のAUCも2.5倍大きくなり，また，タクロリムスをHPMCと非晶質化することにより溶解性は25倍，AUCは10倍程度改善される．このような溶解性とAUCの改善は他の有効成分においても，観察されている[1)]．有効成分を非晶質物質に変換することは水に溶けにくい有効成分を医薬品製剤として活用するために利点となるが，非晶質状態は結晶状態に比べ化学的分解が起きやすいことや安定な結晶状態へ変化する可能性を有することが，欠点となると考えられる．医薬品の多くは室温保存において，その有効期間が3年であり，有効期間の間，医薬品の品質が保たれていることが必要である．有効成分を非晶質化する方法を有効に活用するためには，安定性に関する懸念を払しょくし，室温保存で3年間品質が保たれていることを短期間に証明できるような安定性予測法が重要になると考えられる．

医薬品の安定性試験において，加速試験は長期保存試験に比べ高い温度に短期間保存する試験であり，長期保存条件における医薬品の品質の変化を短期間に評価するのに有用である．加水分解などの化学的な分解に関しては，加速試験によって得られたデータを基にアレニウス式を用いて室温における安定性の予測が多くの場合可能であるが，非晶質状態から結晶への変化のような物理的な変化を加速試験で予測することは難しいと考えられている．その理由の一つには，結晶化は結晶核の生成と核が結晶へと成長する二つの過程によって進行し，それぞれの過程の進行速度の温度依存性が熱力学的因子と分子運動性の因子の影響を受けることにある．例えば，球状の結晶核が生成するときの速度の温度依存性は1式で表される．

$$I = A\exp\left\{-(\Delta G_a + \Delta G^*)/kt\right\} \quad (1)$$

ここで，Aは定数であり，ΔG_aは分子運動性の因子，すなわち，非晶質相から結晶相へ分子が移動するときのバリアーを表し，温度が高いほど速度を大きくする方向

To whom correspondence should be addressed:
Yukio Aso; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6509; FAX: +81-44-270-6511: E-mail: aso@nihs.go.jp

に働く．ΔG*は熱力学的な因子を表し，クリティカルな大きさの結晶核が生成するときの自由エネルギー変化を表し，新たに結晶表面が生成することによる自由エネルギー的な損失分と結晶相形成に伴い自由エネルギー的に得をする分のバランスによって決まり，温度が高いほど速度を小さくする方向に作用する．従って，核生成速度は図1に模式的に示すように，ある温度で極大値をもつような温度依存性を示す[2]．また，非晶質は温度の上昇により，固体であるガラス状態から高粘度の過冷却液体に転移する．その温度をガラス転移温度（T_g）と呼ぶが，分子の運動速度の温度依存性の傾きはT_gを境に大きく変化することが知られており[3]，T_gより高い温度での保存によって得られた結晶化速度を室温付近の温度に外挿するためには，T_gにおける分子運動性の温度依存性の傾きの変化も考慮する必要がある．結晶核の生成と核が結晶へと成長する二つの過程の進行速度の温度依存性に対する熱力学的因子と分子運動性の因子の影響について，AndronisとZografiらはインドメタシンガラスを用いて詳細に検討した．その結果によると，核生成速度の極大値はT_g付近，また，結晶成長速度はT_gより数十度高い温度において極大値を示し，オーバーオールのインドメタシンの結晶化速度はT_g付近より低温の温度領域においては分子運動性の因子が支配的であることが示されている．この知見はT_g付近より低温の温度におけるオーバーオールの結晶化速度の温度依存性は分子運動性の温度変化とパラレルである可能性を示唆し，T_g付近の比較的高い温度におけるオーバーオールの結晶化速度と分子運動性の温度依存性がわかれば，室温における結晶化速度の予測が可能であると考えられる．本稿においては，ニフェジピンをモデルとし，薬物単独の系，PVPを添加した系，水分を制御した系におけるオーバーオールの結晶化速度と分子運動性を明らかにし，分子運動性に基づく結晶化速度の予測の可能性について考察する．

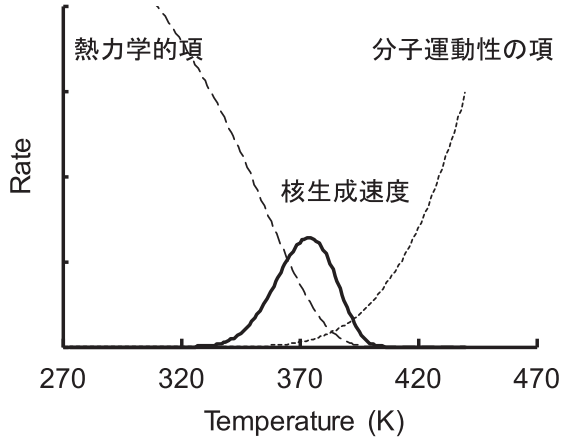

図1　非晶質物質の核生成速度の温度依存性を表す模式図

1．非晶質物質の分子運動性の温度変化

非晶質物質の分子運動性は様々な方法によって測定される．T_g以下の温度領域ではエンタルピー緩和時間が，T_g以上の温度領域においては誘電緩和時間が代表的な分子運動性の測定法である．非晶質ニフェジピンの種々の温度におけるエンタルピー緩和時間と誘電緩和時間の温度変化を図2に示す．エンタルピー緩和時間と誘電緩和時間の温度依存性の傾きは異なっており，非晶質物質がT_g以上とT_g以下の温度で分子運動性の傾きに差があることを示している．しかし，エンタルピー緩和時間も誘電緩和時間もT_g付近の温度では測定が困難なため，T_g付近における分子運動性の正確な情報を得ることは難しい．また，T_gにおける緩和時間の理論値は100秒であるが，エンタルピー緩和時間のデータをT_gに外挿すると100秒より大きな値が推定され，誘電緩和時間のデータを外挿すると100秒より小さな値が推定される．これはT_g付近のデータがないこと，測定原理や試料の状態が両測定法において異なることなどの影響によるものと考えられる．

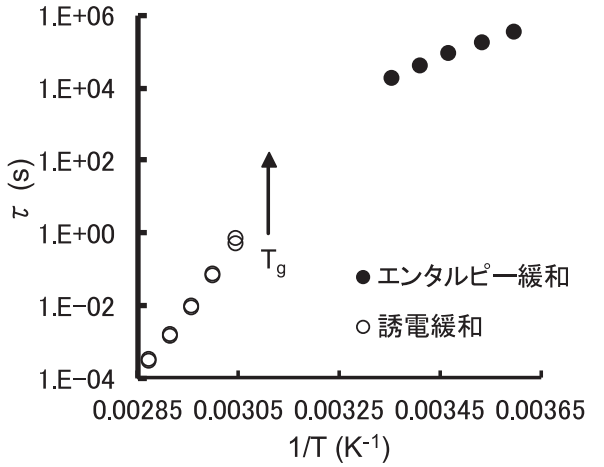

図2　非晶質ニフェジピンのエンタルピー緩和時間と誘電緩和時間の温度変化

種々の緩和時間を実測して分子運動性の温度変化を求めるかわりに，Adam-Gibbs-Vogel式（AGV式，2式）で表される構造緩和時間の計算式を用いることによって運動性の温度変化を得ることが可能である[4]．

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{DT_0}{T(1-T_0/T_f)}\right) \quad (2)$$

$$D = 2.303(m_{\min})^2/(m - m_{\min}) \quad (3)$$

$$T_0 = T_g(1 - m_{\min}/m) \quad (4)$$

$$m_{\min} = \log(\tau_{Tg}/\tau_0) = \log(100/10^{-14}) = 16 \quad (5)$$

ここで，τ_0は極限の温度における緩和時間（=10^{-14}秒）である．AGV式のD及びT_0は非晶質物質のT_gおよび fragility（m）が分かれば3式-5式の関係によって計算できる．また，Fictive温度（T_f）はT_g以上の温度においてはT_f=Tであり，T_gより低い温度においては近似的にT_gの値を用いることできる．mの値は，T_gにおけるτの温度依存性の傾きであり，T_gの昇温速度依存性などの測定によって求めることができる[5]．非晶質ニフェジピンについてT_gの昇温速度依存性から算出したmの値を用い，AGV式に従って計算した構造緩和時間の温度依存性を図3に示す．T_gにおいてその温度依存性が変化することがわかる．

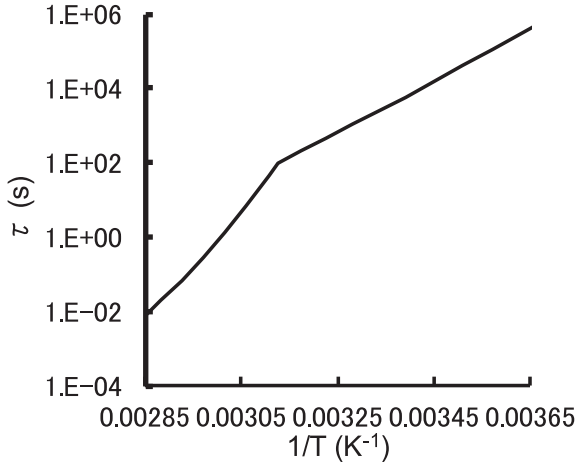

図3　AGV式を用いて計算された非晶質ニフェジピンの構造緩和時間の温度変化

2．非晶質ニフェジピンの結晶化速度の温度依存性

非晶質ニフェジピンの結晶化の検出は，示差走査熱量計（DSC）を用いた．非晶質ニフェジピンを一定の昇温速度で加熱すると，図4に示すように，T_gにおいて比熱の急激な増加により不連続なベースラインが得られる．さらに温度を上昇させると結晶化による発熱ピークが観測される．T_gにおける比熱の変化量（C_p）あるいは結晶化ピーク面積（H_c）は試料中の非晶質ニフェジピンの比率と比例関係にあるので，ΔC_pまたはΔH_cをもとに保存試料中の非晶質薬物の残存率（R(t)）を算出できる[6,7]．

$$R(t) = \Delta C_p(t) / \Delta C_p(0) = \Delta H_c(t) / \Delta H_c(0)) \quad (6)$$

ここで$\Delta C_p(t)$および$\Delta H_c(t)$は時間t保存した試料のT_gにおける比熱の変化量および結晶化ピーク面積を表し，$\Delta C_p(0)$および$\Delta H_c(0)$は調製直後の試料のT_gにおける比熱の変化量および結晶化ピーク面積を表す．

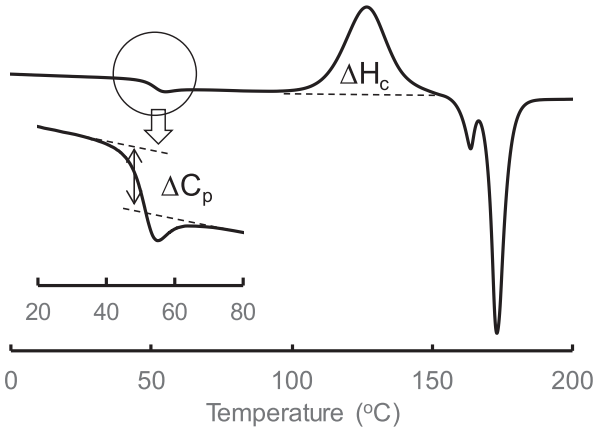

図4　10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体のDSCの測定例

図5に種々の温度に保存した非晶質ニフェジピンと10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体中の非晶質ニフェジピンの残存率の時間変化を示す．非晶質ニフェジピンの残存率は保存温度が高いほど速やかに減少

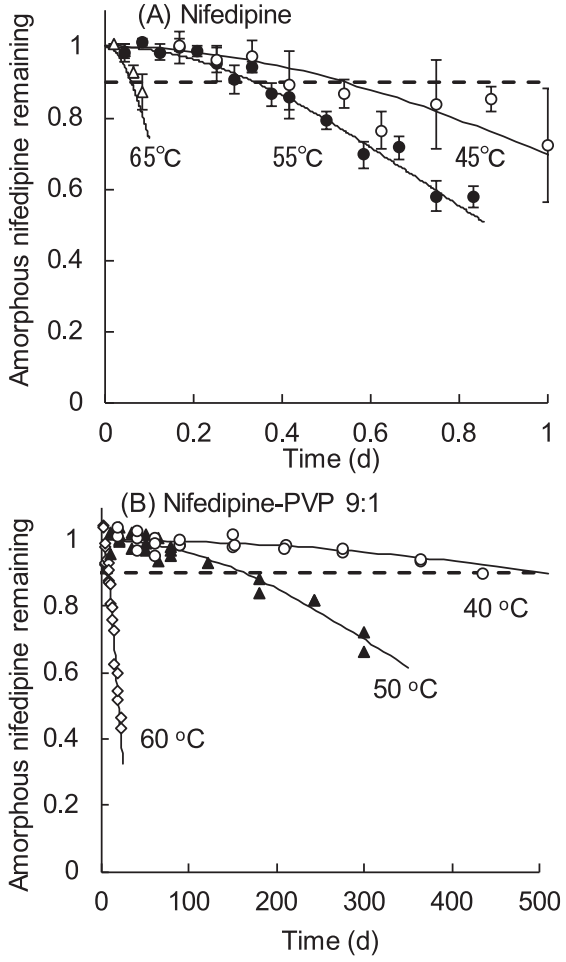

図5　非晶質ニフェジピン(A)および10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体(B)の結晶化のタイムコース

した．また，10%のPVPを添加することにより非晶質ニフェジピンの結晶化は百分の一程度まで遅くなることが示された．それぞれのタイムコースから非晶質の残存率が0.9になる時間（t_{90}）を求め，以下において，結晶化速度の指標として用いる．

図6にt_{90}と保存温度の関係を示す．図5のタイムコースからも明らかなように，10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体のt_{90}は非晶質ニフェジピンと同じ温度で比較すると100倍以上長く，安定化されていることが示された．また，T_gにおいてt_{90}の温度依存性の傾きが変化することも示された．

10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体を相対湿度58%および75%の条件で保存することにより水分含量を調整したものについて，t_{90}と保存温度の関係を示す．同じ温度で比較したとき，水分含量が高い試料ほどt_{90}が短く，水分は非晶質ニフェジピンを不安定化することが示された．

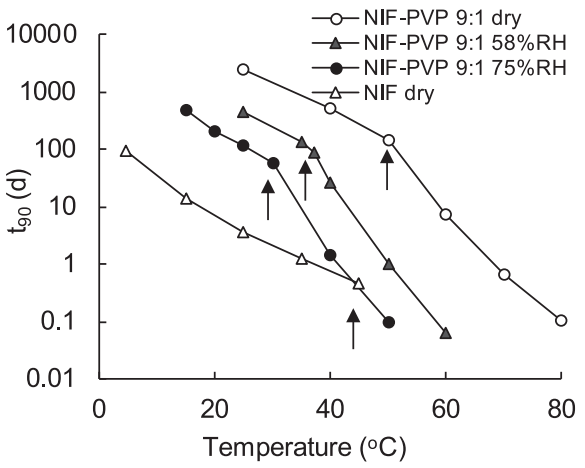

図6　非晶質ニフェジピンの結晶化のt_{90}の温度変化
矢印はT_gを表す

3．分子運動性に基づく結晶化速度の予測の可能性

非晶質ニフェジピンの室温における安定性を加速試験のデータをもとに予測可能かを考察する．結晶化が分子運動性に依存すると仮定すると，ある温度T_1における結晶化速度k_{T1}とT_gにおける結晶化速度k_{Tg}の比は7式に示すように，分子運動性を表す拡散係数Dr_{T1}とDr_{Tg}の比と近似的に等しいと考えることができる．

$$\frac{k_{T1}}{k_{Tg}} \approx \frac{D_{rT1}}{D_{rTg}} \quad (7)$$

拡散係数は粘度ηと温度Tの関数であり，粘度ηは構造緩和時間τと比例関係にある．

$$D_r = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (8)$$

$$\eta \propto \tau \quad (9)$$

これらの関係を6式に代入すると結晶化速度と分子運動性の指標である構造緩和時間τとの関係は10式で表される．

$$\frac{k_{T1}}{k_{Tg}} \approx \left(\frac{\tau_{Tg}}{\tau_{T1}}\right)\left(\frac{T_1}{T_g}\right) \quad (10)$$

$$\frac{1/t_{90}(T_1)}{1/t_{90}(T_g)} \approx \frac{k_{T1}}{k_{Tg}} \quad (11)$$

$$\frac{t_{90}(T_1)}{t_{90}(T_g)} \approx \left(\frac{\tau_{T1}}{\tau_{Tg}}\right)\left(\frac{T_g}{T_1}\right) \quad (12)$$

12式で表される関係が成り立つかを確認するため，図6に示すt_{90}と温度の関係を表すデータについて，ある温度におけるt_{90}とT_gにおけるt_{90}との比とその温度における緩和時間とT_gにおける緩和時間の比を計算し，図7にプロットした．横軸の値が1の時がT_gにおけるデータに相当し，T_gより低温のデータは横軸が1より大きいところにプロットされる．12式が成り立つときには，データは図の破線上にプロットされる．T_g以上の温度で測定されたデータ（横軸が1より小さいプロット）は，T_gから離れたデータほど破線から外れる傾向がみられる．T_g以下の温度で得られたデータは非晶質ニフェジピンも10%のPVPを添加したニフェジピン分散体（乾燥状態，水分を含む状態）も破線上にプロットされた．このことから，T_g以下の温度において結晶化速度は分子運動性の温度依存性と同様の傾きで変化することが示される．T_g付近の比較的高い温度で得られた結晶化のデータとAGV式によって計算される緩和時間の温度依存性のデータがあれば，25℃における結晶化速度を予測できると考えられる[6,7]．

今後，分子運動性の温度依存性と結晶化の温度依存性の関連が他の有効成分においても明らかになれば，加速試験を有効に利用し，室温における安定性を短期間にサポートできるデータが得られるようになるものと期待される．

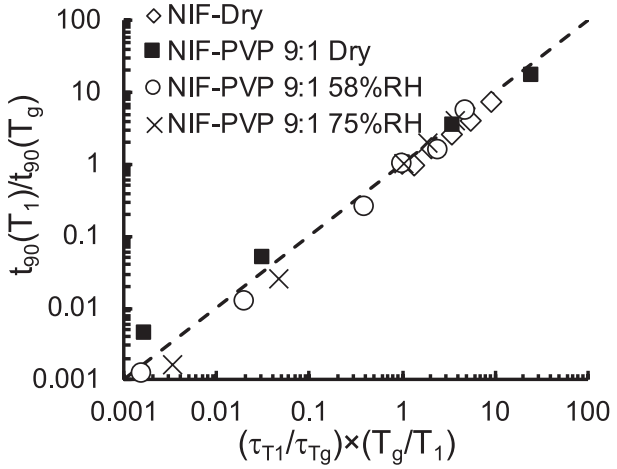

図7　T_gにおけるt_{90}および緩和時間で規格化したときのニフェジピンの結晶化のt_{90}と緩和時間の関係

引用文献

1）川上恒作著，難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開，シーエムシー出版，東京，pp.222（2010）

2）Andronis V, Zografi G: *J Non-crystalline Solids*, 2000;271:236-48.

3）Hancock BC, Zografi G: *J Pharm Sci*, 1997;86:1-12.

4）Shamblin SL, Tang X, Chang L, Hancock BC, Pikal MJ: *J Phys Chem B*, 1999;103:4113-21.

5）Crowly KJ, Zografi G: *Thermochimika Acta* 2001;380:79-93.

6）Aso Y, Yoshioka S, Kojima S: *J Pharm Sci*, 2001;90: 798-806.

7）Aso Y, Yoshioka S, Kojima S: *J Pharm Sci*, 2004;93: 384-91.

Bull. Natl Inst. Health Sci., **135**, 6-12（2017） **Special Report**

刻み海苔を介したノロウイルス食中毒事件が教えてくれたこと

野田衛

Lessons learned from a large and diffuse outbreak of gastroenteritis caused by consumption of Kizami-nori (chopped seaweed) contaminated with norovirus

Mamoru Noda

A large and diffuse outbreak of gastroenteritis caused by consumption of Kizami-nori (chopped seaweed) contaminated with norovirus (NoV) occurred in six different places in Japan during the period from January to February in 2017. In total cases, there were more than 2,000 gastroenteritis cases in six outbreaks. NoV GII.17 was detected from stool samples collected from patients in the six outbreaks, from implicated foods (Kizami-nori and Isoae including Kizami-nori) and from swab samples collected from the chopping machine and the area around the toilet in a Kizami-nori processing plant, and all nucleotide sequences of the N/S region of detected NoV RNAs were shown to be identical. It was suspected that the Kizami-nori had been contaminated with NoV from a food handler infected with NoV during the chopping process in late December of 2016. The Kizami-nori was packed under a dried condition and distributed to several prefectures. After one or two months of storage, the Kizami-nori was used as an ingredient of various kinds of food (including Isoae, Oyako-don, Takikomi-gohan, Kinpira-gohan, box lunch, and office lunch), which were identified as the implicated food vehicle in each gastroenteritis outbreak. These facts demonstrate that NoV existed on Kizami-nori packed under a dried condition can retain its infectivity for two months. In this review, lessons learned from the Kizami-nori-related diffuse outbreak of gastroenteritis are described from the point of view of prevention of NoV food poisoning.

Keywords: norovirus, GII.17, Kizami-nori, chopped seaweed, diffuse outbreak

1 はじめに

ノロウイルス食中毒は全食中毒事件数の約1/3，全食中毒患者数の半数を占め，カンピロバクター食中毒とともに，その対策が急務である．ノロウイルスおよびその他のウイルスが食中毒原因物質に追加されたのは1997年5月30日で，2017年5月で20年目の節目を迎えた．ノロウイルスは当時小型球形ウイルス（SRSV）と呼ばれ，主にカキ等の二枚貝を介する食中毒の原因物質として知られていたが，現在では食品取扱者からの食品の二次汚染による事例が大半を占めている．この20年の間に多くのノロウイルス食中毒事件が発生したが，2017年1月から2月にかけて和歌山県御坊市，東京都立川市等の学校等で発生した刻み海苔が関与する食中毒事件は，これまでに発生したノロウイルス食中毒事件の中で最もインパクトのある食中毒事件となった．海苔は我が国の最も一般的な食材のひとつであり，乾物で，しかも海苔巻き，トッピング，ふりかけなど一度の食事で少量しか摂食せず，食中毒の原因食品としては一般にはあまり想定できない食材であることもあり，マスコミでも多く報道された．全体で2,000名を超える患者が発生した今回の刻み海苔関連食中毒事件は，我々に様々な教訓を与えてくれた．本総説では各関連自治体が公表した内容やマスコミ等の情報を基にその全体像について取りまとめた．

To whom correspondence should be addressed:
Mamoru Noda; Division of Biomedical Food Research, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel +81-44-270-6565, Fax +81-44-270-6569; E-mail: mamorunoda@nihs.go.jp

2　刻み海苔関連食中毒事件の概要

本事件は，2016年12月下旬に，大阪市の一つの海苔加工所において，シート状の焼き海苔を刻む工程で，作業者からノロウイルスに汚染されたと推定される刻み海苔が，包装後，販売され，2017年1月から2月にかけて4都府県の6施設において調理に使用され食中毒発生に至った，いわゆる分散型広域食中毒事件（diffuse outbreak）である．この刻み海苔が関連する食中毒事件の発生概要[1]および検査状況を表1にまとめた．これまで，和歌山県御坊市（発生日：1月26日）[2]，福岡県久留米市（1月26日）[3]，東京都立川市（2月16日）[4,5]，大阪府大東市（2月18日）[6]および東京都小平市（2月22日および2月24日）[7]の食中毒事件が，この刻み海苔に関連していることが明らかにされている．なお，これらの事件のうち，東京都立川市および小平市の食中毒事件以外の3事件については，同一製造業者が加工した刻み海苔が使用されていたが，それが食中毒の原因食品であったか否かについて公式には述べられていない．しかし，以下に述べる調査結果等から，刻み海苔がこれらの事件に関与していた可能性が高いと考えられるので，一連の食中毒事件として記述する．

表1　刻み海苔が関与したノロウイルス食中毒事件の概要

発生概要	発生場所	和歌山県 御坊市	福岡県 久留米市	東京都 立川市	大阪府 大東市	東京都 小平市	
	発生施設	小・中学校，幼稚園（計15）	事業所	小学校（7）	飲食店	小学校A	小学校B
	発生日	1月26日	1月26日	2月16日	2月18日	2月22日	2月24日
	患者数（人）	763	39	1,084	101 （3/10時点）	26	81
	原因食事	1/25の給食	原因施設で提供された給食	2/16の給食	原因施設で調製された弁当	2/21の給食	2/24の給食
	メニュー	塩ちゃんこ，磯和え（刻み海苔使用），ご飯，牛乳		親子丼（刻み海苔のせ），うど入りすまし汁，いよかん，牛乳		炊き込みご飯，刻み海苔，手作りさつまあげ，冬野菜汁，牛乳	きんぴらご飯，刻み海苔，鮭のなんばん漬け，わかめ入り野菜スープ，いちご，牛乳
	備考	6施設で同一業者が加工した「刻み海苔」を使用					
	出典	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食中毒部会　資料（2017年3月17日開催）[1]					
検査状況	患者 便	+（15/15）	+（6/6）	+（40/86） （35検体検査中）	+（2/5）	+（22/23） （1検体検査中）	+（17/38） （15検体検査中）
	患者 嘔吐物			+（1）		−（0/4）	
	調理従事者便	+（10/27）	+（2/2）	−（0/90）	+（1/1）	+（0/8）	+（0/8）
	食品 検査結果	+（1/39）		+（4/15）：刻み海苔（仕入れ先に保管されていた同じ賞味期限の未開封製品） −（0/51）：その他	−	−（0/13）	+（1/6）
	食品 NoV陽性食品・食材	磯和え		刻み海苔			刻み海苔
	拭き取り	−（0/10）		−（0/34）		−（0/21）	−（0/17）
	備考	患者便，調理従事者便，磯和えから検出されたNoVの塩基配列は立川市の事例由来株と一致。	すべての検出株の塩基配列は立川市等の事例由来株と一致。	刻み海苔，患者便，嘔吐物から検出されたNoVの塩基配列は一致。	患者便，調理従事者便から検出されたNoVの塩基配列は立川市等事例由来株と一致。	両校の患者便および刻み海苔（検査のために施設で保管されていたもの）から検出されたNoVの塩基配列は立川市事例由来株と一致。	
	出典	和歌山県報道発表資料[2] （2月1日）， 食中毒速報第二報等	久留米市報道発表資料[3] （3月9日）	東京都報道発表資料[4,5] （2月24日，28日）	大阪府報道発表資料[6] （3月8日）	東京都報道発表資料[7] （3月3日）	東京都報道発表資料[7] （3月3日）

内容の一部については自治体からの情報により変更，追加した．

3　原因究明，行政対応等の経緯

まず，今回発生した一連の刻み海苔関連食中毒事件について原因究明，行政対応等を中心に時系列にみてみたい．なお，以下の記述は各自治体が公表した情報を基本としているが，一部の記載内容はその後自治体から提供を受けた情報を基に修正あるいは追加している．

⑴　和歌山県御坊市の小・中学校および幼稚園での食中毒事件

1月26日に和歌山県御坊市の小・中学校および幼稚園，計15施設で食中毒が発生した．患者数は763名と報告されている．検査の結果，患者，各学校等の給食を委託されている調理施設の調理従事者，およびその調理施設で調理され1月25日の給食のメニューの一つとして提供された磯和えの保存検体（検食）からノロウイルス（遺伝子型GII.17）が検出され，磯和えが原因食品として特定された．しかし，調理従事者からノロウイルスが検出されたことなどから，食品の汚染は調理従事者からの汚染も否定できず，食品の汚染経路や汚染原因等は明らかにされなかった（2月1日：和歌山県報道発表資料[2]）．

⑵　東京都立川市の7小学校での食中毒事件

2月16日に東京都立川市の市立小学校7施設で患者数1,084名に上る大規模食中毒が発生した[4]．これら7施設では共通の調理施設で調理された給食を利用しており，当初の検査において患者からノロウイルスGII.17が検出されたものの，調理従事者および検食からは検出されなかった．その後，仕入れ先に保管されており，2月16日の学校給食のメニューの一つである親子丼のトッピングに使用された刻み海苔と同じ賞味期限の未開封の刻み海苔15検体について検査を実施したところ，4検体からノロウイルスが検出された．刻み海苔から検出されたノロウイルスGII.17の塩基配列は患者由来ノロウイルスGII.17の塩基配列と一致したことなどから，刻み海苔が原因食品として特定された（2月28日：東京都報道発表資料[5]）．

一方，当該刻み海苔は和歌山県御坊市での食中毒事件においても磯和えに使用されていたことが調査の結果から明らかにされ，また東京都立川市と和歌山県御坊市の食中毒事件から検出されたノロウイルスGII.17の塩基配列が一致したことなどから，和歌山県御坊市での食中毒事件において，磯和えに含まれていた刻み海苔がノロウイルスに汚染されていたことが示唆された．

⑶　当該刻み海苔の自主回収

東京都立川市および和歌山県御坊市の学校給食に使用されていた刻み海苔は，調査の結果，大阪市の海苔製造・販売業者（業者N）から海苔の刻み加工および袋詰め作業を委託されていた業者Mにおいて製造されたものと判明したことを受け，業者Nは大阪市の指導等により当該刻み海苔（賞味期限：2017年12月1日）の自主回収を開始した（2月28日：大阪市報道発表資料[8]）．

その後，業者Nは3月10日，3月14日には別の賞味期限の刻み海苔やもみ海苔，手巻き海苔，焼き海苔などについても自主回収を行っている[9]．

⑷　東京都小平市の2小学校での食中毒事件

2月22日に東京都小平市の小学校（A）で，2月24日に同市の小学校（B）で食中毒が発生した．調査の検査，A小学校およびB小学校の患者およびB小学校の給食施設において検食のために保管されていた刻み海苔から，ノロウイルスGII.17が検出され，その塩基配列は立川市事件由来のノロウイルスの塩基配列と一致した．さらに，A小学校においては2月21日の，B小学校においては2月24日の学校給食に，立川市立小学校の給食で提供された刻み海苔と同一の製造者および賞味期限のものが提供されていたことが判明した．これらの調査結果から，それぞれの小学校の給食で提供された刻み海苔を原因食品とする食中毒事件と断定された（3月3日：東京都報道発表資料[7]）．

⑸　刻み海苔加工業者（M）の営業禁止命令と当該刻み海苔の回収命令

大阪市は，当該刻み海苔を加工・包装した業者Mの施設内のトイレ周辺および海苔の裁断機からノロウイルスGII.17を検出し，その遺伝子型が東京都で検出されたノロウイルスの遺伝子型と一致したことなどから，当該業者Mに対して営業禁止命令を出すとともに，賞味期限が2017年12月1日の刻み海苔の回収命令を発出し，行政処分を行った．なお，当該刻み海苔はすでに業者Nが自主回収を行っている（3月4日：大阪市報道発表資料[10]）．

⑹　大阪府大東市でのノロウイルス食中毒事件の対応

大阪府は，2月18日に発生した管内の弁当調製施設を原因施設とするノロウイルス食中毒事件に関して，東京都および和歌山県で発生した学校給食を原因とする食中毒事件で提供されていた刻み海苔と同じ製造業者が製造した刻み海苔が使用されていたことが判明し，また調理従事者便，患者便から検出されたノロウイルスの塩基配列が東京都および和歌山県の食中毒事件の患者や食品から検出されたノロウイルスの塩基配

列と一致したことを公表した．なお，当該弁当調製施設で保存されていた刻み海苔からノロウイルスは検出されていない（3月8日：大阪府報道発表資料[6]）．

(7)　福岡県久留米市でのノロウイルス食中毒事件の対応

久留米市は，1月26日に管内の事業所の給食施設で発生したノロウイルス食中毒事件に関して，東京都および和歌山県で発生した学校給食を原因とする食中毒事件で提供されていたものと同じ賞味期限の刻み海苔が使用され，患者および調理従事者から検出されたノロウイルスの塩基配列が東京都および和歌山県の食中毒事件の患者や食品から検出されたノロウイルスの塩基配列と一致したことを公表した．なお，久留米市は刻み海苔を原因食品と特定しているものではないとしている（3月9日：久留米市報道発表資料[3]）．

(8)　国内初のノロウイルスに汚染された刻み海苔による大規模広域食中毒事例

以上のように，今回4都府県6施設で発生した食中毒事件には同一加工業者が製造した刻み海苔が使用されており，さらに和歌山県御坊市の食中毒事件において患者，調理従事者（原因食品喫食歴あり）および磯和え（刻み海苔を含む）から検出されたノロウイルス，東京都立川市の食中毒事件において患者，刻み海苔から検出されたノロウイルス，東京都小平市の2小学校の食中毒事件において患者（A小学校およびB小学校）および刻み海苔（B小学校）から検出されたノロウイルス，並びに大阪府大東市および福岡県久留米市で発生した食中毒の患者等から検出されたノロウイルスの塩基配列が一致したことから，これらの食中毒事件はノロウイルスの汚染を受けた刻み海苔による大規模な広域食中毒事件であることが明らかにされた．

4　事件究明のキーポイント

今回の一連の刻み海苔関連食中毒事件の全容が解明された要因はいくつかあると考えられるが，とりわけ東京都立川市の食中毒事件が果たした役割は大きい．まず，学校給食の調理従事者からノロウイルスが検出されなかったことがあげられる．調理従事者は当該刻み海苔を喫食していなかったと推察されるが，調理従事者からノロウイルスが検出されていたら，汚染経路として調理従事者からの二次汚染の可能性を疑い，仕入れ先に保管されていた刻み海苔の検査が行われず，原因食品の特定に至らなかった可能性がある．この点において和歌山県御坊市の事例においては給食調理者が磯和えを含む給食に提供されていた食品を喫食していたため，調理従事者からノロウイルスが検出されたことと対照的である．御坊市の事例において調理従事者が原因食品を喫食せず，ノロウイルスが検出されていなかったら，調理従事者からの汚染は考えにくいため，磯和えのノロウイルス汚染の原因究明の一環として，納入元の海苔加工業者の詳細な調査や検査が行われた可能性は十分に想定される．厚生労働省から通知されている大量調理施設衛生管理マニュアルには，「食中毒が発生した時の原因究明を確実に行うため，原則として，調理従事者等は当該施設で調理された食品を喫食しないこと．」と記載されており，その徹底の重要性が改めて示されたものと思われる．

次に，立川市の事例において仕入れ先に保管されていた刻み海苔からノロウイルスが検出されたことがあげられる．当初の検査において，検査のために保管されていた給食（検食）からノロウイルスは検出されなかったが，調理従事者からウイルスが検出されず，原材料汚染の可能性が強く示唆された．このことも検査継続の背景にあると思われるが，患者の発生状況や給食の提供メニュー等から刻み海苔を汚染食材として疑い，仕入先に保管されていた刻み海苔について検査を行い，ノロウイルスを検出したことは，本事例の原因究明に極めて大きな役割を果たしたと言える．また，大阪市の調査で，汚染の原因となった施設のトイレ周辺や海苔の裁断機からノロウイルスを検出したことも，大きな役割を果たしている．さらに，各事例から検出されたノロウイルスの塩基配列比較を迅速に行い，同一のノロウイルスが原因であったことを明らかにしたことも極めて重要である．言うまでもなく，各食中毒事件において同一加工業者で製造された刻み海苔が使用されていることが保健所の疫学調査によって明らかにされたことは同一汚染源による事例であることを示唆するが，刻み海苔，またそれが使用されていた磯和え，患者，原因施設のトイレ周辺や切断機から，同じ塩基配列を持つノロウイルスが検出されたことは，当該施設で汚染が起き，食中毒を発生させたことを示す重要な科学的根拠となったことは間違いない．以上のように，食品や環境（ふき取り）からウイルスを検出し，その遺伝子型を自治体間で迅速に比較できたことは原因食品や汚染経路の特定など本事例の解明に大きな役割を果たしており，関係者各位に改めて敬意を表したい．

5　刻み海苔の汚染原因

今回の刻み海苔がノロウイルスの汚染を受けた原因等については，いずれ管轄自治体から食中毒詳報等で報告されるものと思われるが，本原稿執筆時点においてはまだ報告されていない．そのため，以降の記載内容は，主にマスコミで報道された内容に基づくものである．当該刻み海苔は，海苔加工・販売業者から，刻み作業および包装作業の委託を受けた海苔加工業者によって製造され

た．この刻み作業は，シュレッダーで紙を刻むように，シート状に加工された焼き海苔を手作業で裁断機にかけて行われていた．この加工作業を行った従事者は，マスコミのインタビューに際し，作業者自身に吐き気の症状があったにも関わらず，手袋着用は作業が不便なこともあり，素手のままで作業を行ったことを述べている．その時期はノロウイルスが流行していた12月下旬とされ，食中毒の原因となった刻み海苔の賞味期限が2017年12月1日（製造日の翌年の当該月の1日が賞味期限日）であったことと矛盾しない．さらに大阪市の調査により当該刻み作業に使用されていた裁断機からノロウイルスが検出されている．これらのことから，従事者が12月下旬にノロウイルスに感染し，有症時に素手で刻み作業を行ったため，手指に付着していたノロウイルスが海苔を汚染したものと推察される．さらに，汚染した海苔が裁断される際に，裁断機がノロウイルスに汚染された結果，裁断機を介して汚染が生じたことや，裁断された海苔の相互接触により汚染拡大が生じたことも推察される．

作業者がマスコミのインタビューに際し述べていた有症時の素手での作業自体は決して褒められるものではないが，作業者の話が刻み海苔が汚染された経路の究明に繋がったことは幸いであった．

6　ノロウイルス食中毒の発生要因と教訓

(1)　刻み海苔の製造工程での要因

上述のように，ノロウイルスの感染が疑われる症状があったにも関わらず，素手で海苔を取り扱ったことが汚染の直接的要因であると考えられ，胃腸炎症状がある場合には食品を取り扱う作業は行わない，食品を取り扱う前には十分な手洗いを行う，食品は素手ではなく使い捨て手袋を着用し取り扱う等，ノロウイルス食中毒予防の基本ができていなかった．しかし，マスコミのインタビューにおいて，作業者は，「吐き気の症状があったが，ノロウイルスに感染しているとは思わなかった．知っていたらそのような行為はしなかった」という主旨のことを述べており，症状はあったが，ノロウイルスによるものとは思わなかったことも大きな問題であったと考えられる．行政やマスコミが，ノロウイルス食中毒予防に関し，ノロウイルスについて知ること，そして，手洗いをしっかり行うことなどが重要であることを啓発しているが，必ずしも，食品取扱業者には身をもって理解してもらえていない場合があることが，今回の事例で浮彫りになったと思われる．今回の刻み海苔加工業者は，大手の海苔加工販売業者から，海苔の刻み作業および包装作業を委託されており，それらの作業のみを行う事業者は食品衛生法や自治体の条例の営業許可業種に含まれず届出の義務がない．そのため，保健所の指導が十分行き届いていなかったことも背景としてあると思われるが，ノロウイルス食中毒の予防の基本中の基本であるノロウイルスについて知ることの重要性を食品取扱業者に広く周知していくシステムの構築を真剣に考える必要がある．

(2)　刻み海苔の性状および包装や保管における要因

今回，食中毒の原因となった刻み海苔は100gが乾燥剤とともにビニール袋に袋詰めされた状態で販売・流通していたものである．当該刻み海苔が加工された時期は12月下旬とされ，最後の発生である小平市の事件は2月24日の給食が原因であったことから，概ね2か月間，ノロウイルスが刻み海苔に付着し，乾燥した状態で感染性を保持していたことになる．ノロウイルスの環境中での生存性に関しては，2016年にノロウイルスの培養が可能となった[11]が，これまで培養細胞や小動物での培養ができなかったことなどから明らかにされていないが，代替えウイルスであるネコカリシウイルスを用いた乾燥状態での生存性に関するデータ[12]などから，長期間生存性を保持すると考えられていた．我々の実験では，ネコカリシウイルスの生存性は乾燥させる条件によって大きく異なり，長い生存性を示す条件（有機物を含む環境）では室温で最長62日間感染性を保持し，感染価は2か月で約1/1,000に低下した．今回の事件は，ノロウイルスがパック詰めされ乾燥した状態で海苔に付着して，2か月程度感染性を保持していることが実際に証明される事例となった．

一方，今回の海苔が刻まれた海苔であったことや乾燥状態のパック詰めという保管状態であったことも，ノロウイルス食中毒の発生要因として有利に働いた可能性がある．まず，刻み海苔はシート状の海苔と比較して動きやすいため，輸送時の振動により攪拌され，汚染が拡大した可能性がある．また，閉鎖環境で乾燥状態であったことから，海苔の一部に付着していたノロウイルスは浮遊するものの，袋内部に閉じ込められているため拡散せず，別の箇所に再付着を起こし，汚染が拡大した可能性もある．

さらに，パック詰めの刻み海苔は段ボール箱に詰められ遮光状態で流通しており，刻み海苔の品質保持の観点から厳しい環境条件ではなく，通常の室温で保管されていたものと思われる．これらの暗所で室温という保管状態もノロウイルスの感染性保持に有利であった可能性がある．

また，刻み海苔は強く静電気を帯びていることがあるが，このこともノロウイルスの生存性に関連したのかも知れない．

以上のように，今回の刻み海苔の性状および包装や

保管の状態はノロウイルスの感染性保持に有利に働いた可能性が高く，今後，再現実験等により検証されることを期待したい．

(3) 受入施設側の問題

海苔がノロウイルスの汚染を受けるリスクは，①海域での汚染，②加工工程における水系汚染，③加工工程における取扱者からの汚染など，いくつか想定することができる．しかし，刻み海苔がノロウイルスに汚染され，パック詰めされた状態で2か月程度保管されていたにも関わらず，このような大規模食中毒を起こすことを想定することは容易ではない．従って，今回刻み海苔を受け入れ，食材の一部として磯和えとして調理したり，親子丼のトッピングとして提供した給食施設等において，原材料の刻み海苔の安全性を確保するための対策が十分でなかったことを問題視することは酷なように思われる．しかしながら，実際にそのような食中毒が発生したことから，今後同様な事件を発生させないための対策を講じなければならない．そのためには，食材を受け入れ，調理し，提供する施設は，仕入れ先における衛生管理や使用する食材がどのような工程で作られているかを把握することが極めて重要であると考えられる．筆者は，海苔の刻み作業は機械化されているものと思っていたが，今回の事件により手作業でも行われていることを知った．この事実を事前に把握していたら，海苔の加工工程における作業者からのノロウイルス汚染のリスクをより強く認識できていたはずである．同様に食材を受け入れる施設においても，使用する刻み海苔の製造加工所の衛生管理や作業工程を把握していたら何らかの対応が取れた可能性もある．このことは現在厚生労働省が導入(義務化)を進めているHACCP方式の管理手法(原材料の管理)の考え方に他ならない．加熱を伴わない食材や食品の衛生管理は調理施設における食品取扱者の衛生管理とともに原材料の安全確保が極めて重要であり，特に今回の事例のように手作業で製造加工が行われる場合には製造加工業者においてノロウイルス対策が行われていることを確認することが今後より一層求められると思われる．

一方，各施設において使用する食材等の安全性を確認することは必ずしも容易とは言えず，現状では限界がある．特に，一般消費者の場合は日々購入する食材や食品について安全性を調べることは事実上不可能であり，そのすべはないと言っても過言ではない．そのため，行政は食材や食品に当該品の製造・加工施設のHACCP認証の表示（ラベル化）を義務化するなど商品が安全に製造されていることを消費者等が簡単に把握できるシステムを構築する必要があると思われる．また，消費者団体等においても食品の製造施設や取扱い施設の食品の安全性確保に関する情報や施設の衛生管理に関するランク付けを公表するなどの取り組みが望まれる．

7 今回の刻み海苔事件における不明な点

今回の刻み海苔事件で不明な点としては次のことが考えられる．まず，刻み海苔がノロウイルスに汚染された時期が12月下旬で，初発の和歌山市御坊市の事件の発生が1月下旬であり，汚染から発生まで１か月程度の期間がある．この間を含め，当該刻み海苔が関連した食中毒事件は他に発生していなかったのであろうか？汚染から食中毒発生まで1か月程度の期間があった理由として，汚染された刻み海苔が開封され調理に使用され始めたのが1月下旬であり，それ以前に流通はしていたが，保管されたままで調理には使用されていなかったことが想定されるが，確認されていない関連事件が発生していた可能性は否定できない．2016年12月下旬から2017年2月にかけて発生し，原因食品や汚染経路が不明なノロウイルスによる食中毒事件や有症苦情事例についての再調査が望まれる．

次に，汚染経路に関して，刻み海苔の加工中に作業者の手指から海苔が汚染された可能性は十分に想定されるが，実際にどのような経路で，手指にノロウイルスが汚染したのかは不明である．当該施設のトイレ周辺からノロウイルスが検出されていることから，トイレ環境からの手指の汚染は想定されるが，普段の作業が実際にはどのような状況であったのか，詳細な行動調査が望まれる．また，嘔吐があった場合口腔に残存していたノロウイルスが手指の汚染源であった可能性も考えられる．これらの汚染経路を明確にして，具体的な対策を講じていくことがノロウイルス食中毒防止には極めて重要であり，詳細な調査報告等を期待したい．

8 まとめ

以上，2017年1月から2月に発生した刻み海苔が関連したノロウイルス食中毒事件の概要について，私見を含めて述べてきた．2,000人を超える患者が発生したことは残念であり，児童や生徒の皆様を中心とし被害に遭われた方々には，お見舞いを申し上げたい．食中毒対策は，実際に発生した食中毒事件における発生要因を明確にし，その発生要因を分析し，その要因に対して防止対策を講じることを積み重ねることが極めて重要である．同様な事件を発生させないため，食品取扱事業者，行政，研究者等の食の安全に関わる者は，この事例を教訓として今後に生かす使命を果たさなければならない．本総説

がその一助となれば幸いである.

謝辞

本総説を取りまとめるにあたり資料を提供いただきました関係自治体の皆様に深謝いたします.

引用文献

1）厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食中毒部会資料（2017年3月16日開催）http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000155505_1.pdf（最終アクセス日:2017年6月27日）
2）和歌山県報道発表資料（2017年2月1日）
3）久留米市報道発表資料（2017年3月9日）https://www.city.kurume.fukuoka.jp/1050kurashi/2060hokeneisei/3100syokuhineisei/files/20170309.pdf（最終アクセス日:2017年6月27日）
4）東京都報道発表資料（2017年2月24日）http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2017/02/27/08.html（最終アクセス日:2017年6月27日）
5）東京都報道発表資料（2017年2月28日）http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2017/02/28/11.html（最終アクセス日:2017年6月27日）
6）大阪府報道発表資料（2017年3月8日）
7）東京都報道発表資料（2017年3月3日）http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2017/03/03/08.html（最終アクセス日:2017年6月27日）
8）大阪市報道発表資料（2017年2月28日）http://www.city.osaka.lg.jp/hodoshiryo/kenko/0000392562.html（最終アクセス日:2017年6月27日）
9）大阪市報道発表資料（2017年3月14日）http://www.city.osaka.lg.jp/kenko/page/0000392967.html（最終アクセス日:2017年6月27日）
10）大阪市報道発表資料（2017年3月4日）http://www.city.osaka.lg.jp/hodoshiryo/kenko/0000393015.html（最終アクセス日:2017年6月27日）
11）Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, Neill FH, Blutt SE, Zeng XL, Qu L, Kou B, Opekun AR, Burrin D, Graham DY, Ramani S, Atmar RL, Estes MK: Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. *2016;23:1387-93*.
12）Doultree JC1, Druce JD, Birch CJ, Bowden DS, Marshall JA: Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect*. *1999;41:51-7*.

Bull. Natl Inst. Health Sci., **135**, 13-18（2017）　　**Special Report**

腸管出血性大腸菌に係る食品の衛生管理基準の変遷

寺嶋淳[#]，工藤由起子[*1]，朝倉宏[*2]

Transition of the hygiene management standard of the food for enterohemorrhagic *Escherichia coli*

Jun Terajima[#], Yukiko Kudo[*1], Hiroshi Asakura[*2]

Although enterohemorrhagic *Escherichia coli*（EHEC）infection is mainly food borne, preventive measures against EHEC infection would not be effective just by taking measures in the simple food hygiene since it is difficult to identify the source of infection and furthermore, EHEC often causes secondary transmission. Therefore, after massive EHEC O157 outbreak in Sakai city and sequential outbreaks in various parts of Japan in 1996, the disease was designated as notifiable disease for the purpose of taking control measures against EHEC O157 infection in addition to preventive measures against food poisoning and for reduction of EHEC contamination at slaughter houses. Cattle are considered to be major reservoir of EHEC and continuous EHEC food poisoning lead to establishment of series of hygiene management standard for beef and the internal organs. A hygiene management standard of the fresh meat for eating raw was devised in 1998 against EHEC O157 food poisoning caused by consumption of eating raw beef liver and, in view of the EHEC O157 outbreak that occurred with salmon roe eaten as raw, the hygiene management manual of the salmon roe product was devised. Since then, however, the number of EHEC case reported through the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases has increased and there is no sign of declining in number of EHEC cases for the past several years. Under the circumstances, victims by EHEC infection were reported in outbreaks due to consumption of Yukhoe（raw beef）in 2011 and a brand of lightly salted vegetables in 2012, respectively. With this, severe food standards were established including prohibition against providing cattle liver for eating raw in 2012 and pig meat for eating raw in 2015. On the other hand, reference methods in detecting EHEC in food were established beginning with EHEC O157 in 1997 followed by O26, O111, O103, and O104. Recently, reference method for serogroups of non-O157 EHEC, O26, O111, O103, O121, and O145 in addition to EHEC O157 in food has been established. This article reviews the change of the hygiene management standard of the food for enterohemorrhagic *Escherichia coli*.（337 words）

Keywords: enterohemorrhagic *Escherichia coli*, food hygiene, food standard, outbreak

[#] To whom correspondence should be addressed:
Jun Terajima; Laboratory of Veterinary Public Health, Co-department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University, 3-18-8 Ueda, Morioka, Iwate 020-8550, Japan; Tel & Fax +81-19-621-6221; Email: terajima@iwate-u.ac.jp:（Previous address; Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomati, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan）
[*1] Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences
[*2] Division of Biomedical Food Research, National Institute of Health Sciences

はじめに

EHECは食品媒介性の感染症を惹起するものの，本菌が食中毒の原因食品から分離されるのは極めて稀で，散発事例はもちろんのこと集団発生事例においても，感染源を特定するのは非常に困難である．しかし，主な保菌動物が牛であるため，解体時の腸内容物による牛肉汚染が主要な汚染食品であり，さらに水を介する農産物汚染をはじめ，直接・間接的な汚染により感染源として実にさまざまな食品の存在が明らかになっている[1]．日本では平成8年に学校給食を主たる原因食品としてEHECによる集団事例が多発して以来，EHEC感染症の制御に向けてさまざまな行政対応が行われてきているが，感染症発生動向調査によるEHEC感染者報告数は漸増状態が続いているのが現状である．また，EHEC感染症のハイリスクグループは幼児と高齢者であり，出血性大腸炎にとどまらず重症化し尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome: HUS）や脳症を発症して死亡する場合がある．感染原因として，加熱不十分な牛肉や牛生レバーの喫食も多く，その対策としての通知も度々発出されたが，平成24年に生食用の牛肝臓の提供禁止，平成27年に生食用の豚食肉の提供禁止が通知されるに至った．食肉以外にも野菜を含め多様な食品の汚染が報告されており，今後は食材の生産段階からの包括的な衛生管理が必要になってくると考えられる．一方，食品におけるEHECの検査法に関しては，180を超えるEHECのO血清群のうち，O157など上位10血清群がEHEC感染症の9割以上を占めている現状を反映し，平成9年にEHEC O157の食品における試験法にはじまり，続いて分離頻度の高い血清群の試験法が策定されてきた．従来の分離培養法を最適化しつつ遺伝子診断による迅速化を進めた検査法が通知されている．

1. 腸管出血性大腸菌感染症

腸管出血性大腸菌（Enterohemorrhagic *E. coli*：EHEC）O157:H7は，1982年にアメリカ合衆国のオレゴン州及びミシガン州で発生したハンバーガー食中毒における出血性大腸炎患者の便から分離されたのが最初である[2]．その後，出血性大腸炎を引き起こす原因菌として，志賀毒素（Shiga toxin: Stx）あるいはベロ毒素産生能を持つ血清型O157:H7等の大腸菌に対して，EHECという名称が用いられるようになった[3]．EHEC感染による出血性大腸炎，重症化した場合のHUSや脳症などの臨床症状に最も重要である病原性因子がStxである．Stxには免疫学的性状の異なる2種類，Stx1及びStx2があり，いわゆるA-B毒素でAサブユニットがRNA N-グリコシダーゼ活性を持ち，細胞の蛋白質合成を阻害することで毒性を発揮する[4]．典型的なEHECでは，Stxの他の病原性因子として染色体上のlocus of enterocyte effacement（LEE）領域に接着因子やタイプIII蛋白質輸送系をコードしており，腸管上皮細胞にAE障害（attaching and effacing lesion）を惹起することが知られている[5]．典型的なEHEC O157:H7の感染では，3，4日の潜伏期の後下痢が始まり，半数程度に血便が生じる．通常，一週間程度で症状は改善してゆくが，約6%の患者ではHUSを発症し，特に幼児と高齢者がHUSを発症しやすい[6]．EHECが酸耐性能を示すこと[7]は低菌量での感染が成立する一因と考えられ，赤痢菌と同様二次感染例が多い．実際，EHEC O111による食中毒事例で推定された摂取菌数は10個以下だと報告されている[8]．平成8年に日本各地でEHECによる集団事例が発生してから種々の予防対策が取られてきているが，現在年間約4000名の感染者が報告されており，減少する気配があるとは言えない．

2. EHECによる集団事例の発生と予防対策

1982年に米国で初めてEHEC O157による集団発生が報告されて以来，わが国においてもEHECによる集団もしくは散発感染事例が報告されてはいたが，平成2年に埼玉県浦和市の私立幼稚園で発生したEHEC O157の集団事例で園児2名が亡くなり注目を浴びた．本事例は当該幼稚園の井戸を利用した飲用水が原因で患者319名の患者が発生したもので，これを契機として，「埼玉県浦和市における感染性下痢症患者の集団発生について（平成2年11月1日，健医発第1473号・衛食第155号・衛水第252号）」が発出された．これらの通知では，腸管出血性大腸菌に係る知見及び実態把握等の対策並びに食品及び飲用水の衛生確保の対策を講じることとされた．以降平成7年までは，年間50件前後から150件近くの事例数が報告されたが，死亡例は平成7年のEHEC O157感染によるHUSでの小児1名のみである．ところが，平成8年には，大阪府堺市をはじめとして，小学校における集団事例が多発し，この年にはEHEC O157による感染者数が1万7000名を超え死亡者が12名に上る事態となった．平成8年以降，EHECによる集団事例で感染源となった食品から実際に原因菌が分離された事例を中心に表1にまとめた．集団食中毒事例であっても原因食品から実際にEHECが分離されることは稀で，平成8年の集団事例では岐阜市，岩手県及び帯広市の3事例のみであった．また，表1より原因食品の多様さもうかがえる．

平成8年のEHEC集団事例の多発を受けて，この年にはEHEC O157による食中毒防止に向けた多数の通知が発出され（表2），と畜場及び食肉処理場における衛生管理も喚起され（表2，平成8年7月26日，衛乳182号）解体時の腸内容物による食肉汚染の低減が図られた．さらに，EHEC予防対策として，食中毒としてのみならず，感染

表 1. 腸管出血性大腸菌による集団発生等における原因食品

発生年月日		発生地	O血清群	Stx毒素型	原因食品等	発生施設等
平成8年	6月	岐阜市	O157	1+2	おかかサラダ	小学校
	7月	堺市	O157	1+2	（カイワレ大根）	小学校
	9月	岩手県	O157	1+2	かぼちゃサラダ、シーフードソース	小学校
	10月	帯広市	O157	2	ジャガイモサラダ	幼稚園
平成9年	3月	愛知県	O157	1+2	ネギトロ汁つきカイワレ大根	ホームパーティー
	4月	横浜市	O157	1+2	カイワレ大根	家庭内
	7月	兵庫県	O157	1+2	キャベツ	保育園
	7月	千葉県	O157	1+2	給食（メロン）	保育園
	7月	岡山県	O157	1+2	給食（冷やし日本そば）	病院
	7月	名古屋市	O157	1+2	白菜漬け	老人福祉施設
平成10年	5～6月	富山県、東京都、千葉県、神奈川県、大阪府、山梨県、茨城県	O157	1+2	イクラ	広域発生
	11月	山口県	O157	2	サラダ（大根、レタス、わかめ、マグロの油づけ、ノンオイルドレッシング）	老人福祉施設
平成11年	7月	長野県	O157	1+2	小規模水道	利用世帯
平成12年	2月	横浜市	O157	2	ハンバーグ	レストラン
	5月	富山県	O157	1+2	給食（検食）、レタス（食材）	医療機関
	6月	埼玉県	O157	1+2	かぶの浅漬け	老人福祉施設
	8～9月	和歌山県、神奈川県	O157	2	牛肉（輸入冷凍牛肉）	焼肉店
	9月	神奈川県、山梨県、埼玉県、静岡県	O157	1+2	一口ステーキ	チェーンレストラン
	12月	千葉県	O157	2	牛の丸焼き	フェスティバル
平成13年	3月	滋賀県、富山県、奈良県	O157	1+2	ビーフ角切りステーキ	チェーンレストラン
		1都6県	O157	1+2	牛たたき、ローストビーフ	広域発生
	8月	埼玉県、東京都	O157	1+2	和風キムチ	広域発生
平成14年	4～5月	2府4県	O157	1+2	牛肉等	焼肉チェーン店
	6月	福岡市	O157	1+2	キュウリの浅漬け	保育園
	8月	宇都宮市	O157	1+2	香味和え：ゆでほうれん草、蒸しささみ、ねぎ、生しょうが、醤油で和えたもの	病院及び老人保健施設
平成15年	5月	長野県	O157	1+2	昼食弁当	配食サービス
平成17年	10月	香川県	O157	1+2	浅漬け	老人福祉施設　（2ヶ所）
平成18年	9月	横浜市	O157	2	牛ハラミ	焼肉店
	9月	新潟市	O157	1	ギアラ（赤センマイ）（第四胃）	焼肉店
平成19年	5月	和歌山市	O157	2	生レバー	-
	10月	宮城県	O157	1+2	仕出し弁当	広域発生
平成21年	9月	関東～関西・中国・四国	O157	1+2	角切りステーキ	A ステーキチェーン店（広域発生）
	9月	埼玉・群馬・東京・千葉、神奈川・長野	O157	1+2	角切りステーキ	B ステーキチェーン店（広域発生）
	10月	佐賀県	O26	1	レタス	保育園
	11月	東京・神奈川・埼玉・千葉・沖縄	O157	1+2	サガリ（横隔膜）	焼肉チェーン店
平成22年	5月	三重県	O157	2	給食	高校等
	7月	愛知県	O157	1+2	生レバー	焼肉店等
	8～9月	三重県	O157	1+2	給食（もやし、チャーシュー）	高校等
平成23年	4月	富山県、福井県、石川県、横浜市	O111	2	牛肉（ユッケ）	焼肉チェーン店
			O157	1+2		
	5月	山形県、宮城県、福島県、東京都	O157	1+2	だんご	広域発生
	8月	栃木県	O157	1+2	なすと大葉の漬物	介護老人施設
			O145	2	大葉	
	12月	福岡県	O157	1+2	きゅうり	老人福祉施設
平成24年	8月	北海道他	O157	1+2	白菜きりづけ	高齢者施設等
平成25年	9月	川崎市	O157	2	牛肉（カルビ）	焼肉店
平成26年	7月	静岡市	O157	1+2	冷やしきゅうり	花火大会の露店
平成28年	8月	千葉県、東京都	O157	1+2	きゅうりのゆかり和え	老人福祉施設
	10月	神奈川県、千葉県、秋田県、広島県、兵庫県、東京都	O157	2	冷凍メンチカツ	広域発生

症としての観点から，感染経路の究明と二次感染を防止することが急務であり，伝染性，高い危険性並びにその予防対策の緊急性等に鑑み，EHEC感染症が指定伝染病となった（表2，平成8年8月6日，健医発第940号）．

平成9年には，食肉に起因する食中毒の未然防止を目的として，とさつ又は解体の過程での体表及び消化管内容物による食肉の汚染防止を中心とした衛生管理が極めて重要であるため，と畜場法施行規則の一部改正が行われた（表2，平成9年1月28日，衛乳第24号，衛乳第25号）．また，同年にはEHEC O157の検査法の通知が発出された（表2，平成9年7月4日，衛食第207号及び衛乳第199号）．平成8年以降，レバー等食肉の生食を避けるよう通知が出されていたが，平成10年には生食用食肉の衛生基準が策定され，生食用食肉の成分規格目標と加工等基準目標が示された（表2，平成10年9月11日，生衛発第1358号）．同年にはやはり生食するイクラ製品によるEHEC O157の広域発生事例があり，イクラ製品の衛生管理マニュアルが策定された（平成10年9月18日，衛乳第231号）．

平成12年から13年にかけては，焼肉店やチェーンレストランにおいて牛肉を原因とする集団事例があり，平成14年に発生した焼肉チェーン店でのO157事例では，系列店の食肉処理施設が原因施設だったことから，同年にはと畜場等における衛生管理の徹底が通知された（平成14年6月28日，食監発第0628001号）．その後も飲食店特に焼肉店における牛肉及び生レバーを原因とする事例が続き，飲食店における食中毒予防対策の通知が発出されている（平成19年5月14日，食安監発第0514001号）．平成21年の飲食店での事例には，サイコロステーキ等の結着等の加工処理を行った食肉によるステーキチェーン店での事例も含まれ，広域での患者発生となった．加工処理には，テンダライズ処理（刃を用いてその原型をたもったまま筋及び繊維を短く切断する処理），タンブリング処理（調味料に浸潤させる処理）等を含み，食肉内部に病原体が侵入する可能性があるため，十分な加熱調理が必要であることが通知された（平成21年9月15日，食安監発0915第1号）．

その後も焼肉店等における牛肉や牛生レバーの喫食を原因とした事例が報告されたが，平成23年には，焼肉チェーン店において牛肉の生食（ユッケ）によるEHEC O111集団事例が発生した（表1）．本事例では，患者181名のうち85名がO111陽性者で，34名がHUSを発症し，このうち21名が脳症を発症，5名が死亡した．本事例の発生に鑑み，また衛生基準を事業者に遵守させる強制力を持たすため，生食用食肉の規格基準が設定された（平成23年9月12日，食安発0912第7号）．この改正により，生食用食肉の成分規格として，EHEC及びサルモネラ属菌を含む腸内細菌科菌群が陰性でなければならないと定められた．さらに，牛の肝臓の内部からEHECが検出されたこと等を受けて，牛の肝臓の生食の安全性を確保する知見が得られるまでの間，牛の肝臓を生食用として販売することが禁止された（平成24年6月25日，食安発0625第1号）．これらの対策による効果については，平成23年，平成24年のEHEC O157事例における生肉・生レバーの喫食歴の記載がある報告数が減少し，特に15歳未満の減少が著しいことが示された[9]．

一方，EHECによる集団事例の原因食品として牛肉以外に，漬物や浅漬けなどの生食野菜がしばしば報告されている．平成24年には，札幌市等の高齢者施設等で白菜のきりづけを原因食品とするEHEC O157の集団事例が発生し，患者169名のうち8名が死亡した．本事例を踏まえ，同様の食中毒の発生の防止を図る観点から，「漬物の衛生規範」が改正された（平成24年10月12日，食安監発1012第1号）．浅漬は，加熱工程がなく製造の過程で十分な殺菌をすることができないことから，原料から製品までの一貫した衛生管理が必要である．改正された漬物の衛生規範では，浅漬の原材料の低温保管，浅漬製造に当たっての原材料の洗浄，低温管理，殺菌等の留意点が示された．食肉に関しては，平成24年7月に牛レバーの生食用としての提供が禁止されたが，豚の食肉の生食については，飲食店等における提供実態があること，E型肝炎ウイルス，食中毒菌及び寄生虫による危害要因があること等を踏まえ，規格基準が設定され，豚の食肉を生食用として販売することが禁止された（平成27年6月2日，食安発0602第1号）．

食肉及び野菜を原因とするEHEC事例が発生する度に対策が取られているが，表1に示すように，最近でもきゅうりや冷凍メンチカツによる事例が発生しており，今後は食材の生産段階からの包括的な衛生管理が必要になってくると考えられる．

3. 食品でのEHEC検査法

食品からのEHEC検出法に関しては，平成8年のEHEC O157による集団事例の多発を受けて，平成9年にEHEC O157の検査法についての通知が発出された．当時は，報告されるEHEC感染症の原因菌は7～8割がO血清群O157であったため，食品からの検出法もEHEC O157を標的とするものが求められた．O157に続いて高頻度に分離される血清群として，O26, O111, O103, O121, O145などが従来報告されていたが，種々の試験法感度の向上もあり，最近は全体に占めるO157の割合が5～6割程度に減少し，これらO157以外の血清群による感染報告の割合が増加傾向にある．海外においても，O157以外の血清群の増加を反映してその重要度は高く，食品における検査法が確立され，検査が実施されている．米国農

務省（USDA）ではO26，O45，O103，O111，O121，O145およびO157の7血清群[10]，欧州食品安全機関（EFSA）ではO26，O103，O111，O145およびO157の5血清群[11]が対象となっている．

日本では，平成9年のO157の検査法に続き，平成18年にO157及びO26，平成23年にO111の検査法が，また平成24年には，O157，O26，O111の統一検査法とともに，O103及びO104の検査法が通知され，O157，O26，O111の統一検査法についてはさらに同年，Stxの遺伝子検出によるスクリーニング法等を追加した改正がなされた．平成26年には，わが国における主要6血清群である，O26，O103，O111，O121，O145及びO157に対する食品からの検査法が通知され，Stxの遺伝子スクリーニングと免疫磁気ビーズ法及び直接塗抹法による分離培養法からなる検査法（図）が実施されている．

表2．腸管出血性大腸菌に係る主な通知等

埼玉県浦和市における感染性下痢症患者の集団発生について	平成2年11月1日	健医発第1473号、衛食第155号、衛水第252号
食中毒事故発生防止について	平成8年6月6日	衛食146号
病原性大腸菌O157による食中毒防止の徹底について	平成8年6月12日	衛食151号
病原性大腸菌O-157による食中毒に対する今後の対応について	平成8年6月17日	衛食第155号
レバー等食肉の生食について	平成8年7月22日	衛食第196号、衛乳第175号
腸管出血性大腸菌感染症に係る二次感染予防の徹底について	平成8年7月23日	健政計第28号、健医感発第75号、衛食第197号
と畜場及び食肉処理場の衛生管理について	平成8年7月26日	衛乳182号
腸管出血性大腸菌感染症の指定伝染病への指定及び「腸管出血性大腸菌感染症について適用される伝染病予防法の規定等を定める省令」の施行について	平成8年8月6日	健医発第940号
腸管出血性大腸菌感染症防疫対策について	平成8年8月6日	健医感発第82号、衛食第209号
腸管出血性大腸菌感染症の指定伝染病への指定に伴う食品衛生上の留意点について	平成8年8月7日	衛食第210号
と畜場法施行規則の一部を改正する省令の施行等について	平成9年1月28日	衛乳第24号、衛乳第25号
大規模食中毒対策等について	平成9年3月24日	衛食第85号
食肉処理業に関する衛生管理について	平成9年3月31日	衛乳第104号
腸管出血性大腸菌O157による食中毒の予防対策について	平成9年4月4日	衛食第124号、衛乳第112号
腸管出血性大腸菌O157の検査法について	平成9年7月4日	衛食第207号及び衛乳第199号
生食用食肉等の安全性確保について	平成10年9月11日	生衛発第1358号
イクラ製品の衛生的取扱いについて	平成10年9月18日	衛乳第231号
腸管出血性大腸菌による食中毒対策について	平成13年4月27日	食監発第78号
と畜場等における衛生管理の徹底について	平成14年6月28日	食監発第0628001号
腸管出血性大腸菌O157及びO26の検査法について	平成18年11月2日	食安監発第1102006号
飲食店における腸管出血性大腸菌食中毒対策について	平成19年5月14日	食安監発第0514001号
大規模腸管出血性大腸菌食中毒の防止について	平成19年7月31日	食安監発第0731002号
腸管出血性大腸菌感染症の予防対策について	平成19年8月8日	健感発第0808001号、食安監発第0808004号
飲食店における腸管出血性大腸菌O157食中毒対策について	平成21年9月15日	食安監発0915第1号
腸管出血性大腸菌O157による広域散発食中毒対策について	平成22年4月16日	食安発0416第1号
腸管出血性大腸菌O111の検査法について	平成23年6月3日	食安監発0603第2号
食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について	平成23年9月12日	食安発0912第7号
腸管出血性大腸菌O26、O111及びO157の検査法について	平成24年5月15日	食安監発0515第1号
腸管出血性大腸菌O103の検査法について	平成24年5月25日	食安輸発0525第1号
腸管出血性大腸菌O104の検査法について	平成24年5月25日	食安輸発0525第2号
食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について	平成24年6月25日	食安発0625第1号
漬物の衛生規範の改正等について	平成24年10月12日	食安監発1012第１号
腸管出血性大腸菌O26、O111及びO157の検査法について	平成24年12月17日	食安監発1217第1号
腸管出血性大腸菌O26、O103、O111、O121、O145及びO157の検査法について	平成26年11月20日	食安監発1120第1号
食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について	平成27年6月2日	食安発0602第1号、食安発0602第2号

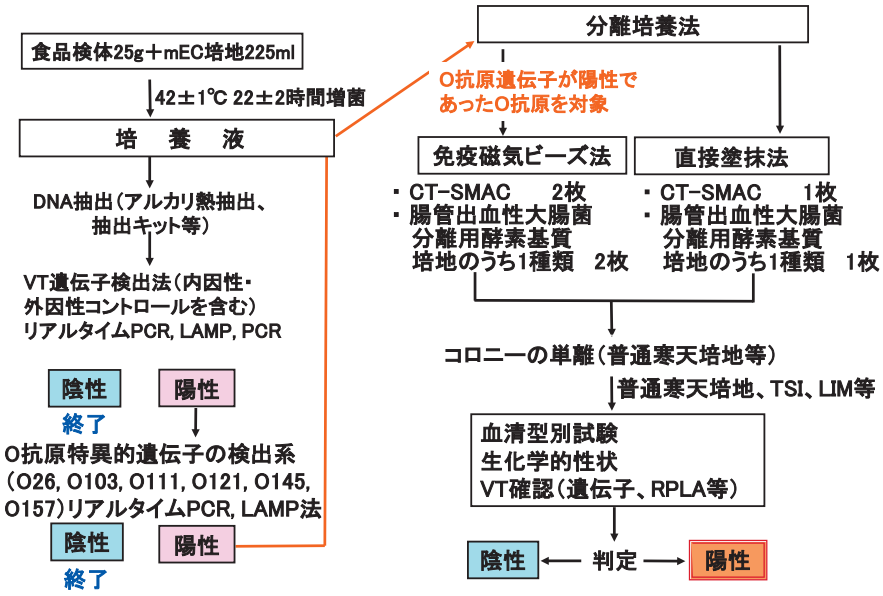

図.　平成26年11月20日食安監発1120号第1号「腸管出血性大腸菌O26、O103、O111、O121及びO157の検査法について」

引用文献

1）Terajima J, Izumiya H, Hara-Kudo Y, Ohnishi M. Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* and foodborne disease: A Review. Food Safety. 2017; Published online; 30 June

2）Centers for Disease Control. : Isolation of *E. coli* 0157:H7 from Sporadic Cases of Hemorrhagic Colitis -- United States. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 1982;31:580-85.

3）Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *J Infect Dis*. 1987;155:377-89.

4）Endo Y., Tsurugi K., Yutsudo T., Takeda Y., Ogasawara T., Igarashi K. Site of action of a Vero toxin (VT2) from *Escherichia coli* O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. RNA N-glycosidase activity of the toxins. *Eur J Biochem*. 1988;171:45-50.

5）McDaniel T. K., Jarvis K. G., Donnenberg M. S., Kaper J. B. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:1664-8.

6）Griffin P.M. Escherichia coli O157:H7 and other enterohemorrhagic *Escherichia coli*. In: Blaser MJ SP, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, editor. Infections of the gastrointestinal tract.: Raven Press, New York, pp.739-61 (1995)

7）Arnold KW, Kaspar CW. Starvation- and stationary-phaseinduced acid tolerance in *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol*. 1995;61:2037–9.

8）Paton A. W., Ratcliff R. M., Doyle R. M., Seymour-Murray J., Davos D., Lanser J. A., et al. Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1622-7.

9）http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000041452.pdf

10）United States Department of Agriculture : Laboratory guidebook MLG 5B. 05 (2014)

11）European Food Safety Authority: Technical specifications for the monitoring and reporting of verotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) on animals and food (VTEC surveys on animals and food). EFSA J, 11, 1366 (2009)

Bull. Natl Inst. Health Sci., **135**, 19-30（2017）　　**Special Report**

発がん性評価の歴史と今後の展望

西川秋佳

History and future perspective of carcinogenicity assessment

Akiyoshi Nishikawa

In this review article, history of carcinogenicity bioassay is briefly surveyed and future perspectives of carcinogenicity assessment are discussed. Carcinogenicity is usually assessed in combination with genotoxic data. However, it remains unknown how much the genotoxicity detected in most cases affects the carcinogenicity in experimental animals. Thus, one of the major issues in the current carcinogenicity assessment is whether any threshold exists for genotoxic carcinogens. Thereby, the *in vivo* reporter gene transgenic models which can simultaneously detect both carcinogenicity and genotoxicity on organ basis may solve this serious issue. In addition, even in definitive genotoxic carcinogens, it may be possible to assess them by the margin of exposure based on the existence of biological thresholds. Another major issue is the extrapolation of the animal data to human risk. For the solution, current approaches of the weight of evidence based on the mode of action may be very useful. For example, the studies using the transgenic rodents such as *p53-, nrf2-* or CAR- knockout mouse would be helpful to elucidate carcinogenic mechanism. As other issues related to the animal welfare movement and the need to assess carcinogenicity of a number of chemicals, it is urgent to develop quick and simplified test methods. Thus, *in silico* and *in vitro* approaches are expected as strong tools to screen genotoxicity and carcinogenicity.

Keywords: carcinogenicity assessment, perspective, threshold, extrapolation to human, 3Rs

1．はじめに

がんは日本人の死因の第一位を占め，最も対策が急がれる疾患であるが，長年にわたる研究にもかかわらず，増加を続けている．その増加の要因として高齢化との関連が指摘されているが，遺伝的要因による腫瘍性疾患を除けば，一般のがんの発生メカニズムは十分に解明されているとは言えない．解明が進んでいるメカニズムには，感染症による炎症性疾患が知られている．たとえば，肝炎ウイルスによる肝細胞がん，ヘリコバクター・ピロリ菌による胃がん，パピローマウイルスによる子宮頸がんなどが挙げられる[1]．このような感染症に加えて，疫学的調査ではがん全般に関して，喫煙を含む生活習慣に係わる要因の占める割合が大きいとする報告が多い[2]．

それに対して，化学物質が要因となる割合はかなり小さいまたは不明と言わざるを得ない．しかし，化学物質の高濃度曝露による特定のがんの発生が散発的に報告されている．最近では，印刷事業場おける胆管がん[3,4]や染料中間体製造事業場における膀胱がん[5]の集中的な発生が話題になったばかりである．過去のアスベストの曝露による中皮腫および肺がんの発生は今後も増加することが指摘されている[6]．また，種々の要因の複合影響により，化学物質の曝露が発がん過程を促進している可能性は否定できない．現在，医薬品，食品添加物，農薬，環境化学物質を含む化学物質の発がん性は，主にげっ歯類を用いるがん原性試験によって評価されているが，ここ数年の研究の進展や3Rsの普及による試験方法および評価方法の大きな変革が予想される．本稿では，各種化学物質の発がん性評価に関する現在の主要な課題を考察し，問題を解決するためのいくつかのアプローチを提案する．

To whom correspondence should be addressed:
Akiyoshi Nishikawa; Director of Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel +81-44-270-6604; Fax +81-44-270-6605; E-mail: nishikaw@nihs.go.jp

2．がん原性試験の歴史

1775年にパーシヴァル・ポットは，ロンドンの煙突掃除人に陰嚢がんの多いことを報告し，その原因が煤であると推論した[7]．これが化学物質による発がん性を示唆した最初の研究とされる．その後1915年に，山極勝三郎と市川厚一はコールタールをウサギの耳に長期間塗擦することにより，世界で初めて実験的に腫瘍を発生させた[8]．1932年には，吉田富三がアゾ色素オルト・アミドアゾトルオールの経口投与により，ラットに肝臓がんを誘発させた[9]．このような，研究成果の積み重ねを背景として，ラットやマウスを主とするげっ歯類に化学物質を長期間投与して腫瘍の発生状況を病理組織学的に検索する現在のがん原性試験法が確立されるに至った．

発がん性は化学物質による最も重大な有害影響の1つであるため，ヒトの健康をがんの発症から防ぐためにはより精度の高い評価が必要である．これまでに多くの化学物質がげっ歯類に発がん性を有することが知られている[10]．ラットおよびマウスは短命で体のサイズが小さいが，ヒトと同様に哺乳類であるために，一般的に長期がん原性試験に使用され，その結果は基本的に発がん性が陽性か否かとして評価される．以前は，ヒトまたは動物試験でがんを誘発することが判明した化学物質は原則として使用が禁止され，これに関連する法律は米国でDelaney条項と呼ばれていた．しかし，発がん物質に関する科学的知見が蓄積されてきた結果，発がん性のリスクはそれぞれの化学物質の発がん性の強度と曝露レベルによって決まると評価されることになり，Delaney条項は1996年に廃止された[11]．

1961年に経済成長，貿易自由化および途上国支援に貢献することを目的とするOECD（経済協力開発機構）が発足し，我が国は1964年に加盟した．OECD試験法ガイドライン（TG）は，農薬および工業用化学物質を含む広範囲の化学物質の試験に用いられるように計画されている．OECDのTG 451「がん原性試験」の初版は1981年に採択されたが，動物愛護と規制要件の変化を反映するため，改定版の作成が必要と考えられ，2009年のTG 451の改定は試験に用いた動物から更なる情報を得ることと，用量設定に関する記載をより充実させることを目的として，TG 452「慢性毒性試験」およびTG 453「慢性毒性／がん原性併合試験」の改定と並行して行われた[12-14]．

1965年のWHO（世界保健機関）の総会で，発がんのメカニズム，疫学，予防等の研究組織としてIARC（国際がん研究機関）が設立された．IARCによると，環境化学物質および医薬品は発がん性の観点から4つのグループに分類される[10]． グループ1は発がん性あり，2Aはおそらく発がん性あり，2Bは発がん性の可能性あり，3は発がん性に関しては分類できない，4はおそらくヒトに対して発がん性なしを意味する[10]． これまでにIARCで評価された1003種類の化学物質および医薬品のうち，120（12%），81（8%）および299（30%）がそれぞれグループ1，2Aおよび2Bと判定されている．

1978年に米国では，毒性物質，特に発がん物質に関する科学的知識の蓄積や試験方法の開発・改良とともに，潜在的にリスクのある化学物質の情報を公的機関，アカデミアおよび一般国民に提供する目的で省庁横断的プログラムであるNational Toxicology Program (NTP)が成立した．これは当時の米国において環境中の化学物質によるヒトへの有害影響の懸念が増していたためである．現在までに，590を超える物質が試験され，570を超える物質が評価されている[15]．同じ年に，当安全性生物試験研究センターが設立されたのは時代の要請を反映したものと言える．

1990年に，グローバル化する医薬品開発・規制・流通等に対応するため，ICH（医薬品規制調和国際会議）が創設された．ICHの使命は，限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるように，よりグローバルな規制調和を目指すことである．発足当初のがん原性試験は，他の化学物質と同様に，原則としてラットおよびマウスの長期試験が必須とされていた．しかし，1998年の改定で，ラットの長期試験は原則必須であるが，マウスの長期試験に代えて，高感受性トランスジェニックマウスや二段階ラットモデルを用いた中期試験なども容認されている[16]．

3．発がん性評価の現状

3-1 食品関連物質

食品に含まれる化学物質は，主に意図されたものとそうでないものの2つに分類される．食品添加物および残留農薬は前者であり，汚染物質は後者である．現在のリスク評価では，発がん性物質は遺伝毒性データに基づいて遺伝毒性物質と非遺伝毒性物質に分類される．遺伝毒性は数理的に線形であり，したがって閾値はないと考えられるため，食品中の意図された化学物質は基本的に遺伝毒性を有するべきではないとされている．しかるに，遺伝毒性のない食品添加物や農薬は，一般には閾値を前提としたNOAEL（無毒性量）に基づくADI（一日摂取許容量）で評価される．一方，汚染物質については，遺伝毒性発がん物質であっても，意図されずに存在することから環境中から完全には排除されないため，閾値以外の方法で評価される．このように，避けられない遺伝毒性発がん物質には，ALARA（合理的に達成可能な原理）またはVSD（実質安全量）が適用されてきた．最近では，TTC（毒物学的懸念の閾値）[17-25]やMOE（曝露マージ

ン）[25–27]などの閾値を問わないアプローチが意図された化学物質および意図されない化学物質の両方に導入されはじめている．なお，遺伝毒性は一般的には閾値がないとされているが，実際には個々の化学物質の遺伝毒性に閾値が存在するかどうかは不明である[28–31]．

3-1-1 汚染物質／化学物質

アクリルアミド，ヘテロサイクリックアミン類およびニトロソアミン類は，加熱調理過程においてまたは摂取後の胃内において副生成物として生成し，IARCのグループ2Aまたは2Bに分類される遺伝毒性発がん物質である．強力な突然変異誘発性を示すアフラトキシンB1を含むアフラトキシン類は，げっ歯類に対するよく知られた肝発がん物質であり，IARCグループ1に分類されている．もう一つのマイコトキシンであるオクラトキシンAは，げっ歯類において腎臓の腫瘍を誘発するが，遺伝毒性の役割は不明であった．しかし，最近我々はオクラトキシンAの*in vivo*での遺伝毒性を*gpt* deltaラットの腎臓において検出した[32,33]．

3-1-2 天然植物成分

天然植物の構成成分であるサフロールおよび分解生成物ヒドラジンなどは，遺伝毒性に加えてげっ歯類に腫瘍を誘発することが知られている[34–36]．我々の最近の研究で，サフロールは*gpt* deltaラットの肝臓において遺伝毒性を示すことが確認された[37]．

3-1-3 食品添加物

既存添加物のうち，発がん性の懸念があるものについて，厚生労働省によりがん原性試験が実施されてきた．Rubia tinctorum（アカネ）の根から抽出したアカネ色素は，日本の食用着色料として使用されていたが，我々が実施したアカネ色素の104週間混餌投与がん原性試験において，雌雄のF344ラットに腎細胞がんおよび肝細胞がんが有意に発生増加した．現在のIARC分類は依然としてグループ3のままであるが，その強い遺伝毒性と併せてこの発がん性のデータのために，アカネ色素は2004年に使用することが禁じられた[38]．その後の詳細な研究により，アカネ色素成分の代謝物であるルビアジン等が発がん性の主要な役割を果たす可能性が示唆されている[39]．

臭素酸カリウムは，主に製パンの過程において食品添加物として使用される酸化剤であるが，ラットにおいて腎細胞腫瘍を誘発する[40–43]．ラット腎発がん過程のイニシエーションおよびプロモーションの両活性を有し，発がん性はマウスおよびハムスターにおけるよりもラットで強い．また，細菌類における弱い遺伝毒性とは対照的に，比較的強い染色体異常を誘発する．臭素酸カリウムから生成された活性酸素ラジカルがラット腎臓において8-ヒドロキシデオキシグアノシンを生成し，その結果として毒性および発がん作用に関与する可能性が示唆されている[44]．現時点では，残留しないという条件の下で，その限定された使用が認められている．

3-1-4 残留農薬

有機リン系，有機塩素系，カルバメート系，ピレスロイド系などの主要なグループの農薬は，げっ歯類において発がん性があると報告されている場合もあるが[45]，生体において懸念すべき遺伝毒性がないという根拠に基づいて，その使用が認められている．最近では，類似の化学構造式を持つキャプタンおよびホルペットが遺伝毒性を有し，マウスに十二指腸がんを誘発することが議論の的になったが，その後のトランスジェニックマウスによる試験およびコメットアッセイで陰性の結果が得られたため，生体において懸念すべき遺伝毒性はないとされた[46,47]．

3-2 医薬品

抗がん剤や免疫抑制剤には発がん性を有するものが知られているが，そのリスク・ベネフィットの関係から使用が容認されている．それ以外の医薬品でも，下剤として長年にわたって使用されてきたフェノールフタレインがラットにおける発がん性により，現在は一般用医薬品としての使用が禁止されている[48]．

3-3 化学物質

労働現場において懸念すべき化学物質については，厚生労働省によりこれまで55の化学物質の吸入または経口でのがん原性試験が実施されてきた．一方，2009年の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）の改正により，これまでのハザード評価からリスク評価に移行し，リスク評価の段階でがん原性試験を要求される可能性があるがまだその事例はない．

4．発がん性評価に関する課題

4-1 閾値に関する課題

発がん性および遺伝毒性を考慮して，化学物質は4つの異なるカテゴリー，すなわち，遺伝毒性発がん物質，非遺伝毒性発がん物質，遺伝毒性非発がん物質および非遺伝毒性非発がん物質に分類できる．この分類に基づいて，遺伝毒性および非遺伝毒性の発がん物質は現在のリスク評価手順においてはそれぞれ閾値なしおよび閾値ありとされる．しかし，発がん性試験と遺伝毒性試験は基本的に互いに独立しており，検出された潜在的な遺伝毒

性が発がん性にどのくらい寄与しているか不明であることが多い. 試験法の限られた発がん性試験とは対照的に，遺伝毒性評価のための多くの試験法があるが，OECDは最近，遺伝毒性に関する試験ガイドラインを改定した[49]．遺伝毒性は，直接的DNA損傷（主にエームス試験で評価される）と染色体異常（マウス小核試験を含む）の2つの異なるカテゴリーに大別される．これらに加えて，ラット肝小核試験[50,51]，*in vivo*コメットアッセイ[52]およびレポーター遺伝子を有するトランスジェニックげっ歯類試験[53,54]が最近開発されている．*in vivo*での遺伝毒性試験は，発がん標的組織における遺伝毒性を評価する有望な試験方法であることから，広範な検証が行われている[55]．なお最近では，遺伝毒性のうち，小核試験における染色体異常についても*in vivo*での閾値が示唆されており[28-31]，閾値の存在は遺伝毒性データの総合評価により決定されるため，遺伝毒性および発がん性のメカニズムに関する全般的な理解が発がん性の評価にとって重要である．

4-2 ヒトへの外挿性に関する課題

ヒトの発がんリスクに対する動物データの外挿性に関しては，ほとんどの場合完全には科学的に解明されているとは言えない現状がある．肝臓，腎臓，膀胱，前胃，甲状腺，乳腺，子宮，精巣，副腎，卵巣および膵島には，比較的げっ歯類に腫瘍性病変が発生しやすいと報告されているが[56,57]，雄ラットに特異的なα_{2u}グロブリン関連腎発がんを除いて，種特異性を明確にするためにはMOA（作用様式）を用いた詳細な解析が必要である．

4-3 試験法に関する課題

現在，食品添加物および農薬に対しては，ラットおよびマウスの両方を用いたがん原性試験が種特異性を確認するために必要とされている．一方，前述したように，医薬品については，現在のガイドラインでは原則としてラットの長期試験が必須であるが，長期間のマウスの試験は遺伝子改変マウスを用いた中期発がん性試験[58-66]やイニシエーション・プロモーション二段階ラット肝中期発がん性試験[67-70]などが代替法として容認されている．さらに，最近のICHでは，十分な科学的根拠がある場合には，ラットの試験さえも免除できる可能性があるかについて前向き評価により検討している．医薬品の場合はヒトで完全にフォローアップできるが，食品の場合はそうでない点が大きく異なる．しかし，この傾向は動物愛護の動きに連動して，食品関連物質の発がん性評価にも多かれ少なかれ影響することが予想される．さらに，発がん性を試験すべき化学物質が膨大な数に上っている現実があり，長期間を要するがん原性試験で全てをまかなうことは不可能であることから，*in vitro*ないしは*in silico*モデルによるスクリーニング試験の開発は急務と言える．

5．今後の展望

5-1 閾値の課題に対する展望

遺伝毒性発がん物質にも閾値があるかもしれないという重大な点について，いくつかの可能性が示唆されている．第1に，*in vitro*と*in vivo*の試験間や単回投与と反復投与の*in vivo*試験間の齟齬から判断して，誤った遺伝毒性陽性成績（すなわち偽陽性）が存在する可能性がある．第2に，検出された遺伝毒性がげっ歯類における長期試験で見出される発がん性にどの程度寄与しているかは実際には不明であり，全く寄与していない可能性もある．これを究明することは発がん臓器の違い，動物種差，雌雄差等を理解する上で重要なポイントになる．第3に，発がん過程自体が，代謝活性化, DNA損傷／修復，遺伝子突然変異，アポトーシス，細胞増殖および免疫抑制などの多段階であることがよく知られており，これらのステップのそれぞれに閾値機構がある場合，化学物質が発がん性を示す上で生物学的閾値を有する可能性は十分にある．最も単純化した発がん仮説であっても，発がん性の完結には遺伝毒性あるいは非遺伝毒性（またはエピジェネティックな事象）の両方が必要であり，そのことは非遺伝毒性事象で決定される閾値の可能性を示唆する．要するに，発がん性の開始が直接的なDNA反応に基づいているか，遺伝毒性が発がん性にどれくらい寄与しているか，または発がん性がヒトのリスクにも当てはまるかどうかを確認するためには，発がん性のメカニズム解明が重要なことは自明である．そのためには，後述する我々が開発したレポーター遺伝子導入動物を用いた遺伝毒性・発がん性併合試験は有力なツールとなる．また，OECDで進められているAOP（有害性発現経路）やIATA（試験法・評価法統合アプローチ）は，今後の発がん性評価にも大きく寄与する可能性がある[71]．

5-2 動物種差の課題に対する展望

閾値の問題とは別に，動物のデータをヒトのリスクに外挿することにおけるもう一つの大きな課題がある．IARCの評価では，動物の標的器官がヒトと必ずしも同じではないことが明記されている[10]．WHOのIPCSおよびILSI / HESIのプロジェクトでは，いくつかの化学物質がWOE（根拠の重み）アプローチを用いて評価されている．例えば，腎腫瘍を誘発するリモネンのMOAは，原因となるα_{2u}グロブリンが雄ラットにのみ存在するため，ヒトのリスクとは質的に関連しないと結論付けている[72,73]．一部の非遺伝毒性物質によって誘発される肝腫

瘍は，構成的アンドロスタン受容体（CAR），プレグナンX受容体（PXR）およびペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPARα）関連遺伝子などの転写因子に単純に関連するMOAに基づく場合，ヒトのリスクとは量的には関連性が乏しいと考えられる[74,75]．酸化的DNA損傷のような2次的な遺伝毒性はヒトにも外挿しうるが，炎症や細胞毒性のような1次的な事象には閾値が想定できる可能性が高い[28,76,77]．要するに，どの腫瘍がげっ歯類特異的な発がんメカニズムに基づいているかを質的または量的に明らかにすることが非常に重要である．そのため，CARなどの転写因子の他にも，酸化ストレス応答転写因子*nrf2*やがん抑制遺伝子*p53*を欠損したマウスは，それぞれの機能解析に大きな役割を果たすことが期待される．

5-3 提案される試験法

5-3-1 *In silico*モデル

QSAR（定量的構造活性相関）に基づくいくつかの*in silico*モデルが，医薬品および工業用化学物質の遺伝毒性評価において開発されている[78–85]．このような*in silico*モデルが医薬品不純物の国際的な規制評価においてどのように使用されているかを確認するために，ガイドラインで推奨されているあるいは様々な規制当局や他の既存のプログラムによって実際に使用されている統計ベースおよび知識ベース（エキスパートシステム）のQSARが調査された[78]．結果として，遺伝毒性および発がん性の予測のために利用可能な*in silico*ツールは有効であり，QSAR法の規制適用の範囲は増加しつつあることが判明した．規制上の理由から，遺伝毒性および発がん性の予測は，高感度モデル（低偽陰性率）と高特異性モデル（低偽陽性率）を組み合わせたバッテリーに基づいて行うことが推奨されている．最近，遺伝毒性の他に非遺伝毒性の発がん性をスクリーニングするための*in silico*ツールもいくつか考案されている[86]．

5-3-2 *in vitro* 細胞形質転換試験

v-Ha-*ras*遺伝子[87–92]でトランスフェクトされたSwissマウス細胞から樹立されたBhas 42細胞を用いて，化学物質の発がんプロモーション活性を検出するための短期間の細胞形質転換試験が開発されている．プロモーション活性を検出するBhas 42細胞の感受性は，低用量の3-メチルコラントレンで処理された2段階BALB/c 3T3細胞形質転換試験の感度と同等であった[89]． Bhas 42細胞形質転換試験は，コストおよび労力において古典的なBALB/c 3T3細胞形質転換試験よりも優れており，OECDのガイダンスドキュメント[93]として収載されている． Bhas 42試験の他にも，シリアンハムスターの胎児細胞を用いるSHE細胞形質転換試験も良好な試験成績が得られていることから[94]，同様にOECDガイダンスドキュメント[95]に収載された．最近では，マウスES細胞を用いたTox Trackerアッセイが遺伝毒性および非遺伝毒性双方の発がん物質を効率に検出可能であることが報告された[96]．

5-3-3 トキシコジェノミクス

化学物質の潜在的発がん性の早期評価のための遺伝子発現ベースの予測モデルは，トキシコジェノミクスデータベースを用いて主にラットで開発されている[97–101]．肝発がん性に限定すれば，その予測精度は十分に高く，偽陽性はほぼ完全に排除できるとの報告もある[99]．興味深いことに，いくつかの遺伝毒性および非遺伝毒性の発がん物質について，同じくらいの高い予測率が得られており，遺伝毒性および非遺伝毒性発がん物質の発がん初期の選択された候補バイオマーカー遺伝子の発現プロファイルが共通の特徴を持つ可能性が示唆されている．このようなトキシコジェノミクスモデルは，化学物質の発がん性のスクリーニングと発がん性試験実施のための優先順位付けに有用であろう[99]．しかし，肝臓以外の標的臓器をどのようにして特定するかが解決すべき更なる課題と言えそうである．なお，予測精度をさらに向上させるために，エピジェネティクスのマーカーを加えた取り組みも始まりつつある．

5-3-4 レポーター遺伝子導入動物モデル

Muta™マウス，Big Blueマウス，*gpt* deltaラットおよびマウスなどのトランスジェニックげっ歯類を用いた突然変異試験法に関するガイドラインがOECDから公表されている[53]．これらの中で，*gpt* deltaマウスは当所変異遺伝部（能美健彦前変異遺伝部長）において，λEG10ファージDNAをC57BL / 6Jマウスの受精卵にマイクロインジェクションすることによって樹立された[54,102]．さらに，Sprague-Dawleyラット[103]および戻し交配したF344ラット[104]やWistar Hannoverラットにおいて*gpt* deltaラットが同様に開発されている． *gpt* deltaマウスまたはラットの突然変異は，主に点突然変異および欠失にそれぞれ応答する6-チオグアニン選択およびSpi^-選択を用いて評価することができる[105]．

gpt deltaモデルが同一臓器において遺伝毒性と発がん性の両方を評価可能であることから[106,107]，発がん性の閾値の問題を明らかにするために，発がん性物質によって腫瘍が誘発された組織における*in vivo*遺伝毒性を*gpt* deltaげっ歯類を用いて調べた結果[106–123]，いくつかの遺伝毒性発がん物質は発がん標的臓器である肝臓で顕著な遺伝毒性を示した[122]．対照的に，遺伝毒性のある水

道水塩素処理塩素副産生成物であるMXは*gpt* deltaマウスで*in vivo*遺伝毒性および発がん性を示さなかった[121]．一方，既知の非遺伝毒性発がん性ジシクラニルは，発がん性の性特異性と一致する形で，雌マウスの*in vivo*遺伝毒性ならびに酸化的DNA損傷を増加させたが，直接DNA反応性の明らかな証拠は示されなかった[119]．オクラトキシンAは，げっ歯類において腎腫瘍を誘発することは十分に立証されているが，腎発がんに対する遺伝毒性の関与は明らかにされていなかった．しかし，我々の実験では，オクラトキシンAを投与した*gpt* deltaラットでは腎臓の髄質外帯において顕著な遺伝毒性が検出された[33]．*gpt* deltaラットは，野生型ラットと同様の発がん性感受性を示すことも確認されており，このようなトランスジェニックげっ歯類モデルを用いた亜慢性毒性／*in vivo*遺伝毒性併合試験は遺伝毒性発がん物質を検出するための短期間で高精度な動物試験として提案される．臓器レベルでの*in vivo*遺伝毒性の可能性を検出するための追加的なアプローチの観点から，我々の提案する併合試験法は亜慢性毒性試験を単に敷衍するだけの試験法[124]よりも有望である可能性が高い．さらに，発がん中期検索モデルに加えて，臓器標的性が予測可能な場合には，肝臓または腎臓を標的とする発がん性短期検索モデルを用いる価値は大きいと言える[125,126]．

6．おわりに

現行の発がん性評価においては，2つの主要な課題といくつかの小さな課題がある．主要な課題の1つは，遺伝毒性発がん物質の閾値に関するものであり，腫瘍性病変が発現した標的器官に遺伝毒性が実際に関与しているかどうかを明らかにするためには，*gpt* deltaのようなレポーター遺伝子を有するトランスジェニック動物が有用であり得る．また，*in vivo*での遺伝毒性が陽性であっても，多段階の発がん過程における代謝活性化，細胞増殖，アポトーシス，免疫抑制などの重要な事象のなかにはそれぞれに生物学的な閾値を想定できる可能性がある．もう1つの大きな課題は，ヒトのリスクに対する動物データの外挿に関する点であり，発生増加した腫瘍性病変の種特異性を明らかにするために，MOAに基づくWOEアプローチは非常に有用である．そのために，*p53*，*nrf2*またはCARノックアウトマウスのようなトランスジェニック動物は発がんメカニズムを解明するのに役立つはずである．将来的には，*in silico*および*in vitro*アプローチは，多数の化学物質／医薬品の遺伝毒性および発がん性をスクリーニングするための強力なツールと期待される．確実に3Rsが進む現在，OECDで進められているAOPやIATAの早期の公定化が望まれるが，特に発がん性評価に関する期待は大きいと言える．今後の発がん性評価は，迅速化と精緻化（テイラーメイド化を含む）の相反する二方向に向かうものと予想される．

引用文献

1）Shin HR, Shin A, Woo H, *et al.*: Prevention of infection-related cancers in the WHO Western Pacific Region. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46: 13-22.

2）Akinyemiju T, Ogunsina K, Okwali M, *et al.*: Lifecourse socioeconomic status and cancer-related risk factors: Analysis of the WHO study on global ageing and adult health (SAGE). *Int J Cancer*. 2017; 140: 777-87.

3）Kumagai S, Sobue T, Makiuchi T, *et al.*: Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. *Occup Environ Med*. 2016; 73: 545-52.

4）Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, *et al.*: Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med*. 2013; 70: 508-10.

5）厚生労働省「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会（座長　柳澤裕之）」報告書（平成28年12月21日）

6）厚生労働省「都道府県（21大都市再掲）別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成7年～26年）」（平成27年9月3日）

7）Kipling MD, Usherwood R, Varley R: A monstrous growth: An historical note on carcinoma of the scrotum. *British Journal of Industrial Medicine*. 1970; 27: 382–4.

8）Yamagiwa K, Ichikawa K: Über die künstliche Erzeugung von Papillom. *Verh Jap Path Ges*. 1915; 5: 142–8.

9）吉田富三：O. Amidoazotoluolの飼与による肝細胞癌（Hepatom）の人工的発生. *東京医学会雑誌*. 1932; 46: 2398-400.

10）IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2017). http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/

11）Merrill RA: Food safety regulation: reforming the Delaney Clause. *Annu Rev Public Health*. 1997; 18: 313–40.

12）OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects Test No.451: Carcinogenicity Studies (2009).

13) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects Test No.452: Chronic Toxicity Studies (2009).
14) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects Test No.453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies (2009).
15) National Toxicology Program, Technical Reports Index (2017).
16) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals (1997).
17) Kroes R, Renwick AG, Feron *V, et al.*: Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45: 2533–62.
18) Kroes R, Kleiner J, Renwick A: The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicol Sci*. 2005; 86: 226–30.
19) Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, *et al.*: European branch of the International Life Sciences Institute. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol*. 2004; 42: 65–83.
20) Kroes R, Kozianowski G: Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. *Toxicol Lett*. 2002; 127: 43–6.
21) Kroes R, Galli C, Munro I, *et al.*: Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food Chem Toxicol*. 2000; 38: 255–312.
22) Barlow S, Renwick AG, Kleiner *J, et al.*: Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food Chem Toxicol*. 2006; 44: 1636–50.
23) Dybing E, O'Brien J, Renwick AG, *et al.*: Risk assessment of dietary exposures to compounds that are genotoxic and carcinogenic—an overview. *Toxicol Lett*. 2008; 180: 110–7.
24) O'Brien J, Renwick AG, Constable A, *et al.*: Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food Chem Toxicol*. 2006; 44: 1613–35.
25) European Commission: Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances. *Health and Consumer Protection*. 2009; 1-47.
26) Boobis A, Flari V, Gosling JP, *et al.*: Interpretation of the margin of exposure for genotoxic carcinogens - Elicitation of expert knowledge about the form of the dose response curve at human relevant exposures. *Food Chem Toxicol*. 2013; 57: 106–18.
27) Benford D, Bolger PM, Carthew *P, et al.*: Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48 (Suppl 1): S2–S24.
28) Platel A, Nesslany F, Gervais V, *et al.*: Study of oxidative DNA damage in TK6 human lymphoblastoid cells by use of the thymidine kinase gene-mutation assay and the *in vitro* modified comet assay: determination of No-Observed-Genotoxic-Effect-Levels. *Mutat Res*. 2011; 726: 151–9.
29) Elhajouji A, Lukamowicz M, Cammerer Z, *et al.*: Potential thresholds for genotoxic effects by micronucleus scoring. *Mutagenesis*. 2011; 26: 199–204.
30) Johnson GE, Doak SH, Griffiths SM, *et al.*: Non-linear dose-response of DNA-reactive genotoxins: recommendations for data analysis. *Mutat Res*. 2009; 678: 95–100.
31) Gocke E, Müller L: *In vivo* studies in the mouse to define a threshold for the genotoxicity of EMS and ENU. *Mutat Res*. 2009; 678: 101–7.
32) Hibi D, Kijima A, Kuroda K, *et al.*: Molecular mechanisms underlying ochratoxin A-induced genotoxicity: global gene expression analysis suggests induction of DNA double-strand breaks and cell cycle progression. *J Toxicol Sci*. 2013; 38: 57–69.
33) Hibi D, Suzuki Y, Ishii Y, *et al.*: Site-specific *in vivo* mutagenicity in the kidney of *gpt* delta rats given a carcinogenic dose of ochratoxin A. *Toxicol Sci*. 2011; 122: 406–14.
34) Wislocki PG, Miller EC, Miller JA, *et al.*: Carcinogenic and mutagenic activities of safrole, 1'-hydroxysafrole, and some known or possible metabolites. *Cancer Res*. 1977; 37: 1883–91.
35) Roe FJ, Grant GA, Millican DM: Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for

mouse lung. *Nature*. 1967; 216: 375–6.
36) Epstein SS, Andrea J, Jaffe H, *et al*.: Carcinogenicity of the herbicide maleic hydrazide. *Nature*. 1967; 215: 1388–90.
37) Jin M, Kijima A, Suzuki Y, et al.: Comprehensive toxicity study of safrole using a medium-term animal model with *gpt* delta rats. *Toxicology*. 2011; 290: 312–21.
38) Inoue K, Yoshida M, Takahashi M, *et al*.: Carcinogenic potential of alizarin and rubiadin, components of madder color, in a rat medium-term multi-organ bioassay. *Cancer Sci*. 2009; 100: 2261–7.
39) Inoue K, Yoshida M, Takahashi M, *et al*.: Induction of kidney and liver cancers by the natural food additive madder color in a two-year rat carcinogenicity study. *Food Chem Toxicol*. 2009; 47: 184–91.
40) DeAngelo AB, George MH, Kilburn SR, *et al*.: Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicol Pathol*. 1998; 26: 587–94.
41) Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, *et al*.: Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ Health Perspect*. 1986; 69: 221–35.
42) Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y, *et al*.: Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J Natl Cancer Inst*. 1986; 77: 977–82.
43) Kurokawa Y, Hayashi Y, Maekawa A, *et al*.: Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. *J Natl Cancer Inst*. 1983; 71: 965–72.
44) Sai K, Uchiyama S, Ohno Y, *et al*.: Generation of active oxygen species *in vitro* by the interaction of potassium bromate with rat kidney cell. *Carcinogenesis*. 1992; 13: 333–9.
45) George J, Shukla Y: Pesticides and cancer: insights into toxicoproteomic-based findings. *J Proteomics*. 2011; 74: 2713–22.
46) Food Safety Commission: Risk assessment report, Captan (Pesticide), *Food safety*. 2017; 5: 61-6.
47) Food Safety Commission: Risk assessment report, Folpet (Pesticide), *Food safety*. 2017; 5: 67-71.
48) Dunnick JK, Hailey JR: Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems. *Cancer Res*. 1996; 56: 4922–6.
49) 本間正充，森田健：OECD遺伝毒性試験ガイドラインの改訂．*国立医薬品食品衛生研究所報告* 2016; 134: 22-32.
50) Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, *et al*.: Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) -Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat Res*. 2005; 583: 133–45.
51) Suzuki H, Shirotori T, Hayashi M: A liver micronucleus assay using young rats exposed to diethylnitrosamine: methodological establishment and evaluation. *Cytogenet Genome Res*. 2004; 104: 299–303.
52) Ding W, Petibone DM, Latendresse JR, *et al*.: *In vivo* genotoxicity of furan in F344 rats at cancer bioassay doses. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 261: 164–71.
53) OECD 2011. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays (TG488).
54) Nohmi T, Katoh M, Suzuki H, *et al*.: A new transgenic mouse mutagenesis test system using Spi$^-$ and 6-thioguanine selections. *Environ Mol Mutagen*. 1996; 28: 465–70.
55) EFSA Scientific Committee Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment, *EFSA Journal* 2011; 9: 2379 [69 pp.].
56) Alison RH, Capen CC, Prentice DE: Neoplastic lesions of questionable significance to humans. *Toxicol Pathol*. 1994; 22: 179–86.
57) Gopinath C: The predictive value of pathological findings in animal toxicity studies. *J Toxicol Pathol*. 1995; 8: 89–100.
58) Mitsumori K: Evaluation on carcinogenicity of chemicals using transgenic mice. *Toxicology*. 2002; 181-182: 241–4.
59) Storer RD, French JE, Donehower LA, *et al*.: Transgenic tumor models for carcinogen

identification: the heterozygous Trp53-deficient and RasH2 mouse lines. *Mutat Res*. 2003; 540: 165–76.

60) Mitsumori K: Possible mechanism on enhanced carcinogenesis of genotoxic carcinogens and unsolved mechanisms on lesser carcinogenic susceptibility to some carcinogens in rasH2 mice. *J Toxicol Sci*. 2003; 28: 371–83.

61) Maruyama C, Tomisawa M, Wakana S, *et al*.: Overexpression of human H-*ras* transgene is responsible for tumors induced by chemical carcinogens in mice. *Oncol Re*p. 2001; 8: 233–7.

62) Maronpot RR, Mitsumori K, Mann P, *et al*.: Interlaboratory comparison of the CB6F1-Tg rasH2 rapid carcinogenicity testing model. *Toxicology*. 2000; 146: 149–59.

63) Mitsumori K, Koizumi H, Nomura T, *et al*.: Pathological features of spontaneous and induced tumors in transgenic mice carrying a human prototype c-Ha-ras gene used for six-month carcinogenicity studies. *Toxicol Pathol*. 1998; 26: 520–31.

64) Yamamoto S, Urano K, Koizumi H, *et al*.: Validation of transgenic mice carrying the human prototype c-Ha-*ras* gene as a bioassay model for rapid carcinogenicity testing. *Environ Health Perspect*. 1998; 106(Suppl 1): S57–S69.

65) Yamamoto S, Hayashi Y, Mitsumori K, *et al*.: Rapid carcinogenicity testing system with transgenic mice harboring human prototype c-HRAS gene. *Lab Anim Sci*. 1997; 47: 121–6.

66) Yamamoto S, Mitsumori K, Kodama Y, *et al*.: Rapid induction of more malignant tumors by various genotoxic carcinogens in transgenic mice harboring a human prototype c-Ha-*ras* gene than in control non-transgenic mice. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 2455–61.

67) Tsuda H, Futakuchi M, Fukamachi K, *et al*.: A medium-term, rapid rat bioassay model for the detection of carcinogenic potential of chemicals. *Toxicol Pathol*. 2010; 38: 182–7.

68) Ito N, Tamano S, Shirai T: A medium-term rat liver bioassay for rapid *in vivo* detection of carcinogenic potential of chemicals. *Cancer Sci*. 2003; 94: 3–8.

69) Shirai T, Hirose M, Ito N: Medium-term bioassays in rats for rapid detection of the carcinogenic potential of chemicals. *IARC Sci Publ*. 1999; (146): 251–72.

70) Ito N, Imaida K, Tamano S, *et al*.: Medium-term bioassays as alternative carcinogenicity test. *J Toxicol Sci*. 1998; 23(Suppl 2): S103–S106.

71) Tollefsen KE, Scholz S, Cronin *et al*.: Applying adverse outcome pathways (AOPs) to support integrated approaches to testing and assessment (IATA). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014; 70: 629-40.

72) Fenner-Crisp PA, Mayes ME, David RM: Assessing the human carcinogenic potential of tetrahydrofuran: I. Mode of action and human relevance analysis of the male rat kidney tumor. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011; 60: 20–39.

73) Cruzan G, Borghoff SJ, de Peyster A, *et al*.: Methyl tertiary-butyl ether mode of action for cancer endpoints in rodents. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007; 47: 156–65.

74) Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, *et al*.: Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes-conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicol Pathol*. 2012; 40: 971–94.

75) Ross J, Plummer SM, Rode A, *et al*.: Human constitutive androstane receptor (CAR) and pregnane X receptor (PXR) support the hypertrophic but not the hyperplastic response to the murine nongenotoxic hepatocarcinogens phenobarbital and chlordane *in vivo*. *Toxicol Sci*. 2010; 116: 452–66.

76) Platel A, Nesslany F, Gervais V, *et al*.: Study of oxidative DNA damage in TK6 human lymphoblastoid cells by use of the *in vitro* micronucleus test: Determination of No-Observed-Effect Levels. *Mutat Res*. 2009; 678: 30–7.

77) Fukushima S, Kinoshita A, Puatanachokchai R, *et al*.: Hormesis and dose-response-mediated mechanisms in carcinogenesis: evidence for a threshold in carcinogenicity of non-genotoxic carcinogens. *Carcinogenesis*. 2005; 26: 1835-45.

78) Fioravanzo E, Bassan A, Pavan M, *et al*.: Role of in silico genotoxicity tools in the regulatory assessment of pharmaceutical impurities. *SAR QSAR Environ Res*. 2012; 23: 257–77.

79) Blake BW, Enslein K, Gombar VK, *et al*.: Salmonella mutagenicity and rodent

carcinogenicity: quantitative structure-activity relationships. *Mutat Res*. 1990; 241: 261–71.

80) Ashby J: Aspects of database construction and interrogation of relevance to the accurate prediction of rodent carcinogenicity and mutagenicity. *Environ Health Perspect*. 1991; 96: 97–100.

81) Klopman G, Rosenkranz HS: International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. Approaches to SAR in carcinogenesis and mutagenesis. Prediction of carcinogenicity/mutagenicity using MULTICASE. *Mutat Res*. 1994; 305: 33–46.

82) Benigni R, Bossa C, Worth A: Structural analysis and predictive value of the rodent *in vivo* micronucleus assay results. *Mutagenesis*. 2010;25:335–41.

83) Sutter A, Amberg A, Boyer S, *et al*.: Use of *in silico* systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013; 67: 39–52.

84) Worth AP, Lapenna S, Serafimova R: QSAR and metabolic assessment tools in the assessment of genotoxicity. *Methods Mol Biol*. 2013; 930: 125–62.

85) Mekenyan OG, Petkov PI, Kotov SV, *et al*.: Investigating the relationship between *in vitro-in vivo* genotoxicity: derivation of mechanistic QSAR models for *in vivo* liver genotoxicity and *in vivo* bone marrow micronucleus formation which encompass metabolism. *Chem Res Toxicol*. 2012; 25: 277–96.

86) Carrasquer CA, Malik N, States G, *et al*.: Chemical structure determines target organ carcinogenesis in rats. *SAR QSAR Environ Res*. 2012; 23: 775–95.

87) Sakai A, Sasaki K, Hayashi K, *et al*.: An international validation study of a Bhas 42 cell transformation assay for the prediction of chemical carcinogenicity. *Mutat Res*. 2011; 725: 57–77.

88) Sakai A, Sasaki K, Muramatsu D, *et al*.: A Bhas 42 cell transformation assay on 98 chemicals: the characteristics and performance for the prediction of chemical carcinogenicity. *Mutat Res*. 2010; 702: 100–22.

89) Muramatsu D, Sasaki K, Kuroda S, *et al*.: Comparison of sensitivity to arsenic compounds between a Bhas 42 cell transformation assay and a BALB/c 3T3 cell transformation assay. *Mutat Res*. 2009; 675: 66–70.

90) Ohmori K, Umeda M, Tanaka N, *et al*.: An inter-laboratory collaborative study by the Non-Genotoxic Carcinogen Study Group in Japan, on a cell transformation assay for tumour promoters using Bhas 42 cells. *Altern Lab Anim*. 2005; 33: 619–39.

91) Asada S, Sasaki K, Tanaka N, *et al*.: Detection of initiating as well as promoting activity of chemicals by a novel cell transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/c 3T3 cells (Bhas 42 cells). *Mutat Res*. 2005; 588: 7–21.

92) Ohmori K, Sasaki K, Asada S, *et al*.: An assay method for the prediction of tumor promoting potential of chemicals by the use of Bhas 42 cells. *Mutat Res*. 2004; 557: 191–202.

93) http://www.oecd.org/env/ehs/testing/ENV_JM_MONO%282016%291.pdf

94) Mauthe RJ, Gibson DP, Bunch RT, *et al*.: The syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay: review of the methods and results. *Toxicol Pathol*. 2001; 29(Supp l): S138-S146.

95) http://www.oecd.org/env/ehs/testing/Guidance-Document-on-the-*in-vitro*-Syrian-Hamster-Embryo-Cell-Transformation-Assay.pdf

96) Hendriks G, Derr RS, Misovic B, *et al*.: The extended ToxTracker assay discriminates between Induction of DNA damage, oxidative stress, and protein misfolding. *Toxicol Sci*. 2016; 150: 190-203.

97) Yamada F, Sumida K, Uehara T, *et al*.: Toxicogenomics discrimination of potential hepatocarcinogenicity of non-genotoxic compounds in rat liver. *J Appl Toxicol*. 2012; doi: 10.1002/jat.2790.

98) Matsumoto H, Yakabe Y, Saito F, *et al*.: New short term prediction method for chemical carcinogenicity by hepatic transcript profiling following 28-day toxicity tests in rats. *Cancer Inform*. 2011; 10: 259–71.

99) Uehara T, Minowa Y, Morikawa Y, *et al*.: Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat hepatocarcinogens using a large-scale toxicogenomics database. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 255: 297–306.

100) Matsumoto H, Yakabe Y, Saito K, *et al.*: Discrimination of carcinogens by hepatic transcript profiling in rats following 28-day administration. *Cancer Inform*. 2009; 7: 253–69.
101) Uehara T, Hirode M, Ono A, *et al.*: A toxicogenomics approach for early assessment of potential non-genotoxic hepatocarcinogenicity of chemicals in rats. *Toxicology*. 2008; 250: 15–26.
102) Masumura K, Matsui M, Katoh M, *et al.*: Spectra of gpt mutations in ethylnitrosourea-treated and untreated transgenic mice. *Environ Mol Mutagen*. 1999; 34: 1–8.
103) Hayashi H, Kondo H, Masumura K, *et al.*: Novel transgenic rat for *in vivo* genotoxicity assays using 6-thioguanine and Spi$^-$ selection. *Environ Mol Mutagen*. 2003; 41: 253–9.
104) Umemura T, Kanki K, Kuroiwa Y, *et al.*: *In vivo* mutagenicity and initiation following oxidative DNA lesion in the kidneys of rats given potassium bromate. *Cancer Sci*. 2006; 97: 829–35.
105) Nohmi T, Suzuki T, Masumura K: Recent advances in the protocols of transgenic mouse mutation assays. *Mutat Res*. 2000; 455: 191–215.
106) Nishikawa A, Umemura T, Ishii Y, *et al.*: *In vivo* approaches to study mechanism of action of genotoxic carcinogens. *Genes Environ*. 2008; 30: 120–4.
107) Nishikawa A, Suzuki T, Masumura K, *et al.*: Reporter gene transgenic mice as a tool for analyzing the molecular mechanisms underlying experimental carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2001; 20: 111–5.
108) Jin M, Kijima A, Hibi D, *et al.*: *In vivo* genotoxicity of methyleugenol in *gpt* delta transgenic rats following medium-term exposure. *Toxicol Sci*. 2013; 131: 387–94.
109) Tasaki M, Kuroiwa Y, Inoue T, *et al.*: Oxidative DNA damage and in vivo mutagenicity caused by reactive oxygen species generated in the livers of *p53*-proficient or -deficient *gpt* delta mice treated with non-genotoxic hepatocarcinogens. *J Appl Toxicol*. 2012; doi: 10.1002/jat.2807.
110) Jin M, Kijima A, Suzuki Y, *et al.*: *In vivo* genotoxicity of 1-methylnaphthalene from comprehensive toxicity studies with B6C3F1 *gpt* delta mice. *J Toxicol Sci*. 2012; 37: 711–21.
111) Suzuki Y, Umemura T, Hibi D, *et al.*: Possible involvement of genotoxic mechanisms in estragole-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Arch Toxicol*. 2012; 86: 1593–601.
112) Okamura T, Ishii Y, Suzuki Y, *et al.*: Effects of co-treatment of dextran sulfate sodium and MeIQx on genotoxicity and possible carcinogenicity in the colon of *p53*-deficient mice. *J Toxicol Sci*. 2010; 35: 731–41.
113) Okamura T, Ishii Y, Suzuki Y, *et al.*: Enhancing effects of carbon tetrachloride on *in vivo* mutagenicity in the liver of mice fed 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline (MeIQx). *J Toxicol Sci*. 2010; 35: 709–20.
114) Masumura K, Sakamoto Y, Ikeda M, *et al.*: Antigenotoxic effects of *p53* on spontaneous and ultraviolet light B—induced deletions in the epidermis of *gpt* delta transgenic mice. *Environ Mol Mutagen*. 2011; 52: 244–52.
115) Tasaki M, Umemura T, Suzuki Y, *et al.*: Oxidative DNA damage and reporter gene mutation in the livers of *gpt* delta rats given non-genotoxic hepatocarcinogens with cytochrome P450-inducible potency. *Cancer Sci*. 2010; 101: 2525–30.
116) Toyoda-Hokaiwado N, Inoue T, Masumura K, *et al.*: Integration of *in vivo* genotoxicity and short-term carcinogenicity assays using F344 *gpt* delta transgenic rats: *in vivo* mutagenicity of 2,4-diaminotoluene and 2,6-diaminotoluene structural isomers. *Toxicol Sci*. 2010; 114: 71–8.
117) Totsuka Y, Higuchi T, Imai T, *et al.*: Genotoxicity of nano/microparticles in *in vitro* micronuclei, *in vivo* comet and mutation assay systems. *Part Fibre Toxicol*. 2009; 6: 23.
118) Umemura T, Tasaki M, Kijima A, *et al.*: Possible participation of oxidative stress in causation of cell proliferation and *in vivo* mutagenicity in kidneys of gpt delta rats treated with potassium bromate. *Toxicology*. 2009; 257: 46–52.
119) Umemura T, Kuroiwa Y, Tasaki M, *et al.*: Detection of oxidative DNA damage, cell proliferation and *in vivo* mutagenicity induced by dicyclanil, a non-genotoxic carcinogen, using *gpt* delta mice. *Mutat Res*. 2007; 633: 46–54.
120) Kuroiwa Y, Umemura T, Nishikawa A, *et al.*: Lack of *in vivo* mutagenicity and oxidative DNA damage by flumequine in the livers of *gpt* delta mice. *Arch Toxicol*. 2007; 81: 63–9.

121）Nishikawa A, Sai K, Okazaki K, *et al*.: MX, a by-product of water chlorination, lacks *in vivo* genotoxicity in *gpt* delta mice but inhibits gap junctional intercellular communication in rat WB cells. *Environ Mol Mutagen*. 2006; 47: 48–55.

122）Kanki K, Nishikawa A, Masumura K, *et al*.: *In vivo* mutational analysis of liver DNA in *gpt* delta transgenic rats treated with the hepatocarcinogens *N*-nitrosopyrrolidine, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline, and di（2-ethylhexyl）phthalate. *Mol Carcinog*. 2005; 42: 9–17.

123）Masumura K, Horiguchi M, Nishikawa A, *et al*.: Low dose genotoxicity of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline（MeIQx）in gpt delta transgenic mice. *Mutat Res*. 2003; 541: 91–102.

124）Cohen SM: Human carcinogenic risk evaluation: an alternative approach to the two-year rodent bioassay. *Toxicol Sci*. 2004; 80: 225–9.

125）Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, *et al*.: 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.

126）Matsushita K, Kuroda K, Ishii Y, *et al*.: 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.

Bull. Natl Inst. Health Sci., **135**, 31-38（2017）　　**Technical Data**

「食品安全情報（化学物質）」から最近のトピックスについて

登田美桜[#]，畝山智香子

Recent topics from “Food safety information (Chemical)”

Miou Toda[#], Chikako Uneyama

The variety of international food trade has increased, and also the quantity has drastically grown. Therefore, the food safety issues occurred in a country immediately become global issues and risk managers are needed to take control measures to protect consumer health. The division of safety information on drug and food publish biweekly bulletins named “Food Safety Information” which introduce latest news such as new rules, alerts, outbreak information and risk assessment released from international organizations and food safety authorities in other countries. These bulletins have been available for risk managers and public since 2003. This paper presents overviews of some resent topics on food chemical safety selected from issues in these bulletins (e.g. inorganic arsenic, acrylamide, methyl mercury, caffeine, dietary supplements).

Keyword: Food safety information, food chemical, topic

1．はじめに

現代は食品流通のグローバル化が進み貿易される食品の種類も量も増加していることから，一国で生じた食品の安全上の問題がその国に留まらずに国際的な問題になりやすく，消費者の健康保護とともに貿易障壁を防ぐために規制上の国際的な調和が求められている．したがって，我が国の食品安全行政も継続的に国際機関や諸外国の動向に注意を向けつつ対応していくことが求められている．

安全情報部ではその動向調査の一環として，食品の安全性に関して国際機関や諸外国の公的機関から発信される最新情報をまとめた「食品安全情報」を，微生物分野と化学物質分野に分けて2003年より隔週で発行している．本稿では，海外における食品の安全上の問題に関する記録と周知を目的に，過去2～3年間の「食品安全情報（化学物質）」から重要と考えられたトピックスを選択し，その動向の概要を紹介する．

[#] To whom correspondence should be addressed:
Miou Toda; Division of Safety Information on Drug and Food, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6593 ; Fax: +81-44-270-6594; E-mail: miou@nihs.go.jp

2．コメ中の無機ヒ素

国際機関及び諸外国ともに注目された問題の一つが食品中のヒ素である．ヒ素は自然界に広く存在する半金属（metalloid）であり，食品中には無機化合物（以下，無機ヒ素）と有機化合物（以下，有機ヒ素）として存在する．特に無機ヒ素は有機ヒ素よりも毒性が強く，ヒトに対して発がん性があることから，以前から管理すべき優先度の高い食品汚染物質であると考えられてきた．近年，その主な暴露源として対策が進んでいるのがコメである．

食品の国際規格を策定しているコーデックス委員会では，コメ中の無機ヒ素の最大基準値として2014年に精米中0.2 mg/kg[1)]，2016年に玄米中0.35 mg/kg[2)]を採択した．コメ中ヒ素の汚染防止および低減に関する実施規範についても食品汚染物質部会で議論され，2017年第40回総会で最終採択された．

諸外国では，コーデックス委員会での議論と同時期に次の通り基準値の設定がすすめられた．

米国食品医薬品局（FDA）は乳児における無機ヒ素の暴露量を減らすための取り組みの一つとして，2016年4月1日，主な暴露源である乳児用コメシリアルのみを対象に規制値又はアクションレベルとして100 ppbを提案した[3)]．さらに，根拠となったリスク評価結果やQ&Aなど様々な関連情報とともに，関連業界が適切に対応でき

るよう企業向けガイダンス案も公表している．またEUでは，2015年6月25日に委員会規則（EC）No 1881/2006を改正し，委員会規則2015/1006のもとコメ及びコメ製品に関する最大基準値が2016年1月1日に発効された[4]：パーボイルドでない精米（白米）0.20 mg/kg湿重量（ww），パーボイルド米および玄米0.25 mg/kg ww，ライスワッフル・ライスウェハース・ライスクラッカー・ライスケーキ0.3 mg/kg ww，乳幼児用食品の製造向けのコメ0.10 mg/kg ww．これに即して，ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR），スウェーデン食品局およびフィンランド食品安全局（Evira）などのEU諸国では，汚染実態調査や摂取量調査，消費者向けの情報提供を実施している．アジアでは，韓国食品医薬品安全処（MFDS）が2016年9月にコメの無機ヒ素基準を0.2 ppm以下と設定した[5]．ただし乳幼児が食べる離乳食や菓子などの加工食品については，原料のコメの割合に応じて換算する（例：離乳食中の米含有量が50%の場合，無機ヒ素基準は0.1 ppm適用）という非常に独特な規制である．

以上のように，コメ中の無機ヒ素に関する国際規格が設定されたことも影響して諸外国では基準値設定の動きが広がっており，特に乳幼児への暴露について対策が進められている．この動向は，コメの生産国であり，主食とし，コメ中の無機ヒ素濃度が他国よりも比較的高い我が国にとっては重大なニュースであり，今後も注視していくべき問題となっている．

3．国際がん研究機関（IARC）の評価

2015年のIARC評価で，除草剤グリホサート，殺虫剤マラチオン，ダイアジノンは「ヒトに対しておそらく発がん性がある（Group 2A）」，殺虫剤テトラクロルビンホス，パラチオンは「ヒトに対して発がん性のある可能性がある（Group 2B）」と分類されたことが国際的に大きな話題となった[6]．

その中でも特にグリホサートは，世界中で広範に使用され使用量が非常に多いこと，これまでFAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）や欧州食品安全機関（EFSA）による評価では逆にヒトへの発がん性はないと判断されていたことから，IARCと他の公的リスク評価機関が真っ向から対立する論争となった．この論争は収束せず，2016年3月にはIARCがQ&A[7]を公表して改めて発がん性があることを主張するという異例の対応をし，同年5月にはJMPR特別部会[8]が開催され，食事由来暴露に限定した上ではあるがグリホサートには遺伝毒性及び発がんリスクの可能性はありそうにないと結論したことで，意見の対立がより明確化した．これに追随して，米国環境保護庁（EPA）[9]，オーストラリア農薬・動物用医薬品局（APVMA）[10]，ヘルスカナダ病害虫管理規制局（PMRA）[11]でもリスク評価を実施し，全評価でヒトに対する発がん性はないとして，IARCがさらに孤立する状況となっている．この評価結果の相違については，評価に用いた試験研究の選択基準，グリホサートのみを含む純品と他の補助剤等を含む製剤の試験の捉え方，エビデンスの判断基準など，各機関からは様々な説明がなされている．直近の評価としては，2017年3月に欧州化学品庁（ECHA）のリスク評価委員会がCLP規則（物質と混合物の分類・表示・包装に関する規則）のもとグリホサートを発がん物質，変異原性物質と分類する基準には合致しないと結論している[12]．これは他機関のような暴露を考慮した上での結論ではなく，IARCと同様にハザード同定としてのみの定性的な判断であり，より明確にIARCの結論を否定したものとなった．EUではグリホサートの再認可の議論が中断されており，このECHAの結論を受けて議論が再開される予定である．

IARC評価では他に，2015年に赤肉（red meat）の喫食は「ヒトに対しておそらく発がん性がある（Group 2A）」，加工肉の喫食は「ヒトに対して発がん性がある（Group 1）」と分類[13]したこと，2016年に非常に熱い温度でないマテとコーヒーを飲むことは「ヒトに対する発がん性については分類できない（Group 3）」，非常に熱い（65℃以上）飲料を飲むことについては「ヒトに対しておそらく発がん性がある（Group 2A）」と分類[14]されたことが話題となった．

4．トランス脂肪酸とGRAS制度

2015年6月，米国FDAが人工トランス脂肪酸を含む部分水素添加油を「一般的に安全と認められる：GRAS（generally recognized as safe）」ではないとする最終決定を発表した[15]．この発表については，我が国でもメディアの関心を引き大きな話題となった．部分水素添加油には製造時の副生成物として人工トランス脂肪酸が存在し，トランス脂肪酸の主な摂取源である．そのため，GRASに関する当該措置は，米国でのトランス脂肪酸摂取による冠動脈心疾患予防の一環として行われたものである．移行のための猶予期間を3年とし，2018年6月18日以降は米国FDAが別途認可しない限り食品に添加できなくなる．トランス脂肪酸については10年以上前から摂取量低減のための助言，企業への削減要請，表示義務，規制値の設定など数多くの措置が次々と諸外国で執られてきたが，この米国FDAの措置を最後に現在は落ち着いている[16]．

GRAS制度に関して，もう一つ大きなニュースとなったのが2016年8月の関連規制の最終化の発表である[17]．それまでGRAS制度は暫定政策として運用されていた

が，米国政府説明責任局（GAO）が2008年から2010年にかけてGRAS制度を調査し安全性の担保をはじめとする制度改善を勧告したことを受けて，米国FDAが対応したものである．最終規則では，食品（human food）および動物飼料（animal food）に使用するGRAS物質を対象として，これまで通り市販前認可は必要ないものの，食品添加物と同等の安全性基準を満たすことを科学的に示さなければならないという厳しい要件を提示している．

5．メチル水銀

欧米では魚介類の摂取とメチル水銀暴露による健康への影響，特に胎児及び乳幼児の神経発達への影響に関する助言が定期的に公表されている．

EFSAは，2012年12月に食品中の水銀およびメチル水銀による健康へのリスクに関して，2014年7月には，メチル水銀暴露による健康影響を考慮した上での魚介類の摂取によるベネフィットに関して科学的意見を発表し[18]，翌年1月には魚介類の摂取によるリスクとベネフィットを比較分析した上で，週に1～4食の魚を食べ，メチル水銀濃度の高い種類のものは制限すべきとする声明を発表した[19]．一方米国では，FDAとEPAが共同で発表してきた助言がこれまでに何度も改訂され，2017年1月に最新版が公表された[20]．この助言は消費者（特に妊娠可能年齢の女性および幼児の保護者）向けであり，62種類の魚を水銀濃度に基づき「ベストチョイス（1週間に2，3回程度食べる）」，「グッドチョイス（1週間に1回程度食べる）」，「避けるべき魚」の3つに分類し，消費者がより良い選択をできるようにした内容となっている．

欧米で共通しているのは，これまでの助言で留意していたメチル水銀暴露による健康リスクのみでなく，魚介類は上質なタンパク源やその他の栄養源であるとしてベネフィットとのバランスを意識している点である．2010年のFAO/WHO専門家会合の評価[21]においても，魚食によるリスクを最小化しベネフィットを最大限に得られるリスク管理/コミュニケーションを行うよう勧告されている．

6．ビスフェノールA（BPA）

BPAは，ポリカーボネート（PC）プラスチック，エポキシ樹脂，他の高分子化合物の製品やある種の紙製品（例：感熱紙）に使用される化合物であり，食品の容器にも利用されていた．しかし，エストロゲン様の作用をもつ可能性が指摘されたことにより，食品への移行による健康影響の有無について長く議論されてきた．その議論の区切りとなったのが，2015年1月にEFSAが発表した，食品及びその他（ダスト，化粧品，感熱紙）に由来するBPAを包括的に評価した科学的意見である[22]．この科学的意見は「Part 1 暴露評価（p 396）」および「Part 2 毒性学的評価及びリスクキャラクタリゼーション（p 621）」の二部構成で，どのような年齢集団（胎児や乳児，青少年を含む）の消費者にとっても現在の暴露量では健康リスクとはならないと結論している．

BPAの暴露が極低用量であることから，影響を定量的に観察することが難しく，評価に際し多くの不確実性が存在した．EFSAはその不確実性を一つずつ丁寧に検討しており，科学的意見が二部合わせて1,000ページに及ぶことからもわかるように非常に複雑な評価であった．

7．アクリルアミド

食品中にアクリルアミドが存在することが2002年に発見され，その後の研究で食品に含まれるアスパラギンと還元糖が高温（120℃以上）での調理により反応し生成することが確認された．遺伝毒性発がん物質であり閾値を設定できないことから，発見当初よりリスク管理が必要な優先度の高い課題と認識され，諸外国では公的機関と食品業者が協力してALARA原則に基づく低減化への取り組みが進められ，現在も継続している．

近年では，2015年6月にEFSAが食品中のアクリルアミドに関して再評価を実施した[23]．その科学的意見では，疫学調査において食事暴露ががんの原因となるという根拠は限られており結論は出ていないとしているが，全ての年齢集団についてがんになるリスクを増す可能性があるという以前の見解を再確認した．同年11月には英国食品基準庁（FSA）もアクリルアミドに関する科学報告書を発表し[24]，消費者はしばしば商品に記載された推奨調理温度を守らず一部の人で摂取量が高いこと，家庭用オーブンの温度は信頼できないこと，トーストの焼き加減による濃度の違いなど，家庭調理に関する興味深い調査結果を示した．一方，米国FDAは2016年3月に食品中のアクリルアミド低減方法に関する事業者向け最終ガイダンスを発表した[25]．このガイダンスでは，自らが製造している食品にどの程度のアクリルアミドが含まれるのかを認識し，実施可能であれば削減への取り組みを検討するよう薦めるとともに，栽培者，加工業者や外食産業の各事業者が低減化の取り組みができるよう多様な方法も提示している．ジャガイモについては，米国農務省（USDA）が2014～2015年にアスパラギンと還元糖の量が従来品より少なくアクリルアミドが生成しにくい遺伝子組換えジャガイモの規制解除を決定しており，先述のFDAガイダンスでは低減方法の一つとして紹介されている．

国内では，2016年4月，内閣府食品安全委員会が食品中アクリルアミドに関する食品健康影響評価の結果を報

告したことが話題となった．

8．カフェイン

2015年に国内で20代男性のカフェイン中毒による死亡がメディアで話題となり，カフェインの過剰摂取やエナジードリンクに注目が集まった．一方海外では欧米を中心に2010年頃をピークにカフェインに関するニュースが急増し，カフェインを意図的に添加したエナジードリンクや，より高濃度に添加したエナジーショットの過剰摂取による健康リスクに関して注意が喚起され，安全に摂取できるカフェイン量が各国で提示された．特にアルコールと混合することが大学生の間で流行し，カフェインの覚醒作用によりアルコールの酔いを感じにくくなるため多量飲酒や暴力行為につながるとして懸念された．

近年では，2014年に米国で純粉末カフェインの摂取により健康な若者が死亡したことを受けて，翌年9月に米国FDAが当該製品の販売業者5社に対し，販売している製品は危険で消費者に対して病気や傷害のリスクになるとして警告文書を発送した[26]．その警告の中で米国FDAは，純粉末カフェイン製品の毒性を考慮すると販売されている製品（例：1袋400 g）には多くの消費者を死に至らしめる量が含まれている，といったかなり厳しい言い方までしており，米国FDAが当該製品の危険性を強く懸念していることがわかる．EUでは，EFSAが2015年5月にカフェインの安全性に関する科学的意見を発表し[27]，成人，子ども・若者，妊婦および授乳婦について安全上の懸念を生じない摂取量を提示した．この発表を受けてBfRではカフェインを説明するウェブ映像をホームページに掲載するなど[28]，改めて過剰摂取への注意を喚起している．また韓国MFDSもこの問題について，特に子どもへの健康影響を懸念し，2014年1月31日からカフェインを150 mg/L以上含む飲料について学校購買での販売禁止やテレビ広告の制限規制を発効した[29]．

我が国でもカフェインの眠気防止薬やダイエタリーサプリメント，エナジードリンクを容易に購入できる環境であり，過剰摂取による健康リスクが懸念される．海外でどのような対応をしているか注視していくことが，我が国での今後の対応に参考となる．

9．ダイエタリーサプリメント

FDAをはじめ多くの諸外国でダイエタリーサプリメント（以下，サプリメントとする）の健康リスクに関するニュースが絶え間なく公表されている．以下，いくつか代表的な例を紹介する．

・DMAA（1,3-ジメチルアミルアミン，メチルヘキサナミン，ゼラニウム抽出物）[30]

DMAAは，2011年に米国で摂取に関連する死亡が確認されて以降，米国FDAが販売業者に対し製品の流通中止を警告するなど市場から排除する取り組みがなされてきた．心血管系への有害影響が非常に重篤なため，米国以外の複数国（日本含む）でも注意が喚起されている．しかし数年が経過した現在も市場に関連製品が存在しており，製品が確認される度に米国FDAが警告し自主回収が行われている．

・DNP（ジニトロフェノール）[31]

2015年7月，英国の女性がDNPを含むダイエタリーサプリメントを摂取して死亡した事件を受けて，BfRはDNPを含む製品について改めて警告した．DNPは工業化学物質であり，ダイエタリーサプリメントや痩身用製品には違法に添加されている．DNPによる健康被害は10年以上前から報告されているが，上記のDMAAと同様に販売や購入の根絶が難しく被害が絶えない．製品の中にはDNP添加が表示されていないものもあり，消費者がDNPの存在を認知出来ないという悪質なケースもある．

・紅麹[32]

2014年3月，フランス食品・環境・労働衛生安全庁（ANSES）は，紅麹を含むサプリメントの摂取との関連が考えられる25件の有害事象（主に筋肉傷害，肝臓障害）の報告を受け，そのうち12件は関連する可能性が高いまたは可能性があるとして注意喚起した．紅麹はモナコリンとして知られる複数の化合物を含んでおり，その一つであるモナコリンKはスタチンの薬理学的性質を持つことから，フランス以外のいくつかの国では「ロバスタチン」という名の国際商標で医薬品として市販されている．

・*p*-シネフリン[33]

2014年5月，ANSESは，*p*-シネフリンを含むサプリメントの摂取と関連する可能性が高いまたは可能性がある18件の健康被害（主に心血管系障害）の報告を受けていると注意喚起し，流通しているサプリメントが安全でない量の*p*-シネフリンを含むこと，有害影響を増大させるカフェインと同時摂取しないこと，*p*-シネフリンを含むサプリメントを運動中に摂取しないことなどを呼びかけた．*p*-シネフリンはビターオレンジの皮に含まれる成分で，2004年米国FDAが禁止したエフェドリンと化学構造が類似し同様の生理機能を持つとして禁止当初から摂取による有害影響が懸念されている．

・消化管ムコール菌症[34]

2014年米国において，妊娠29週で1,400gで生まれた乳児が生後1週間で消化管ムコール菌症のため死亡した．この乳児は生後1日目からサプリメントABC Dophilusパウダーを与えられており，その製品に消化管ムコール菌症を起こす*Rhizopus oryzae*が存在していたことが確認

されたため，米国FDAが当該製品の自主回収を発表した．この記事は，未熟児に対してもサプリメントが与えられる可能性があること，サプリメントには従来からの有害な化学物質や重金属混入の問題だけでなくカビや病原菌などによる汚染の可能性もあることを認識させるものだった．

以上の他にも様々なサプリメントに関する注意喚起や警告が出されている．その予防策の一つとして2016年8月に米国FDAは，新規食品成分をサプリメントに使用する際に必要となるFDAへの市販前通知の質と遵守率向上を目的とした事業者向けガイダンスの改訂案を公表した[35]．改訂案では，成分情報（製造法，規格，汚染物質，分析法含む）および安全性情報（遺伝毒性試験，14日間動物実験，90日間亜慢性毒性試験，最低2世代の多世代試験，催奇形性試験など）の提出をすすめ，場合に応じて体内動態や発がん性に関する情報も必要であるとする厳しい内容となっている．

10．昆虫食

2013年に国連食糧農業機関（FAO）が将来的な食糧・飼料問題の解決策として昆虫の利用をすすめる報告書を発表した[36]．欧州でも食品及び飼料に昆虫を使用する可能性に関して研究が進められており，その健康リスクについてANSESとEFSAから次のような評価報告書が発表された．

ANSESは2015年2月，昆虫の栄養，養殖，加工，環境影響，ハザードおよび規制などをレビューした結果として，昆虫類に特徴的な内分泌物質（毒物，非栄養物質など）に関する研究，リスクの管理を保証できる飼育・製造条件の検討，アレルギーなど特定の消費者における特別な感受性に関する研究，EU規模での食用・非食用昆虫種と食用にできる時期に関するリストの作成，健康リスク管理を保証するための飼育条件の枠組みの定義化などが必要だと報告した[37]．EFSAは同年10月に，食品および動物飼料としての昆虫の生産と摂取に関する科学的意見を発表し，昆虫の利用による生物学的および化学的ハザードとしての可能性は，昆虫の種類，与えられた餌（物質），生活環境，加工方法などが関係すると述べている[38]．

11．遺伝子組換え動物の食用としての初認可

2015年11月，米国FDAが遺伝子組換え動物を食用とする最初の事例として，AquaBounty Technologies社から申請されたAquAdvantageサーモンの販売を認可した[39]．AquAdvantageサーモンは1989年に開発され，遺伝子組換えでない養殖大西洋サーモンよりも早く成長し，より短期間でスモルトサイズ（100 g）に達するのが特徴である．カナダとパナマの内陸にあり，卵の流出やサーモンが逃げないよう措置を施した二つの特定施設でのみ養殖される．米国FDAは，遺伝子組換え食品は消費者の関心が高く，消費者は食品やその成分が遺伝子組換えされたものであるかを知りたいと考えており，一方事業者は遺伝子組換え食品とそうでないものとを区別したいと考えているとして，遺伝子組換えサーモンの表示に関する事業者向けガイダンス案も同時に発表した[40]．

AquAdvantageサーモンは，ヘルスカナダも2016年5月に販売を認可した[41]．

12．ピロリジジンアルカロイド

ピロリジジンアルカロイド（PAs）がEUを中心に話題になっている．PAsは植物が産生する二次代謝物であり，ピロリジジン骨格をもつアルカロイドの総称である．構造が異なる600以上のPAsが，約6,000種以上の植物に存在すると言われている．PAsの摂取は肝臓障害を誘発し，一部のPAsには遺伝毒性発がん物質の可能性が指摘されていることから，汚染された食品（特にハチミツ，茶・ハーブティー）の摂取による健康リスクが懸念されている．

近年では，JECFAが第80回会合（2015）においてPAs摂取による健康リスクをシステマティックレビューアプローチで評価した[42]．その結果，限られた汚染実態データに基づくが，慢性暴露の暴露マージン（MOE）の大きさによると茶とハチミツの摂取量が多いヒトでは健康上の懸念が考えられるとしている．その他，オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）は2015年4月にハーブ製品（herbal preparations）中のPAsに関し，1 μg/kgを超えてはならないという基準が妥当であるかを評価し，科学的知見から規制緩和も可能ではあるが遺伝毒性発がん物質であることを考慮して暴露量は最小限にすべきであると結論した[43]．2016年1月にはEFSAが欧州人におけるPAsへの食事暴露を評価し，茶とハーブティーが主要な暴露源であると指摘した[44]．以前からPAsによる健康リスクを懸念しているドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）は，2016年の1年間に，リスクプロファイル[45]，Q&A（改訂版）[46] および消費者向けオンライン動画[47] で情報提供を行っている．

13．抗菌剤耐性

ワンヘルス・アプローチ（ヒト・動物・環境はつながるものとして分野横断的に連携して取り組む）の概念のもと，食品分野では抗菌剤耐性への対策として家畜への抗菌剤の慎重な使用が国際的な課題となっており，関連記事が年々増加している．

2015年1月にはECDC（欧州予防疾病管理センター），

EFSA及びEMA（欧州医薬品庁）が，ヒト及び食料生産動物（food-producing animals）への抗菌剤の使用と，ヒト及び食料生産動物由来の細菌の抗菌剤耐性との関連を初めて共同で調査した報告書を発表した[48]．また2015年12月にはアイルランド食品安全局（FSAI）がフードチェーンにおける抗菌剤耐性に関する報告書を公表し，抗菌剤耐性細菌がフードチェーンを通じてヒトへ感染しており緊急な対応が必要だと指摘した[49]．

さらに2016年は，抗菌剤耐性への取り組みが緊急課題であることが国際的に認識された年である．9月19～23日に開催された第71回国連総会では，世界全体で緊急に取り組むべき最大の公衆衛生の問題として抗菌剤耐性への対策が議論され，各国が国レベルで対策に貢献することが確認された．食品分野では，FAOが，各国が農業部門での対応を準備するのを支援することを目的とした「抗菌剤耐性行動計画 2016-2020」を公表し[50]，コーデックス委員会では抗菌剤耐性に関する特別部会が韓国をホスト国として活動を再開することが採択された．

14. 最後に

以上，過去2～3年間に発行した「食品安全情報（化学物質）」から選択した12トピックスについて近年の動向をまとめた．本稿では，国際機関や複数の国が食品安全上の問題と認識し，規制やリスク評価，注意喚起といったさまざまな情報を発信している課題を，我が国の食品安全行政にとっても重要な課題であると考え選択した．その多くは現在進行形であるため今後も関連情報を継続的に注視し，「食品安全情報（化学物質）」に掲載していく予定である．

引用文献

1) Codex: Codex Alimentarius Commission Thirty-seventh Session（REP14/CAC）http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-701-37%252FREP14_CACe.pdf
2) Codex: Codex Alimentarius Commission Thirty-ninth Session（REP16/CAC）http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-701-39%252FREPORT%252FREP16_CACe.pdf
3) US FDA: FDA Proposes Limit for Inorganic Arsenic in Infant Rice Cerea（Constituent Update: 1 April 2016） http://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm493714.htm
4) EU: Commission Regulation（EU）2015/1006 of 25 June 2015 amending Regulation（EC）No 1881/2006 as regards maximum levels of inorganic arsenic in foodstuffs（Text with EEA relevance）http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:JOL_2015_161_R_0006
5) 韓国食品医薬品安全処：米の無機ヒ素の基準新設（12 September 2016）http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=675&pageNo=1&seq=33419&cmd=v
6) IARC: Monographs Volume 112: Some Organophosphate Insecticides and Herbicides http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php
7) IARC: Q&A on Glyphosate（1 March 2016）http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/Q&A_Glyphosate.pdf
8) Pesticide residues in food 2016: Special Session of the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues（FAO Plant Production and Protection Paper 227） http://www.fao.org/3/a-i5693e.pdf
9) US EPA: A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding:EPA's Evaluation of the Carcinogenic Potential of Glyphosate（16 March 2017） https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-03/documents/december_13-16_2016_final_report_03162017.pdf
10) APVMA: Final regulatory position: Consideration of the evidence for a formal reconsideration of glyphosate（15 March 2017） http://apvma.gov.au/node/26561
11) PMRA: Re-evaluation Decision RVD2017-01, Glyphosate（28 April 2017） http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/rvd2017-01/index-eng.php
12) ECHA: Glyphosate not classified as a carcinogen by ECHA（15 March 2017） https://echa.europa.eu/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa
13) IARC: Monographs Volume 114: Red Meat and Processed Meat http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php
14) IARC: Monographs Volume 116: Drinking coffee, Maté, and Very Hot Beverages http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php
15) US FDA: The FDA takes step to remove artificial

trans fats in processed foods (16 June 2015) http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm451237.htm
16) 畝山智香子，登田美桜：*食品衛生学雑誌* 2016;57(6):179-86.
17) US FDA: FDA Issues Final Rule on Food Ingredients that May Be "Generally Recognized as Safe" (12 August 2016) http://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm516332.htm
18) EFSA: EFSA Journal 2014;12(7):3761 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3761
19) EFSA: EFSA Journal 2015;13(1):3982 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3982
20) US FDA: FDA and EPA Issue Fish Consumption Advice (18 January 2017) http://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm537225.htm
21) FAO: Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. Rome, 25–29 January 2010. FAO Fisheries and Aquaculture Report. No. 978 (2011) http://www.fao.org/docrep/015/ba0136e/ba0136e00.htm
22) EFSA: No consumer health risk from bisphenol A exposure (21 January 2015) http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150121.htm?utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_content=feature&utm_campaign=20150121
23) EFSA: EFSA Journal 2015;13(6):4104 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4104
24) FSA: Chief Scientific Advisor's Report on acrylamide published (4 November 2015) http://www.food.gov.uk/news-updates/news/2015/14655/chief-scientific-advisor-s-report-acrylamide
25) US FDA: FDA Issues Final Guidance for Industry on How to Reduce Acrylamide in Certain Foods (10 March 2016) http://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm374601.htm
26) US FDA: FDA Takes Action on Bulk Pure Powdered Caffeine Products September 1, 2015 http://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm460097.htm
27) EFSA: EFSA Journal 2015;13(5):4102 https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4102
28) BfR: Energy Drinks & Co: BfR film provides information on health risks posed by caffeine-containing beverages (3 August 2016) http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/30/energy_drinks_und_co__bfr_film_provides_information_on_health_risks_posed_by_caffeine_containing_beverages-198197.html
29) 韓国食品医薬品安全処：エネルギードリンクの過剰摂取に注意！(29 November 2013) http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=675&pageNo=2&seq=22107&cmd=v
30) US FDA: Stimulant Potentially Dangerous to Health, FDA Warns (11 April 2013) http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm347270.htm
31) BfR: Dietary supplements containing dinitrophenol (DNP) can lead to severe intoxication and even to death (21 July 2015) http://www.bfr.bund.de/cm/349/dietary-supplements-containing-dinitrophenol-dnp-can-lead-to-severe-intoxication-and-even-to-death.pdf
32) ANSES: Food supplements containing red yeast rice: before consumption, ask a healthcare professional (18 March 2014) http://www.anses.fr/en/content/food-supplements-containing-red-yeast-rice-consumption-ask-healthcare-professional
33) ANSES: Today ANSES publishes its recommendations on dietary supplements for weight-loss containing p-synephrine (5 May 2014) http://www.anses.fr/en/content/today-anses-publishes-its-recommendations-dietary-supplements-weight-loss-containing-p
34) US FDA: Solgar, INC. Issues Voluntary Class I Recall Of ABC Dophilus® Powder (17 November 2014) http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm423219.htm
35) US FDA: FDA updates draft guidance on premarket safety notifications for dietary supplement industry (11 August 2016) http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm516197.htm
36) FAO: Edible insects. Future prospects for food and feed security. FAO Forestry Paper 171 (2013) http://www.fao.org/docrep/018/i3253e/i3253e00.htm
37) ANSES: OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on "the use of insects as food and feed and the review of scientific knowledge on the

health risks related to the consumption of insects" （12 February 2015） https://www.anses.fr/en/documents/BIORISK2014sa0153EN.pdf
38）EFSA: EFSA Journal 2015;13(10):4257 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4257
39）US FDA: FDA takes several actions involving genetically engineered plants and animals for food（19 November 2015） http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473249.htm
40）US FDA: Draft Guidance for Industry: Voluntary Labeling Indicating Whether Food Has or Has Not Been Derived From Genetically Engineered Atlantic Salmon（November 2015） http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm469802.htm
41）Health Canada: AquAdvantage Salmon（19 May 2016） http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/gmf-agm/appro/aquadvantage-salmon-saumon-eng.php
42）Evaluation of certain food additives and contaminants（Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）WHO Technical Report Series, No. 995（2016） http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204410/1/9789240695405_eng.pdf?ua=1
43）RIVM: Pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations（8 April 2015） http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/april/Pyrrolizidine_alkaloids_in_herbal_preparations
44）EFSA: EFSA Journal 2016;14(8):4572 https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4572
45）BfR: Pyrrolizidine alkaloids: Levels in foods should continue to be kept as low as Possible（28 September 2016） http://www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-levels-in-foods-should-continue-to-be-kept-as-low-as-possible.pdf
46）BfR: Frequently Asked Questions on Pyrrolizidine Alkaloids in Foods（11 October 2016） http://www.bfr.bund.de/en/frequently_asked_questions_on_pyrrolizidine_alkaloids_in_foods-187360.html
47）BfR: 100 seconds of BfR: New online film format for consumers（2 February 2016） http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/06/100_seconds_of_bfr__new_online_film_format_for_consumers-196509.html
48）EFSA: EFSA Journal 2015;13(1):4006 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4006.htm
49）FSAI: FSAI Calls for Urgent Response to Antimicrobial Resistance（3 December 2015） https://www.fsai.ie/news_centre/press_releases/AMR_report_03122015.html
50）FAO: Reducing the spread of antimicrobial resistance on our farms and in our food（14 September 2016） http://www.fao.org/news/story/en/item/433096/icode/
（最終アクセス日：2017年5月末）

Bull. Natl Inst. Health Sci., **135**, 39-44 (2017) **Technical Data**

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

Mariko Matsumoto, Takako Iso, Haruko Yamaguchi, Toshime Igarashi, Takashi Yamada, Akihiko Hirose[#]

In Japan, information on the initial hazards associated with existing chemical substances has been collected by the Ministry of Health, Labour and Welfare to assess their potential risks to human health under the Chemical Substances Control Law. We have reviewed all collected information pertaining to acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproductive/developmental toxicity and assessed the hazards associated with these chemicals. Approximately 150 substances are currently under review and assessment. To clarify and evaluate the validity of each toxicity study, we created a dossier (a collection of study data containing a detailed summary of the methods, results, and conclusions of each study) using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID). In this third annual report, we present summary hazard information related to the potential effects of the following five chemical substances on human health: 4-chloro-m-cresol (CAS: 59-50-7), benzenesulfonamide (CAS: 98-10-2), cyclododeca-1, 5, 9-triene (CAS: 4904-61-4), benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid (CAS: 89-05-4), and poly[oxy(methyl-1, 2-ethanediyl)], alpha, alpha'-[(1-methylethylidene)di-4, 1-phenylene]bis[omega-hydroxy- (CAS: 37353-75-6). The IUCLID dossiers created for these five chemical substances are made available via the Japan Existing Chemical Data Base. Additional information on the hazards of existing chemical substances for human health is provided using the same methodology and website when it becomes available.

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

Introduction

Under the Japanese Chemical Substances Control Law, information on the hazards associated with existing chemical substances has been collected by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) to assess their potential initial risks to human health[1]. This hazard information includes acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproductive/developmental toxicity. To date, the MHLW has collected information on over 400 existing chemical substances. We reviewed these toxicity studies and drafted initial assessments of the risk to human health for submission to the OECD Cooperative Chemicals Assessment Programme (CoCAP) or the OECD High Production Volume Chemicals Programme (former CoCAP). Although initial risk assessments for existing chemical substances ended at the CoCAP 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. Approximately 150 substances are currently under review and assessment in this context. For our assessment process, we reviewed the reports on the study of each chemical and created a dossier to clarify and evaluate the validity 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, using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)[2], a leading database in the field of risk assessment of chemical

[#] To whom correspondence should be addressed:
Akihiko Hirose; Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6681 Fax: +81-44-270-6703 E-mail: hirose@nihs.go.jp

substances.

We previously presented summary hazard information on 10 chemicals[3),4)]. Building on this work, in this third annual report, we present summary hazard information for the following five existing chemical substances: 4-chloro-m-cresol (CAS: 59-50-7), benzenesulfonamide (CAS: 98-10-2), cyclododeca-1, 5, 9-triene (CAS: 4904-61-4), benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid (CAS: 89-05-4), and poly[oxy(methyl-1,2-ethanediyl)], alpha, alpha'-[(1-methylethylidene)di-4, 1-phenylene]bis[omega-hydroxy- (propoxylated bisphenol A; CAS: 37353-75-6). This work is important because it is necessary to promote a wider dissemination of such information to the public. Avoiding duplication of assessment work between programs or countries is one of the most important global challenges in the field of risk assessment of chemical substances. The sharing of information should help prevent unnecessary animal studies and provide global access to very meaningful toxicity information presented in English. The IUCLID dossiers for these five chemical substances will be made available via the Japan Existing Chemical Data Base (JECDB), accessible at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp[1)]. Additional information on hazards to human health from existing chemical substances will be provided using the same methodology and website when it becomes available.

(1) 4-Chloro-m-cresol (CAS: 59-50-7)

A repeated-dose 28-day oral toxicity study was performed in accordance with the Japanese guidelines (similar to OECD TG 407). Male and female rats (5 or 10 animals/sex/dose) were administered 4-chloro-m-cresol for 28 days at 0 (vehicle: olive oil), 15, 60, 250, and 1,000 mg/kg bw/day. Five out of the 10 males with this administration at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were used as a recovery assessment group and examined after a 14-day recovery period.

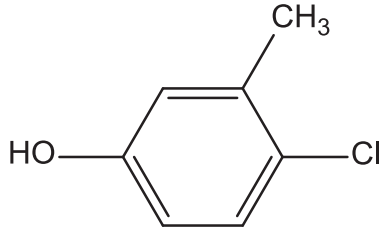

Fig. 1. Structure of 4-chloro-m-cresol

During the administration period, one female died upon administration at 1,000 mg/kg bw/day. Tremor, decrease in locomotor activity, ptosis, prone/side position, abnormal respiratory sound, reddish tear, and salivation were observed in males and females at 1,000 mg/kg bw/day, and decrease in locomotor activity and prone position were also transiently observed at 250 mg/kg/day in males. Significant decreases in body weight, body weight gain, and food consumption were observed in males at 1,000 mg/kg bw/day. At the end of the administration period, significant increases in relative liver weight and incidence of centrilobular hypertrophy were observed in both sexes at 1,000 mg/kg bw/day. Squamous hyperplasia in the forestomach, considered to be a local effect of irritation due to the test substance, was also observed in both sexes at 250 mg/kg bw/day and higher. After the recovery period, these effects on the forestomach tended to resolve. No other effects were observed at the end of the recovery period. Based on the effects of the administration of 4-chloro-m-cresol at 250 mg/kg bw/day on the general condition of the rats, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for its repeated oral dosing in rats 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* WP2*uvr*A (OECD TG 471), negative results were obtained for 4-chloro-m-cresol with or without metabolic activation. Moreover, in an in vitro chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), 4-chloro-m-cresol was clastogenic with and without metabolic activation and also induced polyploidy without metabolic activation. Based on these results, 4-chloro-m-cresol was judged to cause chromosomal aberration in vitro.

A reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421) was also performed using rats. In this study, 4-chloro-m-cresol was administered via gavage to 12 animals/sex/dose at 0 (vehicle: corn oil), 35, 150, and 600 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day pre-mating period and subsequent mating period. Females were dosed up to 56 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 3. Upon the administration of 4-chloro-m-cresol at 600 mg/kg bw/day, there were changes in general condition and decreases in food consumption and body weight in

both sexes. However, reproductive and developmental parameters were not affected up to 600 mg/kg bw/day. The NOAEL for maternal general toxicity was considered to be 150 mg/kg bw/day, while the NOAEL for rat reproductive and developmental toxicity was determined to be 600 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

(2) Benzenesulfonamide (CAS: 98-10-2)

A repeated-dose 28-day oral toxicity study was performed in accordance with the Japanese guidelines (similar to OECD TG 407). Male and female rats (5 or 10 animals/sex/dose) were administered benzenesulfonamide for 28 days at 0 (vehicle: 1 w/v% methyl cellulose solution), 6, 30, and 150 mg/kg bw/day. Five out of 10 males with this administration at 0 and 150 mg/kg bw/day were used as a recovery assessment group and examined after a 14-day recovery period. At 150 mg/kg bw/day, one male died and decrease in locomotor activity was observed in both sexes during the administration period. Male and female rats administered 30 and 150 mg/kg bw/day showed significantly decreased food consumption and body weight. Upon the administration of benzenesulfonamide at 150 mg/kg bw/day, the following effects on the liver were also observed in both sexes: significantly increased relative organ weight with centrilobular hypertrophy and changes in blood chemical parameters. Mineralization was observed in the kidney and lung at 150 mg/kg bw/day in both sexes. Moreover, hyperplasia of transitional cells in the urinary bladder was observed at 30 mg/kg bw/day and higher in both sexes. Sulfonamides are known to produce urinary bladder hyperplasia, but the effect is specific to rats due to urinary composition[5]. At the end of the recovery period, all of the changes except mineralization in the lung had resolved or showed a tendency to resolve. Based on decreases in food consumption and body weight and histopathological changes in the urinary bladder at 30 mg/kg bw/day, the NOAEL of the repeated-dose toxicity was determined to be 6 mg/kg bw/day for male and female rats.

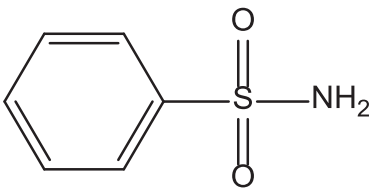

Fig. 2. Structure of benzenesulfonamide

In a bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2*uvr*A (OECD TG 471), negative results were obtained for benzenesulfonamide with and without metabolic activation. In addition, in an in vitro chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), negative results were again obtained both with and without metabolic activation. These results indicated that benzenesulfonamide is not genotoxic in vitro.

A reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421) was also performed using rats. In this study, benzenesulfonamide was administered via gavage to 12 animals/sex/dose at 0 (vehicle: 1 w/v% methyl cellulose solution), 3, 10, and 30 mg/kg bw/day. Males were dosed for 28 days, including a 14-day pre-mating period and subsequent mating period. Females were dosed for 40–53 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 3. Significantly decreased body weight and hyperplasia/hypertrophy of the transitional cells in the urinary bladder were observed at 10 and 30 mg/kg bw/day in males. In females, hyperplasia/hypertrophy of the transitional cells in the urinary bladder was observed upon administration of benzenesulfonamide at doses $\geq$ 3 mg/kg bw/day. Absolute and relative weights of the ovary were also significantly increased at 30 mg/kg bw/day. There were no effects on fertility, but the body weights of pups on postnatal day (PND) 0 and/or 4 were found to be significantly decreased at 30 mg/kg bw/day in both sexes. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of benzenesulfonamide was determined to be 10 mg/kg bw/day based on decreased pup body weights at 30 mg/kg bw/day while the lowest-observed-adverse-effect level for parental general toxicity was 3 mg/kg bw/day, based on the histopathological change in the urinary bladder.

(3) Cyclododeca-1, 5, 9-triene (CAS: 4904-61-4)

A combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were

administered cyclododeca-1, 5, 9-triene at 0（vehicle: corn oil）, 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 42–53 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Five out of 12 males dosed at 0 and 300 mg/kg bw/day were treated as a recovery group. Reduced body weight gain was observed in both sexes in the 300 mg/kg bw/day group. Regarding hematological parameters, prolongation of prothrombin time in males in the 60 and 300 mg/kg bw/day groups as well as activated partial thromboplastin time and a high level of fibrinogen in males in the 300 mg/kg bw/day group were observed. High liver weights were also observed in both sexes at 300 mg/kg bw/day and in females at 60 mg/kg bw/day. Moreover, histopathological analysis revealed hypertrophy of centrilobular hepatocytes at 300 mg/kg bw/day. These changes were either not found or the degree and incidence were reduced after the recovery period. Based on the effects on the liver of cyclododeca-1, 5, 9-triene at 60 mg/kg bw/day, the NOAEL for its repeated-dose toxicity was determined to be 12 mg/kg bw/day in rats.

In a bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2*uvr*A/pKM101（OECD TG 471）, negative results were obtained for cyclododeca-1, 5, 9-triene with or without metabolic activation. In an in vitro chromosomal aberration test using CHL/IU cells（OECD TG 473）, cyclododeca-1, 5, 9-triene was clastogenic with metabolic activation and had weak potential to induce polyploidy with metabolic activation. Based on these results, cyclododeca-1, 5, 9-triene was judged to cause chromosomal aberration in vitro.

In the combination of a repeated-oral-dose toxicity study and a reproduction/developmental toxicity screening test（OECD TG 422）described above, a significantly low value of the number of liveborn pups was observed in the 300 mg/kg bw/day group. No other effects were observed for fertility and development. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of cyclododeca-1, 5, 9-triene was determined to be 60 mg/kg bw/day, at which maternal general toxicity was observed as described above.

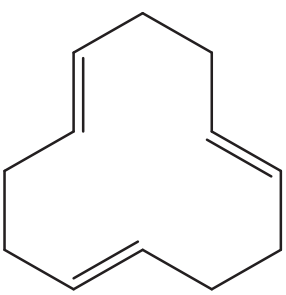

Fig. 3. Structure of cyclododeca-1, 5, 9-triene

(4) Benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid (CAS: 89-05-4)

A combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed as described in OECD TG 422. Male and female rats（12 animals/sex/dose）were administered benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid at 0（vehicle: 0.5 w/v% methyl cellulose solution）, 100, 300, and 1,000 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 41–46 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Five out of 12 males administered benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were treated as a recovery group and examined after a 14-day recovery period. Regarding the findings of clinical observation, soft feces were observed in males and females of the 1,000 mg/kg bw/day group. Upon histopathological examination, hyperplasia of the squamous epithelium at the limiting ridge, considered to be due to irritation by the test substance, was found in the stomach of males of the 1,000 mg/kg bw/day group at the end of the administration period. Reversibility was observed for this lesion at the end of the recovery period. Based on the effects in the gastrointestinal tract, the NOAEL for local effects on rat regarding the repeated-dose toxicity of 1,3-cyclohexanedimethanamine was determined to be 300 mg/kg bw/day.

In a bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2*uvr*A/pKM101（OECD TG 471）, negative results were obtained for benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid with or without metabolic activation. Moreover, in an in vitro chromosomal aberration test using CHL/IU cells（OECD TG

473), negative results were again obtained with or without metabolic activation. Based on these findings, benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid was regarded not to be genotoxic in vitro.

In the combined repeated oral dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid had no effects on reproductive and developmental parameters at 1,000 mg/kg bw/day. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid was thus regarded as 1,000 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

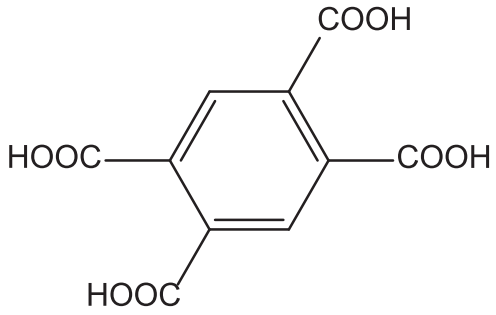

Fig. 4. Structure of benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic acid

(5) Poly[oxy(methyl-1, 2-ethanediyl)], alpha, alpha'-[(1-methylethylidene)di-4, 1-phenylene] bis[omega-hydroxy- (propoxylated bisphenol A; CAS: 37353-75-6).

The acute oral LD_{50} of propoxylated bisphenol A was >2,000 mg/kg bw in female rats based on a study conducted according to OECD TG 423. No deaths were observed after a single dose of 2,000 mg/kg bw (both first and second steps). The substance caused salivation and restlessness immediately after dosing and decreases in locomotor activity and diarrhea 1 hour after dosing or later.

A combination of a repeated-oral-dose toxicity study and a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered propoxylated bisphenol A at 0 (vehicle: olive oil), 30, 120, and 500 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 42–53 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Five out of 12 males administered propoxylated bisphenol A at 0 and 500 mg/kg bw/day were treated as a recovery group. In addition, five females per dose were administered it at 0 and 500 mg/kg bw/day for 42 days without mating; they were examined after a 14-day recovery period. Death was observed in one dam at 500 mg/kg bw/day. Clinical signs of toxicity in the 500 mg/kg bw/day group included decrease in locomotor activity, emaciation, salivation, and ptosis. During the administration period, body weight gain was also significantly decreased in males at 500 mg/kg bw/day. In addition, at 500 mg/kg bw/day, absolute and/or relative weights of the liver were significantly increased in both sexes, and albumin was significantly decreased in males; further, total cholesterol level and incidence of centrilobular hypertrophy of hepatocytes increased in both sexes. Total protein level also significantly decreased in males of the groups administered propoxylated bisphenol A at 120 mg/kg bw/day or higher. Moderate-to-severe dilations of the small intestinal lacteals were observed in both sexes of the 120 and 500 mg/kg bw/day groups. At the end of the recovery period, an increased relative liver weight was observed in females, and slight dilation of the small intestinal lacteals was observed in both sexes. Based on the histopathological changes in the small intestine and low blood protein level at 120 mg/

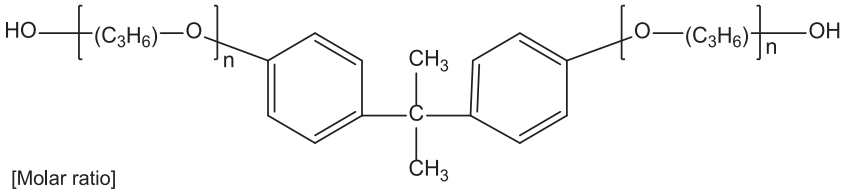

Fig. 5. Structure of poly[oxy(methyl-1, 2-ethanediyl)], alpha, alpha'-[(1-methylethylidene)di-4, 1-phenylene] bis[omega-hydroxy-

kg bw/day, the NOAEL for the rats regarding the repeated-dose toxicity of propoxylated bisphenol A was determined to be 30 mg/kg bw/day.

In a bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2*uvr*A (OECD TG 471), negative results were obtained for propoxylated bisphenol A with or without metabolic activation. In addition, in an in vitro chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), negative results were again obtained with or without metabolic activation. Based on these findings, poly[oxy(methyl-1,2-ethanediyl)],alpha,alpha'-[(1-methylethylidene)di-4,1-phenylene]bis[omega-hydroxy- was considered not to be genotoxic in vitro.

In the approach described above combining a repeated-oral-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), a prolonged estrus cycle was observed upon the administration of propoxylated bisphenol A at 500 mg/kg bw/day. The body weights of pups on PND 0 or 4 were also found to be significantly decreased at 500 mg/kg bw/day in both sexes. The NOAEL for the rat reproductive/developmental toxicity of propoxylated bisphenol A was determined to be 120 mg/kg bw/day.

References

1) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) available at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp (April, 2017)
2) European chemicals agency (ECHA), IUCLID 6 International Uniform Chemical Information Database available at https://iuclid6.echa.europa.eu/ (April, 2017)
3) Matsumoto M, Kobayashi K, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I), *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2015;133:42-47
4) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (II), *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2016;134:79-83
5) Cohen SM, Masui T, Garland EM, Arnold LL :Effects of diet on urinary bladder carcinogenesis and cancer prevention. *J Nutr*. 1997;127:826S-829S

平成28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

平成28年度は，国立衛研が世田谷・用賀で年間を通して研究活動を実施した最後の年になる．戦後の混乱期昭和21年にこの地に移転して以来，約70年間試験研究活動を行ってきた．平成29年度は川崎市に移転する年度となる．

国立衛研のミッションは，重点を置く事項が年度によって変動することはあるにせよ，この間基本的に変わりない．即ち，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，国立衛研は現在，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（RS）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28年度においても医薬品・医療機器・再生医療等製品分野，食品安全・生活衛生分野，安全性生物試験分野，安全情報・基礎支援分野，及び総務部のすべての部門において試験・研究・調査等の数多くの業務を遂行した．

特に医薬品等のRS分野では，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と緊密に協力し，研究業務を推進した．AMEDは医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進並びに成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うことを目指して設立され組織である．医療分野の研究開発予算はAMEDに集約されており，革新的医薬品・医療機器等の創出を目的とした研究開発を推進するとともに，そのための環境整備のためのRS研究の研究費の配分も行っている．国立衛研はAMEDと連携し，RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に引き続き貢献する必要がある．

移転計画については，平成24年度に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，平成27年4月からは建築工事に着手し，平成29年6月末に完成予定である．

殿町三丁目地区は，川崎市がキングスカイフロントと名付けて，世界的な成長が見込まれるライフサイエンス・環境分野を中心に，世界最高水準の研究開発から新産業を創出するオープンイノベーション拠点として開発しようとしている地区である．特定都市再生緊急整備地域や京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区に指定され，現在多くの医薬品・医療機器関係の研究所が集積しつつある．国立衛研はこれらの研究所，企業，大学と連携しつつ，審査等ガイドライン整備のための新たな評価技術の開発研究等を推進することにより，革新的医薬品・医療機器，再生医療等の先端医療製品の開発に貢献することが期待されている．

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及びインハウス予算に関しては，困難な状況が続いている．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ところであり，平成29年度要求の結果では6名の合理化減を求められた．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研究業務の中でも，特に継続して遂行すべき研究を維持・発展させていくことが困難になりつつある．予算面では，マイナスシーリングにもかかわらず，関係者のご尽力で影響は最小限に抑えられているが，光熱水費等の研究所として必要な経費の確保が困難となっている．最新の設備を備える新庁舎の機能が100％発揮されるよう，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．

このような厳しい状況はあるものの，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，及び食品や生活環境中の各種化学物質のRS研究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・増進及び安全の確保のために，今後とも関係領域のRS研究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28年度に国立衛研全体として取り組んだその他の主な事項は次の通りである．

⑴　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及び実験動物中央研究所と「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」及び「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」に関する共同研究を行うとともに，慶応大学を中核機関とする地域発研究開発・実証拠点（リサーチコンプレックス）推進プログラムに参画した．

⑵ 研究活動の活発化を目指して： 大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており，13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．

⑶ 医薬品，医療機器，再生医療等製品分野での人材交流： 厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療等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，研究員の派遣及び受け入れを継続，実施している．またAMEDの派遣研究員制度を利用して，博士研究員を受け入れた．

⑷ 所員研修： 国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし，研究倫理及び研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティー研修を実施し，対象者全員が受講した．また，例年と同様，公務員としての研究倫理，法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに，当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として，新人職員全員及び該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した．

⑸ 研究活動の広報： 1）第6回国立衛研シンポジウムを「食とくらしの安全」をテーマとして平成28年7月22日（金）に国立衛研講堂で開催し，93名の参加者を頂いた； 2）一般公開は，シンポジウム翌日23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，378名の見学者の訪問を受けた；さらに，3）国立衛研ホームページの「お問い合わせ」への対応を実施するとともに「研究者による発表スライド」の頁において，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及び業績の広報に努めた．

⑹ 夏季エネルギー節約への取組： 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28年度の全国衛生化学技術協議会が青森市で開催され（11/17-18），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，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62回及び63回国際一般名称（INN）策定委員会（4/12 –15及び10/18-21），フランス・ストラスブルグで開催された日米欧三薬局方検討会議（5/25-26），ポルトガル・リスボンで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）（6/13-16）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，有機化学部栗原部長は日本薬学会学術貢献賞を，生活衛生化学部小林室長，食品部志田（斎藤）主任研究官及び食品添加物部多田室長は，それぞれ環境科学会，日本食品衛生学会，及び日本食品化学学会の奨励賞を受賞した．医療機器部迫田主任研究官は日本臨床バイオメカニクス学会の優秀論文賞を，食品衛生管理部朝倉部長は日本食品微生物学会の論文賞を受賞した．

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，当研究所では引き続き食品部，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た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ている．国の強力な施策により危険ドラッグは沈静化しつつあるものの，一方で，C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽薬が国内薬局で発見されるという事態が生じた．国立衛研は偽薬の分析を担当したが，健康危機に際しては即応できる体制を準備することが必要である．

また，医薬品，医療機器，再生医療等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，研究体制の増強を図っている．このような健康危機発生時の緊急対応，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，さらに来年度以降はキングスカイフロント地区進出研究所としてその使命も達成できるよう，一体となり取り組んでいきたい．

総　務　部

部　長　町　田　吉　夫

1．組織・定員

平成27年度末定員は，203名であったが，平成28年度においては，①高機能改変抗体医薬品の品質・有効性・安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級），②食品中の寄生虫汚染による食中毒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食品微生物関連の安全情報収集に係る研

究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官･研3級），④多層的オミックス解析に基づく重篤副作用バイオマーカー開発に関する研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた．

一方，5名の削減が行われた結果，平成28年度末定員は指定職2名，行政職（一）27名，研究職 173名，計202名となった．

2．人事異動

⑴　平成28年6月21日付けで吉田淳厚生労働省大臣官房厚生科学課研究企画官が企画調整主幹に転任し，奥田晴宏副所長が企画調整主幹の事務取扱を免ぜられた．

⑵　平成28年8月1日付けで朝倉宏食品衛生管理部第一室長が食品衛生管理部長に，畝山智香子安全情報部第三室長が安全情報部長にそれぞれ昇任となり，奥田晴宏副所長が食品衛生管理部長及び安全情報部長の事務取扱を免ぜられた．

⑶　平成29年1月15日付けで關野祐子薬理部長が退職し，奥田晴宏副所長が薬理部長の事務取扱となった．

⑷　平成29年3月31日付けで栗原正明有機化学部長が定年退職し，同年4月1日付けで出水庸介有機化学部第二室長が同部長に昇任となった．

3．予　算

平成28年度予算の概要は，別紙のとおりである．

平成28年度の一般会計予算は，消耗品費等の積算の見直しにより，裁量的経費は対前年度約4百万円の減額となり，非裁量的経費は人件費の増等により約1千9百万円の増となった．

施設整備費関係は，「川崎移転に係る経費」のうち，津波対策経費等が認められた結果，約6百万円の増額となった．

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について，平成27年度より引き続き5課題が平成28年度に実施された．

4．競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費，文部科学省所管の科学研究費補助金及び日本医療研究開発機構（AMED）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28年度は，厚生労働科学研究費補助金387,187千円，文部科学省所管の研究費114,310千円及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,066,772千円等，総計1,625,303千円について，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28年度海外派遣研究者は，延べ208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59名，その他会議・学会への出席が延べ142名，諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ6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14名，WHOが延べ4名，FAO/WHO合同会議が延べ7名，その他が延べ34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28年度は16名に対し，計194,465千円を配分した．

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28年度は7月22日（13:30～16:50）に開催した．

主題として「食とくらしの安全について」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93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28年度は7月23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「バイオ医薬品，どんな薬？何に効く？～インスリンから最新の抗体医薬品まで～」と「食べても大丈夫！？食品中に含まれる発がん物質の評価～」の講演を行い，見学者数は378名であった．

平成28年度予算額

	事　　項	平成27年度（A）	平成28年度（B）	対前年度差引増△減額（B）－（A）
		（千円）	（千円）	（千円）
一般会計				
（組織）	厚生労働本省試験研究機関	5,176,011	5,196,711	20,700
	うち裁量的経費（施設整備関係経費を除く）	934,343	930,255	△ 4,088
（項）	厚生労働本省試験研究所共通費	2,119,850	2,144,457	24,607
	うち裁量的経費（施設整備関係経費を除く）	161,923	167,426	5,503
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,119,850	2,144,457	24,607
	既定定員に伴う経費	1,942,777	1,989,106	46,329
	定員削減に伴う経費	0	△ 35,676	△ 35,676
	増員要求に伴う経費	0	13,548	13,548
	振替定員に伴う経費	0	△ 2,475	△ 2,475
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	51,683	46,540	△ 5,143
	安全性生物試験研究センター運営費	74,838	72,811	△ 2,027
	施設管理事務経費	29,665	29,662	△ 3
	移転調査検討費	572	562	△ 10
	研究情報基盤整備費	20,315	30,379	10,064
（項）	厚生労働本省試験研究所施設費	2,283,741	2,289,425	5,684
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	2,283,741	2,289,425	5,684
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	2,283,741	2,289,425	5,684
（項）	厚生労働本省試験研究所試験研究費	761,705	752,114	△ 9,591
	うち裁量的経費	761,705	752,114	△ 9,591
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	761,705	752,114	△ 9,591
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,867	47,804	△ 63
	基盤的研究費	129,526	129,526	0
	安全性生物試験研究センター運営費	37,354	36,825	△ 529
	施設管理事務経費	22,932	22,281	△ 651
	受託研究費	98,096	98,096	0
	総合化学物質安全性研究費	68,579	63,296	△ 5,283
	共同利用型高額研究機器整備費	151,675	151,545	△ 130
	研究情報基盤整備費	21,057	19,769	△ 1,288
	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	7,706	7,503	△ 203
	競争的研究事務経費	58,989	58,988	△ 1
	食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	22,927	22,806	△ 121
	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	16,840	16,546	△ 294
	医薬品等規制行政に直結する政策研究費	78,157	77,129	△ 1,028
（項）	血清等製造及検定費	10,715	10,715	0
	うち裁量的経費（施設整備関係経費を除く）	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

＊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28年度特筆すべきこととして，後発医薬品品質確保対策事業が改組され，薬品部が事務局を行っているジェネリック医薬品品質情報検討会を司令塔として，後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施するとともに，品質確保のための試験検査が拡大され，後発医薬品についてブルーブックとして体系的に情報発信が行われることとなったことである．本拡大業務への対応は，第一室を中核として第一，二室で対応しているが，人員的にぎりぎりの状態である．

人事面では平成28年10月に柴田寛子主任研究官が生物薬品部第二室長として転出し，第四室の阿部康弘研究員が後任として配置換えとなり，第四室にAMEDのリサーチレジデントであった原矢佑樹博士が研究員として採用された．派遣職員の採用・退職は以下の通りである．

平成28年4月1日付けで稲垣葵氏，富田奈緒美氏，平成29年2月1日付けで臼井明子氏が採用された．平成28年6月6日付けで菅野仁美氏が採用され，平成29年3月31日付けで任期を終了した．平成29年3月31日付けで桜井真理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．合田は定量NMRに関する招待講演を行うため，米国・ロックビルの米国薬局方に（平成28年10月）出張した．吉田寛幸主任研究官は吸入器薬物送達シンポジウムで研究発表するとともに，国際吸入剤規制科学協議会シンポジウムに参加するため米国・フェニックスに（平成28年4月）出張した．宮崎玉樹主任研究官は，Calorimetry Conference 2016参加のため米国・オワフに（平成28年7月），2016AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国・デンバーに（平成28年11月）出張した．香取典子主任研究官はWRIB2016参加のため米国・オーランドに（平成28年4月），EBF2016オープンシンポジウム参加のためスペイン・バルセロナに（平成28年11月），FDA/PQRIワークショップ参加のため米国・ロックビルに（平成29年3月）出張した．坂本知昭室長は分析化学及び応用分光学に関する国際会議（PITTCON2017）で研究発表のため米国・シカゴに（平成29年3月）出張した．小出達夫主任研究官は分析化学及び分光学合同会議（SCIX 2016）参加のため米国･ミネアポリスに（平成28年9月），2016AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国・デンバーに（平成28年11月）出張した．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（平成28年6月），またFDA主催のレギュラトリーサイエンス会議（GSRS16）での講演のため，米国・ベセスダに（平成28年9月）出張した．

業務実績

1．一斉取締試験

定量試験（182件）：オンダンセトロン塩酸塩を含有する注射剤9製剤，ケトプロフェンを含有する注射剤2製剤，ジルチアゼム塩酸塩を含有する注射剤9製剤，ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムを含有する注射剤4製剤，ブプレノルフィン塩酸塩を含有する注射剤4製剤，フルマゼニルを含有する注射剤8製剤，プロポフォールを含有する注射剤17製剤，ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを含有する注射剤6製剤，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを含有する注射剤16製剤，エルカトニンを含有する注射剤15製剤，ガベキサートメシル酸塩を含有する注射剤12製剤，カルテオロール塩酸塩を含有する注射剤10製剤，並びにラタノプロストを含有する点眼剤25製剤，チモロールマレイン酸塩を含有する点眼剤26製剤，カルテオロール塩酸塩を含有する点眼剤10製剤，リスペリドンを含有する内服液9製剤．

溶出試験（125件）：シクロスポリンを含有するカプセル10製剤，ジクロフェナクナトリウムを含有する坐剤9製剤，シロスタゾールを含有する錠剤（OD錠）18製剤，タクロリムスを含有する錠剤13製剤，カプセル15製剤，タムスロシン塩酸塩を含有するOD錠26製剤，チザニジン塩酸塩錠を含有する錠剤11製剤，リスペリドンを含有する錠剤（OD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の事務局を担当するとともに，製剤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．第11回の検討会において課題が指摘されたリスペリドン内服液とガベキサートメシル酸塩注射用に関して，純度試験および製剤均一性の検討を行なった．また5成分の抗パーキンソン薬および4成分の高脂血症用薬について地方衛生研究所10機関と共に溶出試験を行い，結果について標準製剤との類似性を解析・判定した．セボフルラン吸入麻酔液の安定性等につ

いて調査した．以上の内容をジェネリック医薬品品質情報検討会に結果を報告した．医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）について，記載内容と作成要領を検討し，ホームページ公開を開始した．

3．薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器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，62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22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

坂本室長，香取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28年5月16日～6月17日）．また伊豆津室長，阿曽室長，坂本室長，香取主任研究官，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，殺虫剤指針，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），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19回シンポジウム「医薬品ライフサイクルと変更マネジメント」（平成29年2月）を開催した．

研究実績

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（有効成分アーテメーター及びルメファントリン）における主薬成分及び主要な添加物の分布について，近赤外及びラマンイメージングを用いて調べた（AMED／新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）．

口腔内崩壊（OD）錠に付着した水分量をテラヘルツ分光法の透過法で非破壊的に定量可能か検討するとともに，錠剤中の構造変化をX線CT法で評価した．テラヘルツ時間領域分光法により得た錠剤の各周波数における誘電率とカールフィッシャー法で得た水分値との間に良好な相関性が認められ，テラヘルツ時間領域分光法を用いたOD錠剤中の水分を非破壊で定量できる可能性が示された．また，X線回折法では観測できない医薬品原薬の脱溶媒機構をテラヘルツ分光法により測定し，質量変化とテラヘルツスペクトルの変化に良好な相関性があることを見出した．また，近赤外ケミカルイメージング法の製剤均一性評価への有用性を検証するために，モデル錠剤の測定，解析を行った．イメージ図から製剤均一性を評価することが可能であったが，さらにPLSスコア値及び粒子情報からも評価することが可能で，製剤均一性評価手法として有用であると考えられた（AMED／創薬基盤推進研究事業）．

テラヘルツ分光スペクトル及び赤外スペクトルの分子振動解析により，水和物が酸化チタン（IV）の光触媒作用によって，脱水及び非晶質化することを見出した．（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）．

イプリフラボン錠を登録検査機関62機関および地衛研22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

①定量NMR（qNMR）に関する研究として，吸湿性試薬であるギンセノシドRg1用い，調湿を行って純度の値付をする操作について検討を行い，そのような規定を行う際に考慮すべき点を明確にした．また，既にqNMRで純度が値付けされて販売されている試薬を購入，異なった湿度下で秤量した結果，純度が湿度に伴って変化することを確認した．さらに，複数化合物について定量シグナルを決定し，局方原案を提出した．また，化学薬品のqNMRモデル化合物としてイプリフラボンを選定，7機関でqNMR法とマスバランス法による比較を実施した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）．②共結晶医薬品の品質確保に向けて，原薬及び製剤への試験法の適用と課題を示した．③ステアリン酸の凝固点試験において，日局の装置を調和文書に収載できるよう，調和文書作成担当薬局方である欧州薬局方の協力のもと，同一試料についてクロス試験を行うため．欧州薬局方とクロス試験のプロトコルについて協議し，試料の交換を行った．また，部分アルファ化デンプンとアルファ化デ

ンプンの識別のため，国内及び欧米において流通する局方品グレードの部分アルファ化デンプンとアルファ化デンプンの測定試料を収集し，回転粘度計を用いる方法について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）．④コアシェルカラム，モノリス型カラム等について，その特徴や海外薬局方への収載状況や記載例について調査を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）．

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フロースルーセル法溶出試験における試験液脱気の影響を粒子画像流速測定法（PIV）により検討し，セル内に生じる気泡が送液ポンプの脈流流速の変動幅を減少させ非崩壊型錠剤の溶出を低下させる事を明らかにした．②喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬開発が進む吸入粉末剤の肺内分布を左右する空気力学的粒子径について，測定における湿度の影響を検討し，デバイス内と噴射過程の吸湿が粒子サイズの測定値に影響を与えることを明らかとした．③炭酸水素緩衝液を使った腸溶性製剤の放出性評価において，錠剤と顆粒では緩衝液の種類による放出挙動の違いが少ないことを示した（AMED/創薬基盤推進研究事業）．

後発医薬品の同等性試験ガイドラインにおける評価法の最適化に関して，下記の検討を行った．①原薬及び製剤の*in vitro*評価情報（BCSクラス分類）による製剤間の生物学的同等性（ヒト）試験免除（バイオウェーバー）について，研究と規制の動向を調査するとともに，国際調和における設定を検討した．吸入剤エアゾール剤の幾何粒子径と空気力学的粒子径の比較において，一部の製剤で相関が認められなかった原因として，含有される添加剤の種類が影響している可能性を明らかとした．②局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の試験方法について，諸外国で推奨されている試験方法を調査すると共に，*in vitro*透過性試験において人工膜と動物皮膚での放出挙動を比較した．③合成ペプチド医薬品の後発医薬品開発における生物学的同等性評価法について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）．

新規製剤技術評価法として①海外における共結晶医薬品の指針動向を調査するとともに，製剤の品質確保に必要な評価法を検討した，②医薬品の早期承認制度における製剤および工程設計と品質管理手法のあり方について検討した．

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コアモルファス製剤についてアセトアミノフェンやニコチン酸アミド類似の構造を持つ物質とニフェジピンとのコアモルファス形成性や分子運動性，保存安定性等を測定し，コアモルファスの物理的な安定性と関連する因子を解明した．また，コアモルファスが結晶化する際の結晶形の判別を行った（AMED／創薬基盤推進研究事業）．

未開封のテープ製剤について，主薬の結晶化を検出する手法を確立した．また，緩和時間の差を利用したNMR測定により，主薬の結晶性が評価できる可能性を示した．さらに，市販の経皮吸収型製剤について網羅的に粘着性を測定し，製剤品目ごとの特性の比較ならびに試験法の違いによる特性値の差異について検討を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）．

5．高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

リポソーム製剤の有効性・安全性に関わる品質特性について研究を行った．具体的には，1）原子間力顕微鏡（AFM）を用いたリポソーム製剤の形態観察，膜弾性評価法の構築を行い，膜弾性と製剤特性との関連性が示唆された．また，ナノDDS医薬品のサイズ・形態の解析手法について画像解析等の検討を行い，製剤中のナノ結晶がAFMにより観察可能であった（AMED/創薬基盤推進研究事業及び医薬品等規制調和・評価研究事業）．

体内動態に関する研究では，リポタンパク受容体に対するsiRNAを用い，リポソームのHepG2細胞内への取り込みを評価する手法を検討した．また，ヒト細胞を用いた自然免疫評価手法の開発研究を行った．siRNA搭載リポソームに関しヒト末梢血単核細胞やCD14陽性単球を用いた炎症性サイトカイン産生に関わる評価手法を構築した（AMED/創薬基盤推進研究事業及び医薬品等規制調和・評価研究事業）．

ナノDDS医薬品の開発状況について文献等をもとに調査した．医薬品の免疫毒性等の評価に関するガイドラインをもとに，ナノDDS医薬品でプラスアルファ必要な留意点について論文にまとめ，雑誌に掲載された（AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業）．

アカデミアとの人材交流を行い，高分子ミセル製剤やリポソーム製剤の特性評価法に関する議論を行った（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）．

リポソームの細胞内動態の分子メカニズムに関する研究では，PEG修飾リポソームと血清との相互作用，及びPEG修飾リポソームの細胞内取り込みに及ぼす低比重リポタンパク質(LDL)受容体の関与が示唆された．また，血清中のリポタンパク質以外にもリポソームの取り込みに関与する成分の存在が示唆された（独立行政法人日本

学術振興会/科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金））.

6．医薬品の品質保証に関する研究

GMP査察に関しては，我が国のPIC/Sへの正式加盟後，国立医薬品食品衛生研究所は地方衛研とともに公的認定試験検査機関（OMCL）として位置付けられた．当研究班は公的認定試験検査機関（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，GMP調査に伴う収去品の試験検査及び毎年実施される市販品の品質試験，監麻課のオンサイト査察等に対応し，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．高度品質分析・評価技術に関する研究では，無水物から一水和物への擬似結晶形転移及び脱水のメカニズムに関する分子科学的考察を行った．また，高感度テラヘルツ分光法及びケミカルイメージング装置を構築し，モデル錠剤中の擬似結晶形転移の経時的解析を行った．さらに，近赤外領域の分子振動解析データを活用し，市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる振動分光情報を得ることができた．医薬品品質の変動原因の検証を行うために，造粒工程パラメータを変動させた顆粒を作製し，X線コンピュータ断層撮影を行った．その結果，通常の顆粒では顆粒内空隙が多く認められるのに対し，過造粒となった顆粒では空隙がほとんど無く圧縮状態になっており，構造の差異が認められた．溶出遅延に伴う錠剤への水の浸透速度の低下はこの差が原因であると考えられた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

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行ったアンケート調査について，日本薬局方への品質リスクマネジメントの取り込み，「開発，規格設定，GMPが医薬品の品質保証の3方策」であるとする三位一体原則の概念に関する認識及び理解度，ならびに代替試験の活用実態について解析し，効率的な薬局方医薬品の品質システムの取り組みに向けた課題を抽出した（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）.

医薬品の製造開発に関して，QbDに関連するICHガイドラインから国内課題を抽出，解決策を議論した．さらにICHで検討されているQ12ガイドライン「ライフサイクル」の日本チームと共に，調和案について議論を進めた．さらに継続するテーマとして，製剤のサクラ開花錠申請書モック，アナリティカルQbDに関する文書を作成し，国立医薬品食品衛生研究所のホームページに掲載した．さらに，今年度新たに立ち上がった連続生産のテーマについてコンセプトペーパーの作成に協力した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

7．国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

3極で合意に至った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）の補遺の策定に協力した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

ICHにおいて新規トピックとして取り上げられたBiopharmaceutics Classification System（BCS)-based Biowaivers（BCSに基づくバイオウェイバー）（M9）について，国内の産官で議論を開始するとともに，国際調和に向けた対面会合を行なった（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

バイオアナリシス分析法バリデーションガイドラインの国際協調の一環として，高分子MS，バイオマーカーについて関連団体及び内外の専門家の意見も求め，指針となる文書の作成について検討した．さらに，ICH S3A（トキシコキネティクスガイドライン）のマイクロサンプリングに関するQ&A専門家会議に参加し，ステップ3文書を作成し意見公募を行った．また，ICH Q3C R6調和案作成に協力した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

生物薬品部

部長　石井明子

概　要

生物薬品部では，生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の品質・有効性・安全性確保に資するレギュラトリーサイエンス研究を行っている.

平成28年に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品は10品目に上り，うち7品目が抗体医薬品であった．前年度に承認された免疫チェックポイント阻害抗体医薬品について，その高額な薬価が話題となって費用対効果の議論にも発展し，当該品目の薬価改定のみならず，薬価制度の見直しにも波及した．一方で，バイオ後続品に関して，協議会設立や議員連盟の活動，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会への学会名変更決定，経済財政諮問会議でのバイオ後続品シェア目標への言及等，国内でのバイオ後続品開発・普及の推進に向けた様々な動きも活発化した1年であった．バイオ医薬品・バイオ後続品には，厚生労働省の保健医療2035に掲げられる「より良い医療」を「より安く」の方針どおり，我が国の保健衛生の向上に資する医薬品として，益々の充実が求められていると言えるだろう.

これらバイオ医薬品の恩恵を人々が安心して受けられ

るためには，その品質安全性が確保されていることが必要である．生物薬品部では，これまでに引き続き平成28年度も，先端的分析技術の開発動向や疾病・副作用発現メカニズムに関する最新の知見，製品開発動向等を踏まえ，バイオ医薬品の品質安全性評価技術の開発と標準化に取り組んだ．波及効果が特に大きい成果としては，全てのバイオ医薬品注射剤の規格及び試験方法で設定が求められる不溶性微粒子試験法に関し，米国で認められていた低容量による試験実施が可能であるかを官民共同研究において実験的に検証し，同様の試験法設定が可能であることを確認して，試料の取扱いに関する留意事項と共に新たな試験法原案を作成したことが挙げられる．

近年，生物薬品部では，技術的課題に重点をおいて研究活動を行ってきたが，平成27年度からAMED研究班においてICH Q12（ライフサイクルマネジメント）に関する国内での議論を支援していた活動に加え，新たに平成28年6月のICHリスボン会合において厚労省からの提案により新規トピックとして採択されたM10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）の専門家作業部会に参加することとなり，Q5E以降，約10年ぶりにICH活動に直接的に貢献できる体制が整った．今後も，厚生労働省／ PMDAとの連携のもと，国際調和活動にも積極的に協力していく所存である．

平成28年度に生物薬品部から発表された主な論文は，以下の通りである．高倉，多田，石井による論文 “Development of cell-based assay for predictively evaluating the FcγR-mediated human immune cell activation by therapeutic monoclonal antibodies.”（BBRC 2017）では，抗体医薬品の有害作用発現への関与が懸念されるFcγ受容体を介した意図せぬ免疫細胞の活性化を予測・評価可能なアッセイ系を開発した成果を報告した．本論文の内容は，平成28年9月16日に開催された日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラムでも発表され，高倉美智子博士が優秀発表賞を受賞した．

橋井らによる論文（Glycoconj J. 2016）では，産業技術総合研究所らとの多機関共同研究Comparison of analytical methods for profiling N- and O-linked glycans from cultured cell lines: HUPO Human Disease Glycomics/ Proteome Initiative multi-institutional studyに参加し，これまでに構築してきた液体クロマトグラフィー／質量分析による糖鎖分析技術を利用して，複数の培養細胞のN-結合型糖鎖のプロファイルを明らかにした．

原園，小林，石井らによる論文“下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の品質特性に関する研究”（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス2016）では，タンパク質定量並びにELISAによるFSH及びLHの定量を行い，下垂体性性腺刺激ホルモン製剤間の品質特性の違いを報告した，

小林，石井らによる論文“関節リウマチを主な適用疾患とするバイオ医薬品における有害事象プロファイルの比較”（薬剤疫学2016）では，免疫調節作用を有するバイオ医薬品において報告の多い有害事象を特定し，医薬品ごとの報告オッズ比と初回発現時期との関連を考察した，

これらの研究活動の他，薬事・食品衛生審議会，及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における日局改正及び審査業務等に協力した．

人事面では，平成28年10月1日付けで，柴田寛子博士が第二室長に就任した．平成29年1月31日付けで，AMEDリサーチレジデント高倉美智子博士が退職した．

海外出張は以下の通りであった．石井部長：10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis（米国・オーランド：平成28年4月18 ～22日，口頭発表）；小林主任研究官：International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management（アイルランド・ダブリン：平成28年8月25～28日）；柴田寛子室長：USP 12the Annual International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards（米国・ロックビル：平成28年11月3～4日，口頭発表）．

業務成績

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

日局ヘパリンナトリウム各条試験法の原案作成等に係わる研究の一環として，^{1}H-NMR法について，ヘパリンカルシウムの構造解析手法としての有用性を実証した．また，日局ヘパリンカルシウム各条の^{1}H-NMRを利用した確認試験法の原案を作成した．

2．国立保健医療科学院薬事衛生管理研修への協力

石井部長は，上記コースの講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した．

3．国際協力

木吉真人研究員，及び多田稔室長は，WHO/NIBSCにより策定が進められている抗CD20抗体リツキシマブ国際標準品の国際共同検定に協力した．石井部長は，ICH M10専門家作業部会のラポーターを務め，国際調和ガイドラインの作成に協力した．

4．大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し，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3名を受け入れ，指導した．日

向昌司主任研究官は，平成28年5月6日明治薬科大学薬学部健康薬学コースの学生を対象に，「抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究」について講義した．石井部長は，平成28年7月22日大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に「バイオ医薬品の品質・安全性確保」について，平成28年11月17日高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した．

5．シンポジウム及び学術集会等の開催

平成29年1月12日に文京シビックホールにおいて開催されたバイオロジクスフォーラム第14回学術集会「革新的医薬品のグローバル開発とレギュラトリーサイエンスの役割」において，「グローバル化するバイオ医薬品開発と規制上の課題」に関するセッションを企画し，特殊ペプチドを基盤とした創薬研究開発，及び，ICH品質分野の最新トピックであるライフサイクルマネジメントに関して，最新の動向を共有した．石井部長は，日本薬学会第137年会シンポジウム「バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向」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（AMED 創薬基盤推進研究事業）

①カルバミン酸アンモニウムを用いた非還元的アルカリβ脱離によるO-結合型糖鎖試験法は，再現性の高い糖鎖プロファイルを示し，O-結合型糖鎖試験法として有用であることを明らかにした．また，本試験法を規格及び試験方法として用いる際の留意事項を明らかにした．

②これまでの検討をもとに，日局「注射剤の不溶性微粒子試験」の低容量化及びタンパク質の取り扱いに対応した「タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法」案を作成した．

③加熱及び脂肪酸により誘導したタンパク質凝集体を用いて，光遮蔽法及びフローイメージング法の再現性を評価し，装置間及び機関間の違い及び凝集体の特性が計数値に及ぼす影響を明らかにした．

④ペプチドマップ，糖鎖プロファイル，サイズ排除クロマトグラフィー及びSDSキャピラリー電気泳動について，代表的なシステム適合性試験の要件と設定例を作成した．

⑤日局参考情報・宿主細胞由来タンパク質試験法の原案作成に向け，素案を作成するとともに，試験実施上の課題を抽出した．

2）次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

①前年度までに樹立したFcγ受容体発現レポーター細胞株とProtein Lを用いた抗体固相化法を組み合わせることにより，抗体Fc領域を介した免疫細胞の活性化を迅速かつ簡便に評価可能なアッセイ系を構築した．

②バイオ医薬品の製造工程で用いられるシングルユース製品に関するリーク試験の必要性，実施方法，有用性を中心に議論し，シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保と安定供給のための要件をまとめた．

③これまでに最適化した水素重水素交換／質量分析（HDX/MS）により，均一糖鎖構造を有する抗体の高次構造解析を行い，糖鎖構造の差異により高次構造が変化することを明らかにした．

3）水素重水素交換/質量分析による糖タンパク質－糖鎖複合体の相互作用解析技術の開発（科学研究費補助金）

糖タンパク質－糖鎖複合体の相互作用部位解析技術を開発する一環として，HDX/MSにより，アンチトロンビン-末分画ヘパリン，及びアンチトロンビン-低分子量ヘパリンの複合体の相互作用解析を行い，糖鎖結合に伴う高次構造変化の差異を明らかにした．

4）Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

Fcγ受容体アフィニティークロマトグラフィーによる抗体分子の分離特性を明らかにした，また，糖鎖のFcに対する構造的寄与を明らかにした．

2．バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1）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（AMED 創薬基盤推進研究事業）

①これまでに最適化したヒト血清中抗体医薬品を分析対象とした液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）による薬物濃度測定方法について，前処理条件の妥当性の検証を行うとともに，複数機関により分析法バリデーションを実施して，実行可能性を確認した．

②抗薬物抗体測定におけるカットポイント設定法を中

心に，リガンド結合法を用いた抗薬物抗体測定に関する技術的要件を明らかにした.

2）バイオ医薬品のウイルス安全性に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

バイオ医薬品製造工程で汎用されるウイルス試験として，PCR法と細胞変性試験を取り上げ，信頼性確保の要件を明らかにした.

3）免疫原性評価法に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

①抗エリスロポエチン抗体パネルを対象に，表面プラズモン共鳴法，バイオレイヤー干渉法，電気化学発光法による抗薬物抗体測定法を構築し，各分析法の特徴を明らかにした.

②抗体医薬品に対する抗薬物抗体分析法を構築し，構築した分析法について妥当性確認（再現性や共存薬物の影響等）とカットポイントの設定を行った.

③抗体医薬品2種（アダリムマブ, インフリキシマブ）に対する抗薬物抗体をラットで作製し，遺伝子配列の決定，キメラ化を行った.

4）免疫原性予測のための動態解析手法の開発（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

マウス新生児型Fc受容体（FcRn）との親和性の異なる抗体数種をマウスに投与し，臓器分布の違いを解析した．また，抗原抗体複合体を形成することによる分布の変化を明らかにした.

5）細胞応答性を指標とした抗薬物抗体の評価手法の開発（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗薬物抗体のモデルとして抗CD20抗体リツキシマブを認識するイディオタイプ抗体を作製した．結合親和性及び認識エピトープの異なる抗リツキシマブ抗体を用いて，免疫複合体の分子サイズとFcγ受容体活性化能の相関について明らかにした.

6）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）

免疫グロブリン製剤より人為的に生成した凝集体に含まれている抗体の特性解析を行い，凝集体を形成しやすい抗体分子の特徴を明らかにした.

7）抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究（一般試験研究費）

①セツキシマブの細胞増殖抑制作用は，標的がん細胞のガングリオシド量に影響されないこと，グルコシルセラミド合成酵素阻害剤活性を持つことが知られているPDMPのガングリオシド合成阻害以外の作用によって増強されることを明らかにした.

②PDMPは，ヒトがん細胞株A431の皮下移植による坦がんモデルマウスにおけるセツキシマブの腫瘍増大抑制作用を増強しないことを明らかにした.

8）抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析（科学研究費補助金）

Fc領域の構造の異なる抗体医薬品凝集体による免疫細胞活性化に関する検討を行い，抗体サブクラス等のFc領域の構造の差異により，凝集体によって活性化されるFcγ受容体の種類及び活性化強度が異なることを明らかにした.

9）バイオ後続品による有害事象の調査（一般試験研究費）

日本や欧州におけるフィルグラスチムの後続品について，種々の有害事象の報告割合や，死亡を含む重大転帰の割合, 及び初回発現時期等を先行品と比較して，一部の後続品では骨痛の発現時期が先行品よりも有意に早いこと等を明らかにした.

10）バイオ医薬品の国内外における有害事象発現状況の調査（一般試験研究費）

各種の抗体医薬品について，世界各国における心不全や心筋梗塞等の症例報告を調査した．インフュージョン関連反応や間質性肺疾患の併用薬等を調査し，多くの抗体医薬品についてはインフュージョン関連反応において抗ヒスタミン剤併用例では粗オッズ比が有意に高いことを明らかにした.

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

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）

日局ヘパリンカルシウム各条に，日局一般試験法核磁気共鳴スペクトル測定法＜2.21＞を適用した確認試験を設定するため, 当該試験法の特異性等を確認し，ヘパリンカルシウム原薬のロット分析等を行い，当該確認試験法としての妥当性を確認した.

2）日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発（一般試験研究費）

日局収載生物薬品の品質確保の在り方を明示するため，生物薬品の定義，特徴，品質評価・管理の要件をまとめた生物薬品総則の素案を作成した.

3）医薬品品質保証システムの国際的な進歩に対応した日本薬局方改正のための研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗体医薬品の日局各条の雛型を作成することを目標に，抗体医薬品各条における試験項目と想定される規格の一覧を作成した．また，ペプチドマップを用いた確認試験，及び，サイズ排除クロマトグラフィーを用いた順と試験に関し，標準的な試験方法に基づくクロマトグラムを取得した.

4）宿主細胞由来タンパク質の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財団研究補助

金）

日局参考情報として宿主細胞由来タンパク質試験法を収載する際の骨子について整理し，米国薬局方及び欧州薬局方に収載された試験法と対比した結果，相違が無いことを確認した.

5）日本薬局方糖鎖試験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財団研究補助金）

代表的な操作手順案の作成を目的に，抗体医薬品，ウシリボヌクレアーゼB及びヒトα1酸性糖タンパク質を用いて，2-AB誘導体化並びにamino HILIC/FL法及びamide HILIC/FL法の各工程の操作手順の再現性を確認した.

6）日本薬局方の国際化に関する調査研究（医薬品承認審査等推進費）

第十七改正日本薬局方に収載される生物薬品関連の各条，一般試験法，及び参考情報について，適切な英語表記に関する調査を行った.

7）日局グルカゴン各条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財団研究補助金）

合成グルカゴンの定量法を，動物を用いた生物学的定量試験法からHPLCを用いた試験法に変更するため，HPLCによる試験条件を設定した.

8）液体クロマトグラフィーを用いた生物薬品の試験における分析条件変更管理等に関する研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金）

システム適合性を満たす範囲でHPLCの条件を変更可能な範囲の検討材料として，インスリン　ペプチドマップを選定し，検討を開始した.

9）生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの国際調和に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

医薬品規制調和国際会議（ICH）トピックM10（Bioanalytical Method Validation）に関し，Concept Paper及びBusiness Planを作成した．また，ガイドラインの目次と本文に関する草案を作成した.

10）リツキシマブ国際標準品の品質評価に関する研究（一般試験研究費）

リツキシマブ国際標準品候補品3ロットについて，ADCC活性，CDC活性，抗原発現細胞への結合性の三点に関して相対活性を評価し，測定結果をWHOに報告した.

11）バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）に関し，バイオ医薬品関連の課題に対する科学的側面からの提案をまとめるため，ウイルス不活化工程，陰イオン交換クロマトグラフィー工程，及び，細胞応答性試験を用いた力価試験に関し，Established Conditionsの具体例を作成した.

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（AMED 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るバイオ医薬品の品質リスクマネジメントの考え方を明らかにした.

2）医薬品の力価測定法に関する研究（AMED創薬基盤推進研究事業）

①ヒト　カプサイシン受容体TRPV1を安定発現するヒト神経芽腫細胞株を樹立し，疼痛抑制作用の力価測定法を確立した.

②MDCK細胞を用いたウイルス感染評価法について，抗インフルエンザウイルス作用の力価測定法としての有用性を確認した.

3）FcRLの分子認識機構に着目したリガンド探索と機能解析（科学研究費補助金）

表面プラズモン共鳴法を用いて，FcRLに結合するリガンド探索を行った．各FcRLに対するIgGサブクラスの結合は確認できなかった.

4）抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究（科学研究費補助金）

FcRn親和性の解析方法として表面プラズモン共鳴法とELISAを用いた場合の解析結果の違い，FcRn親和性を改変するためのアミノ酸置換に対するFab部分の影響，FcRn親和性改変が抗体の構造に及ぼす影響について明らかにした.

5）質量分析を用いた糖タンパク質の網羅的な部位特異的糖鎖差異解析手法の開発（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

衝突誘起解離（CID），高エネルギー衝突解離（HCD），及び電子移動解離（ETD）を利用したLC/MSによるO-結合型糖鎖付加ペプチド解析手法の最適化を行い，Fc融合タンパク質の意図しないO糖鎖修飾を明らかにした.

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，第17改正日本薬局方第一追補第二追補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，第17改正日本薬局方の公布及び日本薬局方外生薬規格2015の発出に合わせて出版された，「日本薬局方技術情報（JPTI2016）」及び「和英対訳 日本薬局方外生薬規格2015」の作成に参画した．

第二室関連では，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の求めに応じて作成した漢方製剤を安全に使用できるツール「安全に使うための漢方処方の確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」について，webにて簡便に利用できるサイト「漢方セルフメディケーション」を作成し，一般に公開した．さらに，平成29年1月に発見されたC型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品について，監視指導・麻薬対策課の求めに応じて成分分析を行い，その混入物の実体を解明した．

第三室関連では，新たな指定薬物の指定の過程に貢献し，これらの標準分析法を作成するとともに，分析用標品の交付体制を整えた．さらに，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29年4月時点で716化合物2128製品の情報を擁する同システムを，引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した．

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の検討，及び「医薬品の成分本質に関するWG」への参画を通じて監視指導・麻薬対策課に全面的に協力した．また，袴塚は，日本東洋医学会及び日本漢方生薬製剤協会の主催する「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」の委員として，研究会，フォーラム及びパネルディスカッションに参画した．

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の活動に寄与するとともに，袴塚・政田は常任委員会（平成28年12月，中国・南寧）及び第2分科会（同年7月，アメリカ・ロックビル）に参加し，さらに袴塚は第3分科会（同年9月，中国・成都）に参加した．また，国際標準化機構（ISO）のTC249（中国伝統医学専門委員会）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，袴塚は全体会議（同年6月，イタリア・ローマ）に参加し，袴塚・内山はWG2会議（平成29年2月，ドイツ・ベルリン）及びTC249事務局と打ち合わせ（同年3月，中国・上海）に参加した．さらに，当部は日中薬局方委員会（生薬部門）の情報共有に資する日中薬局方（生薬）検討会の日本側拠点であり，袴塚は同検討会（平成28年9月，中国・天津）に参加した．一方，花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として，WHO-UNODC Expert Consultation on New Psychoactive Substances（新規精神賦活物質に関する専門家会議）（平成28年5月，スイス・ジュネーブ），UNODC Expert Consultation on Forensic Toxicology and Drug Control（国連薬物犯罪事務所主催・危険ドラッグに関する法中毒と法規制に関する専門家会議）（同年6月，オーストリア・ウィーン）及び国連麻薬委員会（平成29年3月，オーストリア・ウィーン）に参加した．

また，その他の海外出張は以下の通りであった．袴塚は中国輸出入商品交易会（平成28年5月，中国・広州市），International Conference on the Modernization of Traditional Chinese Medicine（中医葯現代化国際科技大会）（同年10月，中国・成都市）に参加した．政田は，中韓日合同生薬学シンポジウム（CSP-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy）（同年5月，中国・上海市）に参加した．花尻は第54回TIAFT（国際法中毒学会）（同年8月，オーストラリア・ブリスベン）及び第12回INPALMS（インド・太平洋法医学・科学学会）（同年9月，インドネシア・バリ）に参加した．

平成28年度の人事面の異動は以下の通りである．同年4月1日付けで，内山奈穂子主任研究官が第二室長に昇任した．また，同年9月1日付けで，高久明美氏が非常勤職員として採用された．さらに，佐藤直子非常勤職員（同年6月30日付）及び岡田ひろみ非常勤職員（同年8月31日付）が退職し，平成29年3月31日付けでKenny Kuchta博士が外国人特別研究員を修了した．

なお，丸山第一室長は，「遺伝子解析とNMRメタボロー

ムを用いた晋耆（シンギ）の多様性解析について」において，平成28年日本生薬学会年会優秀発表賞（ポスター発表の部）を受賞した.

業務成績

1．サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）12検体について重金属に関する分析試験を行った結果, 全ての検体が規格に適合するものと判断された.

2．厚生労働省が買い上げた危険ドラッグ製品5種類について，含有化合物を分析するとともに，含有植物の起原種を同定した.

3．各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品133製品（重複 2 製品）について，22 種の強壮作用を有する医薬品類を対象に分析を行った.

4．厚生労働省インターネット買い上げ強壮用健康食品116 製品について，22 種の強壮作用を有する医薬品類を対象に分析を行った.

5．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」36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た.

6．2種のシルデナフィル及び1 種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した.

7．あへん（国産あへん6件，輸入あへん75件，計81件）中モルヒネ含量について試験を行った.

8．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4化合物を大量確保し，これら標品について各種定性試験（NMR，TOFMS，GC-MS，LC-PDA-MS測定）及び品質試験（HPLCによる純度測定）を行った．なお，平成29年3月時点で鑑識用標準品として126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.

9．平成28年度に医薬品医療機器等法下，新たに指定薬物として指定された26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及び品質試験を行った．以上の結果は，医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した．なお，平成29年3月時点で指定薬物分析用標品として401化合物2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.

10. 平成28年度に医薬品医療機器等法下，新たに指定薬物として指定された26化合物について，標準分析法を作成した．また，本標準分析法は，厚生労働省より全国に配布された.

11. 危険ドラッグ市場に出現したカルフェンタニル及びその構造類似である合成オピオイドについて，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た.

12. 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なった．平成29年4月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは716化合物2128製品の情報を掲載し，国内295機関，国外48機関が登録している.

13. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集（医薬・生活衛生局監視指導･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28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（指定薬物部会6回，依存性薬物検討会1回），これらの薬物について有害性情報を収集整理した．これらの成果は，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，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.

14. 平成28年10月28日に46都道府県，麻薬取締部鑑定課等57名の担当者を対象として，平成28年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した.

15. 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危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した.

16. 専ら医薬品に関する情報収集（医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）に協力した.

17. 平成27年度下半期以降に届出のあった機能性表示食品製品について，届出書類を基に分析方法の妥当性を検証するとともに，市場流通品14製品について関与成分の定量を行った.

18. 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，内山，政田）．また，厚生労働省医薬・生活衛生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）.

19. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った.

研究業績

1．生薬・生薬製剤・漢方処方及び植物薬の規格及び分析方法に関する研究

1）漢方処方の局方収載のための 原案作成WG会議を実施し，第17改正日本薬局方第一追補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）日本産及び中国産オウレンについて，LC/MS分析による成分の比較を行った.
3）一般用漢方製剤承認基準について，漢方医薬学の専門家の協力のもと，処方名の変更や効能･効果の追加，新規処方の追加等に関する意見をまとめた.
4）生薬の品質確保に関する研究として，日本薬局方に収載された漢方エキスのうち，桂枝茯苓丸，柴胡桂枝湯及び釣藤散の構成生薬24品目70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.
5）生薬の国際調和に関する研究として，南寧で開催された第14回FHH Standing Committee会議に参加するとともに，Sub-Committee I, II及びIIIの活動を行った.
6）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る漢方エキスのうち，当帰芍薬散，半夏瀉心湯，乙字湯，葛根湯加川芎辛夷，大柴胡湯及び麻黄湯の六種140検体を対象にヒ素，カドミウム，水銀及び鉛の実態調査を行った.
7）八味地黄丸の構成生薬であるタクシャに含まれるAlisol 類の胃液中での挙動について検討した．その結果，エステル結合の置換や加水分解等の反応が起きていることが推定された.
8）核rDNAのITS領域の塩基配列解析及び種特異的PCRにより，局方収載候補生薬であるシンキクの基原植物のうち，コムギ，アンズ，アズキの存在を確認した.
（以上，医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）
9）遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として，ボウフウのペウケダヌム・レデボウリエルロイデスに対する純度試験法の改良のため，プライマーの特異性を向上させるとともに，サーマルサイクラー，電気泳動装置のシステム適合性の導入について検討するため，妥当性確認試験を行った.
10）ショウキョウ，カンキョウ由来の TRPV1 賦活活性化合物であるgingerol及びdiarylheptanoid の類縁体を調製し，構造活性相関を明らかにした.
11）我が国で一般用医薬品としての導入が予想され得る西洋ハーブ製剤と，その同属異種植物に由来する生薬について，LC/MS/MSによる成分分析を行い，両者の判別の指標となる成分を探索した.
12）エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）製剤の医薬品化に向けて，作製した本製剤の安定性試験を実施し，その安定性について検討を行った.
13）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，市場に流通するビャクシの遺伝子情報を解析した.
（以上，医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業）
14）平成27年に発出された薬生審査発1225第6号通知「生薬エキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」に収載されていない単味生薬や単味生薬エキス計11品目について，承認基準原案の作成に向けてバリデーション等の検討を行った.
（医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業）
15）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の品質確保に関する国際標準案の作成に寄与した.
（医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業）
16）生薬の基原種のDNA情報と形態学的植物分類をブリッジングさせるための基盤となる情報整備のため，薬用植物のさく葉標本からDNAを抽出し，配列情報の収集を行った.
（日本学術振興会科学研究費補助金）

2．生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

1）漢方製剤の安全使用を目的として，情報提供補助ツール「安全に使うための漢方処方の確認票」と「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を基礎とした一般向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」を作成，公開した.
2）麻黄配合漢方処方におけるエフェドリンアルカロイド含量を定量し，エキスのpHによってエフェドリンアルカロイド抽出率が影響を受けないことを明らかにした.
（以上，厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

3．麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

1）危険ドラッグの関与が疑われている4死亡事例の全血試料について，LC-IMS-QTOF MSを用いた500化合物を対象としたスクリーニング法により含有化合物の検索を行った．また，検出された合計32化合物及び代謝物について，LC-MS/MS MRMモードを用いた定量分析を行った.
2）Mitragynineが検出された危険ドラッグ16製品の基原種調査を行い，*Mitragyna speciosa*の簡易迅速分析法であるPCR-RFLP法を改良した.
3）液体大麻（CBDオイルなど）からのDNAの採取，分析法を検討し，基原種を調査した.
4）平成28年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規流通危険ドラッグ成分として21化合物を同定した．内

訳としては，カチノン類，フェネチルアミン類，フェニデート類，オピオイド類などである．今回検出された21化合物のうち，10化合物は，平成28年度に指定薬物として規制された．

5）大気圧ガスクロマトグラフィー（APGC）質量分析法を用いて，危険ドラッグ5化合物を測定し，得られた分析結果をGC-EI-MSやLC-ESI-MSなど他の分析法と比較し，その有用性を検討した．

6）2C-I，2C-B及び2C-C等のフェネチルアミン系幻覚剤のN-ベンジル誘導体33化合物を対象として，GC-CI-QTOF MSによる分析法を検討し，その有用性を検討した．

7）第1種向精神薬メチルフェニデート及びフェンメトラジンの構造類似体である4種の危険ドラッグの立体構造を検討するために，放射光施設Spring-8のBL26B1ビームラインにおいてX線単結晶構造解析を実施し，流通化合物はいずれもトレオ体であることを確認した．

8）危険ドラッグ製品のうち粉末状の7製品について，^{1}H-qNMR法により純度を検討した．その結果，今回検討した製品は9.56～95.53％の純度値を示し，それぞれHPLCもしくはLC-MS分析によりクロマトグラム上のピーク純度を検討した場合の純度値より低いことがわかった．

9）大麻草（*Cannabis sativa* L., THCAタイプ）の各部位・器官に含有されるカンナビノイド類のプロファイル分析をLC-Q-TOF-MSで行い，部位特異的な大麻成分を検討した．

10）合成オピオイド（フェンタニル及びその類似化合物（麻薬2化合物，指定薬物4化合物，未規制15化合物）など計33化合物）について，TLC分析及び呈色試薬による発色を確認し，識別法を検討した．

11）第1種向精神薬Modafinil及び未承認医薬品Adrafinil，既報で報告した8化合物及び近年危険ドラッグ市場に出現した8化合物の計18化合物について，ラット脳シナプトソーム画分におけるドパミン，ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害活性（IC50値）を検討した．

12）平成27年以降に出現した活性未知の危険ドラッグ29化合物（陽性対照4化合物を含む）について，マウスの自発運動量に及ぼす作用（抑制及び興奮）を検討した．

13）分類において議論の的になっている大麻の文献調査を行い，これまでの大麻の分類研究について調査した．

14）大麻は，国連の1961年麻薬に関する単一条約において規制されている植物であるが，近年，国際的に大麻規制に関する考え方が問われている．今年度は，嗜好用，医療用及び産業用を中心に，欧州における大麻規制の現状を調査した．

（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）

15）危険ドラッグの危険性を迅速・低コストでスクリーニングするシステムを開発することを目的とし，遺伝子がヒトと70-80%相同で，心臓の電気生理学的性質が近い上，小さく透明で，生体観察，繁殖・飼育が容易であるゼブラフィシュを用いて，25B-NBOMeが及ぼす影響を評価した．

16）マウスを用いて，カンナビノイド受容体の選択的阻害薬を投与した際の行動量及び脳波を測定し，カンナビノイドの睡眠調節因子への関与について検討した．

（以上，日本学術振興会・科学研究費助成事業）

4．天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

1）依頼のあった新規植物由来物質8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．

2）強壮用健康食品に混入されるED治療薬及びその類縁体の監視業務のため，*N*-cyclopentylnortadalafil及びdipropylaminopretadalafilの理化学データ及び分析法をまとめた．

3）専ら医薬品であるカッコンが混入する恐れのある健康食品，プエラリア・ミリフィカ含有製品について，3次元蛍光スペクトル測定を行い，同植物とカッコンを鑑別するための測定条件の改良を行った．

4）専ら医薬品である何首烏（カシュウ）と誤用されやすい白首烏（ハクシュウ），異葉牛皮消として流通する生薬の基原種について，昨年度行った中国市場品に加え，今年度は韓国市場品について，その成分と遺伝子の両面から実態を調査した．その結果，韓国で何首烏として流通するものの基原種が白首烏であり，誤った基原種の混入がみられた．

5）平成29年1月に発見されたC型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造薬について成分分析を行った．

6）原材料を濃縮して製造される製品に関して，その食薬区分に量的概念に基づく判定基準を導入できるかどうか検討した．

7）食薬区分リストについて，原材料の基原や使用部位，名称，別名を中心として見直しを行い，修正原案を作成した．

（以上，厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

5．生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

1）日本薬局方収載の生薬の性状，内部形態等について

検討した.

2）*Cassia*属植物ハネセンナ及びセンナを鏡検により鑑別する明確な判断基準について検討した.

3）カシュウ（何首烏）と誤用される恐れのあるハクシュウ（白首烏）について，組織形態観察を行い，両者を区別可能な特徴をまとめた.

（以上，一般試験研究費及び厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

再生・細胞医療製品部

部長　佐藤陽治

概　要

平成26年に成立した再生医療推進法を受け，同年，薬機法と再生医療等安全性確保法が成立し，わが国は再生医療・細胞治療に用いる細胞加工製品の品質・有効性・安全性に関し，ユニークな規制制度を持つ国として，国内からだけでなく海外からも注目を浴びてきた．欧米では，再生医療・細胞治療用の細胞加工製品について，既存の医薬品・医療機器の枠組み，すなわち，米国では生物製剤又は医療機器として，EUでは医薬品としての規制が適用される．一方，わが国では薬機法の成立後は，不均一性が高く，有効性評価に長期間が必要となるなど，製品の特性を鑑みたうえで，細胞加工製品を遺伝子治療用製品と併せて「再生医療等製品」という，医薬品からも医療機器からも独立した製品カテゴリーとすることになっている．また，再生医療等製品に対しては，安全性が確認され有効性が推定された段階で，条件及び期限付きの製造販売承認を与えることができる特別な制度が適用されることにもなっている．「再生医療等製品」という製品カテゴリーが設けられた理由には，細胞加工製品は，複雑かつ動的，かつ滅菌や精製がほぼ不可能な生細胞を製品中に含む先端的製品であり，従来の医薬品とは全く異なる品質・安全性評価の考え方・評価方法が必要とされる点が多いという背景がある．しかしながら，そうした新しい品質・安全性評価に関する考え方に関するコンセンサスの共有と具体的試験法の整備は，まだ端緒に着いたばかりであると言っても過言ではない.

再生医療等製品のうち，ヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質・有効性・安全性の評価のためのサイエンスをミッションとする再生・細胞医療製品部は，こうした状況を改善し，有効で安全な細胞加工製品の迅速な実用化の促進を目指し，関連する研究・開発の進展とともに登場してくるリスクの合理的な評価法をはじめとした新たな基盤技術を世に先駆けて開発するとともに，これらをすべてのステークホルダーで共有するためのガイドライン案の作成に貢献してきた．今後もこのような活動を通じ，細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が，科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している.

人事面では，平成29年3月31日付けで遊佐敬介第四室長が定年退官し，平成29年4月1日付けで，再任用短時間勤務職員（再生・細胞医療製品部主任研究官）として採用された．職員の海外出張としては，平成28年6月21日から27日まで，三浦，澤田，河野が米国・サンフランシスコ市に渡航し，国際幹細胞研究会議ISSCR 2016 Annual Meetingに参加している．同学会で三浦は長期培養期におけるヒト人工多能性幹細胞の遺伝的不安定性評価について，河野は間葉系幹細胞におけるAPOBEC3B遺伝子型とLINE-1の発現関係について発表した．また同年8月22日から24日まで，佐藤は韓国の京畿道城南市に渡航し，第3回幹細胞再生医療世界会議2016（SRGC2016）にて，日本の細胞治療製品の規制の現状に関する講演を行っている．さらに佐藤は，9月3日から6日の間，台湾新北市淡水区に渡航し，組織工学再生医療国際学会アジア太平洋部会（TERMIS-AP2016）にて，細胞治療製品の有効性・安全性・品質の確保における科学的課題についての講演を行うとともに，10月13日から17日までの間，米国メイン州バーハーバーに渡航し，国際幹細胞イニチアチブワークショップ（ISCI2016）にて，日本における多能性幹細胞に関する規制の状況について講演した．10月31日から11月5日まで，佐藤，三浦，安田，黒田は英国・ロンドン市に渡航し，第3回IABS細胞治療会議に参加した．同会議では，佐藤が日本における再生医療及び細胞治療の規制，レギュレーションや造腫瘍性試験の開発について講演した．また，英国の官民共同団体Cell Therapy Catapultと，ヒト細胞治療製品の安全性・品質・製造についての意見交換を行った．12月5日から11日まで，佐藤は米国フロリダ州ウェストパームビーチに渡航し，第12回世界幹細胞サミット（WSCS2016）及び第3回再生医療資本会議にて，細胞加工製品の造腫瘍性評価のための試験法開発に関する講演を行った.

業務成績

1．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，7つの再生医療製品分野採択課題のうち，4課題について，製品の開発を目指す研究機関（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・健康・栄養研究所，理化学研究所）との人材交流を行い，28年度は5名の協力研究員受け入れ，細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価のための試験法開発を展開すると同時に，「ヒト細胞加工製品の品質・安全性評価のための未分化多能性幹細胞検出試験及び形質転換細胞検出試験に関する留意点」（阪大・国成育セ採択課題），「尿素サイクル異常症を対象疾患とするヒトES細胞加工製品の評価指標」（国成育セ採択課題），「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」（医薬基盤研採択課題）のドラフトを執筆し，厚生労働省再生医療等製品審査管理室に提出した．

2．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事務局を担当し，ヒト（自己）表皮（皮膚）再生に関する評価指標（案）を作成した．また，同種培養表皮シートの実用化に関する調査及び討議を行った．

3．シンポジウム開催

バイオロジクスフォーラム主催の第14回バイオロジクスフォーラム学術集会「革新的医薬品のグローバル開発とレギュラトリーサイエンスの役割」（平成29年1月12日，於：文京シビックホール　小ホール）の事務局を務めるとともに，日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第17回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「ウイルス安全性に関する最近のトピック」（平成29年1月28日，於：東京医科歯科大学）の世話人を務めた．

4．学会活動

日本再生医療学会の理事として，同学会の推進戦略委員会委員としての活動を行うとともに，同学会データベース委員会委員長として，再生医療の臨床研究レジストリシステムの構築を行った．

5．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医薬基盤・健康・栄養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．
③日本医療研究開発機構「再生医療の実現化ハイウェイ」の課題運営委員会委員を務めた．
④日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム」の課題運営委員会委員を務めた．
⑤日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」研究開発課題評価委員会外部専門家を務めた．
⑥日本医療研究開発機構「立体造形による機能的な永代組織製造技術の開発」課題PO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，「動物用自己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日本医療研究開発機構「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．

6．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28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），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），九州大学大学院薬学府（創薬産学官連携講座）において実施されている．また，群馬大学医学部非常勤講師，東京大学大学院非常勤講師，九州大学先導物質化学研究所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．

さらに，東京医科歯科大学，東北大学，慶應義塾大学および東海大学の特定認定再生医療等委員会に再生医療の有識者として参加し，再生医療等提供計画の審査を行った．

新聞・テレビ等での記事掲載としては，日経バイオテク4月11日号特集「第15回日本再生医療学会総会リポート」で，佐藤部長の「ヒト細胞加工製品の造腫瘍性のリスクとハザードと不足情報」についての発表内容が紹介された．また，日経バイオテクOnline（1月1日）「新春展望2017」で佐藤部長のコラム「不確実性の中での再生医療イノベーション-「すべきこと」に関する共通の理解を-」が掲載されたとともに，日経バイオテクOnline（1月30日）では，日本医療研究開発機構　委託研究開発費で採択された「細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究」についての紹介記事が掲載された．

研究業績

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：

アカデミアの再生医療製品開発拠点との人材交流により，新たな品質・安全性試験法の確立・妥当性検討を行

うと共に，品質・安全性評価の留意点に関するガイドライン案を作成した.（医薬品等審査迅速化事業費補助金）
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：

ヒトiPS細胞株の造腫瘍性と有意に相関する細胞特性指標を探索した．がん関連遺伝子に変異を導入したヒトiPS細胞株の特性解析において，網羅的遺伝子発現解析及び造腫瘍性試験を行った.（日本医療研究開発機構委託研究開発費）
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方法と薬剤候補物質の安全性の評価方法の妥当性を，規制科学の視点から検討した．また，疾患iPS細胞についてゲノム不安定性などの特性解析を実施した.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
④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：

非ナイーブ様幹細胞のリプログラミング機構解明に関する研究を実施し，遺伝子発現及びDNAメチル化解析の結果から，非ナイーブ様幹細胞は発生初期の神経幹細胞様の性質を持つ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：

複数のiPS細胞株や体性幹細胞のエキソーム領域における一塩基変異（SNV）の増減及びそれら変異のアリル頻度を考慮した統計処理法を用いることにより，細胞のゲノム不安定性をパラトメトリックに表すことが可能であると考えられた.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑥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：

遺伝的背景の異なる重度免疫不全マウス間でのヒトiPS細胞の生着性の違いを解明するため，*ex vivo*試験系を確立し，検討を行った．また，ヒトiPS細胞等由来製品の造腫瘍性評価における考え方について社会的なコンセンサスを得ることに努めた.（日本医療研究開発機構委託研究開発費）
⑦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：

あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（MCP）試案や見解について，28年度に再度確認・検証，統合，統括を行った.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑧新たな戦略に基づく造腫瘍性未分化ES/iPS細胞の高感度検出法の開発：

作製したウイルスベクターが，選択的に分化細胞を殺傷し，iPS細胞を濃縮できることを確認した．また，iPS細胞由来心筋細胞に作製したウイルスベクターを感染させたところ，ほとんどの細胞が死滅した．一方，生き残った細胞について未分化細胞マーカーの発現が確認された.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑨日本人由来細胞の同一性･ゲノム安定性評価法の確立:

hg19及び新規日本人ゲノム配列のそれぞれでSTRを検出し，両ゲノム配列に共通するSTRを除外し，さらに，STRのデータベース（STRBaseなど）に登録されているSTRを除外することにより，日本人特有のSTR配列の候補を抽出した.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑩再生医療等製品用生物由来原料のウイルス安全性確保のための試験法開発：

生物由来原料であるウシ胎児血清中に混入しているウイルス核酸を次世代シークエンサーで解析し，前年度の結果を確認した．フィーダー細胞として用いられるSNL76/7株や3T3-J2株が産生している内在性レトロウイルスの遺伝子構造の一部とその性質を明らかにした.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑪最終製品の特性に応じた原材料の適切な品質評価のための分析ツールの開発：

ヒトiPS細胞株の分化プロペンシティ関連遺伝子のノックダウン株を作製し，分子メカニズムの解明を行った．さらに，この遺伝子の分化プロペンシティ評価マーカーとしての妥当性を確認した.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑫ヒトiPS細胞の均一性を評価するマーカーの探索：

均一性評価マーカーの探索を行うために単離した残存iPS細胞20株が，分化耐性iPS細胞であるかの確認を行った．未分化マーカーの発現を確認した後，4株を選んで分化に対する抵抗性を調べたが，これらについては分化耐性株ではないと判断した（科学研究費補助金（日本学術振興会））
⑬Good in vitro Method Practice（GIVMP）のdraftingに必要な論点整理のための調査研究：

GIVMP草案に反映させる我が国の意見を取り纏める上での参考となるよう文献調査等を行い，「ヒトが暴露され得る全ての化学物質の安全性評価法の妥当性の確保」という観点から，OECDガイドラインの信頼性を確保するために不可欠な重要点の取り纏めを行った.（化学物質安全対策費）
⑭不死化RPE細胞マーカー IRM1の機能解析：

不死化RPEマーカー IRM1の機能解析を目的に，IRM1ノックダウン株を作製し，不死化への影響を調べた結果，細胞の形態，生育速度，不死化（長期間培養）への影響

は見られなかった.（科学研究費補助金（日本学術振興会））
⑮再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究：

再生医療実用化研究事業（61課題），再生医療実現拠点ネットワークプログラム（98課題），再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（28課題）について，再生医療等製品/細胞加工物の品質管理・安全性評価に関わる状況報告書の作成を依頼した.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
⑯細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究：

細胞加工製品の造腫瘍性，品質及び体内動態について，国内外の動向を調査した．造腫瘍性関連の各種試験法における標準プロトコールを作成するため，予備実験を実施した．また，活動に関して再生医療学会で報告を行った.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）

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再生医療等製品の評価指標に関する研究：

重症皮膚疾患（広範囲熱傷，巨大色素性母斑，表皮水疱性）の治療を目的として皮膚に適用されるヒト（自己）皮膚組織加工製品を対象とした「ヒト（自己）表皮（皮膚）再生に関する評価指標（案）」を作成した．さらに，同種培養表皮シートの実用化に関する調査及び討議を行った.（医薬品審査等業務庁費）

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：

CHO-K1細胞から産生される内在性レトロウイルスの発現･産生がCHO-S株，CHO-DG44株でどんな発現パターンであるのかを明らかにした．また細胞ゲノム編集技術によりノックアウト（KO）すべき3つの内在性レトロウイルス遺伝子のうちCHERV-1bをKOした.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）
②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：

細胞加工物の製造工程をいくつかのケースに分類し，ウイルス安全性を担保するために必要とされる試験法をどのように設定すべきかを明らかにした．そのために既存の試験法や新規試験法でのウイルス検出感度，検出されるウイルスの種類や範囲などを比較検討した.（科学研究費補助金（日本学術振興会））
③バイオ医薬品製造に用いる細胞基材の新規ウイルス試験法の開発：

細胞基材のRNA-seqデータを用いてウイルス検出を行う新規ウイルス試験法を実用化するために検出感度，検出時間，検出できるウイルスの範囲等に関わる因子を明らかにした．同時に新規製造基材である昆虫のウイルス検出に用いるデータベースを整備した.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）

4．幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発に関する研究

①間葉系幹細胞の幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立：

分化フラストレートMSCの幹細胞性能評価のために，硬軟ヘテロパターニングゲル上で培養MSCについて特性解析を行い，遺伝子発現の変化の特徴を見出した．さらに，平成27年度に引き続き骨分化に対するプロペンシティの違うMSC株の選定を行った．また分化誘導法の影響についても検討し，網羅的遺伝子発現解析等によってMSCの未分化性を示すマーカー遺伝子候補を探索した.（日本医療研究開発機構　委託研究開発費）

遺伝子医薬部

部長　内藤幹彦

概　要

研究業務として10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，次世代シークエンサーのデータ解析に関する研究，タンパク質の安定化機構の解明と創薬への応用に関する研究を中心に行った.

人事面では，昨年度に引き続き，青山学院大学理工学部化学・生命科学科客員教授の降旗千恵博士を客員研究員として迎え，DNAチップを用いた発現解析に関する共同研究を継続するとともに，体外診断薬に関する研究業務の支援を受けた．昨年度に引き続き，中央大学商学部西川可穂子教授を客員研究員として迎え，NGSを用いたメタゲノム解析による環境水中の薬剤耐性菌に関する共同研究を行った．また，平成28年4月1日付けで国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の井上貴雄博士，大阪大学大学院薬学研究科の佐々木澄美博士を協力研究員として迎え，核酸医薬品の品質・有効性・安

全性に関する共同研究を行った.

海外出張は以下の通りである．内藤部長は第28回EORTC-NCI-AACRシンポジウムに参加し，がん分子標的治療薬開発とタンパク質分解に関する最新情報の収集のためにドイツ・ミュンヘン市に（平成28年11月28日～12月4日）出張した．柴田主任研究官は第14回「ディスカバリーオンターゲット～ユビキチンプロテアソーム系の標的化」(14th Annual Discovery on Target（Targeting the Ubiquitin Proteasome System)）に参加し，がんの分子標的治療薬に関する最新情報の収集のためにアメリカ，ボストン市に（平成28年9月19日～23日）出張した．鈴木孝昌室長は，平成28年9月18日から23日に台湾, 台北市及び南投県にて開催されたHUPO(ヒトプロテオーム機構）2016会議に参加し，「ProteoMapソフトウエアを用いたプロテオミクスデータの共有」についてポスター発表を行った．また，平成29年3月20日から3 月21日まで，ベルギー，アントワープ市にて開催された革新的次世代シークエンス解析に関する会議（Revolutionizing Next-Generation Sequencing） に 参加し，「がん遺伝子パネルを用いたクリニカルシークエンシングのための標準変異細胞パネルの開発」に関する研究成果の発表を行った．さらに，平成29年3月24 日，韓国ソウル市にて開催された「コンパニオン診断開発の要点：規制と経済的視点」に関するシンポジウム」に招待され，日本のコンパニオン診断薬に関するレギュレーションに関して講演を行なうとともに，韓国食品医薬品庁（Ministry of Food and Drug Safety）の体外診断薬部門の関係者らとの会議を行い，情報交換を行った.

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，医療機器・再生医療等製品安全対策部会及び血液事業部会安全技術調査会の審議に協力した.

厚生労働省厚生科学審議会専門委員として，遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審議に協力した.

（独）医薬品医療機器総合機構専門委員として，遺伝子治療用製品のカルタヘナ法の第一種使用規程承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請に関する専門協議に協力した.

核酸医薬レギュラトリーサイエンス勉強会を主催し，2016年度は2016年11月，2017年3月の計2回実施した（11月は日本核酸医薬学会第2回年会内でのシンポジウム内にて開催した).

日米医学協力研究課題，環境ゲノミッ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.

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員として，科研費の審査に協力した.

大阪大学第二特定認定再生医療等委員会審査委員として，第一種再生医療等に係る提供計画のうち遺伝子治療に関するものの審査に協力した.

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）核酸・遺伝子を用いた医薬品，ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究：AAVベクターの新規品質評価法として，ドロップレットデジタルPCR法の有用性を明らかにした．また，AAVベクターのウイルスゲノムを含む粒子とゲノムを含まない中空粒子の新たな評価法としての超遠心分析法の利点と課題を明らかにした（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業).

2）遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究：ウイルスベクターの生体内分布や体液への排出量のモニタリングに使用するため，5種類の臨床グレードウイルスベクターを製造した．また，アデノウイルスベクターの定量PCR及びデジタルPCRによる検出系と，アデノウイルスベクターの高感受性細胞株を樹立した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業).

3）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：成育医療研究センター，日本医大とともに作成し，厚生労働省に提出した「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案)」について，PMDAの修正を経た最終案の確認作業を行った．また「AAVベクターの製法確立および品質特性解析に関するリフレクションペーパー（案)」を作成して厚生労働省に提出した（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業).

4）ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究：ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品のオフターゲット効果の安全性評価のため，CRISPR-Cas9法でゲノム編集したヒトiPS細胞株と293T細胞株について，次世代シーケエンサーによる全ゲノム解析を実施した. また, オフターゲットのワーストケースを把握するため，オフターゲットが起こり

やすいガイドRNAを設計してゲノム編集細胞株を作製した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

1）核酸医薬の臨床有効性，安全性の評価方法に関する研究として，阪大薬との共同研究で作成した「核酸医薬品の開発における留意点と課題」を基に，ガイドライン案の草案を作成した（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）.

2）核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発に関する研究として，1）スプライシング制御型アンチセンスのオフターゲット効果において，実際の開発品に使用されている修飾型核酸は種類によって影響は異なることを明らかとした．2）アンチセンスはTLR9非依存的経路を介して自然免疫を活性化させることを明らかとした（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）.

3）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-に関する研究として，肝毒性誘導アンチセンスに修飾型核酸を導入し肝毒性の誘導に及ぼす影響を評価した．その結果，肝毒性を軽減できる塩基部誘導体の候補を同定した（委託研究開発費 日本医療研究開発機構）／革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業）.

4）オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究として，核酸医薬の細胞輸送経路に関わる分子のスクリーニングを行い，いくつかの関連分子を同定した．一部分子について，ノックアウト細胞の作製を開始した（一般試験研究費）.

5）アンチセンス医薬品の相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究として，pre-mRNAを対象としたオフターゲット候補遺伝子の抽出を行い，マイクロアレイにより発現変動を網羅的に解析した結果，長鎖Gapmer型アンチセンスがpre-mRNAにも作用しオフターゲット効果を誘導することを示した．また，修飾型核酸のオフターゲット効果に及ぼす影響について基盤データを取得した（一般試験研究費）.

6）核酸医薬品による肝毒性評価手法の構築に向けた基盤研究として，オフターゲット効果及び自然免疫の活性化を回避し，且つ肝毒性を誘導するアンチセンスを複数本同定した（科学研究費補助金（文部科学省））.

7）核酸・遺伝子を用いた医薬品，ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究として，合成段階で混入する核酸医薬品に特有の不純物（N-1塩基長のオリゴ核酸等）は，総量で20%までなら遺伝子発現に影響しないことを明らかにした（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）.

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．エストロゲン受容体を標的とするSNIPER（ER）の*in vivo*での分解誘導活性等を確認した（一般試験研究費）.

2）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，昨年度までに開発した，分子標的薬が作用した標的タンパク質のユビキチン化を網羅的に解析する方法の頑健性を明らかにし，多機関における有用性を確認した（委託研究開発費（（国研）日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）.

3）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，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，開発したTACC3分解誘導剤はアポトーシスと並行して，パラトーシスとして知られるネクローシス様の細胞死をがん細胞特異的に誘導することを明らかにした．また，TACC3分解誘導剤はXIAPによるTACC3とは異なるタンパク質のユビキチン化を誘導し，ユビキチン化凝集体を形成させることでパラトーシスを誘導していることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））.

4）タンパク質相互作用に基づくペプチドリガンドの設計とプロテインノックダウンへの応用に関する研究では，エストロゲン受容体（ER）と転写共役因子の結合構造由来のヘリカルペプチドPERM3をリガンドとしてSNIPERをデザイン・合成した.また，このSNIPERにERタンパク質をプロテアソーム依存的に分解する活性があることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））.

5）プロテインノックダウン法の特性を活かした新しいがん分子標的薬の開発に関する研究では，BET阻害剤を標的リガンドとして，BRD4に対するSNIPERをデザイン・合成し，このSNIPERが様々ながん細胞株でBRD4タンパク質を非常に効果的に分解できることを明らかにした（委託研究開発費（（国研）日本医療研究開発機構）／次世代がん医療創生研究事業）.

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，遺伝子配列判定及び病理検査における後発診断薬の同等性評価に関する考え方をとり

まとめた．また，AMED調整費の補助を受け，NCCオンコパネル等のマルチマーカー遺伝子検査の信頼性確保のための標準品開発のため，ゲノム編集の技術を用いて既知の遺伝子変異を人為的に導入した細胞株（35遺伝子）を作成するとともに，JCRB細胞バンクの既存細胞におけるCOSMICデータベース登録遺伝子変異の存在を確認することにより，28細胞株にてNCCオンコパネルの90遺伝子をカバーする標準細胞カクテルの配布の準備を整えた．（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）．

2）トランスレートーム解析による分子標的薬の効果予測因子の探索的研究では，平成28年度において，ゲノム編集技術CRISPR-Cas9システムを用いて肺がん治療薬EGFR阻害剤に感受性を示すモデル細胞の樹立に成功した．本研究により，変異EGFRアレルのコピー数が治療薬への感受性と相関することを明らかにした．さらに，自前で安価なノックイン細胞樹立方法を確立した（科学研究費補助金（文部科学省））．

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）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：⑴以前樹立したパルボウイルスB19参照パネルについて，コピー数の絶対定量が可能なデジタルPCRによるコピー数測定を実施し，WHO標準品を用いた国際単位と比較した．⑵パルボウイルスB19の感染性をより迅速に測定できるKu812細胞由来の細胞株を樹立した．⑶HEVについてNAT検査の導入を検討しているEUの動向を調査した．⑷感染研が実施したHCV-RNA国内標準品の力価再評価のための共同研究に参加した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）．

2）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：ウイルスの感染性の高感度検出が可能なウイルス高感受性細胞を樹立した．樹立した細胞を用いたin vitroウイルスアッセイ法のプロトコールを作製した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／再生医療実用化研究事業）．

3）日本薬局方試験法に関する研究：マイコプラズマ否定試験NAT法の日局17改正後の対応として，NAT実施上の注意点や参照菌種，再生医療等製品に適用する場合の考慮事項等について解説をまとめた（一般試験研究費）．

4）iPS由来心筋細胞の分化誘導法の標準化では，産総研中西グループがセンダイウイルスを用いて樹立したヒト線維芽細胞株由来iPS細胞は，維持に用いる培地によって未分化マーカー TRA-1-60の発現量が変化することが見出されているが，TRA-1-60の発現の多寡と心筋細胞分化能に因果関係があるかどうかの検証を行った（委託研究開発費（（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価事業）．

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）Apollonを神経細胞株でノックダウンすると，プロテオトキシック時のmtSSBP1の核移行の促進，細胞質分泌型PGAM5の発現上昇，NGFによる神経突起伸長の促進が起こることを明らかにした（一般試験研究費）．

2）人為的ユビキチン化修飾による細胞機能の制御に関する研究では，CRABP2との融合遺伝子として細胞に発現させた各種の細胞質タンパク質をSNIPER（CRABP）で処理することにより，ユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導できることを明らかにした（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）志賀毒素感受性のTHP1細胞は志賀毒素で刺激するとcaspase依存的なアポトーシスが誘導されるが，これは新規小胞輸送阻害薬M-COPAによって抑制されることを見出した．さらなる解析の結果，M-COPAは志賀毒素が逆行輸送によってゴルジ体へと運ばれることを阻害することによって志賀毒素の細胞毒性を抑制することを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））．

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ィ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ストレス応答遺伝子の発現誘導が抗ウィルス作用に関わっているが，この発現誘導機構の解明を試みたところ，転写因子ATF4とNRFが活性化して，ストレス応答遺伝子の発現を協調的に制御していることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））．

9. 次世代シークエンサーのデータ解析に関する研究

1）当部客員研究員の中央大学西川教授との共同研究として，メタゲノム解析により抗生物質の水環境への影響を評価するため，河川や池などからサンプリングした水試料から得られたDNAサンプルに関して次世代シークエンサーを用いた16SrRNAシークエンス解析を行い，サンプル中に含まれる細菌叢の種類と存在割合を明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））．

10. タンパク質の安定化機構の解明と創薬への応用に関する研究

1）がん特異的融合タンパク質の安定化機構を標的とした新規抗がん剤の開発に関する研究では，慢性骨髄性白血病の原因となるBCR-ABLのタンパク質安定化機構に関与する因子を同定し，その分子機構の解析，及びこの因子の阻害剤探索を行った（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）.

医療機器部

部長　薗島由二

概　要

平成28年5月31日，「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基本計画」が閣議決定された．これは，医療機器政策に特化し，研究・開発，薬事審査，実用化及び国際展開の各段階に応じた関係省庁の各種施策を網羅した政府としての初めての戦略である．この基本計画には，1）実用化を見据えた医療機器開発の総合的支援，2）医療機器開発関係者の相互協力の推進，3）レギュラトリーサイエンスの普及・拡充や適正使用に係る情報提供，4）医療機器の輸出等の促進と国際協力及び展開，5）医療ビッグデータを活用するクリニカル・イノベーション・ネットワークの構築をはじめとしたその他の重要課題に関する施策がまとめられている．医療現場のニーズを踏まえた医療機器の開発･事業化にあたっては，医療機器開発支援ネットワーク等を通じた関係機関との連携強化が不可欠である．医療機器開発のイノベーションを創出し続けるためには，基礎的な開発研究の成果やICT技術の活用を強化する必要がある．国内外の医療現場への販路開拓に関する戦略の一つとして，産官学連携による実用的な評価法の開発と国際標準獲得の重要性も提唱されている．平成28年度には，医療系ベンチャーをイノベーションの牽引車とすることを目的として，厚労省がベンチャー支援策を別途打ち出した．この支援策はエコシステムに基づいた3本柱から構成されており，第1の柱である「エコシステムを醸成する制度づくり」では市販前・市販後規制バランスの最適化を目指した革新的医療機器早期承認制度の構築が掲げられた．これらの政策を踏まえて，平成28年度は，産官学連携のもとに医療機器・医用材料の安全性規格及び新規試験法の作成と標準化，医療機器開発支援ネットワークを介した情報提供，国際標準化支援活動，並びに安全性評価研究から展開した医療機器・医用材料の試験的製造等に関する研究業務を推進した．

人事面では，非常勤職員の小森谷薫氏が平成29年3月31日をもって退職した．小森谷氏の退職にあたり，ここに感謝の意を表したい．

海外出張は以下のとおりであった．平成28年9月にシルバースプリングで開催されたISO/TC 150/SC 7とISO/TC 194/SC 1の合同会議に中岡が出席し，再生医療及び医療機器に用いる生物由来原料に関連した国際標準化作業とその討議に参画した．同9月にアナポリス（米国）で開催されたISO/TC 194総会に宮島，中岡，加藤が出席し，医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した．同9月にシドニー（オーストラリア）で開催されたISO/TC 150総会に迫田が出席し，外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参画したと共に，アジア連携体制の構築に係る基礎調査を実施した．野村，森下は，平成28年5月にモントリオール（カナダ）で開催された第10回世界バイオマテリアル学会に参加し，RNAアプタマーを利用した新規機能性医用材料の探索的研究，並びにプロテオミクスを利用した新規血栓性評価法に関する研究成果を発表した．後者の演題はTrainee Awardを受賞した．宮島は，平成28年9月にセビリア（スペイン）で開催された第52回欧州毒性学会年会に参加し，ポリマーバイオマテリアルの血液適合性試験に関する研究成果を発表した．植松は，平成29年2月にシドニー（オーストラリア）で開催された第4回日本生体医工学会専門別研究会非臨床ME研究会に参加し，手術ナビゲーションシステムに関する発表を行った．迫田は，平成29年3月にサンディエゴ（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2件の発表を行った．

平成28年9月5日に「がん診断の最前線：診断装置･技術，人工知能等の開発・上市」をテーマとした第14回医療機器フォーラムを開催した．診断装置は様々な技術革新により急速に進化している分野であり，当該フォーラムでは，がん診断の現状，将来像及び新規技術を製品化する際の薬事的な考え方を産官学の関係者全員で共有した．

業務成績

1. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成事業

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，ISO/TC 261（積層造形）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7件のJIS原案（制定1，改正6），2件の医療機器承認基準原案（制定）及び164件の医療機器認証基準原案（指定高度医療機器認証基準制定1件，改正163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．医用材料等の生体適合性評価に関する研究

Ⅰ－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：溶血性試験公定法3種間における感度相違は赤血球の酸化ストレス応答の差異に由来することが示唆された．溶血性試験法のガイダンス改訂へ向けた準備を開始したと共に，可塑剤等の炎症誘導能評価法に係る国内ラウンドロビンテストを実施した．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅰ－2　代替可塑剤の特性評価に関する研究：DOTH/DINCH及びDOTH/DL9TH配合PVCシートを利用したMAP血液バッグの血液保存能を評価するフィージビリティ臨床試験を実施した結果，両新規バッグともに既存のDEHP製MAP血液バッグと同等の性能を持つことが明らかとなった．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅰ－3　種々の表面特性を制御可能なモデル医用材料の調製に関する研究：双性イオン構造表面及びベタイン構造表面における蛋白質動的吸着挙動を新規手法で検討を始めたところ，従来方法と齟齬のない傾向を示すものの，その程度が異なる可能性が示唆された．（一般試験研究費）

Ⅰ－4　同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：多指症軟骨組織由来細胞シートは再現性よくMLR中の同種リンパ球の増殖を抑制し，その作用機序の一つとして，Tregを介したエフェクターT細胞の増殖抑制が示唆された．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅱ．革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究

Ⅱ－1　材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究：血液適合性の異なる3群9種類の新規合成高分子をコーティングしたPCシートに対する血漿蛋白質吸着挙動を評価した結果，医用材料の血栓性評価マーカ候補であるVTNC，FIB，C1r及びC3aの有用性が追認された．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅱ－2　水和状態を予測する分子動力学的シミュレーション解析法の確立に関する研究：中間水を含むPMEAに近い構造を有する材料を対象に，温度条件に対する水分子の挙動をシミュレーションした．PHEMA，PMEMA，PBAは中間水を含まないことが確認されている材料であるが，提案法によるシミュレーションでは中間水の存在可能性がみられなかった．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅱ－3　蛍光顕微鏡を利用した新規血小板吸着評価法の開発に関する研究：血小板表面マーカであるCD41に対する抗体（ab63938）と血小板活性化表面マーカであるCD62Pに対する抗体（AK4）が，それぞれに染色可能な抗体であることが判明した．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅱ－4　医療材料の血栓性評価マーカの検証に関する研究：網羅的プロテオミクス解析において選定された新規材料側評価マーカ8項目の血液中における変動について検討した結果，組成比の異なるHEMA/MEAシート間で差が観察されなかったことから，血液中における追跡は難しいと判断された．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅲ．ナノマテリアルのリスク評価に関する研究

Ⅲ－1　新規*in vitro*評価系およびマーカの開発によるナノマテリアルのリスク評価及び リスク低減化に関する研究：ヒト血球系細胞株THP-1を用いた評価系を用いて，一次粒子径が同じで二次粒子径が異なるNiOナノマテリアルの細胞毒性について検討した結果，二次粒子径が大きくなるほど毒性が強くなる傾向が認められた．免疫応答は，NiOの二次粒子径によりTNF，IL-1β産生量に差異が認められた．（厚生労働科学研究費補助金）

Ⅳ．医療機器の適正使用に関する研究

Ⅳ－1　医療機器QMSの現状及び監査手法に関する研究：ISO 13485改訂版の内容を精査し，改訂版と親規格であるISO 9001との整合性解決への動向を含め，現在の問題点を整理した．また，副主任として薬事衛生管理研修の運営に携わった．（一般試験研究費）

Ⅴ．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

Ⅴ－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：開発したアルゴリズムを取り入れた新規ナビゲーションシステムを構築し，臨床での使用を開始した．新規ナビゲーションシステムは6症例に用いられ，いずれもスムーズに用いることができ，血管探索に役立った．（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅴ－2　大動脈ステントグラフトを用いた治療目標達成

度を評価する拍動流シミュレータ開発：複数の画像データから血管領域のセグメンテーションを行い，大血管の特徴を示すパラメータの抽出を行った．（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅵ．次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

Ⅵ－１ 微量診断装置の評価指標に関する研究：マイクロ流体チップを利用した微量診断装置の安全性と性能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．また，微量診断装置により得られる成績の標準化に係る基本的考え方，並びに微量診断装置を在宅，災害・救急医療へ導入する際の留意点を取りまとめた．（医薬品審査等業務庁費）

Ⅵ－２ 生体由来材料を用いた医療機器の評価指標に関する研究：昨年度に引き続き，アカデミアにおける国内有識者を委員としたWGによる調査及び討議を行い，生体組織や生体由来物質を利用して作製された医療機器に包括的に適用できる評価指標（案）を作成すると共に，活動内容を報告書に取りまとめた．（医薬品審査等業務庁費）

Ⅵ－３ 血流解析シミューレーションソフトウェアの評価指標に関する研究：血流解析シミューレーションソフトウェアに関して，安全性と性能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）を作成するため，専門家で構成されたWGを立ち上げ調査及び討議を行い，報告書を取りまとめた．（医薬品審査等業務庁費）

Ⅶ．医療機器の規格・基準等原案作成及び国際標準化に関する研究

Ⅶ－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28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原案検討委員会に参画することにより，総計173件の規格を作成した．（医薬品審査等業務庁費）

Ⅶ－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：Genapol X-080含有PVCシートの刺激性試験用陽性対照材料としての性能を皮内反応試験により検証した．また，ペレット化した対照材料をISO/TC 194/WG 8が実施したラウンドロビンテストの標準品として提供したと共に，その領布体制を構築した．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅶ－３ 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：昨年度の調査対象に加え，ISOにおける医療機器評価法分野と医療機器製造に応用可能な積層造形分野の国際標準化の現状調査も行い，収集した情報をインターネット上に公開，更新した．また，アジア連携構築を試行するためのワークショップ開催準備を開始した．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅶ－４ ソフトコンタクトレンズの新規安全性評価法の開発に関する研究：実臨床を模したカラーコンタクトレンズの新規細胞毒性試験の評価系について検討すると共に，同試験用陽性対照材料の開発を行った．（一般試験研究費）

Ⅷ．革新的医療機器の実用化促進に関する研究

Ⅷ－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，産官学連携のもと，生体吸収性冠動脈ステントの耐久性及び経時的拡張保持力試験法，腱索機能を有する人工僧帽弁の非臨床評価法，経皮的エネルギー照射治療のためのロボット・ナビゲーションシステム，並びに定位放射線治療における照射精度管理法に関するガイドライン案を作成した．また，各試験法の国際標準化に関する活動を継続して実施した．（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

Ⅷ－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た革新的医療機器のうち，残っていたカスタムメイド人工骨，ARナビゲーション，手術用ロボットの評価手法及び集束超音波医療機器の性能評価に関するガイドライン案作成作業を行い，それらを全て完成させた．（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

Ⅸ．新規機能性医用材料の創製に関する研究

Ⅸ－１ 骨再生を促進する新規医用材料開発に関する研究：BMP2捕捉型RNAアプタマーの最適化を進めた．同アプタマー存在下で細胞培養を行うことにより有効性を検証した結果，最適化RNAアプタマーが意図した機能を発揮することが判明した．また，同RNAアプタマーを利用した動物実験の準備を行った．（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅸ－２ 新規創傷被覆材の開発に関する研究：生理活性を保持した状態でVEGF-Aを捕捉可能なRNAアプタマーについて，短鎖化することに成功した．また，同アプタマーを固定化した材料を作製し，VEGF-Aを捕捉可能なことが確認できた．（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅸ－３ 組織再生を促す医用材料の評価に関する研究：bFGF捕捉型RNAアプタマーを材料表面に固定化し，同材料がヒト血清中のFGFを特異的に濃縮できてい

る事が確認できた．また，当該材料を用いた動物実験の結果，*in vivo*においてもRNAアプタマーはFGFの機能を阻害しないことが明らかとなった．（医療研究開発推進事業費補助金）

X．医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

X－1 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：抜去インプラントと関節液を入手した．薄片を用いた微小硬度計測定は困難であることが判明したため，ブロック片を用いた測定法を開発し抜去インプラントに適用したところ，*in vitro*で脂質による劣化を再現した試料と同様の力学特性の変化は見られなかった．（文部科学省科学研究費補助金）

X－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：製品形状をした人工股関節ライナーを用いて疲労試験を行った．臨床において疲労破壊が報告されている製品を模した試験片では，リム直下で亀裂が再現されたが，別のデザインの製品では，変形が生じたものの亀裂は発生しなかった．（医療研究開発推進事業費補助金）

XI．医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する研究

XI－1 一般プラスチックと溶液のpHとの相互作用は曲げ浸漬試験により評価できることが判明した．アルカリ条件下でPET及びPCに環境応力割れが発生したが，相互作用に由来する毒性発現は認められなかった．アルコール類との相互作用はプラスチック表面の結晶化度又は硬さを指標として評価できることが示唆された．（医療研究開発推進事業費補助金）

XII．医療機器の性能評価に関する研究

XII－1 フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築：導入当初の問題点として，留置後形状の予測が困難であることを調査し，その対策として，デバイスの特性評価，手術時の使用方法の有効性の評価において病態モデルを用いた評価系の構築に取り組んだ．（一般試験研究費）

XII－2 血管塞栓物質によるカテーテルの抜去困難等の不具合原因の解明と対策の検討：NBCA等の血管塞栓物質使用時のカテーテル抜去困難例を再現可能な非臨床の評価系を構築する．本年度は，動物極細血管を用いた評価系にてカテーテル接着の再現に成功した．（一般試験研究費）

生活衛生化学部

部　長　　五十嵐　良　明

概　要

生活衛生化学部は，室内空気，大気，上水，環境水，並びにこれらに含まれる化学物質，化粧品，化粧品原料及び医薬部外品，並びに家庭用品に含まれる有害物質に関する試験，検査及びこれらに必要な研究を行っている．また，これら所掌対象にかかわる指針や規格基準及び検査法の策定並びにこれらに必要とされる曝露評価に関する調査・研究も推進している．

昨年度当部として特筆すべき研究は，人工芝グラウンドゴムチップに関する調査研究があげられる．欧米を中心に人工芝グラウンドに使用されるゴムチップの健康への影響が懸念され，我が国でも早急に国内に流通する人工芝用ゴムチップについて状況を把握することとなった．当部を中心とした特別研究班は，ゴムチップに含まれる化学物質の分析及び毒性情報を収集した．

室内空気関連では，第20回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成28年10月26日）において，新たな化学物質の指針値設定に係る室内空気汚染実態調査結果を示した．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，コムギタンパク質由来成分の分子量分布に関する試験法と規格値の追加を含む医薬部外品原料規格の改訂に協力した．引き続き，美白化粧品による白斑問題に関して安全性評価試験法の開発，及び化粧品・医薬部外品中の不純物の検査法の確立に向けた研究を進めた．

水道水質関連では，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，当部を中心に妥当性評価を行って提案した臭素酸の検査法が収載された．また，水質検査における金属類の標準液及び混合標準液の使用，測定波長，空試験，内部標準液の添加量等に係る規定の改正に寄与した．水質管理目標設定項目の検査法に，当部を中心に開発及び妥当性評価を行って提案した農薬テフリルトリオンの検査法が追加された．

家庭用品関連では，2年間に渡り行った柔軟仕上げ剤等のにおいに関する調査研究結果が「家庭用品の吸入に係る安全性評価検討会」の資料として報告された．マリーンスポーツイベントで配布されたT－シャツによる皮膚障害事例では，厚生労働省に原因物質に関する情報を提供するとともに，関連課長通知の発出に協力した．接触皮膚炎症例の原因究明依頼が皮膚科医よりあり，協力した．

受賞関連では，小林憲弘第三室長が2016年度「環境科

学会奨励賞」を受賞し，環境科学会2016年会において受賞講演「微量有機化学物質によるヒト健康リスクの定量化に関する研究」を行った．

人事面では，4月1日より第四室長が空席となっていたが，平成28年7月15日付けで河上強志主任研究官が昇格した．西村哲治氏(帝京平成大学薬学部)，鹿庭正昭氏(日本医薬情報センター)，手島玲子氏（独立行政法人医薬品医療機器総合機構)，神野透人氏（名城大学薬学部）及び香川聡子氏（横浜薬科大学）を引き続き，伊佐間和郎氏（帝京平成大学薬学部）を新規に客員研究員として受け入れた．また，中島晴信氏（元大阪府立公衆衛生研究所）も協力研究員として引き続き受け入れた．

海外出張は以下のとおりであった．小林憲弘第三室長は，OECD 工業ナノ材料の有害性評価のための分類及び読み取り法に関する専門家会合（平成28年4月，ベルギー・ブリュッセル）に出席した．また，第7回環境毒性化学会世界会議／第7回環境毒性化学会北米年会（平成28年11月，米国・フロリダ州オーランド）及び米国リスク研究学会2016年会（平成28年12月，米国・カリフォルニア州サンディエゴ)に参加し，研究成果の発表を行った．

業務成績

1. 室内空気関係

1）一般家庭室内で使用されるカーテン等を対象として，超小形チャンバーを用いた放散試験を実施し，VOC放散量を定量的に評価した．(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

2）全国112邸宅（居間）の室内空気を採取し，一般居住環境の汚染実態を明らかにした．(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

3）東京都内3カ所（霞ヶ関，新宿御苑，北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において，二酸化硫黄，窒素酸化物，オキシダント，一酸化炭素，炭化水素，浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した．(環境省水・大気環境局自動車環境対策課)

2. 化粧品・医薬部外品関係

1）医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として，防腐剤パラオキシ安息香酸エステル及びそのナトリウム塩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．(厚生労働省医薬･生活衛生局監視指導･麻薬対策課)

2）医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の一般試験法の改訂並びに各条改正について検討委員会の審議運営に協力し，3月の通知発出に貢献した．(厚生労働省医薬･生活衛生局医薬品審査管理課)

3. 水道関係

1) LC/MSを用いた臭素酸の新規検査法のバリデーションを実施し，試験結果を評価するとともに告示法原案を作成した．テフリルトリオン及びその他の農薬について，LC/MS/MSを用いた一斉分析法を開発し，テフリルトリオンのバリデーションを実施し，試験結果を評価した．(厚生労働省医薬･生活衛生局生活衛生･食品安全部水道課)

2）登録検査機関212機関，水道事業体172機関，公的研究機関48機関に対して，六価クロム化合物，銅及びその化合物，ジクロロ酢酸，及びトリクロロ酢酸の4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．(厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課)

4. 家庭用品関係

1）欧州，米国，中国，韓国，東南アジア及び北欧における家庭用品等の規制状況（対象製品・有害物質・基準・根拠法律・制定手順等）に関する情報を収集するとともに，有害物質含有家庭用品規制法と比較し，その差異や有害物質含有家庭用品規制法の問題点を明らかにした．(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

2）リサイクルゴムを利用した家庭用品の規制状況について，欧州，米国，中国及び韓国における状況を調査した．(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

3）リサイクルゴムを利用した家庭用品の国内市場における販売状況及び市場流通品中の化学物質の実態調査を実施した．(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

4）柔軟仕上げ剤等のにおいについて，官能試験及びにおい識別装置による測定を実施した．(厚生労働省医薬･生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

5）マリーンスポーツイベントで配布されたT-シャツによる皮膚障害の原因物質である塩化ジデシルジメチルアンモニウムについて，情報の収集と提供等を行った．(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

6）家庭用品の吸入に係る安全性評価検討会に協力した．

研究業績

1. 室内空気関係

1）生活環境化学物質の分析化学的研究

⑴ 室内濃度指針値見直しスキーム・曝露評価情報の収集に資する室内空気中化学物質測定方法の開発：

揮発性有機化合物として環状シロキサン類，グリコールエーテル類，準揮発性有機化合物としてフタル酸エステル類，リン酸トリエステル類の試験法を作成した．（厚生労働科学研究費補助金）

2）生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

⑴　人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究：人工芝用ゴムチップ中に含まれる重金属，揮発性有機化合物，多環芳香族炭化水素類，ゴム添加物及びその分解生成物を分析し，その実態を明らかにした．（厚生労働科学研究費補助金）

⑵　簡便かつ迅速な食物アレルゲン検知法の開発と外食・中食オンサイト分析への利用：抗原抗体反応を基盤とする食物アレルゲン簡易定性検知法を新たに開発する目的で，複合抗原溶液を用いたマルチプレックス分析の適応性について検討した．（科学研究費補助金）

3）生活環境化学物質の曝露評価に関する研究

⑴　生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究：合成樹脂モノマー，可塑剤等の準揮発性有機化合物やカルボニル化合物等について有機化合物濃度データの曝露評価を実施した．（一般試験研究費）

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

⑴　化粧品成分の分析法に関する調査：防腐剤ヒノキチオール及びピロクトンオラミンのHPLCによる分析を検討し，標準物質添加により微量金属の影響を減らすことができた．（医薬品審査等業務庁費）

⑵　医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究：加水分解コムギ末及び加水分解コムギたん白液成分の医薬部外品原料規格に，分子量分布に関する試験法と規格値を追加する改正案を確定した．コラーゲン原料についてサイズ排除クロマトグラフィーを実施し，平均分子量及びクロマトグラム形状の知見を得た．わが国の市場に流通する加水分解コムギ末及び加水分解コムギたん白液の抗原性について，酸加水分解によって新たに生成する脱アミド化エピトープを認識する抗体を用いた検討を行った．（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑶　化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究：ジエタノールアミンの誘導体化条件及びHPLC分析条件を最適化した．微量有害金属の定量法としてICP質量分析法とICP発光分析法の適用可能性を評価したマイクロ波加熱分解による試料調製法について検討した．法定色素の中から特定芳香族アミン類を化学構造内に有するものを抽出した．それらを還元処理したときに生成する特定芳香族アミン類量に影響する因子を明らかにした．（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

2）化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

⑴　過酸化脂質の生成機序，疾病への関与機構および食品成分による抑制効果の解明に関する研究：フォスファチジルコリンハイドロペルオキシド（PCOOH）のヒト皮膚細胞，血管内皮細胞，線維芽細胞に対する細胞毒性発現機構について検討し，フェロトーシスの関与を示唆した．また細胞の種類により感受性が異なることも示唆した．PCOOHによりIL-1α産生量が増加することを示唆した．（科学研究費補助金）

⑵　機能性化粧品成分の個体差等に基づく安全性評価法の策定に関する研究：チロシナーゼ依存的に4置換フェノールがDPRAで用いるシステイン含有ペプチドと結合することが示された．基質の違いによる反応速度の差を確認した．（厚生労働科学研究費補助金）

3. 水道関係

1）水道水の安全性評価に関する研究

⑴　環境水中農薬の動態予測シミュレーションとモニタリングに関する研究：水道水質検査の要検討農薬（16農薬），その他農薬（84農薬），除外農薬（14農薬）について，物性パラメータを収集し，開発した動態シミュレーションモデルにより模擬的な河川における各農薬の相対的な検出可能性を予測した．（科学研究費補助金）

⑵　水道水質の評価及び管理に関する総合研究：水道水に含まれる農薬類をGC/MSにより網羅的にスクリーニング分析するためのデータベースを構築し，GC/MS測定条件の最適化を行った．（厚生労働科学研究費補助金）

⑶　水環境中汚染物質の常時監視・記録のための時間加重平均型サンプリング法の確立と適用：スクリーニング調査を行い有機化合物20種及び微量元素14元素を優先評価項目に選定した．また，パッシブ法の試料採取条件と前処理法を検討し，試料採取条件の確立及び採用した前処理法で添加回収試験により良好な回収率を得ることができた．（科学研究費補助金）

⑷　構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究：水環境中における医薬品の環境モニタリング調査を行うため，分析対象物質を選定した．また，これらの医薬品をGC/

MSおよびLC/MS/MSにより一斉分析するための前処理および測定条件に関する情報を収集した．（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

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

⑴ 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究：リサイクルゴムを利用した家庭用品について，市場流通品中の重金属類，多環芳香族炭化水素類，揮発性有機化合物，ゴム添加剤及びその分解物等について実態調査を実施した．（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

⑴ 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：柔軟仕上げ剤等のにおいについて，各社の香りの目安と官能試験及びにおい識別装置による測定結果との比較を行い，官能試験の結果から，その目安は会社間で比較出来得るものであることを明らかにした．また，におい識別装置については，詳細な検討が必要であることがわかった．（家庭用品等試験検査費）

⑵ 接触皮膚炎の要因物質の探索：留置針外套及び不織布シーツによると考えられる接触皮膚炎について，病院より原因物質の探索依頼があり，GC-MS及びLC-MS/MS等を用いて当該製品を分析し，得られた情報を医師に提供した．（一般試験研究費）

⑶ 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究：DPRAを用いて，室内空気からの検出が報告されているグリコールエーテル類，ポリ環状シロキサン類及び香料化合物を中心に，24化合物についてDPRAによる感作性試験を実施し，ブロノポール並びにその分解物等が陽性となることや，一部の化合物では偽陰性または偽陽性を示すこと等を明らかにした．超小形チャンバー法を用いた内装材の放散試験を実施し，放散化学物質の同定及びそれらの放散速度，気中濃度増分予測値等の分析データを集積した．（厚生労働科学研究費補助金）

5. ナノマテリアル関係

1）ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する研究

⑴ ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究：多層カーボンナノチューブをTaquann法で高度に分散させたものと，熱処理により凝集させたものを試料として妊娠マウス反復気管内投与試験を行い，過去に得られた結果と比較し，試料の形状による影響の差異を明らかにした．（厚生労働科学研究費補助金）

⑵ 新規*in vitro*評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究：一次粒子径が異なり，二次粒子径が同程度の酸化ニッケルナノ粒子懸濁液を調製し，A549細胞を用いて細胞毒性試験を実施した．その結果，一次粒子径が細胞毒性に影響している可能性が示唆された．また，透過型電子顕微鏡を用いて粒子を観察し，その形状等を明らかにした．（厚生労働科学研究費補助金）

⑶ 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：ナノマテリアル経皮曝露が抗原性物質への免疫応答に及ぼす影響について，蛍光顕微鏡を用いた*in vitro*評価手法の開発研究を行った．（厚生労働科学研究費補助金）

2）人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究

我が国で使用されている人工芝グラウンド用ゴムチップに含まれる重金属，揮発性有機化合物，多環芳香族炭化水素類，ゴム添加物及びその分解生成物を分析し，その実態を明らかにした．さらに，米国をはじめとした諸外国の公的機関の公表した評価書等について情報収集を実施した．（厚生労働科学研究費補助金）

食　品　部

部　長　　穐　山　　浩

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28度にも継続して実施した．

人事面では，平成28年6月30日付で植草義徳研究員が退職し，慶應義塾大学薬学部助教として転出した．平成29年4月1日付で食品部研究員として今村正隆氏が採用された．平成29年3月31日付けで再任用の松田りえ子主任研究官が退職した．派遣職員の採用・退職は以下の通りである．平成29年3月31日付で，土井香奈絵氏が任期を終了し，平成29年4月1日付で塩野浩二氏を採用した．

平成28年7月1日付けで慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教を協力研究員として受け入れた．また昨年度に引き

続き，松山大学の天倉吉章教授を客員研究員として，立命館大学の井之上浩一准教授を協力研究員として受け入れた．平成28年4月1日付けで，穐山は大阪大学大学院薬学研究科の招聘教授として，鍋師裕美主任研究官は同大学院の招聘准教授として就任した．

海外出張としては，穐山は，2016 Food Fraud Symposiumにおける招待講演のため，ソウル（韓国）に出張した（平成28年9月8日～9日）．また，穐山及び堤智昭室長は，36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants（Dioxin 2016）における研究発表のため，フィレンツェ（イタリア）に出張した（平成28年8月28日～9月3日）．根本了室長及び渡邉敬浩室長は，第48回コーデックス残留農薬部会に出席するため，重慶（中国）に出張した（平成28年4月25日～30日）．坂井隆敏主任研究官は，第23回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため，ヒューストン（米国）に出張した（平成28年10月16日～20日）．菊地博之主任研究官は，第130回AOACインターナショナル年会における研究発表のため，ダラス（米国）に出張した（平成28年9月18日～21日）．

なお，受賞関連では，志田(齊藤)静夏主任研究官が，第105回日本食品衛生学会学術講演会において平成28年度日本食品衛生学会奨励賞を授賞した．植草義徳研究員が，日本食品化学学会第22回総会・学術大会において平成28年度日本食品化学学会奨励賞を授賞した．

業務成績

1. 食品中の残留農薬等試験法を審議する残留農薬等公示分析法検討会において，クマホス試験法(畜水産物)等39試験法（53品目）について審議し，このうち18試験法については公示された．
2. 平成28年度に公示された農薬関係の通知22試験法及び告示1試験法並びに動物薬関係の通知2試験法及び告示4試験法の試験法案を作成した．
3. 第48回コーデックス残留農薬部会に出席し，残留農薬分析法に関する性能規準ガイドライン作成に対応した．
4. 第23回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席し，食品中の残留動物用医薬品に関する様々な議題について議論した．
5. 平成28年6月3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27年9・10月調査分)」文章作成に協力した．
6. 平成28年6月3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27年2・3月調査分)」文章作成に協力した．
7. 平成28年8月19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27年9・10月調査分)」文章作成に協力した．
8. 平成28年12月16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28年2・3月調査分)」文章作成に協力した．
9. 生食基発0403第1号，生食監発0403第1号（平成29年4月3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改訂しマニュアルとともに提供した．
10. 生食発0125第6号（平成29年1月25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」の一部改正について」の文案作成に協力した．

研究業績

1. LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物:穀類・豆類）の改良法の検討（食品等試験検査費）

LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物）の改良法の検討を，玄米，大豆及びらっかせいを対象に，農薬等100化合物を用いて行った．

2. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

1）LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用性を，新たに基準値が設定された16農薬を対象に検討した．

2）新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）：国衛研法への適用性を，新たに基準値が設定された農薬等18化合物を対象に検討した．

3. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

1）公示試験法が未整備であった畜産物中のアビラマイシン及びその代謝物の試験法を開発した．

2）残留基準値の変更に伴い，トリクラベンダゾール及び複数の代謝物について，適用が可能な新たな試験法を開発した．

3）動物用医薬品ナラシンについて，LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した．

4）ヒドロコルチゾン及びプロゲステロンについて，畜水産物8食品を対象に，LC-MS/MSを用いた試験法を開発した．

4. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

1）農産物中のノルフルラゾン等5品目の個別試験法開発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．

2）畜水産物中のエマメクチン等5品目の個別試験法の

開発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Ⅱ（畜水産物）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.

4）開発したGC-MS/MSによる農薬等の一斉試験法（茶：溶媒抽出法）の妥当性評価試験（45化合物）を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等と協力して実施した.

5）GC/MSによる農薬等の一斉試験法（農産物）の妥当性評価試験結果（平成22～25 年度）を解析して結果をまとめ，通知案を作成した．本結果は通知された.

6）LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）[茶：溶媒抽出法]の妥当性評価試験結果(平成24～25年度)を解析して結果をまとめ，通知案を作成した.

5. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

1）マラカイトグリーン試験法の開発を食品衛生登録検査機関と協力して実施した.

2）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（45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.

3）新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）[国衛研法]の妥当性評価試験（40化合物）を食品衛生登録検査機関と協力して実施した.

6. 告示試験法の英訳（食品等試験検査費）

クマホス試験法（畜水産物）等6試験法の英訳版を作成した.

7. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査研究(食品等試験検査費)

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，牛乳，豚肉，鶏肉，鶏卵，さけ及びイクラ中の含有量を調査した.

8. 食品中の放射性物質実態調査等（食品等試験検査費）

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654試料）を買い上げ，放射性セシウム濃度を調査した．また，市販の乳児用食品(50試料）についても放射性セシウム濃度を調査した.

2）肉，卵，乳中のPCBsの暫定的規制値への適合を判定するための試験法として，GC-MS/MSを用いた全PCBs異性体分析を検討した.

9. 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）年2回作製した15地域のトータルダイエット（TD）試料（計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.

2）放射性セシウム濃度が高かったTD試料（8試料）について，放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した.

3）年度内に2回，全国15地域のTD試料（420試料）を作製した.

10. 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，養殖魚並びに天然魚など計22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.

11. ばれいしょへの放射線照射に係るマニュアルの検討（食品等試験検査費）

フリッケ線量計の校正手順を明確にするため，国際規格等の参考文献の収集・翻訳を行った．また，事業者及び自治体の放射線照射に係わるマニュアルに対して助言をした.

12. 放射線照射された食品の検知法開発（食品等試験検査費）

スピルリナを原料とする種々の健康食品（計16試料）について，熱ルミネッセンス法の適用性を確認するため，放射線照射の検知が可能となるような鉱物が採取可能か検討した.

13. コメ中の無機ヒ素の分析法見直しおよび濃度実態の調査（食品等試験検査費）

コメ（玄米および精米）に含まれる可能性のある無機ヒ素（亜ヒ酸ならびにヒ酸）および有機ヒ素化合物（メチルアルソン酸ならびにジメチルアルシン酸）を対象とする定量分析法を開発し，その性能評価結果を踏まえ妥当性を確認した．また，妥当性確認した分析法を用い，玄米（50製品）とその玄米をとう精して得られた精米（50製品）から調製した計100試料における無機ヒ素濃度の実態を調査した.

14. チョコレートおよびカカオ由来製品のカドミウム含有量の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するチョコレート140製品，ココアパウダー100製品，ココアニブおよびココアマス各10製品（計250製品）を買い上げ，カドミウム含有量の実態を調査した.

15. 六価クロムならびにクロロ酢酸類の分析法開発および六価クロム濃度の実態調査（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター中の六価クロムならびにクロロ酢酸類を対象とする定量分析法を開発し，性能評価結果を踏まえ妥当性を確認した．また，妥当性確認した分析法を用い，市場流通するミネラルウォーター類製品（150製品）における六価クロム濃度の実態を調査した．

16. ミネラルウォーター類における元素類濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター類製品（150製品）におけるホウ素，マンガン，ニッケル，亜鉛，総ヒ素，セレン，アンチモン，バリウム，鉛，ウランの濃度実態を調査した．

17. 食品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）

厚生労働医薬・生活衛生食品安全部基準審査課により収集された平成25年度および平成26年度に全国の自治体等で実施された検査の結果（総検査件数：約650万件）をデータとして集計，解析した．

18. 残留農薬等の公示試験法策定のための検討（食品等試験検査費）

1）一斉試験法の適用可否及び妥当性確認のためのデータ解析に関する検討を行った．
2）国内外の試験法の情報収集と試験法通知の英訳に関する検討を行った．
3）合成ホルモン剤である酢酸メレンゲステロールについて，LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した．

19. 食品中残留農薬等の分析法に関する研究（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）食品中の残留農薬分析法の開発方針等について，欧米等（OECD, Codex, EU，米国, オーストラリア等）のガイドラインを調査し, 分析法開発における考え方・方針等についてまとめた．
2）検討対象化合物として選択したアミノグリコシド系抗生物質11化合物について，種々の分析カラムの適用性，並びに最適移動相条件を検討し，簡便且つ高精度なLC-MS/MS測定条件を確立した．
3）分析に供する試料量や試料調製方法による分析値のばらつきの違いについて検討した．食品の規格基準への適否判定のための試験において必要な試料量を提案した．
4）畜水産物中の残留抗生物質を検査するバイオアッセイ法について, 欧米等における公定試験法の整備状況, 試験法の概要及び検査の実施状況等を調査して，取り纏めた．

20. 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（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

1）全国8～10機関で調製したTD試料を分析し，ダイオキシン類及びPCBs摂取量の全国平均値を推定した．
2）GC-MS/MSを用いた魚介類中のダイオキシン類分析法を検討するため，測定条件について文献調査を行った．
3）全国10地域で調製したTD試料（計140試料）を分析し，有害な重金属を含む17種の元素類の全国・全年齢層平均摂取量を推定した．
4）塩素系難燃剤（計7化合物：デクロラン類）の摂取量をTD試料の分析を通じて推定した．

21. 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（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

1）各自治体が実施し，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66,663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．
2）津波被災地域及び非津波被災地域で地域産の魚介類を使用した一食分試料（計40試料）を購入し，これら試料からのPCBs摂取量を調査した．
3）コシアブラ，乾燥キノコ，ヒメマス，イワタケおよび大豆を用いて調理加工前後の食品中の放射性セシウム量およびストロンチウム90量の変化を評価した．

22. 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（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）における議論を精査し，その背景にある科学的な原理・原則を踏まえ考察した．また，国際化のために今後我が国が採るべき行動について，CCMASにおける議論への貢献の仕方も含め提言した．

23. 食品に残留する農薬の管理手法の精密化と国際的整合性に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

1）FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）のFAOパネルが農薬の最大残留基準値（MRL）案の導出に使用する原則と方法論をまとめたFAO Plant production and protection paper 225; Submission

and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feedを詳細に検討し，我が国におけるMRLの導出に使用可能な手順を示す文書案を開発した.

2）Codex委員会が設定する食品分類と我が国のポジティブリストに含まれる食品分類との詳細かつ科学的な比較により，合理的かつより効果的な分類とするために多数を勧告した.

24. 自動前処理装置を用いた食品中のPCBs分析法の開発に関する研究（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

自動前処理装置のPCBs分析への適用性を検討するため，PCBs添加した魚介類試料を用いて自動前処理装置の性能を評価した.

25. 機能性表示食品に係る機能性表示関与成分に関する検証事業（内閣府消費者庁支出委任費）

流通している機能性表示食品の11商品中の機能性関与成分の分析法を検討し，定量を行った.

食品添加物部

部　長　　佐　藤　恭　子

概　要

食品添加物部では，食品添加物（指定添加物，既存添加物，一般飲食物添加物，天然香料）及び食品用器具・容器包装等の品質と安全性を確保するために，食品添加物の規格基準の設定，食品中の食品添加物等分析法の開発，食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究，既存添加物の成分の解明等及び食品用器具･容器包装，玩具，洗浄剤の規格基準の設定，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等に関する研究を実施している.

平成28年度は，規格基準の設定に関与した，亜セレン酸ナトリウム，過酢酸等5品目が新規に指定され，アスパラギナーゼ，過酸化水素等4品目の規格基準が改正された．また，食品中の過酸化水素分析法を検討し，その方法が厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課より，平成28年10月6日に通知された. 器具･容器包装関連では，平成28年6月8日に改正されたポリエチレンナフタレートの個別規格化に関する規格基準の作成に貢献した.

人事面では，平成28年8月1日付けで，佐藤直子博士が研究員として採用された．また，客員研究員として，河村葉子元部長及び山﨑壮博士（実践女子大学教授）を，協力研究員として，伊藤裕才博士(共立女子大学准教授)，大槻崇博士（日本大学専任講師）及び張替直輝博士（日本大学准教授）を受け入れた.

海外出張としては，佐藤恭子部長は第49回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国・澳門特別行政区に出張した（平成29年3月20日～24日）．六鹿元雄第三室長及び阿部裕主任研究官は第6回食品包装に関する国際シンポジウムに出席のため，スペイン・バルセロナに出張した（平成28年11月15日～20日）.

なお，多田敦子第一室長は，有効性及び含有成分組成に基づく天然添加物の品質評価に関する研究において，第18回日本食品化学学会奨励賞を受賞した.

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

⑴ 薬事･食品衛生審議会添加物部会（平成28年8月）における審議資料として「第9版食品添加物公定書案」について必要な修正を行った．さらに，「食品添加物公定書の改正のための「食品，添加物等の規格基準」の一部を改正する件（案）に係る御意見の募集について」（平成28年12月）に応じて提出された意見について精査し，必要な修正作業を行った.（食品等試験検査費）.

⑵ 第9版食品添加物公定書の内容をデータベースに入力し，Web上に公開するためのプログラムを作成した（食品等試験検査費）.

⑶ 第9版食品添加物公定書の英文版の作成を開始した（食品等試験検査費）.

⑷ 第9版食品添加物公定書の一般試験法の内，微生物限度試験についてその適用性を確認した.（食品等試験検査費）.

⑸ 添加物等の指定に向けた調査研究として，二炭酸ジメチル等5品目につき成分規格案を策定した（食品等試験検査費）.

⑹ 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として，国内規格（局方，JIS規格等）の一般試験法の概要の比較を行うとともに，硫酸塩試験法見直しの検討を行った（食品等試験検査費）.

2. 食品中の食品添加物分析法の開発

⑴ 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究として，分析法案の検討・開発，分析法案の検証，及び改正案の作成及び検証を行った.（食品等試験検査費）.

3. 食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究

(1) 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,成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料及び着色料の一日摂取量調査を実施した.（食品等試験検査費).

4. 既存添加物の成分の解明等

(1) 既存添加物8品目につき，規格試験法原案を作成し，第3者検証試験を行った（食品等試験検査費).

(2) 既存添加物5品目につき，成分分析を行い，規格試験法原案を作成した（食品等試験検査費).

(3) 第4次消除対象品目リスト案に収載される既存添加物について流通実態等を確認した（食品等試験検査費).

5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

(1) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査として，米国で使用が認められている化学物質についての情報を収集した（食品等試験検査費).

(2) 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査として，各化学物質の毒性情報を収集して整理した（食品等試験検査費).

6. 食品用器具・容器包装，玩具の試験法の開発

(1) 器具・容器包装の規格試験へのTOC試験の導入に関する研究として，試験条件による測定結果の影響を検証した（食品等試験検査費).

(2) フタル酸エステルを含有するPVC製試料を作製し，種々の条件で溶出試験を行い，それらの溶出挙動を確認した（食品等試験検査費).

7. 指定等手続きの相談業務

(1) 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，食品添加物指定等相談センターにおいて，要請者からの事前相談に応じ，相談業務を行った（食品等試験検査費).

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

(1) 生産統計を基にした摂取量調査

食品添加物製造・輸入業者を対象に，指定添加物及び既存添加物の国内流通量等を調査し，指定添加物については一日摂取量の推定及び一日摂取許容量との比較を行った（厚生労働科学研究費補助金).

(2) 香料化合物及び天然香料物質の使用量調査

香料化合物及び天然香料物質について，食品香料製造会社を対象に使用量調査を実施した（厚生労働科学研究費補助金).

(3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討

ダイナミックヘッドスペース－ガスクロマトグラフ質量分析装置を用いて，マーケットバスケット試料中に含まれるエステル系香料を分析し，20歳以上の成人の喫食量データを基に，摂取量推計を行った（厚生労働科学研究費補助金).

(4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究

食糧農業機関／世界保健機関合同食品添加物専門家会議（JECFA）の香料規格の検証及び修正案の作成を行った（厚生労働科学研究費補助金).

(5) 食品添加物公定書一般試験法の改良に関する調査研究

JECFA規格や米国のFCC等と公定書の一般試験法とを比較検討し，国際整合の観点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられる試験法を選択した（厚生労働科学研究費補助金).

(6) 赤外スペクトル測定法に関する調査研究

減衰全反射法（ATR法）の確認試験への利用の可能性を検討するため，第17改正日本薬局方においてATR法が採用されている品目について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金).

(7) 鉛及びヒ素の同時分析法の検討

食品添加物の成分規格に設定される鉛及びヒ素の迅速化のため，無機塩類を対象試料とし，ICPによる同時分析法について検討した（厚生労働科学研究費補助金).

(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

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).

(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

食品添加物等の各種理化学情報検索システムを構築し，さらにデータを拡充した（(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) 器具・容器包装におけるフタル酸エステル試験の性能評価

フタル酸エステルの材質試験及び溶出試験につい

て，試験室間共同試験を実施し，規格試験法としての妥当性を確認するとともに問題点の抽出を行った（厚生労働科学研究費補助金）．

⑵　ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価

玩具からの可塑剤の溶出量を調査し，各種可塑剤の摂取量を推定し，リスク評価を行った．（厚生労働科学研究費補助金）．

⑶　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改良法について，植物油の抽出が困難な試料に適用可能な改良法変法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）．

⑷　食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究

ペットボトルから溶出するアセトアルデヒド及びホルムアルデヒドの簡易な分析法を開発し，溶出量の実態を調査した（食品健康影響評価技術研究委託）．

食品衛生管理部

部　長　朝倉　宏
前部長事務取扱　奥田晴宏

概　要

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

平成28年度は，調査研究として⑴食中毒菌に関する基礎的研究，⑵食品の微生物学的リスク評価に関する研究，⑶遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究，⑷マリントキシンによる食中毒に関する研究，⑸食品媒介性ウイルスに関する研究，⑹食品中のバイオテロに関する研究を発展させた．業務関連では，乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査，冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査，マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査，リステリア疫学情報のネットワーク化，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，生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法，平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査事業，食中毒処理要領に基づく依頼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朝倉宏部長，大城直雅第二室長，岡田由美子第三室長，上間匡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名に加え野田衛第四室長は講義を担当した．

人事面では，平成28年8月1日付で朝倉宏第一室長が部長に昇任し，平成29年1月1日付で佐々木貴正博士が第一室長として採用された．非常勤職員として吉岡宏美氏，三元昌美氏，橘理人氏，國吉杏子氏の4名，短時間非常勤職員として，桝田和彌氏，宮下多美枝氏の2名を採用した．リサーチレジデントとして山本詩織博士，永田文宏博士，客員研究員として山本茂貴博士（平成28年12月末日まで），五十君靜信博士，協力研究員として梶川揚申博士を受け入れた．その他に大学等から研究生4名，実習生10名を受け入れた．なお，鈴木穂高主任研究官は，平成29年3月31日をもって退職し，茨城大学准教授に就任した．

海外出張では，朝倉部長は，平成28年10月20日から22日に韓国･ソウルで開催された韓国食品衛生学会に招聘･参加し，我が国の食品の低温管理に関する講演及び当該国研究者と意見交換を行ったほか，平成28年11月12日から16日にニュージーランド・オークランドおよびクライストチャーチの食鳥処理施設を当該国政府関係者と共に視察し，微生物制御に関する意見交換を行った．大城室長は，平成28年9月5日から7日にスペイン・バイヨーナで開催された第1回新興海産生物毒に関する研究会議に参加し，わが国における海産生物毒に関するリスク管理状況の講演及び各国研究者と情報交換を行った．岡田室長は，平成28年5月9日から13日にフランス・パリで開催された第35回ISO/TC34/SC9 Microbiologyの総会に出席し，ISO法（食品中の微生物検出）の改正，バリデーション及び新規試験法に関する情報を収集し，平成28年6月14日から18日にフランス・パリで開催された第19回リステリア症に関する国際シンポジウムに参加し，リステリア分離株の毒性についてポスター発表した．鈴木主任研究官は平成28年11月7日から11日にシンガポールで開催された第7回アジア実験動物学会連合会議に参加し，テトロドトキシンのマウス系統株による感受性の違いについてポスター発表した．上間主任研究官は平成28年6月4日から16日に，米国国務省招待プログラムIVLP（International Visitors Leadership Program）に招待･参加し，ワシントンDC，ボルチモア市，シアトル市において米国でのHACCP関連施設等の視察や意見交換を行った．

業務成績

1．乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査

原乳における衛生指標菌検査に関し，国内・国際標準法間での成績比較を行った.

2．冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査

冷凍流通食品の微生物規格基準等に関する国際情報を取り纏めた.

3．マリントキシン検査外部精度管理事業

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設3機関4施設に対し，検査の品質保証に関する検証を行った.

4．生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法

市販生食用カキにおけるノロウイルスをはじめとする微生物検査を通じ，糞便系ファージ型別法及びトウガラシマイルドモットルウイルスの遺伝子検出法の代替法としての有用性を検討した．また，高圧処理法によるノロウイルス不活化に関する検討を行った.

5．平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査事業

和歌山御坊市で発生したノロウイルス大規模集団食中毒の原因食品特定のため，ウイルス検査を実施した.

6．食中毒処理要領に基づく依頼検査

刻み海苔関連ノロウイルス食中毒の調査の一環として，刻み海苔4検体についてノロウイルス検査を実施した.

研究業績

1．食中毒菌に関する基礎的研究

1）*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（一般試験研究費）

バイオフィルム状態にある*Arcobacter butzleri*がカンピロバクターの生存機構に及ぼす影響を評価した.

2）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（一般試験研究費）

リステリア・シグマ因子の環境ストレス抵抗性に関する役割を解析した.

3）食中毒細菌の比較ゲノム解析（一般試験研究費）

カンピロバクター等の食中毒関連病原細菌を対象にゲノム解析を行った.

4）*Listeria monocytogenes*におけるバイオフィルム形成を支えるコアゲノム構造に関する研究（一般試験研究費）

*Listeria monocytogenes*のコアゲノム多型性と環境生残形質との関連性を検討した.

5）我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究（一般試験研究費）

患者及び食品由来のリステリア株を外部との協力体制を確立して収集し，PFGE解析により散発例の原因食品推定を行った.

6）ゲノムのゆらぎを基盤とするカンピロバクターの宿主適応及び病原性変動に関する研究（日本学術振興会・科研費）

野鳥由来株による鶏宿主への適応性及びゲノム変動性を検討した.

7）乳児用調製粉乳汚染細菌*Cronobacter spp.*の新分類と病原性機構に関する研究（日本学術振興会・科研費）

スナネズミ等を用いて*Cronobacter*属菌の病原性評価を行った.

2．食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1）食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食鳥肉での拡張型β－ラクタマーゼ（ESBL）産生菌の汚染調査を行った.

2）食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

冷凍や表面焼烙法等による，鶏肉中でのカンピロバクター汚染低減手法の有効性を評価した.

3）野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

ジビエ肉の加工調理段階における衛生的取扱いや調理法の在り方に関する情報収集と検証を行った.

4）畜産食品における生物学的ハザードとその低減手法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

51頭分の牛肝臓・胆汁等における細菌汚染実態ならびに放射線殺菌効果等に関して検討した.

5）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（厚生労働科学研究費補助金）

食品における微生物試験法の妥当性評価手法を検討した.

3．遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1）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（一般試験研究費）

発癌性HPVのエピトープを，乳酸菌体表層への固定化させ，ワクチン効果を検討した.

2）バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク

管理及び国民受容に関する研究（一般試験研究費）
乳酸菌遺伝子組換え体の遺伝子発現変動を検討した.

4．マリントキシンによる食中毒に関する研究

1）魚貝毒のマウス・バイオアッセイに関する研究（一般試験研究費）
下痢性貝毒，シガテラ毒以外の魚貝毒に関するマウス・バイオアッセイについての解析を行った.

2）マリントキシンのリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）
コモンフグの毒性解析，dcSTXの調製法を検討した.

3）魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類標準品調製の検討（食品化学財団）
有毒魚の探索とシガトキシン類調製法について検討した.

5．食品媒介性ウイルスに関する研究

1）食品中のウイルス検出の精度管理体制に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）
地方衛生研究所等と共同で食品のウイルス検査の外部精度管理を実施し，評価した.

2）ウイルス性食中毒の予防法や制御法の確立に向けた研究（厚生労働科学研究費補助金）
食品製造施設等において実用性のあるウイルス不活化法として，特にエタノール系消毒剤の有効性について検討した.

3）網羅的ゲノム解析を用いた食品中のウイルスの解析に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）
ノロウイルスの型別に有効となりうる遺伝子領域を決定し，代表検体についてNGS解析を進めた.

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（厚生労働科学研究費補助金）
過去2年間で開発した遺伝子型別システムの検証と改良を行った.

6．食品中のバイオテロに関する研究

1）食品防御の対策法と検証に関する研究（試験一般）
ボツリヌス症例について食品対応を行った.

衛生微生物部

部長　寺嶋　淳

概　要

衛生微生物部は，食品，医薬品，医薬部外品，医療用具，環境等に及ぶ広い分野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いる.

食品微生物関連では，主に細菌，真菌，寄生虫等を取扱い，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28年度は，食品からの腸管毒素原性大腸菌検出方法に関して，培養法，遺伝子検出法の検討を行った. また，水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究を実施し，機能性表示食品に係る機能性関与成分（微生物）に関する検証を実施した. 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とともに，医薬品を汚染する真菌検出法の開発を行っている. また，食品微生物に関する情報について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，汚染の実態調査に基づく，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，マイコプラズマ否定試験に適用可能な参照品の評価，エンドトキシン試験法に用いる組換え試薬使用の妥当性を検討するとともに，日本薬局方一般試験法収載の無菌試験や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，主に真菌を対象として，アレルギー誘発因子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・小児科医師等と継続的な共同調査研究を実施した.

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，天野富美夫大阪薬科大学教授，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，協力研究員として高橋治男千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師，山口照英日本薬科大学教授，豊田淑江日本薬科大学助教，渡辺健東京医科歯科大学特任助教，湯之前雄太東京医科歯科大学技術補佐員，河合充生一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所 薬事試験部 微生物試験課長，小沼ルミ東京都立産業技術研究センター主任研究員，大波純一独立行政法人科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員，研究生1名，実習生12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. 大西貴弘第四室長は，平成28年5月9日～15日までギリシア・アテネ市で開催されたIAFP European Symposiumに出席し，寄生虫

性食中毒に関する研究成果の発表を行った．また，平成28年8月29日～31日まで韓国・済州市の済州大学と済州島の養殖ヒラメにおけるクドア汚染に関して共同調査を実施した．また，平成28年12月13日～16日まで韓国・済州市において韓国産養殖ヒラメのクドア汚染に関する専門家会議に出席し韓国の政府担当者と協議した．

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，日本薬局方生物試験法委員会委員，製剤委員会無菌医薬品包装の完全性評価WG専門委員，国際調和検討委員会委員，ISO/TC194 国内委員会委員，ISO/TC198 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，窪崎，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

18種類の各種菌株由来LPSからなるエンドトキシンパネルを作成し，国内で入手可能なライセート試薬3種類及びFactorCの組換えタンパク質からなるエンドトキシン測定試薬3種類で測定し，組換え試薬使用の妥当性について7機関の共同研究班により評価し概ね同等の性能を有していることを見出した．

2．食中毒に関する調査研究

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し，H28年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめおよび菌株の保存を行った．

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

腸管毒素原性大腸菌の食品からの検出に優れる分離培地の開発を目的に検討した結果，有用な選択剤を見い出した．

4．機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業

流通している機能性表示食品の7商品中の機能性関与成分（微生物）2菌種の分析法を検証し，市販品を供試して定量を行い，含有菌数を検証した．

5．平成28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，アセチル化デオキシニバレノール，ニバレノール，オクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査）

トウモロコシ加工品，小麦とその加工品計380検体について，フモニシン，デオキシニバレノール，アセチル化デオキシニバレノール及びニバレノールの汚染調査を行った結果，輸入小麦において2～3mg/kgの高い汚染が生じている検体が複数認められた．また，ライ麦，そば，ワイン，ビール，ドライフルーツ及びコーヒー計180検体についてオクラトキシンAの汚染調査を行った．そばとコーヒーにおいて高頻度の汚染が確認され，またワインとドライフルーツにおいてはヨーロッパで設定されている基準値を超える汚染が生じている検体が認められた．これらの情報は我が国において今後規制を設定するかどうかの判断材料として重要と考えられた．

6．平成28年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：冷凍挽肉製品の加熱調理殺菌条件に係る調査事業

腸管出血性大腸菌O157に汚染されたメンチカツの殺菌に必要な家庭での揚物調理の条件を見出した．

7．平成28年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査

低温でのイワシおよび加工品の保存において，長期間であればヒスタミン生成が起こり食中毒の発生の可能性があることが示された．

8．平成28年度生鮮魚介類を原因食とする原因物質不明食中毒の原因究明に関する研究

原因物質不明有症苦情事例の原因究明のため地方自治体からの検体受け入れを開始した．44事例から65検体を収集し解析を行ったところ，近年急増しているカンパチの生食に伴う有症苦情事例（平成27年：16事例，患者数186名）の検体から粘液胞子虫*Unicapsul seriolae*を検出した．市場流通品のカンパチではこの寄生虫は検出されなかったものの，*U. seriolae*がカンパチの生食に伴う有症苦情事例の原因微生物である可能性が示唆された．

研究業績

1．医薬品の衛生微生物に関する研究

⑴　マイコプラズマ否定試験に用いるマイコプラズマ参照品確保と供給に関する研究（一般試験研究費）

第十七改正日本薬局方 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に適用可能なマイコプラズマ参照品の培養と供給に関する環環境整備を目的として，新たに（独）製品評価技術基盤

機構 バイオテクノロジーセンター（NBRC）が分譲を開始したATCC 23838に由来するM. arginini NBRC 111899を含むマイコプラズマ参照菌株（アコレプラズマを含む）の培養と力価の測定，NATによる評価を行った．メーカーによるバリデーション結果が公表されているMycoFinderを用いてリアルタイムPCRによるNATを行い，マイコプラズマ参照品7菌種すべてが10 CFU/mLで検出可能だったことから，本研究で調製したマイコプラズマ参照品はマイコプラズマ否定試験に適用可能であることを見出した．

⑵ 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）

末梢血等を用いて発熱性物質を検出する単球活性化試験法（monocyte activation test，MAT）の代替法として，炎症性サイトカインを産生するヒトiPS細胞から分化誘導した単球またはヒト樹状細胞を用いた検出法の構築を目的とし，健常人ボランティアの末梢血単核球から単球，未成熟樹状細胞及び成熟樹状細胞を分化誘導してサイトカインプロファイルの解析に供した．得られた細胞をエンドトキシンで刺激して産生する炎症性サイトカインの検出を行い，単球を刺激するMATでは炎症性サイトカインとしてIL-1βを，未成熟樹状細胞を刺激する樹状細胞活性化試験ではTNF-αを，成熟樹状細胞を刺激する樹状細胞活性化試験ではIL-6をそれぞれ測定することにより，エンドトキシンの検出が可能だった．試験に用いた細胞種の中で，単球が最も高感度にエンドトキシンを検出可能であった．健常人ボランティアの末梢血単核球から単球，未成熟樹状細胞及び成熟樹状細胞を分化誘導してサイトカインプロファイルの解析に供するとともに，単核球にOCT3/4，SOX2，KLF4及びc-MYCを導入してiPS細胞を得た．理研BRCから導入した細胞を含めて，ヒトiPS細胞から単球及び樹状細胞の分化誘導を試み，CD14陽性の単球が得られた．

⑶ 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）

医薬品等に混入する可能性のある細菌と真菌の同時網羅検出法として，次世代シーケンサーの活用を試みた．既知の細菌と真菌の混合試料から予想通りの菌属推定が可能であったことから，検出技術が構築できたと判断された．

⑷ CD133由来MMP-9陽性細胞の血管新生促進作用に関する研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

培養したCD133細胞をマウスに投与し虚血部位に浸潤することを示した．遺伝子発現解析やフローサイトメーターの解析からメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）に着目すると，細胞表面にMMP-9を発現するCD133細胞由来MMP-9陽性細胞は強い浸潤能とサイトカイン産生能をもち，血管新生を促進するものと考えられた．

⑸ オゾン過酸化水素混合ガス滅菌法とエンドトキシン等発熱性物質不活化に関する研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

乾熱処理（250°C，2時間）より低温で乾燥条件下の発熱性物質を不活化する方法の開発を目的とし，エンドトキシン不活化能を有するオゾン過酸化水素混合ガスを暴露の有効性を検証するため，暴露した試験材料の薄板を用いて細胞毒性試験を行った．エンドトキシン不活化能を示すオゾン過酸化水素混合ガス条件下で暴露した試験材料は，超高分子量ポリエチレンと真鍮には細胞毒性がないが，塩化ビニルは細胞毒性を示した．一方，低濃度のオゾン過酸化水素混合ガスの暴露では，細胞毒性を示さなかった．細胞毒性が生じない条件下でのエンドトキシン不活化の実現には，混合ガス濃度の低下と暴露時間の短縮などの条件設定が必要なことを明らかにした．

2．食品微生物に関する研究

⑴ 食品での新たな病原大腸菌のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費）

腸管毒素原性大腸菌の食品での検出に優れた増菌培養，分離培養，免疫磁気ビーズ法，特異的毒素遺伝子を検出するための遺伝子検出法（リアルタイムPCR法）を見出した．

⑵ 食品における腸管出血性大腸菌の凍結損傷の検討（一般試験研究費）

血清群O157について冷凍野菜製品中での凍結損傷の発生の割合を測定したところ，凍結損傷菌の割合は低く死滅する割合の方が高かった．また，試験法の検討を行ったところ，凍結による影響は少なく，十分に検出されることが示された．

3．真菌に関する研究

⑴ 国内流通食品におけるマイコトキシン産生菌の検出法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費）

ステリグマトシスチン産生菌を多菌種含む*Aspergillus section Versicolores*群について，米や加工食品をはじめとした様々な国内流通食品由来株を約50株収集した．これらの株についてβチューブリン遺伝子のシークエンスを行い，系統解析による菌種の同定を行ったところ，*Versicolores*群のうち*A. creber*など10菌種が含まれることが示され，本遺伝子における菌種特異的な塩基配列を検出することができた．続いて，ステリ

グマトシスチン産生菌種のみを検出し，非産生菌種である*A. sydowii*を検出しない迅速検出法の開発を行った．培養によらない分子生物学的手法による方法として，上述した菌種特異的塩基配列情報を元に，ターゲット菌種のみを特異的に増幅するPCRプライマーのデザインを行った．国産米の表面洗浄液に対して本プライマーによるPCRを適用したところ，*A. sydowii*による非特異的な増幅は見られず，ターゲット菌種による増幅パターンが得られることを確認した．

(2) 東日本大震災後に発生した小児へのアレルギー性健康被害への対応に関する研究（厚生労働科学研究費）

震災後に見られた小児のアレルギー疾患の増加が，住環境の真菌汚染と関連したものである可能性について検討した．宮城県石巻市内に居住する小学2年生約1100名を対象として，アレルギー疾患の有症率調査，および調査を希望した対象者について，寝具や寝室中の布製品の付着物を採取し，ここに含まれる真菌汚染量調査を行った．その結果，研究対象となった小児の寝具においては，全ての対象者について平均的に総真菌数が高いという結果は得られなかったが，アレルギー性の強い*Aspergillus*属菌の割合が高かった世帯が散発していたことが明らかとなった．

(3) 水害被災地における真菌アレルギー患者の免疫血清学的検査の妥当性向上に関する研究（文部科学省科学研究費）

宮城県石巻市において，共同研究者医師の協力を得て，津波浸水世帯，仮設住宅住民等に居住する医療機関受診者または集団検診受検者から，喘息やアレルギー性気管支肺真菌症等の有病率についての情報を得て，水害被災地におけるアレルギー患者の発生実態の把握を行った．また，これらの住民から採取した血清を得た．被災地室内で多く見られる*Eurotium herbariorum*，*E. amstelodami*，*Aspergillus restrictus*の抗原エキスを精製し，昨年度構築した化学発光ELISA法を特異的IgE抗体濃度測定に適用したところ，臨床の場では最も抗原性が強い真菌であると考えられている*Aspergillus fumigatus*よりも，上述3菌種に対する抗体陽性率のほうが高値であることが明らかとなった．高濃度真菌汚染が進行している住宅室内では，*A. fumigatus*以外の実際に汚染している菌種のほうが，アレルゲンとしての重要性が高いことが示唆された．

(4) 住宅室内真菌叢におけるアレルゲンの多様性に関与する真菌の系統分類学的検討（一般試験研究費）

室内真菌叢における高検出菌種について，遺伝的・生化学的な多様性および共通性を認識することを目的とし，分子分類学的手法を用いた検討を行った．住宅室内の空気およびハウスダストから，優占菌でありかつアレルギー性が強い*Aspergillus*属菌を多数分離収集し，それらの株のβチューブリン遺伝子のシークエンスを行い，分子系統解析による菌種の同定を行った．その結果，多様な菌種が検出されたが，*A. glaudus*，*A. restrictus*，*A. penicillioides*，および*A. versicolor*が多くの割合を占めることが明らかとなった．臨床の場で最もヒトへの健康危害性が最も高いと考えられている*A. fumigatus*はほとんど検出されず，これまでアレルゲン性・感染性についての知見が少ない菌種に対しての解析を行う重要性が高いことが明らかとなった．

4．真菌産生毒素に関する研究

(1) 国際的に問題となる食品中のカビ毒の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費）

330検体を対象とした汚染実態調査の結果，ステリグマトシスチンは小麦粉，エン麦，ライ麦，ハト麦，雑穀米，コーングリッツ，アーモンド及びコーヒーにおいて陽性検体（定量限界値0.05μg/kg）が認められた．陽性率が最も高かったのはライ麦の50%，次いでコーヒーの40%であった．最高濃度はライ麦における7.1μg/kgであった．ジアセトキシスシルペノールについてはハト麦のみから63%の陽性率で検出され，最高濃度は137 μg/kgであった．以上の結果から，日本に流通する食品にSTCとDASが混入している実態が明らかになり，実態調査を継続してリスク評価を行うための情報を取得する必要性が示唆された．

(2) アフラトキシン生産阻害物質の作用機構の解析（一般試験研究費）

アフラトキシン生産阻害剤であるブラストサイジンSの誘導体を調製し，活性を調べた．その結果，カルボキシメチルエステル誘導体に非常に強いアフラトキシン生産阻害活性が認められた．この誘導体の酵母や大腸菌などの微生物に対する作用はブラストサイジンSと同様であり，アフラトキシン生産阻害に対する特異性の高いため，実用化が期待される誘導体であることが示された．

5．寄生虫に関する研究

(1) *Kudoa septempunctata*の凍結保存方法の確立（厚生労働省科学研究費）

*K. septempunctata*は実験室での人工培養が出来ないため，毒性メカニズムの解明や予防法の確立などの研究に支障が出ている．そこで，人工培養に代わるものとして，胞子の凍結保存を確立した．本法を用いると保存開始から2年の時点で70%以上の胞子が生存しており，保存した胞子はヒト腸管細胞に対して毒性を

保持していることも確認できた.

⑵ *Unicapsula seriolae*の定量的検査法の開発に関する研究（一般試験研究費）

カンパチが原因食の有症苦情事例の原因微生物と考えられる*U. seriolae*に対する定量リアルタイムPCR法を確立した．本法は特異性，定量性に優れ，100コピーという低濃度から検出することが出来る．今後，発症に必要な*U. seriolae*量を推定するのに有用であると思われる.

⑶ *Kudoa septempunctata*の駆虫薬候補物質の検索に関する研究（一般試験研究費）

*K. septempunctata*を死滅させるためには凍結するのが最も効果的であるが，ヒラメの肉質が低下するため利用されていない．そこでヒラメの魚体に寄生する*K. septempunctata*を駆虫するための候補物質のスクリーニングを行う．本年度はスクリーニングに必要な*K. septempunctata*の生死を定量化できる方法を開発した.

有機化学部

部長　出水庸介
前部長　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等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.

平成28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）に客員研究員として参画いただいた.

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

国際学会発表のため，出水室長は，34th European Peptide Symposium & 8th International Peptide Symposium（平成28年9月，ライプツィヒ，ドイツ）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，化学薬品委員会）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.

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

研究業績

1．有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1）安定なヘリカル構造を形成できるペプチドの設計・合成を行った．また，その一部を用いてDDSキャリアペプチドへの展開を行った.

2）グラム陰性菌，グラム陽性菌に対して強い抗菌作用を持つペプチドの開発を行った.

3）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修飾長鎖アルキル基を導入した化合物のタンパク質分解誘導作用を評価した.（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）炭素鎖を延長したカチノン系化合物の包括規制を行った.（厚労科研費）

2）新規流通危険ドラッグ成分の生物活性予測法について，その適用の妥当性について検討した.(厚労科研費)

3）開発した構造類似性のみに基づいた毒性予測法を新規な化合物群に適用した．（厚労科研費）
4）ジフェニルメタン誘導体を合成し，CB1受容体に対する活性評価を行った．（精神･神経疾患研究開発費）
5）3種のタンパクの構造からホモロジーモデリングでCB1受容体の構造を構築し，リガンドのドッキングシミュレーションを行った．（厚労科研費）
6）重要なDNAアダクトの合成を行った．

3．薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1）AhRをユビキチンリガーゼとして用いるプロテインノックダウン法の開発を行った．（創薬基盤推進研究事業）
2）核内受容体のリガンドとして，ジフェニルメタン構造を有する分子の合成を行った．
3）Notch受容体を分解誘導するペプチドの開発を行った．
4）post-modificationが可能な機能性ペプチドの合成を行った．（文科科研費）
5）エストロゲン受容体，アンドロゲン受容体を標的とした転写活性化阻害ペプチドの開発を行った．（文科科研費）

4．医薬品の品質確保に関する研究

1）日本薬局方への不純物情報の収載に関して，記載方法の整備を行った．（厚労科研費）
2）日局データベースの記載事項･内容の拡充を行った．

以上の研究は，沖津航陽，藤里卓磨，小林寛幸，酘島一史の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った．

研究の成果は，下記学会等で発表した．

国際学会では，34th European Peptide Symposium & 8th International Peptide Symposium，国内学会では，第20回日本がん分子標的治療薬学会（2016.5），ケミカルバイオロジー第11回年会（2016.6），第68回ビタミン学会（2016.6），第32回DDS学会（2016.7），第48回若手ペプチド夏の勉強会（2016.7），第60回日本薬学会関東支部大会（2016.9），第10回バイオ関連化学シンポジウム（2016.9），第53回ペプチド討論会（2016.10），第34回メディシナルケミストリー学会（2016.11），日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.1），日本薬学会第137回年会（2017.3）等で発表した．また論文及び総説・解説等は，*Sci. Rep., J. Exp. Med., Bioorg. Med. Chem., Tetrahedron, Bioorg. Med. Chem. Lett., MedChemCommun, Chem. Pharm. Bull., Med. Chem., Mol. Pharmacol., ビタミン学会誌*等に発表した．

生化学部

部長　近藤一成

概　要

生化学部では，業務関連物質の生化学的試験研究として，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28年度は，主に以下の6つの課題について研究業務を実施した．⑴免疫系細胞の機能に関する研究，⑵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，⑶遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究，⑷健康食品の安全性・自然毒のリスクに関する研究，⑸食物中アレルギー物質に関する研究，⑹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29年1月15日付けで第二室主任研究官野口秋雄が退職した．また，昭和薬科大学西島正弘教授を客員研究員として，独立行政法人農研機構食品研究部門佐藤里絵研究員を協力研究員として受け入れた．外国出張は，以下の通りである．蜂須賀暁子室長は保健物理学会にて福島原子力発電所事故後の食品からの放射性物質の摂取量について発表した（米国・スポケーン，平成28年7月17日～22日）．中村公亮室長は単一細胞中のゲノム，及び，エピゲノムを高感度かつ網羅的に解析する技術開発の研究を行うため，米国国立衛生研究所へ留学した（米国・ベセスダ，平成28年9月20日～平成29年3月19日）．安達玲子室長は欧州動物実験代替法評価センター科学諮問委員会皮膚感作性ワーキンググループ会議に出席し，新規皮膚感作性試験法の第三者評価に関する議論を行った（イタリア・イスプラ，平成28年5月16日～21日）．また，第130回国際分析化学学会で日本の伝統的発酵食品中に残存する食物アレルゲンの解析に関する研究成果を発表した（米国・ダラス，平成28年9月18日～23日）．為広紀正主任研究官は第56回米国毒性学会で食物アレルゲンの経皮感作性の解析に関する研究成果を発表した（米国・ボルチモア，平成29年3月12日～18日）．

なお，曽我慶介研究員は，平成28年度放射線安全取扱部会年次大会において，最優秀ポスター賞を受賞した．

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，多機関による遺伝子組換えコメの検査法（DNA検体調製法，リアルタイムPCR法）を対象として外部精度管理試験を実施した（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全

部基準審査課新開発食品保健対策室）.

2）安全性未承認GM食品監視対策のため，遺伝子組換えサケ系統特異的検知法の開発を行った．また，未承認遺伝子組換えコムギのコンストラクト及び系統特異的検知法開発を行った（食品・添加物等規格基準に関する試験検査費，医薬食品局食品安全部監視安全課）.

3）高度加工食品からのDNA抽出の検討を行い．また，消費者庁通知の改訂を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）.

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28年度放射線業務従事者22名（他一時立入者登録11名），取扱等業務従事者11名，1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者18名の登録があった．放射線管理業務としては食品中放射性セシウム，ストロンチウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか，所内の放射線使用に関する教育指導も含めた全般に対応した．また，平成28年10月19日に法令に基づく原子力規制庁の立入検査に対応した.

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・生活衛生局食品安全部監視安全課）.

4．その他

1）国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース（平成28年1月）で，次世代遺伝子組換え技術ときのこによる食中毒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）「医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究」として，医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性原材料について，動物モデル実験系を用いて経皮感作性の検討を行った．また，実験系標準化のための陽性対照物質に関する検討を行った（医療研究開発推進事業費補助金）.

2）「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，マウスを用いるin vivo評価系を用いて，酸化チタンナノマテリアルが抗原タンパク質による経皮感作に及ぼす影響について検討した（厚生労働科学研究費補助金）.

3）「バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究」として，導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース（ADFS）のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）.

4）「食物アレルギーにおけるアレルゲン経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索」として，食物アレルゲンタンパク質による経皮感作について，動物モデルを用い，関与するサイトカイン等に関する検討を行った（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）危険ドラッグ成分の薬理活性の簡便迅速評価法として，エクオリンとセロトニン受容体を発現させた培養細胞を用いたアッセイ系を検討し，近年流通した危険ドラッグ成分および製品を分析した（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を用いて得られた食品のリスク管理と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．新育種法（NBT）の一つであるOligo-directed mutagenesis（ODM）を使用して開発された作物のゲノム変異解析法の性能比較を行った．遺伝子組換えコンストラクトや遺伝子断片の挿入位置解析のための検査技術の確立を行った．また国内外でのNBTを用いた作物および動物の開発状況，および主要国の規制制度を調査整理した.

2）「発芽前後におけるGMダイズの遺伝子発現プロファイリングに関する基盤研究」（厚生労働科学研究費補助金）で，野生型ダイズ品種別及びSync1を高発現させた遺伝子組換えダイズ品種のRNA-Seq解析を行い，発現量の差のある発芽遺伝子の特定，並びに，定量解析手法の開発を行った.

4．健康食品の安全性・自然毒のリスクに関する研究

1)「我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究」において，高等植物およびきのこ毒の中毒被害低減と中毒発生時の原因種特定のための簡易および確定遺伝子検査法開発に関する研究を行った．野外でも可能な検査法の検討も行った（厚生労働科学研究費補助金）．

2)「急性脳症解明のための細胞核とミトコンドリアにおける細胞死制御分子の機能解析」において，細胞核における役割を明らかにするために細胞死制御分子が核に移行できない変異細胞株の樹立を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））．

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等」として，各種食物アレルゲン（発酵食品中の小麦等，果実類，大豆，甲殻類，魚卵）に関する解析を行った．また，現行のアレルゲンを含む食品の検査法について，確認検査法の改良に関する検討を行った（消費者庁消費者政策調査費，消費者庁食品表示課）．

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，放射能検査における問題点とその対策に関する研究を行った（厚生労働行政推進調査事業費補助金）．食品に含まれるポロニウム分析法の簡便化，化学分離を行わない直接試料調製法（ステンレス板電着法と銀板自然沈着法）を検討した（科学研究費補助金（日本学術振興会））．

安全情報部

部　長　　畝　山　智香子
前部長事務取扱　　奥　田　晴　宏

概　要

安全情報部は，医薬品，食品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28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．さらに，図書情報サービス，及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った．

人事面では，平成28年8月1日付けで畝山智香子第三室長が部長に昇任し，奥田副所長の部長事務取扱は解除になった．また平成29年1月1日付けで登田美桜主任研究官が第三室長に昇任，第二室の主任研究官として田村克博士が新規採用された．

海外出張としては，登田主任研究官が，第10回コーデックス食品汚染物質部会（ロッテルダム・オランダ，平成28年4月4日～8日）に出席した．窪田室長が，食品微生物に関する国際集会Foodmicro2016（アイルランド・ダブリン，平成28年7月19日～22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．また2016年次国際食品保全学会学術集会IAFP2016（米国・セントルイス，平成28年7月31日～8月3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．青木主任研究官が，第32回国際薬剤疫学会年次総会（アイルランド・ダブリン，平成28年8月24日～28日）に参加し，市販後医薬品の副作用シグナルの検出，安全対策に関する最新情報の収集，調査を行った．

業務業績

1．医薬品の安全性情報に関する業務

WHO，米国FDA，EU EMA，英国MHRA，Health Canada，豪州TGA，ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる最新情報，規制情報，評価情報等を収集，評価し，「医薬品安全性情報」として隔週で行政，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DGSANCO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．図書・情報サービス

1）雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は，87タイトル（和雑誌：14，洋雑誌：73）を購読した．また，図書は，611冊を受け入れるとともに4,466冊を除籍し，単行本は10,400冊，製本雑誌は31,009冊となった．

文献の相互貸借事業に関しては，外部から42件の依頼を受け，外部へ125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4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28年，第134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480ページ）．国際的な医学雑誌からは，小児片頭痛によく用いられる医薬品での有効性欠如・有害作用，がん分子標的治療に伴う心血管毒性，NSAIDと心不全のリスク，妊娠中の抗てんかん薬使用の妊娠転帰への影響，青少年および成人での抗うつ薬使用の有効性と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．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：米国におけるエジプト産イチゴ喫食によるA型肝炎アウトブレイク，米国におけるフィリピン産ホタテ喫食によるA型肝炎アウトブレイク，欧州におけるポーランド産卵の喫食によるサルモネラアウトブレイク等）．食品添加物及び農薬・動物用医薬品データベース及び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．また各種アウトブレイクに関する食品関連情報関連のwebサイトの更新を適宜行った（一般試験研究費）．

2）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

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．厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）への菌検出報告数から被害実態の推定を行った．2008～2015年にJANISに報告された菌検出数を用い，それにJANISデータの住民カバー率，電話住民調査の結果から求めた下痢症患者の医療機関受診率および受診者の検便実施率等の因子を推定モデルに導入することで，モンテカルロシミュレーション法により食品由来下痢症患者数の推定を行なった（厚生労働科学研究費補助金）．

3）全国における食品への異物混入被害実態の把握研究

全国の自治体に報告された食品への異物混入事例のデータのうち約3年分を集計し，異物の種類，異物の大きさ，混入が発生した食品の種類，健康被害の有無等を検討することで異物混入の被害実態の把握を行った（厚生労働科学研究費補助金）．

4）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・生活衛生局食品安全部監視安全課）．

5）諸外国における乳児用調整乳に係る規制等に関する調査

諸外国（CODEX，米国，EU，豪州やニュージーランド等）における乳児用調整液状乳に係る規制（法体系，製造基準等）についての調査を行った（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課）．

6）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

2015年9月～2016年9月に発信された食品および飼料に関する早期警告システム（RASFF）の通知および米国食品医薬品局（US FDA），米国農務省食品安全検査局（USDA FSIS），カナダ食品検査庁（CFIA）の回収情報の内容を検討することで，特にアジアおよびTPP関連諸国を原産国とする食品の微生物に関する情報を収集し，汚染実態を検討した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課）．

7）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）．

8）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

難燃剤として使用されている過フッ素化化合物の情報を収集し報告した（厚生労働科学研究費補助金）．

9）輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国の残留農薬・動物用医薬品モニタリング計画を調査し，検査対象項目，検出･違反頻度の多い品目･生産国・農薬/動薬等をまとめ，我が国と比較した．また，我が国と諸外国で設定されたADI・ARfDの一覧を作成した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品安全部監視安全課）．

10）亜麻の実中のシアン化合物に関する調査

亜麻の実中のシアン化合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・生活衛生局食品安全部基準審査課）．

11）食品に残留する農薬の管理手法の精密化と国際的整合性に関する研究

農作物における残留農薬基準値の適合判定のための検査部位について，食品分類も考慮しつつコーデックス委員会と我が国の設定状況を比較し，今後我が国が見直すべき点をまとめた（厚生労働行政推進調査事業費補助金）．

12）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討議の経緯を課題毎にまとめるとともに，食品汚染物質の規格基準に関し，国際的な整合性をはかる上で我が国の食品安全行政の課題を検討した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）．

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・回避しう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ると考える．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的に，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．

重症副作用に関するゲノムバイオマーカー探索研究では，横紋筋融解症（薬物性筋障害）に関し，新たにHLA型との相関を見いだし論文化を行った．また先端的なメタボローム解析系を構築し，副作用試料，疾患試料等の解析を多くの共同研究機関と行っている．さらに，ICH，ISO等の国際的な行政基準作成にも積極的に関与するなど，厚生労働省，PMDAとの結びつきも強まっている．

人事面では，平成28年11月2日付けで主任研究官として荒川憲昭博士が採用された．また平成29年1月1日付けで非常勤職員として沖山佳生博士が採用され，第四室に着任した．長年にわたり活躍した前川京子室長は平成29年3月31日で退職し，同志社女子大学薬学部教授として赴任した．新天地での活躍をお祈りする．

海外出張は以下の通りである．齋藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会出席のため，米国に出張した（平成28年4月）．佐井君江室長，中村亮介室長は薬物過敏症会議（Drug Hypersensitivity Meeting 2016）へ出席のためスペインに出張した（同年4月）．齊藤公亮主任研究官は，北米生化学系学会合同年会2016へ出席のため米国に出張した（同年4月）．齋藤嘉朗部長，前川京子室長，齊藤公亮主任研究官は，第11回国際薬物動態学会での発表のため韓国に出張した（同年6月）．佐井君江室長，今任拓也主任研究官は，第16回国際薬剤疫学会での発表のため，アイルランドに出張した（同年8月）．前川京子室長は韓国応用薬理学会での講演のため，韓国に出張した（同年10月）．佐井君江室長は医薬品辞書の国際規格策定に関する会議（ISO/TC215 W6）へ出席のため，ノルウェーへ出張した（同年11月）．齋藤嘉朗部長，中村亮介室長は，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鉄橋正士係長とカナダに出張した（同年12月）．齋藤嘉朗部長は，米国毒性学会での発表のため出張した（平成29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，セロトニン再取り込み阻害薬とスタチン系薬剤の併用による血糖への影響，デノスマブによる低カルシウム血症のリスク要因の探索および安全性速報発出の影響について定量的評価を行った.

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，カナダ・トロント大学における重症薬疹研究の研究体制，試料収集方法および解析手法の調査を行った．さらにカナダ保健省を訪問し，医薬品安全対策へのゲノム情報の反映について調査した．また薬物性肝障害について，25症例（累計235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，発症に関連する遺伝子多型を2種見いだした．遺伝子マーカーの調査に関しては，抗結核薬や抗がん剤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

1）個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

国際的な安全性情報交換に必要な国際標準医薬品辞書の円滑な国内実装に向け，海外における実装準備状況，優先検討課題等について調査し，国内の既存医薬品コードとの対応も考慮した国内標準のあり方を検討した.

2）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（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・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．共同研究機関の医療情報データベースを用いて，薬剤性低カルシウム血症の検索式を構築し，これを用いたリスク要因の同定，ならびに行政施策の影響について解析した.

3）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（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

東アジア地域における医薬品添付文書の記載の比較を，主として呼吸器･消化器系薬等6薬剤に関して行い，有効性や有害事象頻度に国間差を示す事例を見いだした．また，PON1，VKORC1，アドレナリン受容体等の薬物応答関連の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.

4）薬物動態（薬物相互作用及びマイクロサンプリング）に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金･医薬品等規制調和･評価研究事業）

ICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス」におけるQ&A（マイクロサンプリング）に関し，平成28年5月にStep 2bを完了した．パブリックコメントを募集し，意見に基づき改訂案を作成した.

5）薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

副作用発現頻度の民族差に関する文献調査と共に，遺伝子多型頻度情報を基に，日本及び東アジア諸国のレセプトデータベースを用いた重症薬疹の民族差に関する解析プロトコール草案を作成し，各国の連携施設との調整を開始した.

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

1）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（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

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・生活衛生局安全対策課，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198症例（確定例184例），薬物性間質性肺疾患では累計267症例（確定例123例），重症薬疹では累計309症例（疑い例を含む確定例）に達した．重症薬疹に関し，SJS/TENの発症との関連が疑われたHLAについて，ペプチドの結合性及び被疑薬の直接的結合性に関する解析を行った．また，スタチンによる横紋筋融解症等で関連する遺伝子多型を同定した．さらに昨年度の解析から感染症との関連性が認められた重症薬疹ならびに薬物性肝障害に関し，海外の自発報告データベースを用いた検証を行った.

2）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（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

見出した非臨床における薬物性肝障害及び腎障害バイオマーカー候補に関して検証すると共に，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を構築した．

3）官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発（日本医療研究開発機構･医療研究開発推進事業費補助金･医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬物性肝障害，間質性肺炎，重症薬疹に関し，発症患者等の血液・尿・臨床情報収集を継続すると共に，間質性肺炎試料に関し，マイクロRNA，プロテオーム，メタボローム解析を行い，発症と関連するバイオマーカー候補の探索を行った．また既報の薬物性肝障害マーカー候補分子に関し，検証を行った．

4）多層的オミックス解析による，がん，精神疾患，腎疾患を対象とした医療技術開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

血液試料から抽出・測定・解析を行い，測定・解析のためのマニュアルの最適化を行った．また，比較的対象とする代謝物の含有量が少ない，尿・脊髄液からの抽出法を最適化した．さらに，がん，精神疾患，腎疾患試料受け入れのための倫理申請を行い，承認を得た後に，試料の受け入れ，測定・解析を行った．

5)精神･神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業）

がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与患者の投与前血漿を用いて，副作用発症に関連するバイオマーカー探索を行う．まず，倫理審査委員会の承認を得ると共に，試料の受け入れ・解析スキームを構築した．

6）性差に基づく薬物療法の有効性・安全性の評価研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・女性の健康の包括的支援実用化研究事業）

主としてフッ化ピリミジン系薬剤の有害事象につき，その程度（軽度，重篤）と性差との関連において相関するバイオマーカーを探索する．まず，倫理審査委員会の承認を得ると共に，試料の受け入れ・解析スキームを構築した．

7）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．ボルテゾミブ含有療法をうけた骨髄腫患者の治療前血清のメタボローム解析を継続し，すでに見出した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の検証を行った．また成果物文書「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」に関し，関連学会及び製薬協よりコメントを募集し，それに基づく修正を行って最終化した．

8）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．候補化合物の動態に関与する肝取り込みトランスポーター分子種の関与を確認した．またオフターゲット効果の評価のため，リコンビナントHLA-Bタンパク質と抗てんかん薬との結合親和性の解析を行った．成果物文書「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」に関し，関連学会及び製薬協よりコメントを募集し，それに基づく修正を行って最終化した．

9）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（一般試験研究費）

複数の疾患に関して，他のオミックス領域の情報も用いて，メタボローム測定結果を主とする知見をまとめた．

10）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，遺伝子多型とトラフ値との関連を継続解析した．

3．医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

1）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（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

ヒト高親和性IgE受容体，またはヒト低親和性IgG受容体を発現し，転写因子NF-ATの活性化によりルシフェラーゼのレポーター分子を発現するよう改変し，合計3種の培養細胞株を用いた新規試験法を確立した．これらの試験法について，牛肉アレルギー患者血清とセツキシマブ等を用いて，評価系としての有用性を評価した．

2）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および非経験的分子軌道法を用いて，医薬品と副作用関連分子との相互作用を予想する方法の精緻化について検討した.

また以下の研究を行った.

・EXiLE法を用いた舌下免疫療法の機序解明と奏効性予測バイオマーカーの探索(日本学術振興会･科研費)
・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）
・メタボロミクス解析を用いた薬剤性間質性肺炎の発症メカニズムの解明（日本学術振興会・科研費）
・医療ビッグデータを用いた免疫機序による重篤副作用の発症リスク要因の同定及び評価（日本学術振興会・科研費）
・新機序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用（日本学術振興会・科研費）
・官能基非依存性固定化ビーズを用いた重症薬疹の初期発症メカニズムの解明(日本学術振興会･科研費)
・薬物性筋障害発症の初期分子機構に関する研究（日本学術振興会・科研費）

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

1）ラジカル消失過程の解明（一般試験研究費）

p-メチルチオベンゾイルオキシルラジカルの分子構造を決定し，脱炭酸の活性化障壁を求め，消失過程の要因について検討した.

5．全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

1）所内基盤ネットワークシステムの維持管理

研究情報ネットワークシステムを更新するなど，国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム（NIHS-NET）の維持管理を引き続き行うと共に，ネットワークセキュリティ監査を実施し，セキュリティ強化のための対策を行った．また，国立衛研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．さらに，来年度の機関移転を控え，移転先の研究情報ネットワーク基盤環境の整備に向けた準備を行った.

安全性生物試験研究センター

センター長　西川秋佳

試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は，1）医薬品・医療機器（麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等を含む），2）食品・食品添加物，3）農薬・残留農薬および4）新規ならびに既存の化学物質（生活化学物質を含む）に関連する殆どの環境中化学物質の安全性評価（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する諸処の業務によって構成されている.

医薬品・医療機器関連については，平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査担当各部門の事前審査等に，安全センターは過去12年にわたって内部審査の形で協力してきた．GLPについては，平成26年11月25日の薬事法改正に伴う医薬品・医療機器等法の施行と期を一にして，安全センター内に設置されていたGLP評価委員会がPMDAのGLP専門協議として生まれ変わった．PMDAにおいて，医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで適合性調査が進んでおり，医薬品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についても漸次普及が進んできた．さらに，再生医療等製品についても，平成26年11月以降に調査申請された試験実施施設に対する適合性調査が開始されている.

食品・食品添加物の安全性評価については，本年度の検討会において，指定添加物（L-システイン塩酸塩，パントテン酸ナトリウム，ジベンゾイルチアミン，ジベンゾイルチアミン塩酸塩，チアミンナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩およびビスベンチアミン）の評価を終了した．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，平成15年7月に内閣府に設置された食品安全委員会の所掌に移行したが，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．センター長は農薬専門調査会の幹事会座長を務めている．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が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．平成26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，種々の国際評価機関，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に係る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，種々の環境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29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16，主任研究官13，研究員0，客員研究員20名を合わせると55名である．加えて，協力・流動研究員10，研究生・実習生10および技術・事務補助員39名の他，10名の短時間勤務職員等が在籍しており，総勢124名である．安全センターは，平成15年度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，平成25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，4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，平成25年度より，新規試験法に係わるJaCVAMの体制を強化するため，安全センターが主体的に運営委員会に参画している．

当センターからの海外出張・国際会議への出席については，今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により，種々の国際機関での行政関連会議（ICH，OECD，JECFA，JMPR，IPCS等）あるいは各種学術関連集会等に対して，安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた．それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する．なお，センター長はフランス・リヨン市の国際がん研究機関で開催された「ペンタクロロフェノールおよび関連物質の発がん性に係る専門家会議」に出席し，意見交換，情報収集に努めた（10/3～13）．また同国パリ市の国際経済協力機構（OECD）で開催された非遺伝毒性発がん性の試験法・評価法の統合的アプローチ（IATA）の作成に係る専門家会合に厚生労働省代表として出席した（3/28～4/1）．

毒　性　部

部　長　　平　林　容　子

概　要

安全性生物試験研究センター毒性部においては，化学物質，食品，医薬品等の業務関連物質の生体影響とその毒性（有害性）評価に関連する試験・基盤研究・応用研究及び実験動物の飼育管理とこれらに必要な研究を行っている．

特に化学物質リスク評価の基盤整備として，これまで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，高精度化を進めている．また，化学物質及び食品などによる健康リスク評価として，ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発，食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備，毒・劇物指定調査のための毒性試験，化学物質審査規制法（化審法）に係る化学物質の安全性評価，農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った．更に，受容体原性毒性など，恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や，生殖発生毒性に関する基盤的研究の他，レギュラトリーサイエンスの一環として，医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究，などを推進した．

人事面では，平成28年6月1日付けで非常勤職員の吉岡宏美氏が着任した．平成28年度8月15日付けで北嶋聡第五室室長が第二室長に異動となった．同日付けで平林容子部長の第二室長併任が解除され，第五室長の併任となった．平成28年9月30日付けで非常勤職員の池野絵里子氏が退職した．平成28年度11月15日付けで小野竜一主任研究官が第五室長に着任し，平林容子部長の第五室長併任が解除された．また，平成28年9月30日付けで堀井郁夫客員研究員（昭和大学薬学部客員教授）及び平成29年3月31日付けで大竹史明協力研究員（東京都医学総合研究所主席研究員）がそれぞれ共同研究の終了により退所した．なお，大久保佑亮主任研究官は日本学術振興

会海外特別研究員として派遣されたカリフォルニア大学バークレー校にて引き続き業務を遂行中である．また，客員研究員として種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授），協力研究員として壷井功氏（日本大学医学部准教授）を昨年度に引き続き受け入れている．

業務関連での海外出張では，平林容子毒性部長が，カリフォルニア大学バークレー校での研究打合せ及び第14回国際幹細胞研究会議（2016年6月21日～26日，米国・サンフランシスコ），第14回国際毒性学会学術集会（ICT 2016，2016年10月1日～8日，メキシコ・メリダ）及び第56回米国毒性学会（2017年3月11日～17日，米国・ボルチモア）への出席と発表を行った．

北嶋 聡第二室長は，第14回国際毒性学会学術集会（ICT 2016，10月 1日～8日，メキシコ・メリダ）での国際シンポジウムにおいて招聘講演を行った．

髙橋祐次第三室長は，日米EU医薬品規制調和国際会議（S11）リスボン会議（2016年6月12日～17日，ポルトガル・リスボン）出席，第14回国際毒性学会学術集会（ICT 2016，2016年10月 1日～8日，メキシコ・メリダ）への出席と発表，OECD吸入試験ガイドライン改定専門家会議（2016年10月31日～11月1日，米国・アーリントン）に出席した．

山本雅也主任研究官は，第30回OECD GLP作業部会（2016年4 月26日～27日，フランス・ニース）への出席と報告を行った．

小野竜一第五室長は，Precision Genome Engineeringに関するKeystone Symposia Conference（2017年1月8～12日，米国・ブリッケンリッジ）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

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28年度は「赤色505号」（オイルレッドXO，あるいはスダンII）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）．

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（アセトアルデヒド ジエチル アセタール，1,3,5-ウンデカトリエン，ジメチルスルフィド，2-ブトキシエチルアセテート，S-メチルメタンチオスルフォネート）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

フッ化アンモニウムの毒劇物指定のための情報を得るため，*in vitro*皮膚腐食性/皮膚刺激性試験を実施した．（化学物質安全対策室）．

調査業務

１．化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1）内分泌かく乱化学物質

内分泌かく乱化学物質検討会拡張試験スキームに則り，*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，順次，子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験を実施し，ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している．H28年度は3品目（9H-Fluorene, 2-（1,1,3,3-tetramethylbutyl）hydroquinone，4-Propoxyphenol）について試験を実施した．

また，本問題の現状を整理し，今後の取組に関する意見の集約に利用可能なものとするため，H17年度以降に実施された厚生労働科学研究費補助金による内分泌かく乱化学物質関連の研究成果を対象として研究の成果を取りまとめることとし，「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討準備委員会」を開催した．さらに，化学物質による内分泌かく乱作用の試験・評価手法の国際動向調査を実施した．

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の如何について評価するための調査を行った．また，新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため，試験実施施設の化学物質GLP査察を行った．OECDテストガイドライン改定に伴う化審法試験ガイドライン（併合試験，簡易生殖試験）の改定に関する調査を行った．

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，安全性の再確認をする必要があるものについて，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，6品目（L－システイン塩酸塩，パントテン酸ナトリウム，ジベン

ゾイルチアミン塩酸塩，ジベンゾイルチアミン，ビスベンチアミン，チアミンナフタレン－1,5－ジスルホン酸塩)について安全性評価に係る資料整備を行った．

4）農薬の各種毒性試験に関する文献収集事業

3品目の農薬（アミノエトキシビニルグリシン，オメトエート，ジクロフルアニド）について，国際機関及び諸外国の評価書及び当該評価書の参照文献の入手，評価書発行以降の新たな知見の収集を実施した．

5）毒物劇物判定に係る動物試験代替法の検討資料

毒劇物判定基準に動物試験代替法の試験結果を利用可能な内容に毒劇物判定基準を改定するために，OECD，JaCVAMにて作成された皮膚腐食性試験及び眼刺激性試験の代替法に関する資料を整備した．

研究業務

1．毒性試験法の開発に関する実験的研究

1）化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく，基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている．

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13年間の先行研究に引き続き，平成27年度から，その迅速化，高度化を進めることを目的とした「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－新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築－」（厚生労働行政推進調査事業費補助金）を進めている．平成28年度はサリドマイド及び5-フルオロウラシルをとりあげ，反復ばく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．また，化学物質の反復ばく露による基線反応成立へのエピジェネティクス機構について，網羅的DNAメチル化解析及びノンコーディングRNA発現変動解析を行った．併せてこれまでの成果を基に，既存化学物質の毒性評価・予測の試行を行った．

2）ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

「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，多層カーボンナノチューブ（MWCNT）をモデル物質として独自開発したTaquann直噴全身吸入装置を，サイズ，形状，組成が多彩で，異なった物理化学的特性を有する未検討の各種ナノマテリアル検体へ適用する際の具体的な微調整法を確立し，吸入毒性が評価可能であることを示すことを目的として，チタン酸カリウム，二層カーボンナノチューブを対象に実験を行った．

「ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究－全身暴露吸入による毒性評価研究－」では，多層カーボンナノチューブの一つであるMWNT-7と酸化チタンの全身ばく露吸入実験を行った．難溶性粒子の反復吸入ばく露では経時的に肺沈着量が増加していくため長期間の吸入ばく露では過負荷の影響が懸念される．そこで，肺負荷量のCmaxを一定の範囲にとどめ，ばく露期間中のAUCが均一になるようなプロトコルでのばく露方法を検討した．

「カーボンナノチューブ等の肺，胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの新規高効率評価手法の開発」では気管内投与用の検体として，多層カーボンナノチューブの一つであるMWCNT-Nについて繊維長，繊維径の分布が原末と同様の分布となるTaquann法処理条件を検討した．（厚生労働科学研究費補助金）

3）シックハウス症候群を考慮した化学物質の経気道ばく露による毒性評価に関する研究

平成26年度より，「化学物質の経気道ばく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．平成28年度はテトラデカン（指針値：0.04 ppm）について，シックハウス症候群（SH）レベル下での2時間単回吸入ばく露を成熟期マウスに実施し解析した結果，平成26，27年度の結果とあわせ，化学構造の異なる5物質に共通して，少なくともばく露2時間以内にimmediate early gene（IEG）を抑制する共通因子が海馬に影響を与える事が示唆された．

本研究の成果として，新規物質について，それらがSHの原因物質として問題となった際に予測される生体影響と，平成14年度の検討会が掲げる化学物質（ガス体11種）による生体影響との異同については，網羅的な遺伝子発現解析により高精度に判定可能となった．

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

平成20-22年度に実施された先行研究（H20-化学-一般-002）において，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ばく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ことを目的として研究を行った．DEHPについては，

実際の不妊治療で採用されている流動パラフィン重層培養法において，重層している流動パラフィンに移行するため，培養液中の濃度は，培養開始後24時間以降は初期濃度に依らず，母胎血中濃度と同程度まで低下する．一方，流動パラフィンを重層せずに培養すると，培養期間（3日間）を通じて初期濃度の25％以上が維持され，その結果，胚発生が阻害され，それ以降の発生段階の解析が実施できなかった．MEHPは流動パラフィン重層の有無に依らず3日の培養期間を通じて培養液中濃度に大きな変化はなく，研究計画通りにばく露実験を実施した．MEHPばく露は一般所見上，胚発生に大きな影響を与えず，溶媒群と同様に胚盤胞に到達した．このMEHPばく露受精卵を母胎に移植して生まれたマウスの12～13週齢時に情動認知行動試験を平成27年度の第1回試験に引き続き，独立に2回追試した結果，音-連想記憶異常の再現が見られた．同マウスの海馬における網羅的遺伝子発現解析では海馬における学習機能に関わる遺伝子や，神経細胞の情報伝達機能に関わる遺伝子の発現への影響が見出された．

5）新たな毒性指標としてのエクソソームの有用性に関する調査研究

化学物質をマウスに単回経口投与し，末梢血中に含まれる分泌顆粒として知られるエクソソーム内に含まれるmiRNAやmRNAを，次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析することで，化学物質の暴露によって惹き起こされる毒性に対する新たな指標としての有用性を検討し，毒性評価に資する基盤技術の整備を図ることを企図している．平成28年度は，試験系の基盤整備として，マウスの末梢血からエクソソームを単離するための条件設定を行い，モデル化学物質としての四塩化炭素による予備検討を進めた．

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）発生発達期における化学物質の低用量ばく露が成熟後に誘発する情動認知行動異常について，定量的に捕捉し，毒性学的な意味づけを明確にできる評価系を作出し，もって行政施策へ反映する目的で，「発生-発達期における低用量の化学物質ばく露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と，その毒性学的評価系構築に資する研究」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した．本研究では，情動認知行動異常を呈するエストロジェン受容体遺伝子改変マウス2種（毒性部にて独自に作出）を，特有の異常を恒常的に示す「標準マウス」として用いるが，この異常行動誘発メカニズムの解明を目的として，脳における網羅的遺伝子発現変動解析を行った．平成28年度は，エストロゲン（ER）α遺伝子座に，ERβcDNAと牛成長ホルモン由来の3'-UTRをつなげたものを，相同組換えにより遺伝子導入し，独自に作製したERβ受容体遺伝子置換マウス（ERβKI）を使用し，脳2部位（大脳皮質，海馬）について網羅的に遺伝子発現変動を解析し，野生型あるいはERα欠失マウスのものと比較・検討した．解析の結果，ERα欠失マウスとERβKIマウス，双方ともに，大脳皮質において概日リズムが乱れる事が示唆され，ERα欠失マウスとERβKIマウスとの共通の情動認知行動異常である情動認知障害は，概日リズムが乱れることが関係していることが示唆された．

（2）ゲノム編集による二重鎖DNA切断を修復する際にレトロトランスポゾンなどの挿入が起こることを明らかにし，そのメカニズム解析を行っている．（科学研究費助成事業基盤研究（C））

（3）父性発現インプリンティング遺伝子Peg10が自然免疫を抑制するメカニズム解析を行っている．（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）Shh シグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし，脊椎骨の異常を示すOpen brain 1（opb1）変異体マウスを用いて，脊椎骨の形成過程を解析した．opb1ホモ胚の軟骨骨格標本において，椎間板の形成異常と神経弓の異常な分離・結合パターンが観察された．また軟骨及び椎間板マーカー遺伝子，Shh シグナル標的遺伝子の発現パターンの観察から，正常胚の脊椎骨形成過程では予定椎間板領域でShh シグナルが活性化していることを明らかにした．opb1ホモ胚の椎間板／椎体の分化異常は，Shh シグナル活性化領域および椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた．Uncx-LacZトランスジェニックマウスの利用によって，神経弓の形成には硬節の再分節化が関与していること，opb1ホモ胚では前後パターンは形成されるが，再分節化に異常があることが示された．また硬節に発現する転写因子Zic1とShh シグナル標的遺伝子Patched1の発現パターンが乱れていることを明らかにした．

（2）体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が，転写因子Tbx6依存的に制御されていること，またそれに対する抑制的なシグナルとしてT（Brachyury），Mesogeninといった遺伝子が作

用していることを明らかにした. この機構の概略は, 魚類からほ乳類まで共通していた. 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.

2）遺伝子改変マウスを用いたネフローゼ症候群の病因解明

東邦大学・関根孝司教授ほかとの共同研究として, 変異型ミオシンを腎臓特異的に発現するトランスジェニックマウスを作出し, 変異型ミオシン発現依存的にタンパク尿を呈するネフローゼモデルマウスとして利用できることを確認した. 腎機能異常の分子機序解明を目指す基礎研究のほか, 化学物質への高感受性モデルとしての利用も視野に研究を進める. （科学研究費補助金（日本学術振興会）基盤研究B）

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）ラットがん原性試験の省略化に資するトキシコゲノミクス/エピゲノム研究

国際協調会議（ICH-S1）における「ラットがん原性試験（2年間）」の省略可能性を検討するために, エピゲノムのエビデンスを新たに提供し, トキシコゲノミクス/エピゲノムによるラットがん原性予測の精度の向上を目指す. 平成28年度はトキシコゲノミクスプロジェクト（平成14～23年度）で採取したRNA用肝臓組織片よりゲノムDNAを抽出し, 全ゲノム網羅的DNAメチル化解析（WGBS）の可否を検討した. また四塩化炭素28日間反復曝露実験におけるWGBSを実施した.

2）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

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.

薬　理　部

部　長　　諫　田　泰　成
前部長事務取扱　　奥　田　晴　宏

概　要

薬理部では, 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, 医薬品の薬効薬理や安全性薬理, 化学物質の体内動態, 毒性発現メカニズムなどに関する研究業務を行っている. 特に, ヒトiPS細胞を利用した試験法の開発を進め, ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の開発と国際標準化などを遂行している.

人事面では, 簾内桃子博士が再任用職員として着任した. 入江智彦主任研究官が昨年度に引き続き1年間研究休職した. 任期付き職員の最上由香里博士が退職した. 昨年度に引き続き日本薬理評価機構の井出吉紀研究員, 国際医療福祉大学の林真理子講師が協力研究員となった. AMEDリサーチレジデントであった清水英雄博士, 久保祐亮博士が退所した. 研究生であった尾山実砂氏, 実習生であった小原悠氏, 須知由未子氏が退所した. 客員研究員として, 関野祐子東京大学薬学部特任教授を迎え入れた. 井上和秀九州大学教授, 小澤正吾岩手医科大学教授, 小泉修一山梨大学教授を昨年度に引き続き客員研究員として迎え入れた. 客員研究員である松木則夫東京大学名誉教授が退所した.

関野祐子元部長は, 薬事審議会・薬事分科会委員, 医薬品の成分本質に関するワーキンググループ委員, 医薬品医療機器総合機構専門委員, 食品添加物安全性評価検討委員を委嘱された. 佐藤薫第一室長は日本神経化学会将来計画委員, 日本神経化学会評議員, 日本薬理学会代議員薬事・食品衛生審議会臨時委員を, 諫田泰成第二室長は人事院国家公務員採用Ⅰ種試験（薬学）試験専門委員, 日本薬学会代議員, 日本動物実験代替法国際委員, 第6回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ運営委員, ISC2016国際シンポジウム運営委員, 培養細胞を用いた基礎研究ならびに創薬研究開発のための細胞培養ガイダンス案（GCCP）ワーキンググループ委員長, Scientific Reports編集委員, The Journal of Toxicological Sciences 編集委員を, 石田誠一第三室長は薬事・食品衛生審議会専門委員, 日本実験動物代替法評議委員を任命された.

国際協力については, 関野元部長, 諫田第二室長, 山崎大樹主任研究官は米国の包括的インビトロ催不整脈アッセイ（CiPA）の定例電話会議ならびにCiPAが主導する国際ブラインド試験に参加した. 関野元部長, 諫田第二室長, 山崎主任研究官はOECD Good Cell Culture

Practiceの改訂根拠となるワークショップレポートを作成した．関野元部長，佐藤第一室長，松木客員研究員はOECD AOP外部評価委員，諫田第二室長はOECDのGood In Vitro Test Method Practice（GIVIMP）専門委員，山崎主任研究官は昨年に引き続きHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員に任命された．

会議関連として，関野元部長および諫田第二室長は‘CiPA update meeting’（ワシントン，米国），CiPA Stem cell myocyteチームの対面会議に出席した．SPS 16th annual meetingでは関野元部長，佐藤第一室長，諫田第二室長，山崎主任研究官が HESI NeuToxの対面会議に出席した（バンクーバー，カナダ）．諫田第二室長は GIVIMP の専門家グループ会合に参加した．石田第三室長はOECD Biotransformation Assays専門家グループ会合に，山崎主任研究官はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsのワークショップに参加した（メリーランド，米国）．

国際学会等には，関野元部長が第7回国際神経化学学会（7th ISN，コインブラ，ポルトガル），第4回心臓シンポジウム（4th Cardio Symposium；バンクーバー，カナダ），第16回国際安全性薬理学会（SPS 16th annual meeting；バンクーバー，カナダ），第5回米国細胞および数理毒性学会（5th ASCCT；ノースカロライナ，米国），Society of Toxicology Contemporary Concepts in Toxicology meeting（ワシントン，米国），2016 Precision Medicine and Ion Channel Retreat（広州，中国）に参加して講演・成果発表・情報収集した．佐藤第一室長は第16回国際安全性薬理学会（SPS 16th annual meeting），SfN2016（サンディエゴ，米国）に参加した．諫田第二室長はSPS 16th annual meetingおよび第5回中国安全性薬理学会（済南，中国）において招待講演を，第17回ヨーロッパ実験動物代替法学会（17th Annual congress of EUSAAT，リンツ，オーストリア）および5th ASCCTにおいて講演した．山崎主任研究官はSPS 16th annual meeting，5th ASCCTに参加した．

佐藤第一室長は第 21 回先端医療振興財団再生医療の実用化に関するニーズ発表会，第 90 回日本薬理学会年会シンポジウム，日本薬学会第137回大会シンポジウム，群馬大学医学部，医薬基盤・健康・栄養研シンポジウムで講演した．諫田第二室長は第29回日本動物実験代替法学会シンポジウム，日本薬学会第137回大会シンポジウム，徳島大学薬学部第二回BRIGHTシンポジウムで講演した．また諫田第二室長は第4回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2017合同公開シンポジウムをオーガナイズした．石田第三室長は，第23回HAB研究機構学術年会，第20回薬物動態談話会セミナーで講演した．山崎主任研究官は福島県立医科大学で講演した．

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）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，PXB-cellsをad-MEDビトリゲルで培養することで薬物代謝活性が通常の培養条件よりも高く維持できることを見出した．また，PXB-cellsでCYP1A2，CYP3A4の誘導性評価を行える培養条件を確立した．あわせて，肝星細胞をVECELL培養器上で培養した際の機能変化を解析し，脱活性化に向かって変化していることを見出した．

2）AMED補助研究費（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」において，ヒト iPS 細胞由来神経細胞の NMDA 受容体機能を促進するグリア因子について論文発表した．神経異常活動予測評価系に適したヒト iPS 細胞由来神経細胞の判定に GABA 応答性が有用である可能性を見出した．

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）厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「発達期における統合的な遅発性神経毒性試験法の開発」に関する研究において，遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸，トリブチルスズ，有機リン系農薬クロルピリホスなどの化学物質として使用し，in vitro神経毒性の評価指標を選定した．

2）危険ドラッグ等の乱用薬物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において，ラット海馬初代培養神経細胞を使って開発した NMDA 型グルタミン酸受容体阻害作用を持つ危険ドラッグスクリーニング法によって得られたデータが 2 化合物の指定薬物としての指定の根拠となった．

3．ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

1）AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「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」において，ヒトiPS心筋細胞のインシリコモデルを構築した．インシリコモデル構築にあたり細胞内ナトリウムやカリウム濃度が重要である可能性を見出した．

2）AMED補助研究費（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，ヒトiPS細胞由来肝細胞

を用いた薬物による代謝酵素誘導能を評価する系を開発するための培養条件等を整備し，市販細胞について誘導能の比較検討を行った．また，同じ方法を用い，ヒト凍結肝細胞の誘導能の基礎データを取得し整備した．3施設で分化誘導したヒトiPS細胞由来小腸細胞を受け入れ，代謝酵素誘導を評価した．

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，hERG阻害剤などの薬理データを取得した．また，iPS心筋細胞シートを用いて，抗癌剤の長期暴露による心毒性が多点電極および動きベクトル法により新たに評価できる可能性を見出した．

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

1）AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において，心筋細胞に関しては，Japan iPS Cardiac Safety Assessment（JiCSA）においてヒトiPS心筋細胞がヒト心電図データを反映しており，大規模検証により催不整脈リスク評価に応用できることを明らかにし，論文としてまとめた．またCiPAの国際ブラインド試験の実施に協力し，JiCSAからエーザイおよびLSIメディエンスが参加した．大阪医療センターより供与されたヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の神経分化に関する班内バリデーションを行い，神経分化マーカー発現に関して施設内の再現性を確認した．肝細胞に関しては，遺伝子発現による細胞機能評価を行い，iPS細胞由来肝細胞の肝細胞としての特性を検討した．薬物代謝酵素では未成熟な部分もあるが，肝細胞の基礎的な機能としてはヒト凍結肝細胞と同等の機能を示すものもあった．

2）安全性薬理試験法ガイドラインの改訂に係る国内・国際動向に関する研究において，CiPAに関してイオンチャネルデータを用いたインシリコモデルの可能性やヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性などに関して引き続き議論された．

3）OECD GIVIMP の専門家グループ会合に参加してガイダンス案の修正作業を行った．またOECDのbiotransformation assaysの電話会議に参加し，ドラフトの修正作業を行った．

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

1）ヒト成人肝細胞の三次元培養による機能発現の差異を検討し，薬物代謝酵素遺伝子の発現が改善されることを見出した．

2）医薬品による副作用発現に関する研究として，副作用発現を評価するためのTric-b欠損ES細胞の神経細胞への分化を開始し，Tric-b欠損により神経への分化が抑制される予備的結果を得た．

3）ヒト肺癌幹細胞のモデルを用いてニトロソアミンによる増殖作用を明らかにした．

6. その他　共同研究など

AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において，米国FDAを中心とするCiPA，山下潤京都大学iPS細胞研究所教授，吉田善紀京都大学iPS細胞研究所准教授，澤田光平エーザイ株式会社部長，日本安全性薬理研究会，ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム（CSAHi）らと共同研究を行っている．特筆すべき成果として，ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の特性がヒト臨床心電図から得られる特性とほぼ一致することを見出し，臨床的な観点からヒトとの類似性を明らかとした．さらに，細胞外電位測定によるヒトiPS心筋の不整脈予測に関する大規模検証試験を行い，ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた試験系は致死性不整脈の発生リスクの高い予測性を有することを明らかにした．これらの研究成果はそれぞれ国立衛研およびAMEDからプレスリリースされた．

厚生労働科研費において，麻薬関連物質の薬効とその作用メカニズムを評価するin vitro実験系に関して，合田幸広国立医薬品食品衛生研究所・薬品部部長，袴塚高志国立医薬品食品衛生研究所・生薬部部長，花尻（木倉）瑠理国立医薬品食品衛生研究所・生薬部第三室長らと，また化学物質による神経毒性評価系に関して，HESI Neutox MEAサブチーム，太田茂広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授，古武弥一郎准教授，上野晋産業医科大学教授，吉田祥子豊橋技術科学大学講師，秦健一郎国立成育医療研究センター部長らと共同研究を行っている．

その他，海外との共同研究は，ヒトiPS細胞のGood Cell Culture PracticeについてThomas Hartung ジョンズ・ホプキンズ大学教授らと，グリア細胞による神経細胞分化誘導法開発についてジェームズ E. ゴールドマンコロンビア大学神経病理部教授と，癌幹細胞を標的とする創薬についてTigyi Gabor米国テネシー大学教授と，医薬品による副作用発現に関する研究に関してJianjie Maオハイオ州立大学教授およびKiHo Park研究員と行っている．

7. 業績数

論文発表：16件
学会発表：92件
その他：総説，著書7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，化学発がんモデルや各種トランスジェニック動物を用いたリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した．

人事面では，平成29年3月31日付けで梅村隆志第一室長が退職し，ヤマザキ学園大学教授に就任した．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，内閣府食品安全委員会事務局評価第一課評価技術企画室の課長補佐として出向中の井上薫元主任研究官および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，協力研究員として引き続き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82回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）（平成28年6月7日～16日）およびイタリア・ローマで開催された第83回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）（平成28年11月8日～17日）に出席し，食品添加物の安全性評価を行った．小川久美子部長は米国・アナーバーで開催されたWHO主催の化学物質固有調整係数（CSAF）プロジェクト専門家ピアレビュー会合に出席し，CSAFあるいは生理学的薬物動態（PBPK）の考え方を用いた評価方法について，実施状況と使用障壁および今後の方針に関する議論に参画した（平成28年6月8日～9日）．また，小川久美子部長はフランス・パリのOECDで開催された第2回非遺伝毒性発がん物質のIATAに関する専門家会議に出席し，非遺伝毒性発がん物質検出に関するIATAの作成を目的とし，その定義および評価方法に関して意見交換を行った（平成29年3月29日～30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ゴードンカンファレンス/変異原性に関するゴードンリサーチセミナー（平成28年6月5日～10日）に，梅村隆志第一室長，石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官はスペイン・バルセロナで開催された第14回欧州毒性病理学会（平成28年9月20日～23日）に，小川久美子部長，曺永晩第三室長，豊田武士第二室長および高須伸二主任研究官は米国・ボルチモアで開催された第56回米国毒性学会（平成29年3月12日～16日）に参加し，それぞれ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）肝再生プログラミング破綻と*Nrf2*の意義に関する研究

部分肝切除を行った*Nrf2*ホモ欠損ならびにその野生型マウスの肝障害マーカーの変動を継時的に検討した結果，上昇のピーク時間ならびに程度に顕著な遺伝子型間の差異は認められなかった．また，部分肝切除後の細胞増殖シグナルに係るGSK-3βの発現変動の検討を開始した（科学研究費補助金（日本学術振興会））．

2. 食品添加物，農薬，医薬品の安全性に関する研究

1）食品添加物の安全性に関する研究

指定添加物（香料）の安全性評価として，5-ヘキセニルイソチオシアネートのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し，最終報告書を提出した．5-ヘキセニルイソチオシアネート投与による影響は膀胱に認められ，無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに3 mg/kg体重/日と判断された（食品等試験検査費）．2-furanmethanthiolのラットにおける90日間反復経口投与試験の病理組織学的検索を行い，本実験条件下における毒性変化ならびに無毒性量を評価した（食品等試験検査費）．イソオイゲニルメチルエーテルのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し，病理組織学的検索を終了した．無毒性量は雌雄とも40 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）．バニリンプロピレングリコールアセタールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し，最終報告書を提出した．無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）．furfural propyleneglycol acetalのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施した．無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）．2-(4-メチル-5-チアゾリル)エタノールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し，最終報告書を提出した．無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）．5-メチ

ル-3-フェニル-2-ヘキセナールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し，最終報告書を提出した（食品等試験検査費）．5-methylfurfuralのラットにおける90日間反復投与毒性試験のための28日間の用量設定試験を実施し，90日間反復投与毒性試験の動物飼育を開始した（食品等試験検査費）．2-(*l*-メントキシ）エタノールの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した．得られた結果から，投与用量を250，60，15 mg/kg体重/日に設定し，90日間反復投与毒性試験の動物実験を行った（食品等試験検査費）．2,4-ジメチル-4-フェニルテトラハイドロフランのラットにおける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）．ヘキサナールプロピレングリコールアセタールのラットにおける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）．

2）フェニルプロペノイド系化合物の突然変異誘発機序に関する研究

eugenol，methyleugenolおよびsafroleを投与した*gpt* deltaラットの肝臓を用いて，これらのフェニルプロペノイド系化合物（PPCs）はPP2Aのリン酸化を介した細胞増殖活性を有することを明らかにした．また，網羅的遺伝子発現解析により，これら3剤に共通して変動する遺伝子を明らかにした（科学研究費補助金（日本学術振興会））．

3）医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究

12件のがん原性評価文書（CAD）および10件のがん原性試験報告概要を国内審査会議で検討した．その内容について，米国，EU，カナダおよびスイスの規制当局ならびに各国の企業代表と電話会議において協議し，今後のガイドライン改訂の方向性を検討した（医療研究開発推進事業費補助金）．

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1）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IV型アレルギー反応について評価方法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）．また，ナノ銀の経皮感作後，抗原の腹腔内および強制経口投与について，アレルギー反応に対するアジュバント効果は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）．

2）室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研究

臭素化難燃剤であるtris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurateのラット90日間反復投与毒性試験の動物実験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）．

3）食品中遺伝毒性物質の「事実上の閾値」形成に関する研究

Pol ζ KI *gpt* deltaマウスおよび*gpt* deltaマウスにestragole（ES）を12.5，50および200 mg/kgの用量で28日間強制経口投与した結果，高用量群ではPol ζ KI *gpt* deltaマウスにおいて変異体頻度が増強することを明らかにした．一方，低用量および中間用量群で遺伝子型間に差は認められなかった．Pol ζ KI *gpt* deltaマウスおよび*gpt* deltaマウスに2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinolineを75，150および300 ppmの用量で28日間混餌投与した結果，高用量群で変異体頻度が上昇したものの，遺伝子型間に差は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）．

4）芳香族アミンの膀胱に対する*in vivo*遺伝毒性および細胞動態の短期解析に関する研究

染料・顔料の製造原料として汎用される5種類の芳香族アミン（*o*-toluidine, *o*-anisidine, 2,4-xylidine, *p*-toluidine，aniline）をラットに28日間反復経口投与し，膀胱粘膜の経時的解析を実施した．病理組織学的検索において，*o*-toluidine投与群の膀胱には粘膜内出血等の急性毒性から，び漫性の粘膜上皮過形成に至る経時的な病変の変化が認められた．また，免疫組織化学的解析の結果，*o*-toluidineおよび*o*-anisidineは，膀胱粘膜においてDNA損傷マーカーであるγ-H2AX陽性上皮細胞を有意に増加させることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）．

5）非アルコール性脂肪性肝疾患の病態進展に対する環境汚染物質ベンゾピレンの修飾作用に関する研究

マウスに高脂肪食を給餌するとともに，ベンゾピレンを10 mg/kg体重/日の用量で4週間反復経口投与した結果，非アルコール性脂肪性肝疾患の病態に，ベンゾピレンは影響を及ぼさないことが示された（一般試験研究費）．

6）薬物性肝障害におけるネクロプトーシスの関与に関する研究

薬物性肝障害におけるネクロプトーシスの関与を検索するため，acetaminophen誘発肝障害モデルマウスを用いて，ネクロプトーシス関連因子であるRIPK3の免疫染色による検出系を確立した（一般試験研究費）．

4. 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

piperonyl butoxideを投与した*Nrf2*ホモ欠損マウスの結節性再生性肝細胞過形成に関し，網羅的遺伝子発現解析のためのサンプリングを行った（科学研究費補助金（文部科学省））．F344ラットに対してpotassium bromateまたはnitrofurantoinの13週間投与およびnitrilotriacetic acidの37週間投与を終了した（一般試験研究費）．IQおよびMeIQxを投与した*Nrf2*欠損マウスの肺，肝臓，大腸の病理標本を作製し，組織学的変化を検索した（一般試験研究費）．eugenol，estragoleおよびsafroleを13週間投与した*Nrf2*欠損*gpt* deltaマウスの肝臓について病理標本を作製し，病理組織学的検索を行った（一般試験研究費）．

2）膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発に関する研究

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，マウスに種々の化学物質を経口投与し，膀胱におけるγ-H2AX発現を免疫組織化学的に解析した．その結果，γ-H2AXはマウスにおいても，ラットと同様に遺伝毒性膀胱発がん物質の早期検出指標として有効である可能性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）．γ-H2AXの肝臓に対する遺伝毒性および発がん性早期検出指標としての有効性を検証するため，種々の遺伝毒性/非遺伝毒性肝臓発がん物質をラットに投与する動物実験を実施した．その結果，γ-H2AXを用いた肝臓での評価では，物質ごとの肝発がんメカニズムを考慮する必要があると考えられた．γ-H2AXの腎臓に対する遺伝毒性および発がん性早期検出指標としての有効性を検証するため，種々の遺伝毒性/非遺伝毒性腎臓発がん物質をラットに投与する動物実験を実施した．検索の結果，評価にあたっては細胞増殖活性の増加に伴うγ-H2AX発現を考慮する必要があると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）．多施設共同研究の一環として，名古屋市立大より提供された膀胱サンプル（8種の遺伝毒性発がん物質を4週間投与）におけるγ-H2AX発現を検索した．その結果，γ-H2AXは非経口投与による潜在的な膀胱発がん性を検出し得ることが明らかとなった．また，国立がん研究センター研究所より提供された膀胱サンプル（芳香族アミンのノルハルマン代謝物2種を4週間投与）におけるγ-H2AX発現を検索した．その結果，いずれのノルハルマン代謝物も膀胱粘膜のγ-H2AX発現を増加させ，膀胱発がんに寄与する可能性が明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）．

3）細胞内損傷乗り越え複製アッセイを用いたアクリルアミド誘発遺伝毒性の分子機構に関する研究

アクリルアミドの活性代謝産物glycidamide付加体の安定型アナログを特定の部位に挿入したシャトルベクターを作成した（科学研究費補助金（日本学術振興会））．

4）ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索に関する研究

diethylnitrosamineまたはfuran投与により発生した肝前がん病変に関して，遺伝子発現の網羅的解析を行い，特異的に発現変動している遺伝子の候補を抽出した（厚生労働科学研究費補助金）．

5）AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立に関する研究

細胞毒性をキーイベントとした鼻腔発がんに関するadverse outcome pathway（AOP）案の作成を目標として，文献検索によって実験動物の鼻腔発がん誘発化学物質をリストアップし，遺伝毒性ならびに異形成，過形成，化生，炎症など初期病変の性格および発生するがんの組織型等に関するデータの関連性を解析した（厚生労働科学研究費補助金）．

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1）遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の確立と香料の安全性評価への応用に関する研究

elemicinを雄性F344系*gpt* deltaラットに13週間投与した．一般毒性検査の結果から，elemicinは肝障害性を有することを明らかにした．さらに，肝前がん病変マーカーであるGST-P陽性細胞の増加が認められたことから，elemicinはラット肝発がん性を有することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）．*gpt* delta ラットを用いたfurfuryl acetateの包括的試験を実施するための用量設定試験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）．*gpt* deltaラットを用いた肝短期遺伝毒性・発がん性試験法に従って，部分切除肝を用いたfuran誘導体4種の*in vivo*変異原性を検索した結果，いずれも変異頻度に変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）．

2）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・修復経路の役割に関する研究

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実施した．採材した胃粘膜における各種炎症関連因子およびDNA損傷・修復関連因子発現解析の結果，除菌後にも慢性炎症が長期にわたって残存し，除菌

後胃がんの発生に関与する可能性が示唆された（科学研究費補助金（日本学術振興会））.

3）Polκ（カッパ）欠損マウスを用いた高感度なCYP非依存的ベンゾ[a]ピレン誘発遺伝毒性の評価に関する研究

野生型およびPolκ欠損マウスにベンゾ[a]ピレン（BaP）およびCYP1A1阻害剤α-naphthoflavoneを40週間混餌投与し，標的臓器における増殖性病変ならびに腫瘍形成性の解析を実施した（厚生労働科学研究費補助金）.

6. 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28年4月1日付けで東京医療保健大学の清水雅富博士を，平成28年10月1日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を引き続き協力研究員として受け入れた．平成29年1月31日付けで佐々彰研究助手が退職した．また，平成29年3月31日付けで山田雅巳第一室長が退職した．短期海外出張としては，本間部長は平成28年5月8日～13日まで米国・アレキサンドリアに出張し，健康環境科学研究所・遺伝毒性試験専門家部会の会議に出席した．本間部長は6月12日～19日まで米国・マイアミに出張し，第17回環境と健康に関する定量的構造的活性相関（QSAR）国際会議に出席し，QSARによるエームス試験結果の予測に関する国際共同研究の成果について招待講演を行った．山田第一室長（8月14日～22日）と杉山第二室長（8月13日～20日）はデンマーク・コペンハーゲンで開催された第45回欧州環境変異原ゲノミクス学会に出席し，それぞれ，ホールゲノムシークエンスに関するポスター発表と新規開発したエピジェネティック変異原検出系に関する口頭発表を行った．増村第三室長は9月23日～30日まで米国・カンサスシティに出張し，第47回米国環境変異原ゲノミクス学会に参加し，生殖細胞突然変異と次世代影響に関するポスター発表を行った．本間部長は9月24日～10月1日まで米国・カンサスシティとコロンバスに出張し，第47回米国環境変異原ゲノミクス学会に参加，およびオハイオ州立大学との共同研究の打ち合わせを行った．本間部長と杉山第二室長は平成29年2月27日～3月3日までフランス・パリに出張し，OECD小型エームス試験専門家会議に出席した．本間部長は3月12日～17日まで米国・バルチモアに出張し，第56回米国毒性学会に参加し，ポスター発表を行った．杉山第二室長は，3月27日～4月1日までフランス・パリに出張し，第31回GLPに関するOECDワーキンググループ会議に出席した.

研究概要としては，第一室では主として⑴遺伝毒性メカニズムの研究，⑵遺伝毒性評価試験系の開発，⑶構造活性相関（QSAR）による化学物質の遺伝毒性予測に関する研究を行った．⑴遺伝毒性メカニズムの研究としては，DNA付加体1分子を細胞ゲノム内に導入し，その突然変異誘発性と変異スペクトルを直接解析できるTracing DNA Adducts in Target Mutagenesis（TATAM）実験系を開発した．本年度は，比較的高い突然変異誘発頻度を示す5-ブロモウラシルDNA付加体をTATAM法のエキソン系に供して，その突然変異誘発能を明らかにした．また，エームス試験で陽性，マウスリンフォーマ試験で陰性を示すオーラミンおよびマラカイトグリーンを被験物質として，ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて細胞相対生存率を測定した．さらに，DNAに誤って取り込まれた8-オキソリボグアノシンが引き起こすゲノム不安定性について，*in vitro*においてDNA中の酸化リボヌクレオチドが，ヒトのDNAポリメラーゼによるDNA合成反応の鋳型として用いられた場合に引き起こす複製阻害，および複製エラーの頻度を明らかにした．⑵新しい遺伝毒性評価試験系として，次世代シークエンサーによる細菌の全ゲノム配列解析の研究を行った．エームス試験が陰性でトランスジェニック動物を用いる遺伝子突然変異試験（TGR試験）で陽性を示す発がん物質であるウラシル，プロカルバジン塩酸塩，酢酸シプロテロン，タモキシフェンクエン酸塩で処理した細菌のゲノム配列を調べた．突然変異数はゲノム当たり0～2個程度であり，陰性対照と差はなかった．また，ICH遺伝毒性試験ガイド

ラインS2（R1）のオプション2における*in vivo*試験バッテリーの最適な組合せを検討するため，対象臓器とエンドポイントがそれぞれ異なる遺伝毒性試験の組合せにより4つの発がん物質を共同研究で評価した．ニトロフラントインはTGR試験で肝臓において陽性，末梢血での*Pig-a*試験も陽性を示した．クロフィブラートは肝臓でのTGR試験，*Pig-a*試験ともに陰性だった．2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンは小核試験が肝臓で陽性，末梢血で陰性，*Pig-a*試験が陰性を示した．*o*-フェニレンジアミンは，骨髄小核試験，肝臓と膀胱を用いたコメット試験，*Pig-a*試験，肝臓を用いたTGR試験がすべて陰性だった．以上の結果より，「*In vivo*試験バッテリーの最適な組合せとして小核試験（骨髄もしくは末梢血）とTGR試験（肝臓）が推奨できる」との結論を得た．⑶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，これまでに簡易エームス試験を実施した126物質のうちQSARの結果予測が陽性だった54物質からエームス試験のデータや関連物質の情報がない5物質を選び，標準的なエームス試験を実施した結果，1物質が陽性を示した．これにより，QSARで陽性の予測になるものに絞って実際の試験を実施することが効率よい評価手法であることが示唆された．

第二室では⑴酵母をプラットフォームとしたエピ変異原スクリーニング試験法の開発と，⑵エームス試験を用いた食品中に含まれる過酸化脂質の突然変異誘発機構に関して主に研究を行った．⑴酵母をプラットフォームとしたエピ変異原（DNAメチル化酵素阻害剤）試験法の開発については，ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母において顕在化した表現型（凝集反応）がDNAメチル化酵素阻害剤により抑制されることは既に明らかにしているが，今回DNAメチル化酵素阻害剤と同様にエピ変異原として主要なカテゴリーになると考えられるヒストン修飾剤についても用量依存的な応答を示すことを明らかにした．また，本凝集反応に関与すると考えられる凝集遺伝子FLO1についても，濃度依存的な発現レベルの変動を確認した．以上の結果は，エピ変異原として主要な2つのカテゴリー，即ちDNAメチル化酵素阻害剤とヒストン修飾剤の両剤を可視化検出できる可能性を示しており，同表現型に関与すると考えられる凝集遺伝子FLO1発現を指標としたエピ変異原試験系の開発も可能であることも示唆している．⑵過酸化脂質由来の遺伝毒性物質であるグリオキサール，およびクロトンアルデヒドから誘発されるDNA損傷により生じる突然変異と各種Yファミリー DNAポリメラーゼ（Ypol）の関連性について，エームス試験を用いて検討した．その結果，etheno DNA付加体を生じるグリオキサールおよびpropano DNA付加体を生じるクロトンアルデヒドによる突然変異の誘発には，YpolのうちPol RI，Pol V が関与し，Pol IVは抑制することがわかった．今回の実験結果からPol IVは，生体内で発生する過酸化脂質からゲノムを保護する役割を担っていることが推察された．なお，エームス試験株等の遺伝毒性試験関連株の分与業務についても，依頼にもとづき継続的に実施した．

第三室では主として⑴遺伝毒性物質の経世代的影響に関する研究，⑵アクリルアミドの生殖細胞変異原性に関する研究，⑶*Pig-a*試験に関するバリデーション研究，⑷DNAトポロジーおよび転写と関連する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．⑴遺伝毒性の次世代影響を評価するため，次世代シークエンサーを用いてゲノム上の突然変異を直接検出し，次世代遺伝子突然変異頻度を算出する方法を開発した．3用量群のエチルニトロソ尿素（ENU）を腹腔内投与（週1回×2週）した雄*gpt* deltaマウスを投与終了の10週後に無処理の雌と交配してG1個体を得た．ENUを投与した雄*gpt* deltaマウスの肝臓，精巣および精子からゲノムDNAを抽出し，*gpt*アッセイにより点突然変異体頻度を測定した．体細胞および生殖細胞でともに遺伝子突然変異頻度の用量依存的な増加がみられた．各用量群1家族について父母子のDNAを用いて全エキソーム解析を行った．一塩基変異の親子間比較によって次世代個体の*de novo*変異を検出し，次世代変異頻度を算出した．その結果，父マウスへのENU投与用量依存的に子のゲノムにおける変異頻度の増加がみられた．ゲノム解析の手法を用いることで遺伝毒性の次世代影響の量的な評価が可能になると考えられた．⑵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TGR試験を行った．雄*gpt* deltaマウスにアクリルアミドを28日間経口投与後に発がん標的の肺において*gpt* 変異頻度の有意な増加が見られた．精子においては投与開始31日後に点突然変異頻度の有意な増加が見られたが77日後では増加が見られなかった．一方，対照としてENUを5日間経口投与した結果，精子において投与開始31日後には点突然変異頻度の増加が見られず77日後では有意な増加が見られた．生殖細胞変異原性においては精子細胞の成熟過程によって感受性が異なることが示唆された．⑶新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から，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Standard Protocol Submission Form（SPSF）がOECDに提出され，承認された．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ている．*Pig-a*試験の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16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

性評価結果を国際論文特集号で発表した．また，OECDガイドライン化の達成状況としては現在米国に協力する形でDetailed Review Paperの作成に取り組んでいる．⑷DNA トポロジー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，昨年度に引き続きそれら各因子の過剰および抑制発現条件を検討した．

上記の研究以外に，部長を中心として以下の研究も実施した．⑴食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価のための新戦略法に関する研究; 発がんのAdverse Outcome Pathwayの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として，DNA付加体検出と，DNA付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った．ヘテロサイクリックアミンのDNA付加体の突然変異誘発の定性・定量的解析に当研究部で開発したTATAM法を適用した．また，修復機構の解析のためXPC，およびERCC6変異細胞からなるTATAM法の開発を行った．⑵化学物質のヒト健康リスク評価におけるQSARの実用化に関する研究；約1,200化合物の新規エームス変異原結果の大規模データベースを完成させ，これを利用したQSAR予測性向上のための国際共同研究を継続した．共同研究には世界７カ国12の研究機関が参画している．⑶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；医薬品中に含まれる変異原性不純物の国際ガイドライン（ICH-M7）に関する化合物特異的摂取許容量算出のための補遺を完成させた．また，不純物の変異原性予測にためにQSARとカテゴリーアプローチを組み合わせた新たな*in silico*手法を開発した．⑷ナノ物質の遺伝毒性評価に関する研究；カーボンナノチューブの*in vivo*遺伝毒性を評価するために，マウスを用いた*in vivo/in vitro*肺小核試験法を確立し，カーボンナノチューブの遺伝毒性評価を行った．カーボンナノチューブのマウスへの全身暴露は肺での小核を有意に誘発した．

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手法の戦略的開発

ニトロフラントイン，クロフィブラート，2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン，1,2-フェニレンジアミン二塩酸塩について，ラットを用いるトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験（TGR試験）を含む*in vivo*遺伝毒性試験を複数実施した．「*In vivo*試験バッテリーの最適な組合せとして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TGR試験（肝臓）が推奨できる」という結論を得た（医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）．

２．医薬品の品質，有効性および安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

医薬品中の遺伝毒性不純物の評価と管理に関する国際ガイドライン（ICH-M7）の実用化に向けて，14化合物の特異的許容量の算出に関する補遺を完成させた（医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）．

３．AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

国際的に認知された遺伝毒性試験のうちOECDガイドライン「チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験」に収載のTK6試験のデータを蓄積する目的で共同研究を実施した．陽性対照物質による用量相関性を施設間で比較し，プロトコールの調整を行った（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）．

４．ナノ物質曝露による生体毒性の慢性移行および遅発性に関わる評価手法の開発研究

ナノ物質の*in vivo*遺伝毒性を評価するために，マウスを用いた肺小核試験法を確立し，カーボンナノチューブの遺伝毒性評価を行った．カーボンナノチューブは肺での小核を有意に誘発した（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

約1,200化合物の新規エームス変異原結果の大規模データベースを完成させ，これを利用して，エームス試験QSARモデルの予測性の向上を目的とした国際共同研究を実施中である．世界7カ国12のQSAR開発者がこの共同研究に参画している．第二回目の国際コンペティションが実施され，全てのQSARモデルの予測性の向上が確認された（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）．

６．食品添加物の規格試験法の向上および摂取量推定等に関する研究

3種類のQSARツールを用いて少なくとも1で陽性判定された香料のうち，エームス試験の情報が入手できなかった香料を5つ選択し，標準的なエームス試験を実施した．そのうち1物質について，陽性の結果を得た（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）．

７．DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の緻密性に関する研究

比較的高い突然変異誘発頻度を示す5-ブロモウラシルDNA付加体をTATAM法のエキソン系に供して，その突然変異誘発能を明らかにした．（文部科学省科学研究費）．

8．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

発がんプロセスの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として，DNA付加体検出と，付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った．後者では，TATAM法を用いてヘテロサイクリックアミンのDNA付加体の突然変異誘発能の定性･定量的解析を試みた（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）．

9．遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関する研究

雄*gpt* deltaマウスに3用量のエチルニトロソ尿素を投与し，無処理雌マウスと交配して得られた次世代個体の全エキソーム解析を行い，次世代突然変異頻度を算出した．化学物質の生殖細胞変異原性および次世代個体ゲノムに生じた一塩基変異に関する量的評価を行った（文部科学省科学研究費）．

10．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

ゲノム編集技術により，BLMヘリケースをノックアウトした細胞にI-SceIを用いてDSBを導入し，その修復機構を解析した．BLMノックアウト細胞ではDSBは正常細胞と同様の頻度で組換え修復が起こるが，組換え中間体が不安定であるため容易に崩壊し，広範なゲノム変異が誘発されることが明らかとなった（文部科学省科学研究費）．

11．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を介在する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，各因子の過剰および抑制発現条件を決定した．加えて，これらの条件下での細胞生存率等の影響を解析した（文部科学省科学研究費）．

12．エピ変異可視化システムの創成に関する研究

ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母が示す可塑的凝集性誘発機構に関わるFLO1遺伝子について解析を進め，同遺伝子の発現がヒストン修飾剤にも影響を受けることを明らかにした（文部科学省科学研究費）．

13．ヒトゲノム編集細胞を使った化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて，マラカイトグリーンに対する細胞相対生存率を測定した（文部科学省科学研究費）．

14．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エームス試験6試験，染色体異常試験6試験，*in vivo*小核試験3試験，マウスを用いたTGR試験2試験を実施した（食品等試験検査費）．

15．既存化学物質安全性再評価・変異原性試験

既存化学物質についてエームス試験4試験，染色体異常試験4試験を実施した（既存化学物質点検）．

安全性予測評価部

部長　広瀬明彦

概　要

安全性予測評価部は，毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室，新規の動物実験代替法のバリデーションやOECDテストガイドライン化を推進し，日本動物実験代替法評価センターの事務局としての業務を執り行っている第二室，化学物質に関するWHO等国際協力や毒劇物関連物質の毒性情報調査を執り行っている第三室，インシリコ評価技術を用いた化学物質のリスク評価手法開発研究を行っている第四室から構成されている．人事面では，田邊思帆里主任研究官が4月1日付けで安全情報部企画調整主幹付併任から安全性予測評価部に配置換えとなった．また，小野敦第一室長が7月末で退職し，広瀬明彦部長が第一室長併任となった．

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，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，新規の安全性評価試験法開発・国際的ガイドライン化に関する研究，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，インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究，構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究等を行っている．

行政支援業務としては，食品安全委員会専門委員，医薬品医療機器総合機構専門委員，水質基準逐次改正検討会，化学物質安全性評価委員会，毒物劇物調査会，家庭用品専門家会議，GHS分類検討委員会，OECDや

IPCS，ICHの各種専門委員会等に参画し，工業化学物質や医薬品，食品関連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．

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予測評価手法研究において，定量的構造活性相関予測やカテゴリーアプローチ手法の開発や検証研究を行っている．平成28年度は，下記2つの研究を行った．

⑴　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

肝毒性エンドポイントに関連するkey eventモデルと生体内経路の攪乱を組み合わせてH27年度に作成した予測モデルを，適用範囲とカテゴリーの閾値の精緻化を図ることにより改良した．また，適用範囲を限定した複数の評価モデルを組み合わせて予測を行う評価スキームにより，適用範囲内の化学物質について実用レベルの予測精度で毒性クラス判定を行う評価スキームの構築に成功した．反復投与毒性のカテゴリーアプローチのケーススタディをOECD IATA Case Studies Projectに提案し，採択後公式に文書化された．

*In vivo*遺伝毒性試験について構築した広範なデータベースに基づき，*in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験のアラートを新規に構築あるいは更新した．［厚生労働行政推進調査事業費補助金］．

⑵　インビボ毒性試験のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究

食品健康影響評価書から反復投与毒性試験データを抽出して250物質，300試験のデータベース化を行なった．［食品健康影響評価技術研究委託費］

⑶　構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データを収集してデータベースを構築するとともに，既存の生態毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価した．［医療研究開発推進事業費補助金］

2．水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は，「水道水質の評価及び管理に関する総合研究」のリスク評価に関する分担研究として，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．28年度は，基準値以外の水質管理目標設定項目の8化学物質について，短期間曝露を対象とした亜急性参照値を設定した．また国際的なリスク管理上，関心の高い物質としてニッケルの毒性情報収集，評価を行なった．［厚生労働科学研究費補助金］

3．ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノテクノロジーは，その新機能や優れた特性を持つ物質を作り出す技術により国家戦略としてその開発が進められているが，その中心的な役割を果たす，ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している．本研究では，これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査，開発検討を行っている．「ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究」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，多層ナノチューブを用いたメカニズム解析として，単回気管内投与の終生観察実験結果の解析と，ナノチューブの腹腔内投与の中皮腫誘発に関するサンプルの加熱処理の影響を検討した．［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，28年度はEFSAが主催している科学ネットワークの活動を調査することにより，欧州における食品関連分野でのナノ製品の開発，市場動向や規制状況などをとりまとめた．［厚生労働科学研究費補助金］

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

⑴　AOP及びIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

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．①アンドロゲン受容体転写活性化試験法（AR STTA法）の試験法ガイドライン（TG）がOECDで採択された．②*in vitro*皮膚感作性試験　ヒト樹状細胞株を用いた検出法（h-CLAT：human Cell Line Activation Test）のTGがOECDで採択された．③*in vitro*皮膚感作性試験IL-8 Luc assayのTG採択が内定した．④新たに皮膚感作性試験代替法ADRA法バリデーション試験を開始した．⑤「FK506-FKBP12による免疫抑制」のAOP作成を終了し，reviewに対応した．［厚生労働科学研究費補助金］

⑵　安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発

JaCVAM（日本動物実験代替法評価センター）評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案した.

①ER STTA法（*in vitro*ヒトエストロゲン受容体転写活性化試験法）②再構築ヒト角膜様上皮モデル法（Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE法）③皮膚感作性試験 human Cell Line Activation Test（h-CLAT）.［一般試験研究費］

⑶　医薬品などの安全性評価に関する*in vitro* 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

眼刺激性試験代替法BCOP（牛摘出角膜混濁及び透過性試験）により，弱い刺激性を評価する方法を開発するため,（株）化合物安全性研究所との共同研究により，病理学的な検査で偽陰性が生じるケースをPASS染色で補うことを見出だした．試験法の評価において，皮膚感作性試験代替法ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）について，開発者の富士フィルム（株），東京理科大等の協力を得ながらバリデーションを実施し，施設内再現性を確認した．農業・食品産業技術総合研究機構および関東化学（株）の開発した眼刺激性試験代替法　Vitrigel-EIT法，（株）J-TECが開発した眼刺激性試験代替法ヒト角膜モデルLabCyte CORNEA-MODEL　EITおよび住友化学（株）が開発した発生毒性試験代替法Hand1-Luc ESTのバリデーション結果を国際的な第三者専門家が評価した.［厚生労働科学研究費補助金］

⑷　ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

新たな*in vitro*免疫毒性評価試験法（Multi-ImmunoTox assay：MITA）のOECD試験法ガイドラインとしての公定化を目指し，国際バリデーションを開始し，施設内再現性を確認できた.［厚生労働科学研究費補助金］

⑸　ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

胚性幹細胞またはヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を用いた試験系において，国際標準化を見据えて行っている研究の動向とその方法を調査した.［医療研究開発推進事業費補助金］

5．医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

医薬品中に混在する可能性のある不純物に関する毒性評価手法や基準値の設定等に関する研究として平成28年度は以下の2つの研究課題を行った.

⑴　日米EU医薬品規制調和における金属不純物に関する毒性学的研究

医薬品における元素不純物の規制に関するガイドラインQ3Dの実施に向けた，トレーニングマテリアルの作成において，残り2モジュールを完成させ，すべてのモジュールの翻訳を行った．残留溶媒ガイドラインQ3Cの追補文書は各極で合意されStep４になった.［医療研究開発推進事業費補助金］

⑵　昨年度シングルユース製品からの溶出化学物質に関するリスト化を行った物質について，毒性情報を精査し，各物質の仮のPDE値を設定し，品質管理として適切な閾値などを設定するための考え方を整理した.［医療研究開発推進事業費補助金］

6．農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言―イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について―

⑴　イヌ長期毒性試験のADI設定における必要性について解析を行った結果，多くの剤では省略可能であるものの，短期試験などの結果からイヌ特異的な毒性が認められるような場合には実施が必要であると考察された．②マウスとラットの発がん性試験結果ならびに農薬の化学構造的特徴を解析し，マウス発がん性試験の必要性の有無を判断する基準を作成した.［食品健康影響評価技術研究委託費］

7．気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究

我が国のGHS分類の解析により，ヒトで気道感作性が報告されているほぼ全ての物質について皮膚感作性が陽性であることが明らかとなった．また，化学構造分類により気道・皮膚いずれについても感作性が報告されている物質が多く含まれる化学構造群が明らかとなった.［厚生労働科学研究費補助金］

8．人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究

人工芝用ゴムチップ成分の発がん性等の情報を既存文献などから収集し，取り纏めるとともに，暫定的有害性評価を実施した.［厚生労働科学研究費補助金］

9．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

既存化学物質の2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチル

フェニル）ベンゾトリアゾールのPPAR依存性の性差に関する論文投稿を行った．［一般試験研究費］

業務成績

1．化審法の審査に関する支援業務

⑴　既存化学物質安全性点検支援

既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うとともに，外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い，試験結果の点検支援システムへの登録を行った．

⑵　新規化学物質の評価に関する支援

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．新規化学物質の審査の補助とするため，平成28年度は，273物質（570構造）について構造活性相関システムによる変異原性の予測計算を行い，調査会の資料を作成した．

⑶　一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理，分析

化審法におけるスクリーニング評価において，曝露クラス4までの物質のうち，平成28年度は，178物質について評価に必要な情報収集を行った．

⑷　優先評価化学物質に係る評価資料（リスク評価Ⅱの有害性評価書）の整理，分析

化審法のリスク評価Ⅱにおいて，有害性評価書作成が必要とされた物質について，平成28年度は，5物質の有害性評価書案の作成を行った．

2．既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し．IUCLID形式のロバストサマリを作成した．平成28年度は，引き続きベンゾトリアゾールカテゴリ化合物の遺伝子発現情報を収集した．

3．化学物質の安全性に関する国際協力

WHOのIPCS（国際化学物質安全性計画）に参画し，日本語版を含む33物質の国際化学物質安全性カード（ICSC）を作成しwebサイトで提供するとともに，ILO webサイトにおけるICSC日本語版の作成・整備を行った．また，国際的化学物質評価文書提供として，9件のEUリスク評価書（o-アニシジン，2,3-エポキシプロピルトリメチルアンモニウムクロライド，クロロ酢酸，酸化亜鉛，ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド，ベンゼン，高温コールタールピッチ，三酸化クロム，硫酸ジメチル）および1件の国際化学物質簡潔評価文書（無機六価クロム化合物）の翻訳を行い，webサイトで提供した．さらに，以下の計6件のOECDテストガイドライン（TG）を翻訳し，webサイトで提供した：遺伝毒性に関するTG1件（TG490），生殖毒性に関するTG2件（TG421, TG422），刺激性に関するTG1件（TG404），感作性に関するTG2件（TG442C，TG442D）．

4．毒物劇物の指定に係る情報収集および評価

厚生労働省の依頼を受け，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（アクリル酸2-ヒドロキシプロピル，1,2,3,6-テトラヒドロフタル酸無水物，1,2,3-トリクロロプロパン, ベンジリデンジクロリド, ベンゾトリクロリド，硫酸ジエチル）について，物性，急性毒性，刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し，毒劇物指定に係る評価原案を提供した．

5．化学物質に関する知識情報基盤の整備

化学物質による緊急危害対策への対応として，17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．

6．合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

平成28年度は欧州においてポジティブリスト化されている化学物質を対象として，変異原性（Amesとそれ以外の遺伝毒性），一般毒性，生殖発生毒性，慢性発癌性の各種毒性情報を収集した．

平成28年度所外研究員等の受け入れ名簿

（客員研究員）　73名　　平成29年3月31日現在

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
小沼博隆	公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問	衛生微生物部	15. 4. 1		男	
井上和秀	九州大学大学院薬学研究院教授	薬理部	17. 3. 1		男	
熊谷健夫	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養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	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		女	
渕野裕之	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養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	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養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	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17. 4. 1		男	
小泉修一	山梨大学大学院医学工学総合研究部教授	薬理部	19. 1. 1		男	
渋谷淳	東京農工大学大学院教授	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	金沢工業大学基礎教育課程教授	遺伝子医薬部	20. 4. 1		女	
天野富美夫	大阪薬科大学生体防御学研究室教授	衛生微生物部	20. 4. 1		男	
竹村玲子	国立看護大学校教授	安全情報部	20. 4. 1		女	
江馬眞	国立研究開発法人産業技術総合研究所安全科学研究部門招聘研究員	安全性予測評価部	20. 7. 1		男	
今井俊夫	国立がんセンター研究所実験動物管理室長	センター	20.12. 1		男	
海老塚豊	東京大学大学院薬学系研究科名誉教授	生薬部	21. 2. 1		男	
宮田直樹	名古屋市立大学特任教授	有機化学部	21. 3. 1	29. 2.28	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	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養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・生命科学科名誉教授	遺伝子医薬部	21.12. 1		女	
長谷川隆一	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第５部嘱託	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	28. 9.30	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	29. 3.31	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	国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬コーディネーター	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事業部門・医薬文献情報担当	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	
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テクニカル・エキスパート	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	29. 3.31	女	
山本茂貴	東海大学海洋学部水産学科食品科学専攻教授	食品衛生管理部	25. 4. 1	29. 1. 6	男	
小西良子	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	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	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団大阪事業部所長	薬品部	25. 4. 1		女	
安食菜穂子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター研究員	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	国立研究開発法人日本医療研究開発機構　プログラムオフィサー	薬品部	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	
黒澤努	鹿児島大学客員教授	医療機器部	26. 7. 1		男	
松木則夫	東京大学名誉教授	薬理部	26. 8. 1	28. 7.31	男	
神野透人	名城大学薬学部教授	生活衛生化学部	27. 4. 1		男	
香川聡子	横浜薬科大学薬学部教授	生活衛生化学部	27. 4. 1		女	
手島玲子	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第５部・再生医療等審査部併任　テクニカルエキスパート	生活衛生化学部	27. 4. 1		女	
山口照英	日本薬科大学客員教授	衛生微生物部	27. 6. 1		男	
西川可穂子	中央大学商学部教授	遺伝子医薬部	27. 7. 1		女	

氏　名	所　属	受入部	入所	退所	性別	備考
三森国敏	東京農工大学名誉教授	センター	28. 1. 1		男	
中垣俊郎	京都府立大学大学院医学研究科教授	医薬安全科学部	28. 2. 1		男	
知久馬敏幸	昭和薬科大学名誉教授	薬品部	29. 2.28		男	
山田友紀子	農林水産省顧問	安全情報部	28. 3. 1	29. 2.28	女	
伊佐間和郎	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	28. 4. 1		男	
河村葉子	元当所食品添加物部長	食品添加物部	28. 4. 1		女	
森川馨	帝京大学薬学部薬剤疫学研究室教授	安全情報部	28. 4. 1		男	
菅野純	(独)労働者健康安全機構日本バイオアッセイ研究センター所長	安全性予測評価部	28. 4. 1		男	
五十君靜信	東京農業大学教授	食品衛生管理部	28. 4. 1		男	
春日文子	国立研究開発法人国立環境研究所特任フェロー	安全情報部	28. 5. 1		女	
森本和滋	(独)医薬品医療機器総合機構テクニカルエキスパート	生物薬品部	28. 8. 1		男	
小野敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授	安全性予測評価部	28. 8. 1		男	
関野祐子	東京大学薬学部特任教授	薬理部	29. 1.16		女	
中村高敏	元(独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部部長	生薬部	29. 2. 1		男	

(協力研究員)　53名

氏　名	所　属	受入部	入所	退所	性別	備考
壷井功	日本大学医学部准教授	毒性部	11. 4. 1		男	
清水雅富	東京医療保健大学准教授	変異遺伝部	16. 7. 1		男	
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講師	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	29. 3.31	男	
安藤剛	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第４部審査役	生物薬品部	20. 4. 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	28. 5.31	男	
高橋治男	元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	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構上級研究員	生化学部	22. 8. 1		女	
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	
高田のぞみ	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所研究員	再生・細胞医療製品部	24.10. 1	29. 3.31	女	
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科特任研究員	薬品部	24.11. 1		男	
齋藤充弘	大阪大学大学院医学系研究科未来細胞医療学講座特任准教授	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	
若菜大悟	星薬科大学薬化学教室助教	生薬部	25. 1. 1		男	
栗林亮佑	(独)医薬品医療機器総合機構一般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	
中島啓行	国立成育医療研究センター研究員	再生・細胞医療製品部	25. 6. 1	29. 3.31	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	
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	
張替直輝	日本大学薬学部准教授	食品添加物部	26. 4. 1		男	
奥平桂一郎	徳島大学医歯薬学研究部准教授	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	28. 7.31	男	
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	
櫻井京子	(独)医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部及び再生医療製品等審査部審査員	生物薬品部	27. 4. 1	29. 3.31	女	
佐々木澄美	大阪大学大学院薬学研究科特任助教	遺伝子医薬部	27. 4. 1		女	
井上貴雄	国立研究開発法人日本医療研究開発機構規制科学・臨床研究支援室長	遺伝子医薬部	27. 4. 1		男	
豊田淑江	日本薬科大学非常勤職員	衛生微生物部	27. 6. 1		女	
林真理子	国際医療福祉大学講師	薬理部	27. 6. 1		女	
白畑辰弥	北里大学薬学部講師	生薬部	27. 7. 1		男	
干洋	暨南大学薬学院助教	生薬部	27.10. 1	28. 9.30	女	
大嶋直浩	国際医療福祉大学薬学部助教	生薬部	27.10. 1		男	
関澤信一	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授	薬理部	27.10. 1		男	
福地準一	(独)医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部審査専門員	変異遺伝部	27.10. 1		男	
平林啓司	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第二部審査専門員	変異遺伝部	27.10. 1		男	
川崎淳史	(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	27.11. 1		男	
渡邊健	東京医科歯科大学発生発達病態学分野特任助教	衛生微生物部	28. 1. 1	28. 7.29	男	
湯之前雄太	東京医科歯科大学再生医療研究センター技術補佐員	衛生微生物部	28. 1. 1		男	
梶川揚申	東京農業大学准教授	食品衛生管理部	28. 2. 1		男	
三枝大輔	東北大学東北メディカル・メガバンク機構講師	医薬安全科学部	28. 2. 1		男	
井之上浩一	立命館大学薬学部准教授	食品部	28. 4. 1		男	
小沼ルミ	(地独)東京都立産業技術研究センター主任研究員	衛生微生物部	28. 4. 1		女	
大波純一	(独)科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員	衛生微生物部	28. 4. 1		男	
大竹史明	公益財団法人医学総合研究所主席研究員	毒性部	28. 4. 1	29. 3.31	男	

氏　名	所　属	受入部	入所	退所	性別	備考
井出吉紀	一般財団法人日本薬理評価機構研究開発部主任研究員	薬理部	28. 4. 1		男	
井上　薫	内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐	病理部	28. 4. 1		女	
大槻　崇	日本大学生物資源科学部専任講師	食品添加物部	28. 5. 1		男	
中森俊輔	北里大学薬学部助教	生薬部	28. 7. 1		男	
植草義徳	慶應義塾大学薬学部助教	食品部	28. 7. 1		男	
河合充生	一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所薬事試験部課長	衛生微生物部	28.10. 1		男	

（リサーチ・レジデント）　7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	29. 3.31	女	
原矢佑樹	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	薬品部	27. 4. 1	28. 9.30	男	
高倉美智子	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	生物薬品部	27. 4. 1	29. 1.31	女	
久保祐亮	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	薬理部	27. 4. 1	29. 3.31	男	
清水英雄	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	薬理部	27. 4. 1	29. 3.31	男	
苑　宇哲	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	再生・細胞医療製品部	27. 4. 1	29. 3.31	女	
永田（玄）文宏	公益財団法人日本食品衛生学会	食品衛生管理部	28. 7. 1		女	

（日本学術振興会特別研究員）　1名

氏　名	所　属	受入部	入所	退所	性別	備考
森下裕貴	(独)日本学術振興会	医療機器部	27. 4. 1		男	

（日本学術振興会外国人特別研究員）　1名

氏　名	所　属	受入部	入所	退所	性別	備考
KUCHATA, K	(独)日本学術振興会	生薬部	27. 4. 1	29. 3.31	男	

（研究生）　28名

氏　名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
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	28. 9.30	男	
藤巻日出夫	一般財団法人民生科学協会理事長	生活衛生化学部	25. 4. 1		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	
山﨑佳世	一般財団法人民生科学協会理事長	医療機器部	25. 6. 3	28. 9.20	女	
平田　直	昭和大学薬学部教授	病理部	25.11. 1		男	
土屋卓磨	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	病理部	26. 4. 1		男	
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	28. 7.31	男	
土切美穂	横浜国立大学大学院工学研究院教授	生化学部	27. 4. 1	29. 3.31	女	
小菅大嗣	麻布大学生命・環境科学部教授	食品衛生管理部	27. 4. 1	29. 3.23	男	
富川拓海	帝京科学大学生命環境学部教授	食品衛生管理部	27. 4. 1	29. 3.31	男	
藤里卓磨	東京薬科大学大学院生命科学研究科長	有機化学部	27. 4. 1	29. 3.31	男	
竹山麻由	東北大学大学院薬学研究科教授	医薬安全科学部	27. 4. 3		女	
沖津航陽	東京工業大学学長	有機化学部	27. 4.28	29. 3.31	男	
成田和人	横浜国立大学大学院工学研究院教授	安全性予測評価部	27. 5. 1		男	
九十九英恵	横浜国立大学大学院工学研究院教授	安全性予測評価部	27. 5. 1		女	
尾山実砂	北里大学薬学部教授	薬理部	27. 5. 1	29. 3.31	女	
曽根瑞季	東京農工大学農学部獣医学科教授	病理部	27. 8. 1	28.10.31	女	
時　亮	筑波大学大学院人間総合科学研究科教授	病理部	27.10. 1	28. 9.30	女	
森　篤志	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	28. 2. 1	28. 9.27	男	
小林寛幸	工学院大学学長	有機化学部	28. 4.14		男	
大橋文哉	大阪大学大学院薬学研究科長	再生・細胞医療製品部	28. 6. 1		男	
小澤　蘭	一般財団法人日本冷凍食品検査協会理事長	食品部	28. 7. 1	29. 3.23	女	
白鳥望美	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	28. 8. 1	29. 3.17	女	
河合充生	一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所長	衛生微生物部	28. 8. 1	28. 9.30	男	
石原一樹	一般社団法人食品分析開発センターSUNATEC理事長	食品部	28. 9. 5	29. 2.28	男	
渡辺真弘	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	28.10 .1	29. 3.30	男	
村上　亮	一般社団法人食品衛生登録検査機関協会専務理事	食品部	28.10. 1		男	
松本奈保子	公益社団法人日本食品衛生協会食品衛生研究所所長	食品衛生管理部	28.10. 5	28.10.12	女	

（実習生） 43名

氏　名	依　頼　者	受　入　部	入　所	退　所	性　別	備　考
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	29. 3. 8	女	
小　原　　悠	北里大学薬学部薬理学教室教授	薬理部	27. 2. 3	29. 3. 8	男	
坂　井　優　美	帝京科学大学教授	食品衛生管理部	27.10. 1	29. 3.17	女	
馬　場　　楓	慶応義塾大学薬学部准教授	薬理部	28. 1.15		女	
梅　園　　誠	北里大学薬学部教授	薬理部	28. 2.16		男	
関　口　敬　洋	北里大学薬学部教授	薬理部	28. 2.16		男	
酘　島　一　史	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	28. 2.23	29. 3.29	男	
西　村　秀　郷	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
今　里　栄　一	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	28. 4. 1	28. 7. 8	男	
鈴　木　佑　奈	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
小野寺　け　い	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	28. 4. 1	28. 9.30	女	
橘　高　智　哉	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	28. 4. 1	28.11.30	男	
田　中　未　来	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	28. 4. 1	29. 3.28	女	
杉　田　典　子	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
山　田　拓　磨	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	28. 4. 1	28.11.30	男	
山　元　繁　秀	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
芝　﨑　健　悟	明治薬科大学学長	食品添加物部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
関　川　勝　博	明治薬科大学学長	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
藤　原　　茜	明治薬科大学学長	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
曽　我　亜佑子	明治薬科大学学長	生物薬品部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
畑　　茉莉子	明治薬科大学学長	生物薬品部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
清　水　智　仁	明治薬科大学学長	生物薬品部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
青　木　萌　子	日本大学生物資源科学部学部長	生活衛生化学部	28. 4. 1	29. 3. 3	女	
中　村　美　咲	日本大学生物資源科学部学部長	食品添加物部	28. 4. 1	29. 3.25	女	
佐　々　夏　美	日本大学生物資源科学部学部長	食品添加物部	28. 4. 1	29. 3. 9	女	
小　原　徹　也	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.17	男	
富　田　由　花	北里大学理学部教授	生活衛生化学部	28. 4. 1	29. 2.28	女	
森　　芳　恵	共立女子大学家政学部教授	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
野　地　　歩	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.31	女	
藤　井　宇　希	共立女子大学家政学部教授	生化学部	28. 4. 1	29. 3.15	女	
照　屋　慶　太	星薬科大学教授	薬品部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
高　橋　怜　子	共立女子大学学長	食品添加物部	28. 4. 1	29. 2.28	女	
山　口　美　里	麻布大学生命・環境科学部教授	食品衛生管理部	28. 4. 1	29. 3.27	女	
鈴　木　綾　乃	麻布大学生命・環境科学部長	食品添加物部	28. 4. 1		女	
小　山　遥　子	麻布大学生命・環境科学部長	食品添加物部	28. 4. 1		女	
阿　部　　愛	学校法人滋慶学園東京医薬専門学校学校長	生活衛生化学部	28. 4. 1	29. 3. 3	女	
竹　田　名菜水	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	28. 4. 1	29. 3.10	女	
長　沢　寛　弥	麻布大学生命・環境科学部教授	食品衛生管理部	28. 4. 1	29. 3.31	男	
松　尾　佳　奈	東京薬科大学大学院生命科学研究科長	遺伝子医薬部	28. 5. 9	29. 3.31	女	
竹　内　　諒	東京工科大学応用生物学部長	衛生微生物部	28.10. 1		男	
土　田　康　之	長岡技術科学大学学長	衛生微生物部	28.10. 7	29. 2. 3	男	
永　井　康　紀	宮崎大学農学部長	衛生微生物部	28.10.17	28.10.21	男	
服　部　正　隆	名古屋市立大学医学部長	病理部	28.11. 1	29. 1.31	男	

Oshima N, Yamashita, T[*1], Hyuga S[*2], Hyuga M, Kamakura H, Yoshimura M[*3], Maruyama T, Hakamatsuka T, Amakura Y[*3], Hanawa T[*2], Goda Y: Efficiently prepared ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a putative marker and antiproliferative effects.
J Nat Med. 2016;70:554-62

Ephedrine alkaloids (EAs) have been considered the main pharmacologically active substances in Ephedra Herb (麻黄, Mao; EH) since they were first identified by Prof. N. Nagai, and are known to induce palpitation, hypertension, insomnia, and dysuria as side effects. Therefore, the administration of drugs containing EH to patients with cardiovascular-related diseases is severely contraindicated. While our previous studies suggest that some of the effects of EH may not be due to EAs, considering their side effects would be expedient to develop a new EAs-free EH extract (EFE). Here,we established a preparationmethod forEFEand revealed its chemical composition, including the content of herbacetin, a flavonoid aglycon present in EH and a potential putative marker for EFE quality control. In addition, we showed the antiproliferative effects of EFE against the H1975 non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line. EFE was prepared fromEHextract using the ion exchange resin SK-1B. LC/Orbitrap MS analysis revealed the removal of EAs, 6-methoxykynurenic acid, and 6-hydroxykynurenic acid from the original extract. Quantitative analysis of herbacetin using LC/MS in acid-hydrolyzed EFE showed that its content was 0.104 %. Although several alkaloidal constituents were removed from EH extract, the antiproliferative effect of EFE against H1975 cells was comparable to that of EH extract. These results indicate that EFE retained the anticancer effect of EH and demonstrated its potential for future development as a new herbal medicine with reduced side effects.
Keywords: Ephedra Herb, Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract, herbacetin

[*1] TOKIWA Phytochemical Co., Ltd
[*2] Oriental Medicine Research Center of Kitasato University
[*3] College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

神本敏弘[*1,2], 余村かおり[*1], 小幡竜弘[*1], 菊地祐一[*1], 平倉一弘[*1], 西村浩昭[*1], 五十嵐靖[*1], 濱口隆[*1], 諸田隆[*1], 袴塚高志, 合田幸広, 川原信夫[*3], 木内文之[*2]：定量用グリチルリチン酸に含まれる類縁物質に関する研究.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;47:600-8

Glycyrrhizic acid reference standard (RS) for the Japanese Pharmacopoeia (JP) also contains an analogue of glycyrrhizic acid. Although the analogue is not separable from glycyrrhizic acid under the assay condition of "Glycyrrhiza" in the 16th edition of JP (JP16), an HPLC condition to separate the analogue from glycyrrhizic acid is adopted in the 17th edition of JP (JP17). Therefore, it is important to clarify the nature of the analogue. The structure of the analogue was presented at the 111st Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, but details of the analogue have not yet been published. Thus, we isolated the analogue (compound X) and identified it as 3-[β-D-galactopyranuronosyl-(1→2)-β-D-glucopyranuronosyloxy]glycyrrhetic acid, named galacturoglycyrrhizic acid. We also examined the influence of the analogue on the assay of glycyrrhizic acid in "Glycyrrhiza" under the conditions adopted in JP16 and JP17. Mixtures of glycyrrhizic acid and compound X in various ratios showed a single peak under the condition of JP16 with standard deviation of peak areas of 1.31%, indicating that content of compound X do not affect the assay result. Contents of compound X in 20 lots of glycyrrhizic acid RS for JP distributed since 1996 were not more than 1.24%, and the contents in the lots distributed between 2004 and 2012 were less than 1%. These results indicate that the glycyrrhizic acid RS for JP distributed so far can be used in the assay of "Glycyrrhiza" in JP17.
Keywords: glycyrrhizic acid reference standard, Glycyrrhiza, galacturoglycyrrhizic acid

[*1] 株式会社ツムラ
[*2] 慶應義塾大学大学院薬学研究科
[*3] 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

Izutsu K, Kusano R*, Arai R*, Yoshida H, Ito M*, Shibata H, Sugano K*, Goda Y, Terada K*: Effect

of Co-solutes and Process Variables on Crystallinity and the Crystal form of Freeze-dried *Myo*-Inositol.
Int J Pharm. 2016;509:368-74

The purpose of this study was to elucidate how co-solutes affect the crystallization of small solute molecules during freeze-drying and subsequent storage. Crystallization profiles of *myo*-inositol and its mixture with dextran 40k in frozen solutions and dried solids were assessed by thermal analysis (DSC), powder-X-ray diffraction, and simultaneous DSC and PXRD analysis. Higher mass ratios of dextran maintained *myo*-inositol in the non-crystalline mixture state, in frozen solutions, during freeze-drying process, and exposure of dried solids to higher temperatures. Co-lyophilization with a lower mass ratio of dextran resulted in solids containing a variety of *myo*-inositol crystal forms and crystallinity depending on the composition and thermal history of the process. Heating of some inositol-rich amorphous solids showed crystallization of *myo*-inositol in the metastable form and its transition to stable form before melting. Heat-treatment of inositol-rich frozen solutions resulted in high crystallinity stable-form inositol solids, leaving dextran in the amorphous state. Sufficient direct molecular interactions (e.g., hydrogen bonding) should explain the stability of dextran-rich amorphous solids. Optimizing solute composition and processes should be a potent way to control crystal form and crystallinity of components in freeze-dried formulations.
Keywords: freeze-drying, crystallization, crystal form

---

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y: Amorphous-amorphous Phase Separation of Freeze-concentrated Protein and Amino Acid Excipients for Lyophilized Formulations.
Chem Pharm Bull. 2016;64:1674-80

The objective of this study was to elucidate the mixing state of proteins and amino acid excipients concentrated in the amorphous non-ice region of frozen solutions. Thermal analysis of frozen aqueous solutions was performed in heating scans before and after a heat treatment. Frozen aqueous solutions containing a protein (e.g., recombinant human albumin, gelatin) or a polysaccharide (dextran) and an amino acid excipient (e.g., L-arginine, L-arginine hydrochloride, L-arginine monophosphate, sodium L-glutamate) at varied mass ratios showed single or double T_g' (glass transition temperature of maximally freeze-concentrated solutes). Some mixture frozen solutions rich in the polymers maintained the single T_g' of the freeze-concentrated amorphous solute-mixture phase. In contrast, amino acid-rich mixture frozen solutions revealed two T_g's that suggested transition of concentrated non-crystalline solute-mixture phase and excipient-dominant phase. Post-freeze heat treatment induced splitting of the T_g' in some intermediate mass ratio mixture solutions. The mixing state of proteins and amino acids varied depending on their structure, salt types, mass ratio, composition of co-solutes (e.g., NaCl) and thermal history. Information on the varied mixing states should be valuable for the rational use of amino acid excipients in lyophilized protein pharmaceuticals.
Keywords: freeze-drying, excipient, phase separation

Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Goda Y: Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets.
J Pharm Pharmacol. 2016;68:467-74

OBJECTIVES: The aim of this study was to assess the effects of buffer systems (bicarbonate or phosphate at different concentrations) on the in vitro dissolution profiles of commercially available enteric-coated tablets.
METHODS: In vitro dissolution tests were conducted using an USP apparatus II on 12 enteric-coated omeprazole and rabeprazole tablets, including innovator and generic formulations in phosphate buffers, bicarbonate buffers and a media modified Hanks (mHanks) buffer.
KEY FINDINGS: Both omeprazole and rabeprazole tablets showed similar dissolution profiles among products in the compendial phosphate buffer system. However, there were large differences between products in dissolution lag time in mHanks buffer and bicarbonate buffers. All formulations showed longer dissolution lag times at lower concentrations of bicarbonate or phosphate buffers. The dissolution rank order of each formulation differed between mHanks buffer and bicarbonate buffers. A rabeprazole formulation coated with a methacrylic acid copolymer

showed the shortest lag time in the high concentration bicarbonate buffer, suggesting varied responses depending on the coating layer and buffer components. CONCLUSION: Use of multiple dissolution media during in vitro testing, including high concentration bicarbonate buffer, would contribute to the efficient design of enteric-coated drug formulations.
Keywords: bicarbonate buffer, dissolution, enteric-coated tablets

Yoshida H, Kuwana A, Shibata H, Izutsu K, Goda Y: Effects of Pump Pulsation on Hydrodynamic Properties and Dissolution Profiles in Flow-Through Dissolution Systems (USP 4).
Pharm Res. 2016;33:1327-36

Purpose: To clarify the effects of pump pulsation and flow-through cell (FTC) dissolution system settings on the hydrodynamic properties and dissolution profiles of model formulations.
Methods: Two FTC systems with different cell temperature control mechanisms were used. Particle image velocimetry (PIV) was used to analyze the hydrodynamic properties of test solutions in the flow-through dissolution test cell. Two pulsation pumps (semi-sine, full-sine) and a non-pulsatile pump were used to study the effects of varied flows on the dissolution profiles of United States Pharmacopeia standard tablets.
Results: PIV analysis showed periodic changes in the aligned upward fluid flow throughout the dissolution cell that was designed to reduce the temperature gradient during pump pulsation (0.5 s/pulse). The maximum instantaneous flow from the semi-sine pump was higher than that of the full-sine pump under all conditions. The flow from the semi-sine wave pump showed faster dissolution of salicylic acid and prednisone tablets than those from other pumps. The semi-sine wave pump flow showed similar dissolution profiles in the two FTC systems.
Conclusions: Variations in instantaneous fluid flow caused by pump pulsation that meets the requirements of pharmacopoeias are a factor that affects the dissolution profiles of tablets in FTC systems.
Keywords: dissolution testing, flow-through cell system, hydrodynamic

Ando D[*1], Kamada H[*1], Inoue M[*1], Taki S[*1], Furuya T[*1], Abe Y, Nagano K[*1], Tsutsumi Y[*2], Tsunoda S[*1]: Generation of a sensitive TNFR2-specific murine assays system.
Pharmazie. 2016;71:235-7

Tumor necrosis factor (TNF)/TNF receptors (TNFR1/TNFR2) are considered to be potential drug targets to treat refractory diseases, including autoimmune diseases and malignant tumors. However, their specific functions, especially in the case of TNFR2, are poorly understood. In this study, we constructed a mouse TNFR2 (mTNFR2)-mediated biological assay system that shows no effects of mouse TNFR1 (mTNFR1) in order to screen mTNFR2-selective stimulating agents. Mouse TNFR1-/-R2-/- preadipocytes were transfected with the gene encoding the mTNFR2/mouse Fas (mFas) chimeric receptor in which the extracellular and transmembrane domains of mTNFR2 were fused to the intracellular domain of mFas. Our results demonstrated that this cell line exhibits highly sensitive mTNFR2-mediated cytotoxic effects. We propose that this mTNFR2-mediated biological assay system would be a useful tool to screen for mTNFR2-selective stimulating agents.
Keywords: tumor necrosis factor-alpha, biological assay, TNFR2

[*1] National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
[*2] Osaka University

Ando D[*1], Inoue M[*1], Kamada H[*1], Taki S[*1], Furuya T[*1], Abe Y, Nagano K[*1], Tsutsumi Y[*2], Tsunoda S[*1]: Creation of mouse TNFR2-selective agonistic TNF mutants using a phage display technique.
Biochem Biophys Rep. 2016;7:309-15

Tumor necrosis factor-α (TNF), which is an immuno-modulatory cytokine, has been suggested to cause inflammatory responses as well as protection against tissue dysfunction by binding two types of TNF receptor (TNFR1/TNFR2). However, the physiological effects of TNFR2-specific activation remain unclear. We therefore aimed to generate a TNF mutant with full TNFR2-selective agonist activity as a functional analytical tool. In this study, we utilized a phage display technique to create mouse TNFR2 (mTNFR2)-selective TNF mutants that bind specifically to mTNFR2 and show full bioactivity

compared with wild-type TNF. A new phage library displaying TNF mutants was created, in which nine amino acid residues at the predicted receptor-binding site were randomized. From this library, an agonistic TNF mutant exhibiting high binding selectivity and bioactivity to mTNFR2 was isolated. We propose that this TNF mutant would be a powerful tool with which to elucidate the functional roles of mTNFR2.

Keywords: TNFR2, phage display, cytokine

*1 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
*2 Osaka University

Sasaki T*1, Kambara O*1, Sakamoto T, Otsuka M*2, Nishizawa J*3: Single crystal growth and polarization absorption spectroscopy of theophylline anhydrous for terahertz vibrational mode assignment.
Vibrational Spectroscopy. 2016;85:91-6

In an attempt to provide a procedure for mode assignment in the terahertz (THz) frequency range, we fabricated an apparatus for single crystal growth via a temperature difference method to provide organic crystals that are sufficiently thin for wide- range THz transmission spectroscopy. Single-crystal theophylline anhydrous (TPAH) was successfully fabricated. THz polarization spectroscopy measurements were performed on TPAH crystal samples at 70 K. Assignment of the absorption peaks was carried out by comparing measurement results with those from density functional theory (DFT) calculations under periodic boundary conditions.

Keywords: terahertz spectroscopy, single crystal growth, DFT calculation

*1 Shizuoka University
*2 Musashino University
*3 Tohoku University

Sakamoto T, Sasaki T*, Katori N, Goda Y: Analysis of Pseudo-polymorphism Conversion of Theophylline During Wet Granulation and Drying Processes and Effect of Binder on Dehydration and Amorphization.
J Infrared Milli Terahz Waves. 2016;37:1007-20

We conducted a time-course analysis of the pseudo-polymorphism conversion (i.e., the hydration and dehydration) of the xanthine-related compound theophylline during wet granulation and drying processes, using terahertz spectroscopy. We also investigated the amorphization mechanism of theophylline hydrate during a drying process in a vacuum using terahertz, mid-infrared (mid-IR), and near-infrared (near-IR) spectroscopy. After a high-shear granulation process using a mixture of theophylline, hydroxypropyl cellulose (HPC), and water, the terahertz spectrum (which was similar to that of an anhydride) was changed to a spectrum that was quite similar to that of a monohydrate. This result suggests that (1) an anhydride was converted to a monohydrate during the wet granulation process and (2) the spectrum was changed to the original waveform after the drying process with heat. This phenomenon indicates that the theophylline monohydrate was reconverted to an anhydride during the drying process. When wet granules were dried in a vacuum, the terahertz absorption lessened and finally disappeared with the passage of time, suggesting that the theophylline monohydrate in the granules was converted to an amorphous state. During the drying process with heat, the dehydration progressed temperature dependently regardless of the presence/absence of HPC. In addition, the reconversion from a monohydrate to an anhydride was completed concurrently with the completion of dehydration. The conversion rate of theophylline from a monohydrate to an amorphous form in granules (with HPC) was faster than that without HPC. This observation suggests that HPC promotes the amorphization of theophylline.

Keywords: terahertz spectroscopy, granulation, gelatinization

* Shizuoka University

Yamamoto Y*1, Kumetani M*1, Onuki Y*2, Koide T, Suzuki T*3, Fukami T*4: Analysis of the stability of external-application dermatologic preparations: Consideration from rheological measurements.
Chem Pharm Bull. 2016;64:263-72

The present study examined the stability of mixtures of various combinations of moisturizers, water in oil (w/o)-type or oil in water (o/w)-type cream preparations containing heparinoids, and steroidal ointments or creams (o/w-type)

frequently used in children. Centrifugation at room temperature led to separation of mixtures of w/o-type moisturizers and steroidal ointments into three layers. Polarized microscopic observations, near-infrared (NIR) spectroscopy, and dye-based analyses revealed the presence of oily components in the upper and middle layers and water-soluble components in the lower layer. Separation into three layers upon centrifugation was also observed for mixtures of o/w-type moisturizers and steroidal ointments. In contrast, neither the o/w-type moisturizer and steroidal cream nor the w/o-type moisturizer and steroidal cream mixtures separated into layers upon centrifugation. Consideration of the characteristics of each preparation is necessary when mixing external-application dermatologic preparations. Centrifugation at 4°C did not result in layer separation of the w/o-type moisturizer and steroidal ointment mixture, suggesting that cold storage of such mixtures provides superior stability compared with room temperature storage. However, despite no obvious layer separation, the NIR spectra indicated that water movement was induced within the mixture. These results clearly indicate that methods such as NIR spectroscopy are useful for early determinations of the stability of mixed external-application dermatologic preparations.

Keywords: heparinoid, steroidal preparation, stability

*1 Teikyo Heisei University
*2 University of Toyama
*3 Nihon University
*4 Meiji Pharmaceutical University

Koide T, Fukami T*1, Hisada H*1, Inoue M*1, Carriere J*2, Heyler R*2, Katori N, Okuda H, Goda Y: Identification of pseudopolymorphism of magnesium stearate by using Low-frequency Raman Spectroscopy.
Org Process Res Dev. 2016;20:1906-10

Magnesium stearate (Mg-St), which is currently available on the market, has a wide variety of properties, including pseudopolymorphism, relative content of stearic acid in fatty acid, and particle size. These properties of Mg-St influence manufacturing processes of pharmaceutical products, and therefore, it is necessary to control the quality of Mg-St from suppliers. The purpose of this study was to evaluate the low-frequency region of Raman spectroscopy for identification of pseudopolymorphism in Mg-St. Ten samples of Mg-St obtained from different suppliers were measured by powder X-ray diffraction (PXRD) and thermogravimetry and differential thermal analysis (TG-DTA) to identify the pseudopolymorphism of Mg-St. Then we investigated the relationship between their Raman spectra, including the low-frequency region, and pseudopolymorphism. The results were categorized as four types of Mg-St, namely, mono-, di-, and trihydrate and their mixture. The conventional region of the Raman spectrum (greater than 200 cm^{-1}) was able to identify pseudopolymorphism to a certain degree, but it was not easy to completely distinguish pseudopolymorphism for the mixture of Mg-St. In contrast, the lowfrequency region of the Raman spectrum (less than 200 cm^{-1}) was able to clearly distinguish them. These data suggest that Raman spectroscopy, especially in the low-frequency region, is an eff ective method for rapid identifi cation of pseudopolymorphism in Mg-St.

Keywords: Raman spectroscopy, magnesium stearate, low-frequency

*1 Meiji Pharmaceutical University
*2 Ondax Inc.

Inoue M*1, Hisada H*1, Koide T, Carriere J*2, Heyler R*2, Fukami T*1: In situ monitoring of crystalline transformation of carbamazepine using probe type low frequency Raman spectroscopy.
Org Process Res Dev. 2017;21:262-5

Crystallization is one of the most useful processes for the separation and purification of crystalline compounds. In crystallization processes, real-time monitoring is essential to obtain constant quality of crystalline compounds. This paper is the first to report in situ monitoring of crystalline transformations of active pharmaceutical ingredients by probe-type low-frequency Raman spectroscopy. In this study, carbamazepine was used as a model active pharmaceutical ingredient. We attempted to monitor the crystalline transformation of carbamazepine during heat treatment and the addition of solvent in a one-pot reaction. When carbamazepine form III was heated to 170 °C, the indicative spectrum of carbamazepine form I appeared over time. Subsequent addition of ethanol with heat treatment caused the carbamazepine

form I spectrum to disappear. After cooling to room temperature, the spectrum of carbamazepine form III reappeared. To optimize the solvent ratio, we monitored carbamazepine form III as it dispersed into a mixture of ethanol/water with different compositions (75/25, 62.5/37.5, 50/50, 37.5/62.5, and 25/75 (v/v)). The spectra of carbamazepine dihydrate were observed in all solvent compositions. When the mixture of ethanol/water was 62.5/37.5 (v/v), the conversion time to carbamazepine dihydrate was fastest. Therefore, probe-type lowfrequency Raman spectroscopy can be used for the in situ monitoring of crystalline transformation and may become a useful process analytical technology technique.

Keywords: low frequency, Raman spectroscopy, crystallization

*1 Meiji Pharmaceutical University
*2 Ondax Inc.

Kozaki M*, Kobayashi S*, Goda Y, Okuda H, Sakai-Kato K: Evaluating the Properties of Poly (lactic-*co*-glycolic acid) Nanoparticle Formulations Encapsulating a Hydrophobic Drug by Using the Quality by Design Approach.

Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2017;65:218-28

We applied the Quality by Design (QbD) approach to the development of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticle formulations encapsulating triamcinolone acetonide, and the critical process parameters (CPPs) were identified to clarify the correlations between critical quality attributes and CPPs. Quality risk management was performed by using an Ishikawa diagram and experiments with a fractional factorial design (ANOVA). The CPPs for particle size were PLGA concentration and rotation speed, and the CPP for relative drug loading efficiency was the poor solvent to good solvent volume ratio. By assessing the mutually related factors in the form of ratios, many factors could be efficiently considered in the risk assessment. We found a two-factor interaction between rotation speed and rate of addition of good solvent by using a fractional factorial design with resolution V. The system was then extended by using a central composite design, and the results obtained were visualized by using the response surface method to construct a design space. Our research represents a case study of the application of the QbD approach to pharmaceutical development, including formulation screening, by taking actual production factors into consideration. Our findings support the feasibility of using a similar approach to nanoparticle formulations under development. We could establish an efficient method of analyzing the CPPs of PLGA nanoparticles by using a QbD approach.

Keywords: quality by design (QbD), poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) , nanoparticle formulation

* Kowa Co., Ltd.

Abe Y, Sakai-Kato K, Goda Y: Cell Type-Specific Response of Peripheral Blood CD14-Positive Monocytes to Liposome-Encapsulated Immunostimulatory siRNA.

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2016;39: 1859-67

RNA interference via small interfering RNA (siRNA) has many potential therapeutic applications, and liposomal-based systems are useful for improving the pharmacokinetics of siRNAs, including their intracellular release and distribution. However, for the successful translation of this technology into clinical applications, it is important to understand how liposomal encapsulation changes the cellular uptake and immunostimulatory adverse effects of siRNAs. Here we evaluated the cellular uptake and innate immune activation by an immunostimulatory siRNA encapsulated within a liposome carrier in commercially available human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). We found considerable lot-to-lot variation in cytokine production by the PBMCs. Flow cytometric analysis in conjunction with intracellular staining of tumor necrosis factor-α (TNF-α) revealed that after treating PBMCs with the liposomal siRNA, approximately 5% of the cells produced TNF-α and more than 90% of the TNF-α-producing cells were positive for CD14 expression. We also showed that peripheral blood CD14+ monocytes in the cytokine release assay had low inter-lot variabilities in TNF-α production, suggesting that the peripheral blood CD14+ monocyte-based cytokine release assay is a specific means of alleviating the lot-to-lot variability in the cytokine release profiles of commercially available PBMCs. Our results also show that the peripheral

blood CD14+ monocyte-based cytokine release assay can be used to identify the siRNA recognition receptors that mediate individual cytokine production.
Keywords: liposome, peripheral blood mononuclear cell, CD14 positive monocyte

Takechi-Haraya Y, Sakai-Kato K, Abe Y, Kawanishi T, Okuda H, Goda Y: Atomic Force Microscopic Analysis of the Effect of Lipid Composition on Liposome Membrane Rigidity.
Langmuir. 2016;32:6074-82

Mechanical rigidity of the liposome membrane is often defined by the membrane bending modulus and is one of the determinants of liposome stability, but the quantitative experimental data are still limited to a few kinds of liposomes. Here, we used atomic force microscopy to investigate the membrane bending moduli of liposomes by immobilizing them on bovine serum albumin-coated glass in aqueous medium. The following lipids were used for liposome preparation: egg yolk phosphatidylcholine, dioleoylphosphatidylcholine, hydrogenated soybean phosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylcholine, 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane, cholesterol, and N-(carbonylmethoxypoly (ethylene glycol) 2000) -1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine. By using liposomes of various compositions, we showed that the thermodynamic phase state of the membrane rather than the electric potential or liposome surface modification with poly (ethylene glycol) is the predominant determinant of the bending modulus, which decreased in the following order: solid ordered > liquid ordered > liquid disordered. By using the generalized polarization value of the Laurdan fluorescent probe, we investigated membrane rigidity in terms of membrane fluidity. Atomic force microscopic analysis was superior to the Laurdan method, especially in evaluating the membrane rigidity of liposomes containing hydrogenated soybean phosphatidylcholine and cholesterol. Positively charged liposomes with a large bending modulus were taken up by cells more efficiently than those with a small bending modulus. These findings offer a quantitative method of analyzing the membrane rigidity of nanosized liposomes with different lipid compositions and will contribute to the control of liposome stability and cellular uptake efficiency of liposomal formulations intended for clinical use.
Keywords: atomic force microscopy, liposomal membrane rigidity, cellular uptake

Takechi-Haraya Y, Sakai-Kato K, Abe Y, Kawanishi T, Okuda H, Goda Y: Observation of Liposomes of Differing Lipid Composition in Aqueous Medium by Means of Atomic Force Microscopy.
Microscopy. 2016;65:383-9

Liposomes present a challenge for atomic force microscopy (AFM) observation in aqueous medium because they easily collapse. Here, we demonstrate that bovine serum albumin coating of a glass substrate enables AFM observation of various liposomes in aqueous medium. With this AFM system, liposomes can be systematically observed and morphologically analyzed regardless of their surface charge, phase state, degree of lipid acyl chain unsaturation or PEG modification. This system thus has the potential to reveal the mechanical properties of liposomes of various lipid types and contents.
Keywords: atomic force microscopy, bovine serum albumin, liposome

Ito H[*1,2], Kaji H[*1], Togayachi A[*1], Azadi P[*3], Ishihara M[*3], Geyer R[*4], Galuska C[*4], Geyer H[*4], Kakehi K[*5], Kinoshita M[*5], Karlsson NG[*6], Jin C[*6], Kato K[*7], Yagi H[*7], Kondo S[*7], Kawasaki N[*8], Hashii N, Kolarich D[*9], Stavenhagen K[*9,10], Packer NH[*11], Thaysen-Andersen M[*11], Nakano M[*11,12], Taniguchi N[*13], Kurimoto A[*13], Wada Y[*14], Tajiri M[*14], Yang P[*15], Cao W[*15], Li H[*15], Rudd PM[*16], Narimatsu H[*1]: Comparison of analytical methods for profiling N- and O-linked glycans from cultured cell lines: HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study.
Glycoconj J. 2016;33:405-15

The Human Disease Glycomics/Proteome Initiative (HGPI) is an activity in the Human Proteome Organization (HUPO) supported by leading researchers from international institutes and aims at development of disease-related glycomics/glycoproteomics analysis techniques. Since 2004, the initiative has conducted three pilot studies. The first two were N- and O-glycan analyses of purified transferrin and immunoglobulin-G and assessed the most appropriate analytical approach employed at

the time. This paper describes the third study, which was conducted to compare different approaches for quantitation of N- and O-linked glycans attached to proteins in crude biological samples. The preliminary analysis on cell pellets resulted in wildly varied glycan profiles, which was probably the consequence of variations in the pre-processing sample preparation methodologies. However, the reproducibility of the data was not improved dramatically in the subsequent analysis on cell lysate fractions prepared in a specified method by one lab. The study demonstrated the difficulty of carrying out a complete analysis of the glycome in crude samples by any single technology and the importance of rigorous optimization of the course of analysis from preprocessing to data interpretation. It suggests that another collaborative study employing the latest technologies in this rapidly evolving field will help to realize the requirements of carrying out the large-scale analysis of glycoproteins in complex cell samples.

Keywords: glycoproteomics, Human disease glycomics/proteome initiative (HGPI), Human proteome organization (HUPO)

*1 産業技術総合研究所
*2 福島県立医科大学
*3 University of Georgia
*4 University of Giessen
*5 近畿大学
*6 University of Gothenburg
*7 名古屋市立大学
*8 横浜市立大学
*9 Max Planck Institute of Colloids and Interfaces
*10 広島大学
*11 Macquarie University
*12 VU University Amsterdam
*13 理化学研究所
*14 大阪府立母子保健総合医療センター研究所
*15 Fudan University
*16 National Institute for Bioprocessing Research and Training

原園景，川崎ナナ*，小林哲，石井明子：下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の品質特性に関する研究.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス　2016;47:388-92

Human menopausal gonadotropin (HMG), which is purified from urine of post-menopausal healthy women, has follicle-stimulating hormonal and luteinizing hormonal activities. Thus, HMG has been used to stimulate folliculogenesis for infertility therapy and assisted reproductive technology. HMG products from four manufacturers are commercially available in Japan. However, little information about the characteristics of these HMG products is available. In this study, protein contents, SDS-PAGE analysis, and quantification of FSH, LH and hCG by ELISA were performed, in order to characterize each product. These data might be useful for clinicians to choose the proper HMG product for each patient.

Keywords：下垂体性性腺刺激ホルモン製剤，FSH，LH

* 横浜市立大学

小林哲，村山一茂*1，太田悠葵*2，川崎ナナ*2，豊島聰*1，石井明子：関節リウマチを主な適用疾患とするバイオ医薬品における有害事象プロファイルの比較.
薬剤疫学　2016;21:53-75

To identify the most frequently reported preferred terms (PTs) in the cases of rheumatoid arthritis (RA) patients treated with immunosuppressive biological drugs as suspected drugs, we analyzed the cases in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. We found that pneumonia, interstitial lung disease, Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP), cellulitis, sepsis, and herpes zoster were the most frequently reported PTs. We obtained the reporting odds ratio (ROR) and the time to onset of these six PTs and compared them in the cases reported for each immunosuppressant as a suspected drug. We focused on RA treatment, including five tumor necrosis factor (TNF) antagonists (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol). For pneumonia, interstitial lung disease and sepsis, no specific correlation was observed for each immunosuppressant for RA. In the case of PCP, the highest ROR was observed in the patients treated with infliximab. The time to onset of PCP in the infliximab-treated patients (median, 0.19 yr) was significantly shorter than the onset time in the patients treated with tocilizumab, an interleukin-6 receptor blocker that is another type of drug for RA (0.32 yr, $p<0.01$, Mann-Whitney test). The onset time in the patients treated with golimumab (0.24 yr) was also significantly

shorter than the onset time for tocilizumab ($p<0.05$), but the ROR was not as high. These results suggested a correlation between PCP and infliximab. In the cases of cellulitis and herpes zoster, a similar correlation was observed with tocilizumab and certolizumab pegol, respectively. We should consider these results when patients have a respiratory disorder or skin/subcutaneous tissue disorder.

Keywords: rheumatoid arthritis, reporting odds ratio, time to onset

*1 武蔵野大学薬学部
*2 横浜市立大学

Kamada I*1, Saitou Y*1, Simizu T*1, Asakawa K*1, Masuoka K*1, Kobayashi T, Ishii-Watabe A, Toyoshima S*2: Evaluation of the clinical benefit of a G-CSF biosimilar.
レギュラトリーサイエンス学会誌 2017;7:3-15

Compared to conventional drugs, biomedicines are generally more clinically beneficial, but are relatively expensive and their use may contribute to increase in health care costs. In Japan, despite expectation of widespread use of biosimilars, the switch from original biomedicines to biosimilars has been slower than that from low-molecular-weight drugs to their generics. This could be because physicians and pharmacists are not fully aware that the efficacy and safety of an original biomedicine and its biosimilar are equivalent. We, therefore, examined the bioequivalency of original granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) biomedicines (G-CSF originators hereafter) and G-CSF biosimilars by comparing the efficacy and safety of the G-CSF originator, Gran® Syringe (Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd., Japan), with a biosimilar, Filgrastim BS Injection Syringe"F" (Filgrastim BS hereafter, Fuji Pharma Co. Ltd., Japan), by using data collected over 3 years, starting in April 2012, at Mishuku Hospital. The economic effect of switching to Filgrastim BS was also examined. We compared both G-CSF preparations in terms of time-dependent change in leukocyte counts, incidence of febrile neutropenia, and abnormal laboratory values. Because the time to start the administration of G-CSF differed between the originator-treated and the Filgrastim BS-treated groups due to the revision of the Clinical Practice Guidelines for Cancer, and leukocyte count instead of neutrophil count was used as the parameter, their efficacy could not be simply compared. However, the results suggest that Filgrastim BS is equivalent to its originator in terms of efficacy and safety in this study. Further, the cost-saving effect of switching to Filgrastim BS accounted for 10% of the entire cost saved by switching to generics and biosimilars in 2014. Thus, we demonstrated that switching from G-CSF originators to Filgrastim BS was beneficial for maintaining clinical efficacy and safety and reducing costs for Mishuku Hospital.

Keywords: malignant lymphoma, G-CSF, biosimilar

*1 国立三宿病院
*2 武蔵野大学

Hashimoto Y*1, Tada M, Iida M*1, Nagase S*1, Hata T*1, Watari A*1, Okada Y*1, Doi T*1, Fukasawa M*2, Yagi K*1, Kondoh M*1: Generation and characterization of a human-mouse chimeric antibody against the extracellular domain of claudin-1 for cancer therapy using a mouse model.
Biochem Biophys Res Commun. 2016;477:91-5

Claudin-1 (CLDN-1), an integral transmembrane protein, is an attractive target for drug absorption, prevention of infection, and cancer therapy. Previously, we generated mouse anti-CLDN-1 monoclonal antibodies (mAbs) and found that they enhanced epidermal absorption of a drug and prevented hepatitis C virus infection in human hepatocytes. Here, we investigated anti-tumor activity of a human-mouse chimeric IgG1, xi-3A2, from one of the anti-CLDN-1 mAbs, clone 3A2. Xi-3A2 accumulated in the tumor tissues in mice bearing with human CLDN-1-expressing tumor cells. Xi-3A2 activated Fc γ receptor IIIa-expressing reporter cells in the presence of human CLDN-1-expressing cells, suggesting xi-3A2 has a potential to exhibit antibody-dependent cellular cytotoxicity against CLDN-1 expressing tumor cells. We also constructed a mutant xi-3A2 antibody with Gly, Ser, and Ile substituted with Ala, Asp, and Arg at positions 236, 239, and 332 of the Fc domain. This mutant antibody showed greater activation of Fc γ receptor IIIa and in vivo anti-tumor activity in mice bearing human CLDN-1-expressing tumors than xi-3A2 did. These findings indicate that the G236A/S239D/I332E mutant of xi-3A2 might be a promising lead for

tumor therapy.

Keywords: claudin-1, monoclonal antibody, anti-tumor activity

*1 大阪大学
*2 国立感染症研究所

Hashimoto Y*1, Kawahigashi Y*1, Hata T*1, Li X*1, Watari A*1, Tada M, Ishii-Watabe A, Okada Y*1, Doi T*1, Fukasawa M*2, Kuniyasu H*3, Yagi K*1, Kondoh M*1: Efficacy and safety evaluation of claudin-4-targeted antitumor therapy using a human and mouse cross-reactive monoclonal antibody.

Pharmacol Res Perspect. 2016;4:e00266 eCollection 2016

Claudin-4 (CLDN-4), a tight-junction protein, is overexpressed in various malignant tumors, including gastric, colorectal, pancreatic, and breast cancers. However, CLDN-4 is also expressed in normal tissues, including the liver, pancreas, kidney, and small intestine. Whether CLDN-4 is an effective and safe target for cancer therapy has been unclear owing to the lack of a binder with both CLDN-4 specificity and cross-reactivity to human and murine cells. In this study, we successfully generated a rat anti-CLDN-4 monoclonal antibody (5D12) that was specific to, and cross-reactive with, human and mouse CLDN-4. 5D12 recognized the second extracellular domain of human CLDN-4 in a conformation-dependent manner. A human-rat chimeric IgG1 of 5D12 (xi-5D12) activated the Fcγ IIIa receptor, indicating the activation of antibody-dependent cellular cytotoxicity in CLDN-4-expressing cells. Moreover, xi-5D12 significantly suppressed tumor growth in mice bearing human colorectal and gastric tumors without apparent adverse effects, such as weight loss or liver and kidney damage. These results suggest that CLDN-4 is a potent target for cancer therapy and that an anti-CLDN-4 antibody is a promising candidate anticancer agent.

Keywords：claudin-4, monoclonal antibody, antitumor therapy

*1 大阪大学
*2 国立感染症研究所
*3 奈良県立医科大学

Nakamori S*1, Takahashi J*1, Hyuga S*2, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hyuga M, Hakamatsuka T, Odaguchi H*2, Goda Y, Hanawa T*2, Kobayashi Y*1: Ephedra Herb extract activates/desensitizes transient receptor potential vanilloid 1 and reduces capsaicin-induced pain.

J Nat Med. 2017;71:105-13

Kampo medicines containing Ephedra Herb (EH) such as eppikajutsubuto and makyoyokukanto are used to treat myalgia, arthralgia, and rheumatism. The analgesic effects of these Kampo medicines are attributed to the anti-inflammatory action of EH. However, the molecular mechanism of the analgesic effect of EH remains to be clarified. In this study, the effects of EH extract (EHE) on transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), a nonselective ligand-gated cation channel, which plays an essential role in nociception on sensory neurons, were investigated using mTRPV1/Flp-In293 cells (stable mouse TRPV1-expressing transfectants). Administration of EHE increased the intracellular Ca2+ concentration in these cells, which was inhibited by the TRPV1 antagonist, N-(4-tert-butylphenyl)-1,2-dihydro-4-(3-chloropyridine-2-yl) tetrahydropyrazine-1-carboxamide (BCTC), indicating that EHE activated TRPV1. Examination of EHE-induced nociceptive pain in vivo revealed that an intradermal (i.d.) injection of EHE into the hind paw of mice induced paw licking, a pain-related behavior, and that the extract increased paw licking times in a dose-dependent manner. The EHE-induced paw licking was also inhibited by BCTC. An i.d. injection of EHE 30 min before administration of capsaicin decreased capsaicin-induced paw licking times. Similarly, oral administration of the extract also suppressed capsaicin-induced paw licking, without affecting the physical performance of the mice. These results suggest that EHE suppresses capsaicin-induced paw licking by regulating TRPV1 activity. Thus, the antinociceptive effects of EHE seem to be produced by its direct action on sensory neurons through TRPV1.

Keywords: Ephedra Herb, pain, TRPV1

*1 北里大学薬学部
*2 北里大学東洋医学総合研究所

Alvarez RA*, Maestre AM*, Law K, Durham ND*, Barria MI*, Ishii-Watabe A, Tada M, Kapoor M*,

Hotta MT*, Rodriguez-Caprio G*, Fierer DS*, Fernandez-Sesma A*, Simon V, Chen BK*: Enhanced FCGR2A and FCGR3A signaling by HIV viremic controller IgG.

JCI Insight. 2017;2:e88226

HIV-1 viremic controllers (VC) spontaneously control infection without antiretroviral treatment. Several studies indicate that IgG Abs from VCs induce enhanced responses from immune effector cells. Since signaling through Fc-γ receptors (FCGRs) modulate these Ab-driven responses, here we examine if enhanced FCGR activation is a common feature of IgG from VCs. Using an infected cell-based system, we observed that VC IgG stimulated greater FCGR2A and FCGR3A activation as compared with noncontrollers, independent of the magnitude of HIV-specific Ab binding or virus neutralization activities. Multivariate regression analysis showed that enhanced FCGR signaling was a significant predictor of VC status as compared with chronically infected patients (CIP) on highly active antiretroviral therapy (HAART). Unsupervised hierarchical clustering of patient IgG functions primarily grouped VC IgG profiles by enhanced FCGR2A, FCGR3A, or dual signaling activity. Our findings demonstrate that enhanced FCGR signaling is a common and significant predictive feature of VC IgG, with VCs displaying a distinct spectrum of FCGR activation profiles. Thus, profiling FCGR activation may provide a useful method for screening and distinguishing protective anti-HIV IgG responses in HIV-infected patients and in monitoring HIV vaccination regimens.

Keywords: HIV, viremic controller, FCGR signaling

* Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Hyuga S*1, Hyuga M, Oshima N*2, Maruyama T, Kamakura H, Yamashita T*3, Yoshimura M*4, Amakura Y*4, Hakamatsuka T, Odaguchi H*1, Goda Y, Hanawa T*1: Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a safer alternative to ephedra with comparable analgesic, anticancer, and anti-influenza activities.

J Nat Med. 2016;70:571-83

It is generally accepted that the primary pharmacological activities and adverse effects of Ephedra Herb are caused by ephedrine alkaloids. Interestingly, our research shows that Ephedra Herb also has ephedrine alkaloid-independent pharmacological actions, such as c-MET inhibitory activity. This study describes the preparation of an ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) by ion-exchange column chromatography, as well as in vitro and in vivo evaluation of its pharmacological actions and toxicity. We confirmed that EFE suppressed hepatocyte growth factor (HGF)-induced cancer cell motility by preventing both HGF-induced phosphorylation of c-Met and its tyrosine kinase activity. We also investigated the analgesic effect of EFE. Although the analgesic effect of Ephedra Herb has traditionally been attributed to pseudoephedrine, oral administration of EFE reduced formalin-induced pain in a dose-dependent manner in mice. Furthermore, we confirmed the anti-influenza virus activity of EFE by showing inhibition of MDCK cell infection in a concentration-dependent manner. All assessments of toxicity, even after repeated oral administration, suggest that EFE would be a safer alternative to Ephedra Herb. The findings described here suggest that EFE has c-Met inhibitory action, analgesic effect, and anti-influenza activity, and that it is safer than Ephedra Herb extract itself. Therefore, EFE could be a useful pharmacological agent.

Keywords: Ephedra Herb, c-Met, influenza virus

*1 北里大学東洋医学総合研究所
*2 国際医療福祉大学薬学部
*3 （株）常磐植物化学研究所
*4 松山大学薬学部

Takakura M, Tada M, Ishii-Watabe A: Development of cell-based assay for predictively evaluating the Fc γ R-mediated human immune cell activation by therapeutic monoclonal antibodies.

Biochem Biophys Res Commun. 2017;485:189-94

Therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) have important roles in treatments for various cancers and inflammatory diseases. Their highly target specificities provide controlled safety profiles. However, therapeutic mAbs commonly pose a risk of the induction of the release of cytokines, which may result in adverse events including infusion reaction and cytokine release syndrome. Several mechanisms are involved in the cytokine releases induced by therapeutic mAbs,

and the activation of immune effector cells via Fc γ receptors (Fc γ Rs) is one of the putative mechanisms for most IgG-subclass mAbs. The relationship between cytokine releases and mAbs' Fc functions is not fully understood. Here we developed a simple reporter cell-based assay for estimating the Fc γ R-mediated activation of human immune effector cells by mAbs. Our use of the cell-based assay to compare Fc-engineered mAbs with different Fc γ R-activation profiles revealed that the releases of inflammatory cytokines and chemokines from human peripheral blood mononuclear cells (hPBMCs) induced by the mAbs were elevated by treatment with Fc-engineered mAbs with higher Fc γ R-activation properties. Our results also suggested the involvement of monocytic effector cells in the activation of hPBMCs as sources of released cytokines and chemokines, which may lead to the immune cell-mediated adverse events. Our new reporter cell assay is a promising tool for evaluating and predicting the activation of human immune cells by novel Fc-engineered mAbs.

Keywords: monoclonal antibody, Fc γ receptor, immune cell activation

吉冨太一，在間一将，内山奈穂子，吉田雅昭[*1]，秋葉秀一郎[*1]，山本豊[*2]，浅間宏志[*1]，近藤誠三[*1]，横倉胤夫[*1]，五島隆志[*1]，山浦高夫[*1]，高橋喜久美[*1]，富塚弘之[*1]，佐々木博[*1]，神本敏弘[*3]，山路弘樹[*3]，菊地祐一[*3]，嶋田康男[*2]，川原信夫[*4]，丸山卓郎，合田幸広，袴塚高志：TLCを用いたチクヨウの確認試験及び純度試験の設定とその指標成分の同定.

生薬学雑誌　2016;70:51-6

Bamboo Leaf, the leaf of *Phyllostachys nigra* Munro var. *henonis* Stapf ex Rendle, *P. bambusoides* Siebold et Zuccarini, *Bambusa textilis* McClure or *B. emeiensis* L. C. Chia et H. L. Fung, is used as a crude drug in the Kampo medicine, Chikuyo-sekko-to. Lophatherum Herb, which is derived from the leaves of *Lophatherum gracile* Brongniart, is a crude drug similar to bamboo leaf. There has been a concern over the misuse of these crude drugs. Recently, because Chikuyo-sekko-to has been approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare as an OTC Kampo formula, we investigated the standardization of bamboo leaf and decided to list it in the non-JP crude drug standards 2015. In the process of the standardization, we designed identification and purity tests for the crude drug by using TLC. In addition, each indicator spot of the tests was isolated from bamboo leaf and Lophatherum Herb using repeated column chromatography and HPLC. The chemical structures of these spots were elucidated as *p*-coumaric acid (**1**) and *trans*-aconitic acid (**2**) based on m.p. and spectroscopic data including 1D- and 2D-NMR and MS. The established TLC conditions were chromatographic support, silica gel; developing solvent, EtOAc/hexane/acetic acid (20/20/1) for the identification test, EtOAc/H2O/formic acid (10/1/1) for the purity test; developing length, 7 cm; visualization, 4-methoxybenzaldehyde-sulphuric acid reagent for the identification test, UV (254 nm) for the purity test; Rf values, 0.4 (*p*-coumaric acid; **1**) for the identification test, 0.6 (*trans*-aconitic acid; **2**) for the purity test.

Keywords: bamboo leaf, Lophatherum Herb, TLC

[*1] 日本漢方生薬製剤協会
[*2] 日本生薬連合会
[*3] （公社）東京生薬協会
[*4] （国研）医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

Tokumoto H, Shimomura H, Hakamatsuka T, Ozeki Y*, Goda Y: Detection of *Nicotiana tabacum* leaf contamination in pharmaceutical products.

Biol Pharm Bull. 2016;39:263-72

Nicotiana tabacum (Solanaceae) is the only species whose leaves can be legally marketed as tobacco according to the Japanese Tobacco Business Act. Nicotine, a major alkaloid produced by *N. tabacum* leaves, is regulated in pharmaceuticals by the Japanese Pharmaceutical Affairs Law. However, the use of *N. tabacum* stems as an excipient in pharmaceuticals is permitted, because these contained only a small amount of nicotine. Recently, several reports showed that a substantial amount of nicotine was detected in an OTC pharmaceutical product, in which *N. tabacum* stems were used as an excipient. Therefore, products containing *N. tabacum* stems could be contaminated with the leaf material. In the present study, we established a method to detect contamination of *N. tabacum* stem materials with its leaves, using microscopy to obtain standard reference microphotographs for identification. Cultivated *N. tabacum* stems and leaves, commercial cigarette leaves,

and *N. tabacum* tissue imported as excipient material were used for preparing the microphotographs. The characteristic *N. tabacum* leaf structures found in the powdered fragments included: epidermal cells with sinuous anticlinal cell walls, hairs, mesophyll parenchyma with crystalized calcium oxalate (calciphytoliths), and branching vascular bundles derived from reticulate net-veins. A comparison of the microscopic characteristics of an OTC powder with those from the standard reference microphotographs was an effective method for *N. tabacum* stem and leaf identification. Thus, we evaluated the powdered pharmaceutical product containing *N. tabacum* stem tissue and *Hydrangea serrata* (Hydrangeaceae) leaf tissue as excipients, and confirmed the presence of *N. tabacum* leaf material.

Keywords: microscopic morphology, *Nicotiana tabacum*, nicotine

---

* Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

佐藤（増本）直子，粂田幸恵，内山奈穂子，袴塚高志：薄層クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーを用いた単味生薬エキス製剤の品質確保に資する評価法－平成27年薬生審査1225第6号通知「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」の適用例について－.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:186-94

平成27年12月，長年医薬品として用いられてきた単味生薬をエキス製剤として承認する道筋として，薬生審査発1225第6号通知が発出された．本通知においてエキス製剤の品質を担保する上で特に重要な項目である定量法では，各生薬エキスにつき原則2つの指標成分について定量することが規定されている．しかし日本薬局方収載生薬において定量成分は1つであり，複数の指標成分定量は前例がない．本研究では，通知収載生薬エキスのうち分析法設定に特に注意を要したモクツウエキスとソウハクヒエキスについて，それぞれ指標成分候補を2つ以上選定し，TLCを用いた確認試験及びHPLCを用いた定量法の分析条件を検討した．

Keywords：単味生薬エキス製剤，TLC，HPLC

Masada S, Takahashi Y*, Goda Y, Hakamatsuka T: Qualitative and Quantitative Evaluation of Drug and Health Food Products Containing Red Vine Leaf Extracts on the Japanese Market.

Chem Pharm Bull. 2016;64:1275-80

We analyzed OTC drug and health food products containing RVLEs with different lot numbers by LC/MS. Subsequent multivariate analyses clearly indicated that the quality of the health food products was highly variable compared to that of the drug products. Surprisingly, the component contents in the health foods were different even within a same lot in a same brand. The quantitative analyses of flavonols and stilbene derivatives in the drugs and health foods indicated that the concentration of each substance was kept constant in the drugs but not in the health foods. These results strongly indicated that the quality of RVLEs as a whole was not properly controlled in the manufacturing process of health foods. Since RVLE is an active ingredient with pharmaceutical evidences and is used for drugs, the proper regulation for ensuring the consistent quality of RVLEs from product to product would be recommended even in the health foods.

Keywords: direct OTC drug, health food product, red vine leaf extract

---

* エムエス・ソリューションズ（株）

Masada S, Uchiyama N, Goda Y, Hakamatsuka T: An analysis of anthocyanins in “Foods with Functional Claims” containing bilberry.

日本食品化学学会誌 2017;24:32-8

We evaluated the quality and quantity of 5 Foods with Functional Claims (FFCs) whose functional substances are bilberry anthocyanins. Twenty compounds (15 anthocyanins and 5 anthocyanidins) in the FFCs were separated by the HPLC method according to the European Pharmacopoeia instead of the journal featuring dietary supplements. Cyanidin-3-rutinoside was detected in 3 FFCs containing black currant extracts as well as bilberry extracts, and the anthocyanins in these FFCs were considered to be derived from both plants. Since the bilberry extracts are the active ingredient with pharmaceutical evidence and its health benefits are displayed on the product’s packaging, the proper regulation for ensuring a consistent quality of bilberry-containing FFCs would be recommended.

Keywords: bilberry, anthocyanin, foods with functional

claims

Tanaka R, Shibata H*, Sugimoto N, Akiyama H, Nagatsu A*: Application of quantitative ^{1}H-NMR method for the determination of paeonol in Moutan cortex, Hachimijiogan and Keishibukuryogan.
J Nat Med. 2016;70:797-802

Quantitative ^{1}H-NMR (^{1}H-qNMR) was applied to the determination of paeonol concentration in Moutan cortex, Hachimijiogan, and Keishibukuryogan. Paeonol is a major component of Moutan cortex, and its purity was calculated from the ratio of the intensity of the paeonol H-3' signal at δ 6.41 ppm in methanol-d_4 or 6.40 ppm in methanol-d_4 + TFA-d to that of a hexamethyldisilane (HMD) signal at 0 ppm. The concentration of HMD was corrected with SI traceability by using potassium hydrogen phthalate of certified reference material grade. As a result, the paeonol content in two lots of Moutan cortex as determined by ^{1}H-qNMR was found to be 1.59 % and 1.62 %, respectively, while the paeonol content in Hachimijiogan and Keishibukuryogan was 0.15 % and 0.22 %, respectively. The present study demonstrated that the ^{1}H-NMR method is useful for the quantitative analysis of crude drugs and Kampo formulas.
Keywords: paeonol, quantitative ^{1}H-NMR, Moutan cortex

---

* College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University

Tanaka R, Inagaki R*, Sugimoto N, Akiyama H, Nagatsu A*: Application of quantitative ^{1}H-NMR (^{1}H-qNMR) method for the determination of geniposidic acid and acteoside in Plantaginis semen.
J Nat Med. 2017;71:315-20

A quantitative ^{1}H-NMR method (^{1}H-qNMR) was used to determine the concentration of acteoside and geniposidic acid in Plantaginis semen. The purity of geniposidic acid and acteoside was determined by the ratio of the intensity of the H-3 signal at δ 7.51 ppm or the H-7" signal at δ 7.58 ppm in methanol-d_4 to that of a hexamethyldisilane (HMD) signal at 0.04 ppm, respectively. The concentration of HMD was corrected with International System of Units (SI) traceability by using potassium hydrogen phthalate (PHP) of certified reference material (CRM) grade. As a result, the geniposidic acid content in two lots of Plantaginis semen as determined by ^{1}H-qNMR was found to be 0.84 % and 1.00 %, respectively. And the acteoside content in two lots of Plantaginis semen was 0.80 % and 0.93 %, respectively. We demonstrated that this method is useful for the quantitative analysis of crude drugs.
Keywords: geniposidic acid, acteoside, quantitative ^{1}H-NMR

---

* College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University

Tohyama S*, Fujita J*, Hishiki T*, Matsuura T*, Hattori F*, Ohno R*, Kanazawa H*, Seki T*, Nakajima K*, Kishino Y*, Okada M*, Hirano A*, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Yuasa S*, Sano M*, Suematsu M*, Fukuda K*: Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells.
Cell Metabolism. 2016;23:663-74

Human pluripotent stem cells (hPSCs) are uniquely dependent on aerobic glycolysis to generate ATP. However, the importance of oxidative phosphorylation (OXPHOS) has not been elucidated. Detailed amino acid profiling has revealed that glutamine is indispensable for the survival of hPSCs. Under glucose- and glutamine-depleted conditions, hPSCs quickly died due to the loss of ATP. Metabolome analyses showed that hPSCs oxidized pyruvate poorly and that glutamine was the main energy source for OXPHOS. hPSCs were unable to utilize pyruvate-derived citrate due to negligible expression of aconitase 2 (ACO2) and isocitrate dehydrogenase 2/3 (IDH2/3) and high expression of ATP-citrate lyase. Cardiomyocytes with mature mitochondria were not able to survive without glucose and glutamine, although they were able to use lactate to synthesize pyruvate and glutamate. This distinguishing feature of hPSC metabolism allows preparation of clinical-grade cell sources free of undifferentiated hPSCs, which prevents tumor formation during stem cell therapy.
Keywords: hiPSCs, metabolome analyses, cardiomyocyte

---

* 慶應義塾大学

Kono K, Hiruma H, Kobayashi S*, Sato Y, Tanaka M*, Sawada R, Niimi S: *In vitro* endothelialization test of biomaterials using immortalized endothelial cells.

PLOS ONE. 2016;11(6):e0158289

Functionalizing biomaterials with peptides or polymers that enhance recruitment of endothelial cells (ECs) can reduce blood coagulation and thrombosis. To assess endothelialization of materials *in vitro*, primary ECs are generally used, although the characteristics of these cells vary among the donors and change with time in culture. Recently, primary cell lines immortalized by transduction of simian vacuolating virus 40 large T antigen or human telomerase reverse transcriptase have been developed. To determine whether immortalized ECs can substitute for primary ECs in material testing, we investigated endothelialization on biocompatible polymers using three lots of primary human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and immortalized microvascular ECs, TIME-GFP. Attachment to and growth on polymer surfaces were comparable between cell types, but results were more consistent with TIME-GFP. Our findings indicate that TIME-GFP is more suitable for *in vitro* endothelialization testing of biomaterials.

Keywords: endothelialization, biocompatible polymers, TIME-GFP

* 九州大学

Hasebe-Takada N, Kono K, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama A*, Sato Y: Application of cell growth analysis to the quality assessment of human cell-processed therapeutic products as a testing method for immortalized cellular impurities.

Regenerative Therapy. 2016;5:49-54

In human cell-processed therapeutic products (hCTPs) for clinical application, tumorigenic cellular impurities in the manufacturing process are a major concern. Because cellular immortalization is one of the prerequisite steps in tumorigenesis, we tested whether cell growth analysis can be employed to check for immortalized (and potentially tumorigenic) cellular impurities in hCTPs. We monitored the growth of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) mixed with HeLa cells at a ratio of 1/106 or more and compared their growth rates with that of BMSCs alone. The cell growth analysis detected a significant increase in the growth rate of the BMSCs spiked with 0.0001% HeLa within 30 days at a probability of 47%. When human adipose-derived stem cells (ADSCs) were spiked with ASC52telo cells, a human telomerase reverse transcriptase (hTERT) -immortalized adipose-derived mesenchymal stem cell line, at a ratio of 0.001% or more, their growth rates were significantly increased within 15 passages, compared with that of ADSCs alone. These results indicate that cell growth analysis for the detection of immortalized cellular impurities in human somatic stem cells is simple and can be useful for the quality assessment of hCTPs in the manufacturing process.

Keywords: regenerative medicine, tumorigenicity, quality assessment

* (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

Hayakawa T*[1], Harris I*[2], Joung J*[3], Kanai N*[4], Kawamata S*[5], Kellathur S*[6], Koga J*[7], Lin YC*[8], Maruyama Y*[9], McBlane J*[10], Nishimura T*[9], Renner M*[11], Ridgway A*[12], Salmikangas P*[13], Sakamoto N*[9], Sato D*[14], Sato Y, Toda Y*[15], Umezawa A*[16], Werner M*[17], Wicks S*[18]: Report of the International Regulatory Forum on Human Cell Therapy and Gene Therapy Products.

Biologicals. 2016;44(5):467-79

The development of human cell therapy and gene therapy products has progressed internationally. Efforts have been made to address regulatory challenges in the evaluation of quality, efficacy, and safety of the products. In this forum, updates on the specific challenges in quality, efficacy, and safety of products in the view of international development were shared through the exchange of information and opinions among experts from regulatory authorities, academic institutions, and industry practitioners. Sessions identified specific/critical points to consider for the evaluation of human cell therapy and gene therapy products that are different from conventional biological products; common approaches and practices among regulatory regions were also shared. Certain elements of current international guidelines might not be appropriate to be applied to these products. Further, international discussion on the concept of potency and in vivo tumorigenicity studies, among others, is needed. This forum concluded that the continued collective actions are expected to promote international convergence of regulatory approaches

of the products. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and Japanese Society for Regenerative Medicine jointly convened the forum with support from the National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition. Participants at the forum include 300 experts in and outside of Japan.

Keywords: cell therapy, gene therapy, regulation

*1 Kindai University, Japan.
*2 Janssen Research & Development, USA.
*3 Korean Ministry of Food and Drug Safety, South Korea.
*4 Tokyo Women's Medical University, Japan.
*5 Institute of Biomedical Research and Innovation, Japan.
*6 Health Science Authority, Singapore.
*7 Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Japan.
*8 Taiwanese Food and Drug Administration, Taiwan.
*9 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan.
*10 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, UK.
*11 Paul Ehrlich Institute, Germany.
*12 Health Canada, Canada.
*13 Finnish Medicines Agency, Finland.
*14 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan.
*15 Forum for Innovative Regenerative Medicine, Japan.
*16 National Institute for Child Health and Development, Japan.
*17 Alliance for Regenerative Medicine, USA.
*18 European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, France.

Kitajima N*1,2, Numaga-Tomita T*1,3, Watanabe M*4, Kuroda T, Nishimura A*1,3, Miyano K*5, Yasuda S, Kuwahara K*6, Sato Y, Ide T*7, Birnbaumer L*8,9, Sumimoto H*5, Mori Y*10, Nishida M*1,2,3: TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling.

Sci Rep. 2016;6:37001

Reactive oxygen species (ROS) produced by NADPH oxidase 2 (Nox2) function as key mediators of mechanotransduction during both physiological adaptation to mechanical load and maladaptive remodeling of the heart. This is despite low levels of cardiac Nox2 expression. The mechanism underlying the transition from adaptation to maladaptation remains obscure, however. We demonstrate that transient receptor potential canonical 3 (TRPC3), a Ca2+-permeable channel, acts as a positive regulator of ROS (PRROS) in cardiomyocytes, and specifically regulates pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling in mice. TRPC3 physically interacts with Nox2 at specific C-terminal sites, thereby protecting Nox2 from proteasome-dependent degradation and amplifying Ca2+-dependent Nox2 activation through TRPC3-mediated background Ca2+ entry. Nox2 also stabilizes TRPC3 proteins to enhance TRPC3 channel activity. Expression of TRPC3 C-terminal polypeptide abolished TRPC3-regulated ROS production by disrupting TRPC3-Nox2 interaction, without affecting TRPC3-mediated Ca2+ influx. The novel TRPC3 function as a PRROS provides a mechanistic explanation for how diastolic Ca2+ influx specifically encodes signals to induce ROS-mediated maladaptive remodeling and offers new therapeutic possibilities.

Keywords: reactive oxygen species, maladaptive cardiac remodeling, cardiomyocyte

*1 Division of Cardiocirculatory Signaling, Okazaki Institute for Integrative Bioscience
*2 Department of Translational Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
*3 Department of Physiological Sciences, SOKENDAI
*4 Department of Anatomy, Hokkaido University School of Medicine
*5 Department of Biochemistry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
*6 Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine
*7 Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
*8 Laboratory of Neuroscience, NIEHS, NIH
*9 Institute for Biomedical Research (BIOMED), Catholic University of Argentina
*10 Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University

Numaga-Tomita T*[1,2], Kitajima N*[1,3], Kuroda T, Nishimura A*[1,2], Miyano K*[4], Yasuda S, Kuwahara K*[5], Sato Y, Ide T*[6], Birnbaumer L*[7,8], Sumimoto H*[4], Mori Y*[9], Nishida M*[1,2,3,10]: TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis.
Sci Rep. 2016;6:39383

Structural cardiac remodeling, accompanying cytoskeletal reorganization of cardiac cells, is a major clinical outcome of diastolic heart failure. A highly local Ca2+ influx across the plasma membrane has been suggested to code signals to induce Rho GTPase-mediated fibrosis, but it is obscure how the heart specifically decodes the local Ca2+ influx as a cytoskeletal reorganizing signal under the conditions of the rhythmic Ca2+ handling required for pump function. We found that an inhibition of transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) channel activity exhibited resistance to Rho-mediated maladaptive fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. Proteomic analysis revealed that microtubule-associated Rho guanine nucleotide exchange factor, GEF-H1, participates in TRPC3-mediated RhoA activation induced by mechanical stress in cardiomyocytes and transforming growth factor (TGF) β stimulation in cardiac fibroblasts. We previously revealed that TRPC3 functionally interacts with microtubule-associated NADPH oxidase (Nox) 2, and inhibition of Nox2 attenuated mechanical stretch-induced GEF-H1 activation in cardiomyocytes. Finally, pharmacological TRPC3 inhibition significantly suppressed fibrotic responses in human cardiomyocytes and cardiac fibroblasts. These results strongly suggest that microtubule-localized TRPC3-GEF-H1 axis mediates fibrotic responses commonly in cardiac myocytes and fibroblasts induced by physico-chemical stimulation.
Keywords: reactive oxygen species, maladaptive cardiac remodeling, cardiomyocyte

*[1] Division of Cardiocirculatory Signaling, Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institutes of Natural Sciences
*[2] Department of Translational Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
*[3] Department of Physiological Sciences, SOKENDAI
*[4] Department of Biochemistry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
*[5] Department of Cardiovascular Medicine Shinshu University School of Medicine
*[6] Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
*[7] Laboratory of Neuroscience, NIEHS, NIH
*[8] Institute for Biomedical Research (BIOMED), Catholic University of Argentina
*[9] Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University
*[10] PRESTO, JST

Hattori T, Watanabe-Takahashi M*[1], Shiina I*[2], Ohashi Y*[3], Dan S*[3], Nishikawa K*[1], Yamori T*[4], Naito M: M-COPA, a novel Golgi system disruptor, suppresses apoptosis induced by Shiga toxin.
Genes Cells. 2016;21:901-6

Shiga toxin (Stx) is a main virulence factor of Stx-producing Escherichia coli (STEC) that contributes to diarrhea and hemorrhagic colitis and occasionally to fatal systemic complications. Therefore, the development of an antidote to neutralize Stx toxicity is urgently needed. After internalization into cells, Stx is transferred to the Golgi apparatus via a retrograde vesicular transport system. We report here that 2-methylcoprophilinamide (M-COPA), a compound that induces disassembly of the Golgi apparatus by inactivating ADP-ribosylation factor 1 (Arf1), suppresses Stx-induced apoptosis. M-COPA inhibited transport of Stx from the plasma membrane to the Golgi apparatus and suppressed degradation of anti-apoptotic proteins and the activation of caspases. These findings suggest that inhibition of Stx retrograde transport by M-COPA could be a novel approach to suppress Stx toxicity.
Keywords: shiga toxin, apoptosis, M-COPA

*[1] 同志社大学生命医科学部
*[2] 東京理科大学理学部
*[3] がん研究所がん化学療法センター
*[4] 医薬品医療機器総合機構審査センター

Furihata C, Watanabe T*[1], Suzuki T, Hamada S*[2], Nakajima M*[3]: Collaborative studies in toxicogenomics in rodent liver in JEMS·MMS; a useful application of principal component analysis on toxicogenomics.

Genes and Environment. 2016;38:15

As a collaborative study group of JEMS·MMS, we conducted studies on hepatocarcinogens in rodent liver in which 100 candidate marker genes were selected to discriminate genotoxic hepatocarcinogens from non-genotoxic hepatocarcinogens. Differential gene expression induced by 13 chemicals were examined using DNA microarray and quantitative real-time PCR (qPCR). We successfully showed discrimination of eight genotoxic hepatocarcinogens from four non-genotoxic hepatocarcinogens using qPCR and principal component analysis. The present review of these studies suggests that application of principal component analysis on the gene expression profile in rodent liver during the acute phase is useful to predict genotoxic hepatocarcinogens in comparison to non-genotoxic hepatocarcinogens and/or non-carcinogenic hepatotoxins.

Keywords: toxicogenomics, hepatocarcinogen

*1 理化学研究所
*2 LSIメディエンス（株）
*3 （公財）食品農医薬品安全性評価センター

Tsukumo Y, Alain T[*2], Fonseca BD[*2], Nadon R[*3], Sonenberg N[*1]: Translation control during prolonged mTORC1 inhibition mediated by 4E-BP3.

Nat Commun. 2016;7:11776

Targeting mTORC1 is a highly promising strategy in cancer therapy. Suppression of mTORC1 activity leads to rapid dephosphorylation of eIF4E-binding proteins (4E-BP1-3) and subsequent inhibition of mRNA translation. However, how the different 4E-BPs affect translation during prolonged use of mTOR inhibitors is not known. Here we show that the expression of 4E-BP3, but not that of 4E-BP1 or 4E-BP2, is transcriptionally induced during prolonged mTORC1 inhibition in vitro and in vivo. Mechanistically, our data reveal that 4E-BP3 expression is controlled by the transcription factor TFE3 through a cis-regulatory element in the EIF4EBP3 gene promoter. CRISPR/Cas9-mediated EIF4EBP3 gene disruption in human cancer cells mitigated the inhibition of translation and proliferation caused by prolonged treatment with mTOR inhibitors. Our findings show that 4E-BP3 is an important effector of mTORC1 and a robust predictive biomarker of therapeutic response to prolonged treatment with mTOR-targeting drugs in cancer.

Keywords: cancer, mTORC1, translation

*1 マギル大学　グッドマンキャンサーセンター
*2 オタワ大学　東オンタリオ小児病院
*3 マギル大学　ゲノムケベックイノベーションセンター

Tahmasebi S[*1], Jafarnejad SM[*1], Tam IS[*1], Gonatopoulos-Pournatzis T[*2], Matta-Camacho E[*1], Tsukumo Y, Yanagiya A[*1], Li W[*3], Atlasi Y[*4], Caron M[*5,6], Braunschweig U[*2], Pearl D[*1], Khoutorsky A[*7], Gkogkas CG[*8], Nadon R[*5,6], Bourque G[*5,6], Yang XJ[*1], Tian B[*3], Stunnenberg HG[*5], Yamanaka Y[*1], Blencowe BJ[*9], Giguère V[*1], Sonenberg N[*1]: Control of embryonic stem cell self-renewal and differentiation via coordinated alternative splicing and translation of YY2.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113:12360-7

Translational control of gene expression plays a key role during the early phases of embryonic development. Here we describe a transcriptional regulator of mouse embryonic stem cells (mESCs), Yin-yang 2 (YY2), that is controlled by the translation inhibitors, Eukaryotic initiation factor 4E-binding proteins (4E-BPs). YY2 plays a critical role in regulating mESC functions through control of key pluripotency factors, including Octamer-binding protein 4 (Oct4) and Estrogen-related receptor-β (Esrrb). Importantly, overexpression of YY2 directs the differentiation of mESCs into cardiovascular lineages. We show that the splicing regulator Polypyrimidine tract-binding protein 1 (PTBP1) promotes the retention of an intron in the 5'-UTR of Yy2 mRNA that confers sensitivity to 4E-BP-mediated translational suppression. Thus, we conclude that YY2 is a major regulator of mESC self-renewal and lineage commitment and document a multilayer regulatory mechanism that controls its expression.

Keywords: 4E-BPs, embryonic stem cell, mRNA translation

*1 マギル大学　グッドマンキャンサーセンター
*2 トロント大学　ドネリーセンター
*3 ニュージャージー医科大学
*4 ラドバウド大学
*5 マギル大学　人類遺伝学部
*6 マギル大学　ゲノムケベックイノベーションセン

ター
*7 マギル大学　麻酔学科
*8 エジンバラ大学　統合生理学センター
*9 トロント大学　分子遺伝学部

Yamamoto S*1, Hagiwara T*2, Horiuchi Y*2, Okui A*2, Wani S*1, Yoshida T, Inoue T, Tanaka A*1, Ito T*3, Hirose Y*1, Ohkuma Y*1: Mediator Cyclin-dependent kinases upregulate transcription of inflammatory genes in cooperation with NF-κB and C/EBPβ on stimulation of Toll-like receptor 9.
Genes to Cells. 2017;3:265-76

In eukaryotes, the Mediator complex has important roles in regulation of transcription by RNA polymerase II. Mediator is a large complex with more than 20 subunits that form head, middle, tail and CDK/cyclin modules. Among them, CDK8 and/or CDK19 (CDK8/19), and their counterpart cyclin C, form the CDK/cyclin module together with Mediator subunits MED12 and MED13. Despite evidences of both activation and repression, the precise functional roles of CDK8/19 in transcription are still elusive. Our previous results indicate that CDK8/19 recruits epigenetic regulators to repress immunoresponse genes. Here, this study focused on Toll-like receptors (TLRs), which exert innate immune responses through recognition of pathogen-associated molecular patterns and examined the functional roles of CDK8/19. As a result, CDK8/19 regulated transcription of inflammatory genes on stimulation of TLR9 in myeloma-derived RPMI8226 cells, which led to expression of inflammation-associated genes such as *IL8, IL10, PTX3* and *CCL2*. Mediator subunits CDK8/19 and MED1, inflammation-related transcriptional activator NF-κB and C/EBPβ, and general transcription factors TFIIE and TFIIB colocalized at the promoter regions of these genes under this condition. Our results show that CDK8/19 positively regulates inflammatory gene transcription in cooperation with NF-κB and C/EBPβ on stimulation of TLR9.
Keywords: NF-κB, C/EBPβ, TLR9

*1 富山大学薬学部
*2 扶桑薬品工業（株）
*3 長崎大学医学部

Ohoka N, Nagai K*, Shibata N, Hattori T, Nara H*, Cho N*, Naito M: SNIPER (TACC3) induces cytoplasmic vacuolization and sensitizes cancer cells to Bortezomib.
Cancer Sci. 2017;in press:doi:10.1111/cas.13198

We previously developed a hybrid small molecule SNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERaser) against transforming acidic coiled-coil-3 (TACC3), SNIPER (TACC3), that induces proteasomal degradation of TACC3 protein. In this study, we found that SNIPER (TACC3) induces cytoplasmic vacuolization derived from endoplasmic reticulum (ER) and paraptosis-like cell death selectively in cancer cells. Mechanistic analysis suggests that accumulation of ubiquitylated protein aggregates that requires X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) induces ER stress, which results in ER-stress responses involving X-box binding protein-1 (XBP-1) and ER-derived vacuolization in cancer cells. Importantly, inhibition of proteasome enhanced the SNIPER (TACC3)-induced vacuolization, and the combination treatment of SNIPER (TACC3) and bortezomib exhibited a synergistic anticancer activity in several cancer cell lines. The induction of paraptosis-like cell death in cancer cells by SNIPER (TACC3) could be applied to treat cancer cells resistant to undergo apoptosis by overexpression of XIAP.
Keywords: XIAP, Bortezomib, SNIPER (TACC3)

* 武田薬品工業（株）化学研究所

Ohoka N, Okuhira K*1, Ito M*2, Nagai K*2, Shibata N, Hattori T, Ujikawa O*2, Shimokawa K*2, Sano O*2, Koyama R*2, Fujita H*2, Teratani M*2, Matsumoto H*2, Imaeda Y*2, Nara H*2 Cho N*2, Naito M: *In Vivo* Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs).
J Biol Chem. 2017;292:4556-70

Many diseases, especially cancers, result from aberrant or overexpression of pathogenic proteins. Specific inhibitors against these proteins have shown remarkable therapeutic effects, but these are limited mainly to enzymes. An alternative approach that may have utility in drug development relies on selective degradation of pathogenic proteins via small chimeric molecules linking an E3 ubiquitin ligase to the targeted protein for proteasomal degradation. To

this end, we recently developed a protein knockdown system based on hybrid small molecule SNIPERs (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Erasers) that recruit inhibitor of the apoptosis protein (IAP) ubiquitin ligases to specifically degrade targeted proteins. Here, we extend our previous study to show a proof of concept of the SNIPER technology *in vivo*. By incorporating a high affinity IAP ligand, we developed a novel SNIPER against estrogen receptor α (ERα), SNIPER (ER)-87, that has a potent protein knockdown activity. The SNIPER (ER) reduced ERα levels in tumor xenografts and suppressed the growth of ERα-positive breast tumors in mice. Mechanistically, it preferentially recruits X-linked IAP (XIAP) rather than cellular IAP1, to degrade ERα via the ubiquitin-proteasome pathway. With this IAP ligand, potent SNIPERs against other pathogenic proteins, BCR-ABL, bromodomain-containing protein 4 (BRD4), and phosphodiesterase-4 (PDE4) could also be developed. These results indicate that forced ubiquitylation by SNIPERs is a useful method to achieve efficient protein knockdown with potential therapeutic activities and could also be applied to study the role of ubiquitylation in many cellular processes.

Keywords: LCL161, SNIPER, XIAP

*1 徳島大学大学院医歯薬学研究部
*2 武田薬品工業（株）化学研究所

Okuhira K*1, Shoda T, Omura R*1, Ohoka N, Hattori T, Shibata N, Demizu Y, Sugihara R*1, Ichino A*1, Kawahara H*1, Itoh Y*2, Ishikawa M*2, Hashimoto Y*2, Kurihara M, Itoh S*3, Saito H*1, Naito M: Targeted Degradation of Proteins Localized in Subcellular Compartments by Hybrid Small Molecules.

Mol Pharmacol. 2017;91:159-66

Development of novel small molecules that selectively degrade pathogenic proteins would provide an important advance in targeted therapy. Recently, we have devised a series of hybrid small molecules named SNIPER (specific and nongenetic IAP-dependent protein ERaser) that induces the degradation of target proteins via the ubiquitin-proteasome system. To understand the localization of proteins that can be targeted by this protein knockdown technology, we examined whether SNIPER molecules are able to induce degradation of cellular retinoic acid binding protein II (CRABP-II) proteins localized in subcellular compartments of cells. CRABP-II is genetically fused with subcellular localization signals, and they are expressed in the cells. SNIPER (CRABP) with different IAP-ligands, SNIPER (CRABP)-4 with bestatin and SNIPER (CRABP)-11 with MV1 compound, induce the proteasomal degradation of wild-type (WT), cytosolic, nuclear, and membrane-localized CRABP-II proteins, whereas only SNIPER (CRABP)-11 displayed degradation activity toward the mitochondrial CRABP-II protein. The small interfering RNA-mediated silencing of cIAP1 expression attenuated the knockdown activity of SNIPER (CRABP) against WT and cytosolic CRABP-II proteins, indicating that cIAP1 is the E3 ligase responsible for degradation of these proteins. Against membrane-localized CRABP-II protein, cIAP1 is also a primary E3 ligase in the cells, but another E3 ligase distinct from cIAP2 and X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) could also be involved in the SNIPER (CRABP)-11-induced degradation. However, for the degradation of nuclear and mitochondrial CRABP-II proteins, E3 ligases other than cIAP1, cIAP2, and XIAP play a role in the SNIPER-mediated protein knockdown. These results indicate that SNIPER can target cytosolic, nuclear, membrane-localized, and mitochondrial proteins for degradation, but the responsible E3 ligase is different, depending on the localization of the target protein.

Keywords: SNIPER, localization, CRABP-II

*1 徳島大学大学院医歯薬学研究部
*2 東京大学分子細胞生物学研究所
*3 昭和薬科大学

Haishima Y, Kawakami T, Fukui C, Tanoue A*1, Yuba T*2, Ozono S, Kumada H*3, Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Fujisawa A*4, Yamasaki K*5, Nomura Y, Isama K, Chung U*4, Ogawa K, Niimi S, Yoshida M: Characterization of alternative plasticizers in polyvinyl chloride sheets for blood containers.

J Vinyl Add Technol. 2016;22:520-8

This study aimed to optimize the ratio of dioctyl 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylate (DOTH) and di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) for

use as plasticizers in poly（vinyl chloride）（PVC）sheets. We also evaluated the biological safety of DOTH for its potential to be part of a safe PVC-based blood container. The results suggest that DOTH/DINCH（25:33）is a promising candidate for the replacement of di（2-ethylhexyl）phthalate in blood containers.

Keywords: PVC medical device, blood container, hemolysis

*1 National Center for Child Health and Development
*2 Kawasumi Laboratories
*3 Kanagawa Dental University
*4 The University of Tokyo
*5 Public Welfare Institute of Scientific Research Foundation

Watanabe S*1, Matsumura K*1, Iwai H*1, Funatogawa K*2, Haishima Y, Fukui C, Okumura K*3, Kato-Miyazawa M, Hashimoto M*4, Teramoto K*1, Kirikae F*1, Miyoshi-Akiyama T*5, Kirikae T*1 : A Mutation in the 16S rRNA Decoding Region Attenuates the Virulence of Mycobacterium tuberculosis.

Infect Immun. 2016;84:2264-73

We describe an rRNA mutation, U1406A, which was generated in vitro and confers resistance to kanamycin while highly attenuating M. tuberculosis virulence. The mutant showed an increase in 17S rRNA（precursor 16S rRNA）and a decrease in the ratio of 30S subunits to the 70S ribosomes, suggesting that the U1406A mutation in 16S rRNA attenuated M. tuberculosis virulence by affecting these processes.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, ribosome maturation, vaccine

*1 National Center for Global Health and Medicine
*2 Tochigi Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science
*3 Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine
*4 Kagoshima University, Kagoshima
*5 JEOL Ltd.

Haishima Y, Hasegawa C, Todoki K*1, Sasaki K*2, Niimi S, Ozono S: A biological study establishing the endotoxin limit of biomaterials for bone regeneration in cranial and femoral implantation of rats.

J Biomed Mater Res. Part B 2016;6 April

The purpose of this study was to accurately quantify the risk of endotoxin contamination in biomaterials for bone regeneration in order to establish the acceptable endotoxin limit. The results suggest that endotoxins may affect the process of osteoanagenesis. Additionally, the no-observed-adverse-effect level（NOAEL）was 9.6 EU/mg, corresponding to 255 EU/kg body weight in rats.

Keywords: endotoxin limit, bone regeneration, biomaterial

*1 Kanagawa Dental University
*2 NH Foods Ltd.

Morishita Y, Yoshioka Y*1, Takimura Y*1, Shimizu Y*1, Namba Y*1, Nojiri N*1, Ishizaka T*1, Takao K*2,3, Yamashita F*4, Takuma K*1, Ago Y*1, Nagano K*1, Mukai Y*5,6, Kamada H*1,5, Tsunoda S *1,5,7, Saito S*3, Matsuda T*1, Hashida M*4, Miyakawa T*2,8, Higashisaka K*1, Tsutsumi Y*1,5: Distribution of Silver Nanoparticles to Breast Milk and Their Biological Effects on Breast-Fed Offspring Mice.

ACS Nano. 2016;10:8180-91

We used mice to investigate the safety of nanoparticle use during lactation. When Ag and Au nanoparticles were intravenously administered to lactating mice, the nanoparticles were distributed to breast milk without producing apparent damage to the mammary gland, and the amount of Ag nanoparticles distributed to breast milk increased with decreasing particle size. Orally administered Ag nanoparticles were also distributed to breast milk and subsequently to the brains of breast-fed pups.

Keywords: nanoparticle, breast milk, distribution

*1 Osaka University
*2 National Institute for Physiological Sciences
*3 University of Toyama
*4 Kyoto University
*5 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
*6 KAN Research Institute, Inc.
*7 Kobegakuin University
*8 Fujita Health University

Imai S[*1], Morishita Y, Hata T[*1], Kondoh M[*1], Yagi K[*1], Gao JQ[*2], Nagano K[*1], Higashisaka K[*1], Yoshioka Y[*1], Tsutsumi Y[*1,3]: Cellular internalization, transcellular transport, and cellular effects of silver nanoparticles in polarized Caco-2 cells following apical or basolateral exposure.

Biochem Biophys Res Commun. 2016;484:543-9

We examined cellular internalization and transcellular transport, and the effects of nanomaterials on Caco-2 monolayers after apical or basolateral exposure to Ag or Au nanoparticles with various sizes. The relationship between size of nanomaterials and cellular internalization or transcellular transfer was different between apical and basolateral exposure. Au nanoparticles showed different rules of internalization and transcellular transport compared with Ag nanoparticles. Basolateral exposure to Ag nanoparticles temporarily increased the paracellular permeability of Caco-2 monolayers.

Keywords: Caco-2, epithelial cell barrier, nanoparticle

[*1] Osaka University
[*2] Zhejiang University
[*3] National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

迫田秀行，新見伸吾，菅野伸彦[*]：抜去した人工関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントに含まれる生体脂質の定量.

臨床バイオメカニクス　2016;37:9-13

Lipids such as squalene (SQ) have been reported to be absorbed in ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) components of joint prostheses during use in vivo. Since SQ absorption followed by accelerated aging has been reported to induce the degradation of UHMWPE in vitro, the in-vivo degradation of UHMWPE induced by lipids is suspected. In this study, 17 retrieved UHMWPE components from hip joint prostheses were used. Parameters such as the oxidation index (OI) and lipid index (LI) were obtained from the measurements using Fourier-transform infrared spectroscopy. Hexane extraction was carried out and the extracts from the UHMWPE components were weighed. Quantities of lipids such as triglycerides, cholesterols and cholesterol esters in the extracts were also measured using quantification kits.

LI was considered as a useful indicator of lipid absorption because there was a strong correlation between LI and the amount of the extracts. LI was not related to the duration of implantation or the patient body weight but it was significantly higher in components retrieved from osteoarthritis patients than those from osteonecrosis and fracture patients. It was considered, therefore, that the amount of lipids in the components is most affected by the constituents of individual synovial fluid, and that the lipid-induced degradation of UHMWPE is highly dependent on the condition of individual patients. However, only a portion of the extracts were identified and quantified in this study. Further studies to identify substances in the extracts and evaluate their effects on biological responses are considered to be necessary.

Keywords: joint prosthesis, UHMWPE, lipid-induced degradation

[*] Osaka University, Graduate School of Medicine

Shinohara N[*1], Nakazato T[*1], Ohkawa K[*1], Tamura M[*1], Kobayashi N, Morimoto Y[*2], Oyabu T[*2], Myojo T[*2], Shimada M[*3], Yamamoto K[*1], Tao H[*1], Ema M[*1], Naya M[*1,4], Nakanishi J[*1]: Long-term retention of pristine multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation.

J Appl Toxicol. 2016;36:501-9

We administered pristine MWCNTs well dispersed in 0.5 mg ml^{-1} Triton-X solution to rats at doses of 0.20 or 0.55 mg via intratracheal instillation and investigated clearance over a 12-month observation period. The pristine MWCNTs pulmonary burden was determined 1, 3, 7, 28, 91, 175 and 364 days after instillation using a method involving combustive oxidation and infrared analysis.

Keywords: multi-walled carbon nanotube, intratracheal instillation, pulmonary clearance

[*1] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
[*2] University of Occupational and Environmental Health
[*3] Hiroshima University
[*4] BioSafety Research Center

小林憲弘，木下輝昭[*1]，鈴木俊也[*1]，高木総吉[*2]，吉

田仁[*2]，望月映希[*3]，小林浩[*3]，辻清美[*4]，上村仁[*4]，植田紘行[*5]，齋藤信裕[*6]，岩間紀知[*7]，粕谷智浩[*8]，古川浩司[*9]，塚本多矩[*10]，市川千種[*10]，久保田領志，五十嵐良明：水道水中のグルホシネート・グリホサート・AMPAのLC/MS/MS一斉分析法の妥当性評価.

環境科学会誌　2016;29:147-58

水道水中のグルホシネート，グリホサートおよびAMPAのFMOC誘導体化－固相抽出－LC/MS/MS一斉分析法の妥当性を評価するため，9機関（衛生研究所3機関，登録検査機関3機関，水道事業体2機関および分析機器メーカー1機関）において，水道水を用いた添加回収試験を行った．各機関がそれぞれの所在地で採取した水道水に，3農薬をそれぞれ2.0および0.2 μg/Lとなるように添加した試料を本分析法に基づいて5回繰り返し分析し，各機関の分析条件を比較するとともに，検量線，選択性，真度，併行精度および室内精度について評価した．

試験の結果，1機関においては保有する装置の感度の問題から0.2 μg/L以下の濃度のグリホサートの定量が困難であったものの，他の8機関においては検量線試料の繰り返し測定の精度（RSD≦17%）および直線性（r2≧0.979）は良好であり，いずれの添加濃度の試験においても良好なピーク分離と定量に十分なピーク強度が得られた．真度および併行精度に関しては，グリホサートおよびAMPAについては全機関において，グルホシネートについては装置の感度が低かった1機関を除いて「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の目標を満たした．さらに，いずれの試験においても室間精度が同ガイドラインの室内精度の目標を満たしたことから，本分析法は，水道水中のグルホシネート，グリホサートおよびAMPAの一斉分析用として有用と考えられる．

Keywords: glufosinate, glyphosate, AMPA

[*1] 東京都健康安全研究センター
[*2] 大阪府立公衆衛生研究所
[*3] 山梨県 福祉保健部 衛生環境研究所
[*4] 神奈川県衛生研究所
[*5] 千葉県水道局
[*6] 仙台市水道局
[*7]（一財）岐阜県公衆衛生検査センター
[*8]（一財）千葉県薬剤師会検査センター
[*9]（一財）三重県環境保全事業団
[*10]（株）島津製作所

Uchino T, Kuroda Y, Ishida S, Yamashita K[*1], Miyazaki H[*1], Oshikata A[*2], Shimizu K, Kojima H, Takezawa T[*2], Akiyama T, Ikarashi Y: Increase of β2-integrin on adhesion of THP-1 cells to collagen vitrigel membrane

Biosci Biotechnol Biochem. 2016;80:2271-6

When human monocyte-derived leukemia（THP-1）cells, which are floating cells, are stimulated with lipid peroxides, or Streptococcus suis, these cells adhere to a plastic plate or endothelial cells. However, it is unclear whether or not non-stimulated THP-1 cells adhere to collagen vitrigel membrane（CVM）. In this study, firstly, we investigated the rate of adhesion of THP-1 cells to CVM. When THP-1 cells were not stimulated, the rate of adhesion to CVM was high. Then, to identify adhesion molecules involved in adhesion of THP-1 cells to CVM, expressions of various cell adhesion molecules on the surface of THP-1 cells adhering to CVM were measured. β-actin, β-catenin, and β1-integrin expressions did not change in non-stimulated THP-1 cells cultured on CVM compared with those in cells cultured in a flask, but β2-integrin expression markedly increased.

Keywords: collagen vitrigel membrane, THP-1, β2-integrin

[*1] Corporate Research Center, Daicel Corporation
[*2] Institute of Agrobiological Sciences, National Agriculture and Food Research Organization

小林憲弘，久保田領志，水田裕進[*1]，木村慎一[*1]，木村謙治[*2]，宮﨑悦子[*2]，植田紘行[*3]，齋藤信裕[*4]，加登優樹[*5]，古川浩司[*6]，粕谷智浩[*7]，岩間紀知[*8]，髙原玲華[*9]，林田寛司[*9]，塚本多矩[*10]，五十嵐良明：水道水中のカルタップ・ピラクロニル・フェリムゾンLC/MS/MS一斉分析法の開発と妥当性評価.

水道協会雑誌　2016;85(10):7-21

水道水中のカルタップ，ピラクロニルおよびフェリムゾンのLC/MS/MSによる一斉分析法を確立するために，これら3農薬の一斉分析が可能な分析条件について検討した．

標準液を用いてLC/MS/MS分析条件を最適化した結果，3農薬とも良好なピーク形状と分離が得られる条件を確立することができた．また，アスコルビン酸ナトリウムあるいはチオ硫酸ナトリウムで脱塩素処理した水道水に，各農薬をそれぞれの目標値の1/10および1/100となるように添加した試料を分析した結果から，チオ硫酸ナトリウムで脱塩素処理することが適切であることが分かった．

さらに，本研究で確立した分析法の妥当性を評価するために，国立医薬品食品衛生研究所，水道事業体5機関，

登録検査機関3機関および分析機器メーカー2機関の合計11機関において，本分析法により水道水を用いた添加回収試験を行った．各機関が採取した水道水に，各農薬をそれぞれの目標値の1/10および1/100となるように添加した試料を分析し，各機関のLC/MS/MS分析条件を比較するとともに，検量線，選択性，真度，併行精度および室内精度について評価した．

試験の結果，検量線の直線性および繰り返し測定の精度は良好であった．また，選択性に関しても，いずれの添加濃度においても各農薬のピーク分離は良好であり，定量に十分なピーク強度が得られた．さらに，3農薬ともに全機関で真度および併行精度が「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の目標を満たし，室間精度も同ガイドラインの室内精度の目標を満たした．以上のことから，本分析法は水道水中のカルタップ，ピラクロニルおよびフェリムゾンの一斉分析法として有用と考えられる．

Keywords: cartap, pyraclonil, ferimzone

*1 東京都水道局
*2 福岡地区水道企業団
*3 千葉県水道局
*4 仙台市水道局
*5 広島市水道局
*6 （一財）三重県環境保全事業団
*7 （一財）千葉県薬剤師会検査センター
*8 （一財）岐阜県公衆衛生検査センター
*9 ジーエルサイエンス（株）
*10 （株）島津製作所

小林憲弘，鈴木俊也*1，小杉有希*1，菱木麻佑*1，加登優樹*2，金田智*3，植田紘行*4，河相暢幸*5，北本靖子*6，土屋かおり*7，木村慎一*7，古川浩司*8，岩間紀知*9，中村弘揮*9，粕谷智浩*10，堀池秀樹*11，京野完*12，髙原玲華*13，馬場紀幸*13，佐藤信武*14，久保田領志，五十嵐良明：液体クロマトグラフィーによる水道水中のホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒド同時分析法の開発と妥当性評価．

水環境学会誌　2016;39(6): 211-24

水道水中のホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドを迅速・簡便に分析するために，DNPHで誘導体化した試料をLC/UVあるいはLC/MS/MSにより測定する方法を検討した．検討の結果，水道水に塩化アンモニウムを加えて残留塩素を除去した後，リン酸とDNPHを加えて誘導体化した試料を測定した．いずれの測定機器を用いた場合も両誘導体のピークは短時間で良好に分離し，ホルムアルデヒドの基準値の1/10の濃度（0.008 mg L^{-1}）まで高精度に分析できた．さらに，本研究で確立した分析法が全国の水道水質検査に適用できるかどうかを検証するために，15機関において水道水を用いた添加回収試験を行った結果，いずれの測定機器を用いた場合も両物質について「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の真度，併行精度および室内精度の目標を満たした．以上のことから，本分析法は水道水の標準検査法として利用可能と考えられる．

Keywords: formaldehyde, acetaldehyde, drinking water

*1 東京都健康安全研究センター
*2 広島市水道局
*3 八戸圏域水道企業団
*4 千葉県水道局
*5 福山市上下水道局
*6 大阪市水道局
*7 東京都水道局
*8 （一財）三重県環境保全事業団
*9 （一財）千葉県薬剤師会検査センター
*10 （一財）岐阜県公衆衛生検査センター
*11 （株）島津製作所
*12 アジレント・テクノロジー（株）
*13 ジーエルサイエンス（株）
*14 日本ウォーターズ（株）

菅谷なえ子*，佐藤芳樹*，高橋美津子*，桜井克己*，河上強志：繊維製品に含まれるアゾ色素由来の特定芳香族アミンの分析及びその原因色素の探索．

薬学雑誌　2017;137:95-109

Twenty-four primary aromatic amines（PAAs）derived from azo colorants, which are controlled by the Act on Control of Household Products Containing Harmful Substances by the Japan Ministry of Health, Labour and Welfare, aniline and 1,4-phenylendiamine were analyzed in 86 samples of 40 textile products by GC-MS. Even though these PAAs detected in the samples did not exceed the regulation value (30 μg/g), 14 kinds of PAAs were detected that exceeded the limit of quantification. 4,4'-Methylenedianiline, in amounts that exceeded the limit of quantification, was detected in 20 textile samples containing synthesis fiber（16 samples made from polyurethane, two samples made from polyester, and two samples made from acryl); however, it was not detected in natural fiber textile samples. Of these samples, 4,4'-methylenedianiline was detected in 16 out of 19 samples（84%）made from polyurethane fiber. This

suggests that 4,4'-methylenedianiline is formed from polyurethane. The origin of 3,3′-dichlorobenzidine was investigated in three samples releasing more than 3 μg/g（3.9-15 μg/g）of 3,3'-dichlorobenzidine using atmospheric pressure solids analysis probe-mass spectrometry and Pigment Orange 13 was identified as the orange colorant in the textile printing parts. This result suggests that 3,3'-dichlorobenzidine detected in these three samples was generated by the reduction of Pigment Orange 13.

Keywords: Pigment Orange 13, textile, primary aromatic amine

＊ 横浜市衛生研究所

Saito-Shida S, Nemoto S, Matsuda R, Akiyama H: Simultaneous determination of seven anticoagulant rodenticides in agricultural products by gel permeation chromatography and liquid chromatography–tandem mass spectrometry.

J Environ Sci Health B. 2016;51:801-8

A sensitive and reliable method for the simultaneous determination of hydroxycoumarin-type（brodifacoum, bromadiolone, coumatetralyl, and warfarin）and indandione-type（chlorophacinone, diphacinone, and pindone）rodenticides in agricultural products by gel permeation chromatography（GPC）and liquid chromatography–tandem mass spectrometry（LC–MS/MS）was developed. The procedure involved extraction of the rodenticides from samples with acetone, followed by liquid–liquid partitioning with hexane/ethyl acetate（1:1, v/v）and 10% sodium chloride aqueous solution, then cleanup using GPC, and finally, analysis using LC–MS/MS. High recoveries from the GPC column were obtained for all rodenticides tested using a mobile phase of acetone/cyclohexane/triethylamine（400:1600:1, v/v/v）. An ODS column, which contains low levels of metal impurities, gave satisfactory peak shapes for both hydroxycoumarin- and indandione-type rodenticides in the LC–MS/MS separation. The average recoveries of rodenticides from eight agricultural foods（apple, eggplant, cabbage, orange, potato, tomato, brown rice, and soybean）fortified at 0.0005–0.001 mg/kg ranged from 76 to 116%, except for bromadiolone in orange（53%）and diphacinone in soybean（54%）, and the relative standard deviations ranged from 1 to 16%. The proposed method effectively removed interfering components, such as pigments and lipids, and showed high selectivity. In addition, the matrix effects were negligible for most of the rodenticide/food combinations. The results suggest that the proposed method is reliable and suitable for determining hydroxycoumarin- and indandione-type rodenticides in agricultural products.

Keywords: rodenticide, gel permeation chromatography, liquid chromatography–tandem mass spectrometry

小林麻紀＊，酒井奈穂子＊，上條恭子＊，大谷陽範＊，林真輝＊，小池裕＊，馬場糸子＊，笹本剛生＊，根本了，新藤哲也＊，高野伊知郎＊：LC-MS/MSによる畜水産物中のフルオピコリド分析法.

食品衛生学雑誌 2016;57(4):89-95

畜水産物中のフルオピコリド試験法について検討を行った．試料に塩化ナトリウムを加え，ギ酸酸性下でアセトン抽出し，ケイソウ土カラムで脱脂後，GC（グラファイトカーボン）およびPSA（エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル）カラムで精製して，LC-MS/MSで測定した．10種類の畜水産物（牛の筋肉，鶏の筋肉，牛の脂肪，牛の肝臓，鶏卵，牛乳，はちみつ，うなぎ，さけ，しじみ）を対象にして基準値濃度で添加回収試験を行った結果，真度（n=5）は96～100%，併行精度2.3～6.2%，定量限界は0.01 mg/kgを設定できた.

Keywords：フルオピコリド，畜水産物，LC-MS/MS

＊ 東京都健康安全研究センター

Saito-Shida S, Nemoto S, Teshima R, Akiyama H: Determination of rodenticide tetramethylenedisulfotetramine（tetramine）in processed foods by gas chromatography-tandem mass spectrometry.

Food Hyg Saf Sci. 2016;57:72-5

A GC-MS/MS method for determination of the rodenticide tetramethylenedisulfotetramine was developed. Tetramethylenedisulfotetramine was extracted from the sample with ethyl acetate in the presence of anhydrous sodium sulfate. Then, an aliquot of the extract was evaporated under vaccum, followed by acetonitrile/hexane partitioning, and cleanup with a tandem graphitized carbon/primary secondary amine（PSA）column, prior to GC-MS/MS analysis. The recoveries from 10 processed foods, all of which were fortified at 0.1 mg/kg, were in the

range of 85–96%, and the relative standard deviations were less than 7%. The proposed method effectively removed co-extracted matrix components, and matrix effects were negligible for the GC-MS/MS analysis. In addition, no interfering peaks were found in the chromatograms of the blank samples at the retention time of tetramethylenedisulfotetramine, indicating that the method is highly selective. Overall results suggest that the proposed method is suitable for determining tetramethylenedisulfotetramine contained in processed foods.

Keywords: tetramethylenedisulfotetramine, rodenticide, GC-MS/MS

青柳光敏*，千葉真弘*，柿本洋一郎*，根本了：HPLC-FLによる農産物中のジフェニルアミンの分析法.

食品衛生学雑誌　2016;57(6):201-6

農産物中のジフェニルアミン分析法として，ジフェニルアミンを試料から酸性条件下アセトニトリルで抽出し，C18ミニカラムで精製した後*n*-ヘキサンに転溶，PSAミニカラムで精製した後，HPLC-FLで定量し，LC-MS/MSで確認する方法を開発した．開発した分析法を用いて，玄米，とうもろこし，大豆，ばれいしょ，キャベツ，なす，ほうれんそう，オレンジ，りんごおよび茶の10農産物に対し，残留基準値濃度での添加回収試験を行った結果，真度76.7～94.9%，併行精度0.6～5.8%の良好な結果が得られた．また，本試験法は一律基準値レベルの検出感度を有していたため，ジフェニルアミンの分析法として有用と思われた．

Keywords：ジフェニルアミン，農産物，蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ

* 北海道立衛生研究所

Kikuchi H, Sakai T, Teshima R, Nemoto S, Akiyama H: Total determination of chloramphenicol residues in foods by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Food Chemistry. 2017;230:589-93

A simple and sensitive analytical method for the determination of chloramphenicol (CAP) and chloramphenicol glucuronide (CAPG) residues in foods such as livestock products, seafood, honey and royal jelly was developed. The method comprises solvent extraction with methanol, enzymatic hydrolysis with β-glucuronidase and clean-up using a hydrophilic lipophilic balanced copolymer solid phase extraction column. To determine the optimal conditions for the complete enzymatic hydrolysis of CAPG, we examined the effect of enzyme concentration and incubation time on the hydrolysis. The detection of CAP using LC-MS/MS was optimized and determined by SRM. The developed method was validated using ten food products at a spiked level of 0.5 μg/kg. The validation results show excellent recoveries (79-109%) and precision (<15%) for CAP and CAPG. The limit of quantification (S/N≥10) of the developed method was 0.5 μg/kg. The proposed method would be useful for the regulatory monitoring of CAP and CAPG residues in foods.

Keywords: chloramphenicol, chloramphenicol glucuronide, β-Glucuronidase

Uekusa Y, Takatsuki S, Tsutsumi T, Akiyama H, Matsuda R, Teshima R, Hachisuka A, Watanabe T: Determination of polychlorinated biphenyls in marine fish obtained from tsunami-stricken areas of Japan.

PLOS ONE. 2017;12:e0174961

We determined the polychlorinated biphenyl (PCB) congeners in 101 marine fish obtained from tsunami-stricken areas following the Great East Japan Earthquake in 2011. In particular, to determine the degree of PCB contamination in the fish, we investigated the concentration of total PCB (ΣPCB) and the proportions of 209 individual PCB congeners by high-resolution gas chromatography/high-resolution mass spectrometry. The ΣPCB concentration was 1.7–33 ng/g in fat greenling (n = 29), 0.44–25 ng/g in flounder (n = 36), and 1.6–86 ng/g in mackerel (n = 36), all values being much lower than the provisional regulatory limit in Japan. In the congener analysis, tetra-, penta-, hexa-, and hepta-chlorinated PCB congeners dominated in all samples (comprising over 86% of the ΣPCB). The proportions of the chlorinated PCB congeners were similar to the contamination patterns derived from Kanechlor in the environment, implying that the marine fish were not contaminated with fresh PCBs.

Keywords: polychlorinated biphenyls, the Great East Japan Earthquake, fish

Nagano T*1, Nagano K*1, Nabeshi H, Yoshida T*1,

Kamada H[*2,3], Tsunoda S[*2,3], Gao J[*4], Higashisaka K[*1], Yoshioka Y[*1,5,6], Tsutsumi Y[*1,3]: Modifying the Surface of Silica Nanoparticles with Amino or Carboxyl Groups Decreases Their Cytotoxicity to Parenchymal Hepatocytes.

Biol Pharm Bull. 2017;40:726-8

We previously reported that unmodified silica nanoparticles with diameters of 70 nm (nSP70) induced liver damage in mice, whereas nSP70 modified with carboxyl or amino groups did not. In addition, we have found that both unmodified and modified nSP70s localize in both Kupffer cells and parenchymal hepatocytes. We therefore evaluated the contributions of nSP70 uptake by these cell populations to liver damage. To this end, we pretreated mice with gadolinium (III) chloride hydrate (GdCl3) to prevent nSP70 uptake by Kupffer cells, subsequently injected the mice with either type of nSP70, and then assessed plasma levels of alanine aminotransferase (ALT). In mice given GdCl3, unmodified nSP70 increased ALT levels. From these data, we hypothesized that in GdCl3-treated mice, the unmodified nSP70 that was prevented from entering Kupffer cells was shunted to parenchymal hepatocytes, where it induced cytotoxicity and increased liver damage. In contrast, GdCl3 pretreatment had no effect on ALT levels in mice injected with surface-modified nSP70s, suggesting that modified nSP70s spared parenchymal hepatocytes and thus induced negligible liver damage. In cytotoxicity analyses, the viability of a parenchymal hepatocyte line was greater when exposed to surface-modified nSP70s than to unmodified nSP70s. These findings imply that the decreased liver damage associated with surface-modified compared with unmodified nSP70 is attributable to decreased cytotoxicity to parenchymal hepatocytes.

Keywords: surface-modification, liver damage, safety assessment

[*1] Laboratory of Toxicology and Safety Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
[*2] Laboratory of Biopharmaceutical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
[*3] The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University
[*4] Institute of Pharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University
[*5] Vaccine Creation Project, BIKEN Innovative Vaccine Research Alliance Laboratories, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
[*6] BIKEN Center for Innovative Vaccine Research and Development, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

片岡洋平，渡邉敬浩，松田りえ子，林智子，穐山浩，手島玲子：ミネラルウォーター類中の元素類一斉分析法の妥当性確認と実態調査.

食品衛生学雑誌 2017;58:59-64

ミネラルウォーター中の元素（B, Cr, Mn, Cu, Zn, As, Se, Cd, Ba, Pb）をICP-MSを用いて同時に分析する公定法の妥当性確認を行った．すべての分析対象元素において本法の真度は95～106%，併行精度は0.2～1.4%，室内精度は0.4～4.2%の範囲にあると推定され，本分析法は厚生労働省が示すガイドラインの目標値を満たす性能を有することが確認された．また，2013（平成25）年度と2014（平成26）年度に日本の市場に流通するミネラルウォーター類を買い上げ，それらに含まれる各種元素濃度を調査した．調査の結果，すべての試料における分析値は基準値より低い値であった．また，各種元素濃度には入手年や生産国との明らかな関係は見られなかった．

Keywords：ミネラルウォーター類，元素類，実態調査

渡邉敬浩，林智子，松田りえ子，穐山浩，手島玲子：食品として流通する魚の総水銀およびメチル水銀濃度の実態調査.

食品衛生学雑誌 2017;58(2):80-5

多くの魚にはメチル水銀が含まれるが，濃度は魚種によって異なる．そのため，魚種を選び適量を摂食することが肝要である．本研究では，妥当性を確認した分析法を用い，食品として流通していた19種（計210試料）の魚における総水銀およびメチル水銀濃度の実態を調査した．その結果，大型の捕食魚であるメカジキとクロマグロの一部試料において，総水銀とメチル水銀濃度がともに1 mg/kgを超えることが確認された．天然魚と養殖魚との濃度を比較した結果，クロマグロとブリの両魚種で，養殖魚における濃度がより低かった．魚種によらず，総水銀とメチル水銀濃度との間には正の相関があることが明らかとなり，効率的かつ見逃しのない検査には，0.3 mg/kgを閾値とする，総水銀濃度によるスクリーニングが有効と考えられた．

Keywords：メチル水銀，魚，実態調査

Akiyama H, Nose M[*1], Ohtsuki N, Hisaka S[*1], Takiguchi H, Tada A, Sugimoto N, Fuchino H[*2], Inui T[*2], Kawano N[*2], Hayashi S[*2], Hishida A[*2], Kudo T[*3], Sugiyama K, Abe Y, Mutsuga M, Kawahara N[*2], Yoshimatsu K[*2]: Evaluation of the safety and efficacy of *Glycyrrhiza uralensis* root extracts produced using artificial hydroponic and artificial hydroponic-field hybrid cultivation systems.

J Na. Med. 2017;71:265-71

Glycyrrhiza uralensis roots used in this study were produced using novel cultivation systems, including artificial hydroponics and artificial hydroponic-field hybrid cultivation. The equivalency between G. *uralensis* root extracts produced by hydroponics and/or hybrid cultivation and a commercial *Glycyrrhiza* crude drug were evaluated for both safety and efficacy, and there were no significant differences in terms of mutagenicity on the Ames tests. The levels of cadmium and mercury in both hydroponic roots and crude drugs were less than the limit of quantitation. Arsenic levels were lower in all hydroponic roots than in the crude drug, whereas mean lead levels in the crude drug were not significantly different from those in the hydroponically cultivated G. *uralensis* roots. Both hydroponic and hybrid-cultivated root extracts showed antiallergic activities against contact hypersensitivity that were similar to those of the crude drug extracts. These study results suggest that hydroponic and hybrid-cultivated roots are equivalent in safety and efficacy to those of commercial crude drugs. Further studies are necessary before the roots are applicable as replacements for the currently available commercial crude drugs produced from wild plant resources.

Keywords: *Glycyrrhiza uralensis*, Licorice, Glycyrrhizic acid

[*1] Meijo University
[*2] Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
[*3] Kajima Technical Research Institute

Kodama H[*1], Tamura Y[*1], Kamei[*2], Sato K, Akiyama H: The solubility of microcrystalline cellulose in sodium hydroxide solution is inconsistent with international specifications.

Biol Pharm Bull. 2017;40:68-72

Microcrystalline cellulose (MCC) is used globally as an inactive ingredient in food and nutraceutical products and is commonly used as a food additive. To confirm the conformity of MCC to the solubility requirements stipulated in international specifications, the solubilities of commercially available MCC products were tested in sodium hydroxide (NaOH) solution. All of the samples were insoluble in NaOH solution, which is inconsistent with the descriptions provided in international specifications. We also prepared celluloses with different degree of polymerization (DP) values by acid hydrolysis. Celluloses with lower DP were prepared using a three-step process, and their solubilities were tested in NaOH solution. These celluloses were found to be insoluble, which is inconsistent with the descriptions provided in international specifications. The present study suggests that the descriptions of the solubility of the celluloses in NaOH solution found in the current international specifications should be revised.

Keywords: microcrystalline cellulose, international specification, solubility

[*1] Asahi Kasei Corporation
[*2] University of Miyazaki

Nagai Y[*1], Kawano S[*1], Motoda K[*2], Tomida M[*1], Tatebe C, Sato K, Akiyama H: Solubility testing of sucrose esters of fatty acids in international food additive specifications.

Biol Pharm Bull. 2017;40:284-9

We investigated the solubility of 10 samples of sucrose esters of fatty acids (SEFA) products that are commercially available worldwide as food additives (emulsifiers). Although one sample dissolved transparently in both water and ethanol, other samples produced white turbidity and/or precipitates and did not meet the solubility criterion established by the Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). When the sample solutions were heated, the solubility in both water and ethanol increased. All of the samples dissolved transparently in ethanol, and dispersed and became white without producing precipitates in water. The present study suggests that the current solubility criterion of the JECFA SEFA specifications needs to be revised.

Keywords: sucrose fatty acid ester, solubility, emulsifier

*1 Mitsubishi Chemical Corporation
*2 Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation

Suzuki I, Kubota H, Terami S, Hara T*1, Hirakawa Y*1, Iizuka T*1, Tatebe C, Ohtsuki T, Yano T*2, Sato K, Akiyama H: Development of an analytical method for copper chlorophyll and sodium copper chlorophyllin in processed foods.

Jpn J Food Chem Safety. 2016;23:55-62

The food colourants copper chlorophyll (CuCh) and sodium copper chlorophyllin (CuCh-Na) are used worldwide in a wide range of processed foods. We developed an analytical method for the determination of CuCh/CuCh-Na levels in processed foods to effectively monitor the appropriate use of these colourants. The proposed analytical method involves simultaneous extraction and parallel analysis of hydrophobic CuCh and hydrophilic CuCh-Na without harmful solvents. CuCh/CuCh-Na were extracted from processed foods with 1-butanol and ethyl acetate. CuCh-Na was extracted from the initial extraction solvent with 0.15 mol/L NaOH, and then the residual extraction solvent and alkaline water layers were dried. Finally, the samples were carbonized with anhydrous sulphate. The carbonized samples were ashed in a muffle furnace at 480°C. The residue was dissolved in 0.1 mol/L HNO_3, and the level of copper in the samples was determined using atomic absorption spectrophotometry to indirectly quantify the levels of CuCh and CuCh-Na. Recoveries of CuCh and CuCh-Na from spiked samples were in the range of 70.7%-80.8% and 55.6%-72.3% (except for white chocolate, at 50%), respectively, with standard deviations in the range of 1.7%-5.0% and 1.5%-7.8%, respectively. In commercial processed foods, the levels of CuCh and CuCh-Na were in the range not detected ND-3.7 mg/kg and ND-8.0 mg/kg as copper, respectively.

Keywords: copper chlorophyll, copper chlorophyllin, food colorant

*1 Japan Inspection Association of Food and Food Industry Environment
*2 Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University

Suzuki I, Kubota H, Ohtsuki T, Tatebe C, Tada A, Yano T*, Akiyama H, Sato K: An IC-MS/MS method for the determination of 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid on uncooked foods treated with peracetic acid–based sanitizers.

Chem Pharm Bull. 2016;64:1713-9

A rapid, sensitive, and specific analytical method for the determination of 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) on uncooked foods after treatment with a peracetic acid–based sanitizer (PAS) was developed. The method involves simple sample preparation steps and analysis using ion chromatography (IC) coupled with tandem mass spectrometry (MS/MS). The quantification limits of HEDP on uncooked foods are 0.007 mg/kg for vegetables and fruits and 0.2 mg/kg for meats. The recovery and relative standard deviation (RSD) of HEDP analyses of uncooked foods ranged from 73.9 to 103.8% and 1.9 to 12.6%, respectively. The method's accuracy and precision were evaluated by inter-day recovery tests. The recovery for all samples ranged from 93.6 to 101.2%, and the within-laboratory repeatability and reproducibility were evaluated based on RSD values, which were less than 6.9 and 11.5%, respectively. Analyses of PAS-treated fruits and vegetables using the developed method indicated levels of HEDP ranging from 0.008 to 0.351 mg/kg. Therefore, the results of the present study suggest that the proposed method is an accurate, precise, and reliable way to determine residual HEDP levels on PAS-treated uncooked foods.

Keywords: 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, peracetic acid, food additive

* Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University

Nishizaki Y, Ishizuki K, Akiyama H, Tada A, Sugimoto N, Sato K: Preparation of a ammonia-treated lac dye and structure elucidation of its main component.

Food Hyg Saf Sci. 2016;57:193-200

Lac dye and cochineal extract contain laccaic acids and carminic acid as the main pigments, respectively. Both laccaic acids and carminic acid are anthraquinone derivatives. 4-Aminocarminic acid (acid-stable carmine), an illegal colorant, has been

detected in several processed foods. 4-Aminocarminic acid is obtained by heating cochineal extract (carminic acid) in ammonia solution. We attempted to prepare ammonia-treated lac dye and to identify the structures of the main pigment components. Ammonia-treated lac dye showed acid stability similar to that of 4-aminocarminic acid. The structures of the main pigments in ammonia-treated lac dye were analyzed using LC/MS. One of the main pigments was isolated and identified as 4-aminolaccaic acid C using various NMR techniques, including 2D-INADEQUATE. These results indicated that ammonia-treatment of lac dye results in the generation of 4-aminolaccaic acids.

Keywords: lac dye, 4-aminolaccaoc acid, acid-stable carmine

Nakajima N*, Sugimoto N, Ohki K*, Kamiya M*: Diversity of phlorotannin profiles among sargassasacean species affecting variation and abundance of epiphytes.

Eur J Phycol. 2016;70:797-802

In general, epiphytes have detrimental effects on the growth of their basiphytes due to competition for light and nutrients. Therefore, basiphyte species must expend energy suppressing epiphytes. Some studies suggest that phlorotannins, i.e. brown algal polyphenols, prevent colonization by epiphytes, whereas others question their allelopathic function because there is not necessarily a negative correlation between epiphyte abundance and the phlorotannin content of the basiphyte algae. Various phlorotannin components are found in brown algal species, thus we hypothesized that the antifouling activities of polyphenolic compounds may differ and that the analysis of phlorotannin profiles could be useful for estimating their ecological functions. We surveyed the epiphyte richness in the apical portions of 373 thalli from 15 sargassacean species, demonstrating that the variation and abundance of epiphyte species differed remarkably among the basiphyte species. However, there was a weak negative correlation between the density and total phlorotannin content of the basiphyte algae in only one of the 18 epiphyte species. The interspecific differences in the phlorotannin profile were characterized by quantitative 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy (qNMR), and four major groups were categorized based on cluster and principal component analyses of polyphenolic signals in the qNMR spectra. The epiphyte Neosiphonia harveyi was more abundant on Sargassum hemiphyllum, S. patens and S. piluliferum than on other basiphyte species, and these three species were similar according to the cluster analysis. These results suggest that some phlorotannin components may be more effective for antifouling; thus interspecific differences in the phlorotannin profile could affect the variation and abundance of epiphytes.

Keywords: allelopathy, antifouling effect, basiphyte

* Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Fukui Prefectural University

Takahashi M*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Takeuchi H*, Nakagawa K*, Akiyama H, Sato K, Inoue K*: Determination and purification of sesamin and sesamolin in sesame seed oil unsaponified matter using reversed-phase liquid chromatography coupled with photodiode array and tandem mass spectrometry and high-speed countercurrent chromatography.

J Sep Sci. 2016;39:3898-905

In Asian countries, sesame seed oil unsaponified matter is used as a natural food additive due to its associated antioxidant effects. We determined and purified the primary lignans sesamin and sesamolin in sesame seed oil unsaponified matter using reversed-phase liquid chromatography coupled with photodiode array and tandem mass spectrometry and high-speed countercurrent chromatography. Calibration curves showed good correlation coefficients (r2 > 0.999, range 0.08 and/or 0.15 to 5 μg/mL) with a limit of detection (at 290 nm) of 0.02 μg/mL for sesamin and 0.04 μg/mL for sesamolin. Sesame seed oil unsaponified matter contained 2.82% sesamin and 2.54% sesamolin, respectively. Direct qualitative analysis of sesamin and sesamolin was achieved using quadrupole mass spectrometry with positive-mode electrospray ionization. Pure (>99%) sesamin and sesamolin standards were obtained using high-speed countercurrent chromatographic purification (hexane/ethyl acetate/methanol/water; 7:3:7:3). An effective method for determining and purifying sesamin and sesamolin from sesame seed oil unsaponified matter was developed by combining these separation

techniques for standardized food additives.
Keywords: food additive, high-speed countercurrent chromatography, sesamin

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

阿部裕，山口未来，六鹿元雄，穐山浩，河村葉子：ポリウレタン，ナイロンおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類および着色料の調査.
日本食品衛生学雑誌 2016;57:23-31

国内で流通するポリウレタンおよびナイロン製玩具中の芳香族第一級アミン類（PAAs）28成分の残存量および溶出量をLC-MS/MSを用いて測定した．また布製玩具のPAAsおよび着色料15成分については，欧州規格EN71を参考にLC-MS/MSもしくはLC-TOF/MSを用いて溶出量および残存量を測定した．ポリウレタン製玩具34検体では，12検体から2,6-ジアミノトルエンおよび2,4-ジアミノトルエンが同時に検出され，残存量はそれぞれ2.1～19.7および7.6～39.6 μg/gであった．また9検体から4,4'-ジアミノジフェニルメタン（4,4'-MDA），1検体からアニリンが検出され，残存量はそれぞれ0.2～8.7および0.4 μg/gであった．ナイロン8検体ではいずれのPAAsも検出されなかった．ポリウレタン製玩具について水を用いた溶出試験を行った結果，3検体から4,4'-MDAの溶出が認められ，溶出量は0.4～2.5 μg/gであった．一方，布製玩具43検体ではいずれのPAAsも溶出は認められなかったが，1検体から着色料のSolvent Yellow 1およびBasic Red 9が検出され，残存量は各0.02 μg/gであった．本研究で残存が認められたPAAsおよび着色料はいずれも欧州連合における濃度限度値よりも低い値であった.
Keywords：おもちゃ，第一級芳香族アミン類，着色料

Abe Y, Mutsuga M, Ohno H*, Kawamura Y, Akiyama H: Isolation and quantification of polyamide cyclic oligomers in kitchen utensils and their migration into various food simulants.
PLOS ONE. 2016;11:e0159547

Small amounts of cyclic monomers and oligomers are present in polyamide (PA)-based kitchen utensils. In this study, we isolated eight PA-based cyclic monomers and oligomers from kitchen utensils made from PA6 (a polymer of ε-caprolactam) and PA66 (a polymer of 1,6-diaminohexane and adipic acid). Their structures were identified using high-resolution mass spectrometry and 1H- and ^{13}C-nuclear magnetic resonance spectroscopy, and their residual levels in PA-based kitchen utensils and degree of migration into food simulants were quantified by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry using purchased PA6 monomer and isolated PA66 monomers, and isolated PA6 and PA66 oligomers as calibration standards. Their total residual levels among 23 PA-based kitchen utensils made from PA6, PA66, and copolymers of PA6 and PA66 (PA6/66) ranged from 7.8 to 20 mg/g. Using water, 20% ethanol, and olive oil as food simulants, the total migration levels of the PA monomers and oligomers ranged from 0.66 to 100 μg/cm^2 under most examined conditions. However, the total migration levels of the PA66 monomer and oligomers from PA66 and PA6/66 kitchen utensils into 20% ethanol at 95°C were very high (1,700 and 2,200 μg/cm^2, respectively) due to swelling by high-temperature ethanol.
Keywords: polyamide, oligomer migration

* Nagoya City Public Health Research Institute

阿部裕，六鹿元雄，河﨑裕美，山口未来，佐藤恭子，穐山浩：器具・容器包装の溶出試験における試験溶液調製時の温度制御に関する検討.
日本食品化学学会誌 2016;23:81-9

食品用器具および容器包装の溶出試験における試験溶液の調製における，種々の加温・加熱条件での浸出用液の温度を温度データロガーにより測定した．4種類の水浴を60℃に設定したときの浸出用液の温度は，装置が異なっていてもほぼ同じであり，15分後には60±2℃の範囲に収まった．同様に4種類の乾燥器を60℃に設定した場合，設定温度への温度上昇が水浴に比べ遅いだけではなく，設定温度に到達しないものもあった．また，浸出用液の温度が装置や加温する場所によっても異なっていた．浸漬法における60℃30分間の溶出操作では，試料を投入する際に浸出用液の温度が一時的に56.5~58.0℃まで低下した．その後，60℃の水浴を用いて加温した場合は速やかに温度が上昇し，60±2℃の範囲内に保持することができた．また，60℃の乾燥器を用いた場合，温度上昇が遅く，60±2℃に到達するのに15分以上かかった．しかしながら，65℃の乾燥機を用いた場合と，65℃にあらかじめ加温した浸出溶液を用いて60℃の乾燥器を用いた場合は60±2℃の範囲内に保持することができた．95℃30分間の溶出操作では，試料を投入する際に浸出用液の温度が一時的に85.8~90.9℃まで低下した．しかしながら，95℃の水浴および105，110および115℃の乾燥器を用いると95±5℃の範囲内に保持可能であった．一

方，片面溶出法における60℃30分間の溶出操作では，片面溶出器に浸出用液を注ぎ入れた際に浸出用液の温度が44.4~51.3℃まで大きく低下し，その後20分間以上経過しても60±2℃に到達しなかった．しかしながら，片面溶出器をあらかじめ60℃に加温してから浸出溶液を注ぎ入れた場合，温度は59.1~59.7℃とわずかに低下しただけだった．その後60℃の水浴もしくは70℃の乾燥器を用いた場合は60±2℃の範囲内に保持することができた．95℃30分間の溶出操作では，あらかじめ95℃に加温した片面溶出器に浸出用液を注ぎ入れた際に浸出用液の温度は89.2~90.1℃まで一時的に低下したが，その後95℃の水浴もしくは115℃の乾燥器を用いると95±5℃の範囲内に保持可能であった．試料としてゴム製手袋2検体，浸出用液として4%酢酸，試験溶液の調製法として浸漬法を用いて種々の加温条件で溶出試験を行い，蒸発残留物量，亜鉛，カルシウムの溶出量を比較した結果，浸出用液の温度が60±2℃または95±5℃の範囲内であれば，蒸発残留物量および溶出量に大きな差は生じなかった．

Keywords：容器包装，溶出試験，温度管理

薗部博則[*1]，六鹿元雄，阿部孝[*2]，阿部智之[*3]，阿部裕，大坂郁恵[*4]，大野春香[*5]，大野浩之[*6]，大野雄一郎[*7]，大畑昌輝[*8]，尾崎麻子[*9]，柿原芳輝[*10]，小林尚[*11]，柴田博[*12]，関戸晴子[*13]，高坂典子[*14]，竹中佑[*1]，但馬吉保[*15]，田中葵[*16]，外岡大幸[*17]，中西徹[*18]，野村千枝[*19]，羽石奈穂子[*20]，早川雅人[*21]，疋田晃典[*22]，松山重倫[*8]，三浦俊彦[*23]，山口未来，渡辺一成[*21]，佐藤恭子，穐山 浩：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試験室間共同試験．

食品衛生学雑誌　2016;57:169-78

食品衛生法におけるポリスチレン製器具・容器包装の揮発性物質試験の性能を評価するため，ポリスチレン，アクリロニトリル・スチレン共重合樹脂，アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合樹脂のペレットを検体として試験室間共同試験を行った．当試験には21機関が参加し，3検体（各2測定）について規制対象であるスチレン，トルエン，エチルベンゼン，イソプロピルベンゼンおよびプロピルベンゼンの含有量をGC-FID，GC-MSおよびヘッドスペース（HS）-GCにより定量した．GC-FIDを用いた方法による併行精度（RSD_r）は1.0～2.6%，室間再現精度（RSD_R）は2.5～5.8%であり，その性能は目標値を満たしており，規格試験法として十分であった．GC-MSにおけるRSD_rは1.4～7.8%，RSD_Rは4.9～13%，HS-GCにおけるRSD_rは2.0～2.6%，RSD_Rは3.3～6.9%であり，それらの定量値はGC-FIDとほぼ同等であった．そのため，これらは規格試験法の代替法として適用可能であった．

Keywords：器具・容器包装，揮発性物質，試験室間共同試験

[*1]（一財）日本文化用品安全試験所
[*2]（一財）日本食品分析センター
[*3]（公社）日本食品衛生協会
[*4]埼玉県衛生研究所
[*5]愛知県衛生研究所
[*6]名古屋市衛生研究所
[*7]（一財）千葉県薬剤師会検査センター
[*8]（国研）産業技術総合研究所
[*9]大阪市立環境科学研究所
[*10]（一財）日本穀物検定協会
[*11]（一財）食品分析開発センター SUNATEC
[*12]（一財）東京顕微鏡院
[*13]神奈川県衛生研究所
[*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]さいたま市環境科学研究センター
[*18]（一財）日本食品分析センター
[*19]大阪府立公衆衛生研究所
[*20]東京都健康安全研究センター
[*21]（一財）化学研究評価機構
[*22]長野県環境保全研究所
[*23]（一財）日本冷凍食品検査協会

渡辺一成[*1]，六鹿元雄，阿部孝[*2]，阿部智之[*3]，阿部裕，大坂郁恵[*4]，大野春香[*5]，大野浩之[*6]，大野雄一郎[*7]，尾崎麻子[*8]，柿原芳輝[*9]，小林尚[*10]，近藤貴英[*11]，柴田博[*12]，城野克広[*13]，関戸晴子[*14]，薗部博則[*15]，高坂典子[*16]，但馬吉保[*17]，田中葵[*18]，田中秀幸[*13]，中西徹[*2]，野村千枝[*19]，羽石奈穂子[*20]，早川雅人[*1]，疋田晃典[*21]，三浦俊彦[*22]，山口未来，佐藤恭子，穐山浩：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試験室間共同試験．

食品衛生学雑誌　2016;57:222-9

食品衛生法ではナイロン製器具・容器包装からのカプロラクタムの溶出量が規制されている．そこで，公定法であるGC-FID法とその代替法であるGC-MS法の性能を評価するため，20機関で試験室間共同試験を行った．各試験機関は，濃度非明示の20%エタノール溶液（3検体，各2測定）中のカプロラクタムをGC-FIDまたはGC-MSにより定量した．公定法（GC-FIDを用いた絶対検量線による定量）における真度は96～97%，併行精度（RSD_r）は3.3～5.4%，室間再現精度（RSD_R）は4.0～6.7%であり，これらの値は目標値（真度：80～110%，RSD_r: 10%，

RSD_R: 25%）を満たしていた．さらに，ヘプタラクタムを用いて内標準補正を行うといずれの性能パラメーターも向上した．GC-MS法では，絶対検量線法において一部のRSD_rが目標値の10%を超えた．しかし，内標準補正を行うと真度は94～96%，RSD_rは2.0～4.4%，RSD_Rは7.0～9.4%であり，規格試験法の代替法として適用可能であった．

Keywords：器具・容器包装，カプロラクタム試験，試験室間共同試験

*1（一財）化学研究評価機構
*2（一財）日本食品分析センター
*3（公社）日本食品衛生協会
*4 埼玉県衛生研究所
*5 愛知県衛生研究所
*6 名古屋市衛生研究所
*7（一財）千葉県薬剤師会検査センター
*8 大阪市立環境科学研究所
*9（一財）日本穀物検定協会
*10（一財）食品分析開発センター SUNATEC
*11 さいたま市健康科学研究センター
*12（一財）東京顕微鏡院
*13（国研）産業技術総合研究所
*14 神奈川県衛生研究所
*15（一財）日本文化用品安全試験所
*16（一財）食品薬品安全センター
*17（一財）食品環境検査協会
*18（一社）日本海事検定協会
*19 大阪府立公衆衛生研究所
*20 東京都健康安全研究センター
*21 長野県環境保全研究所
*22（一財）日本冷凍食品検査協会

Asakura H, Ikeda T[*1], Yamamoto S, Kabeya H[*2], Sugiyama H[*3], Takai S[*4]: Draft genome sequence of five Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from wild deer in Japan.

Genome Announc. 2017;5:e01455-16

Shiga toxin-producing Escherichia coli（STEC）is one of the major foodborne pathogens. Having observed the wide distribution of this pathogen in wild deer, we report here the draft genome sequence of five STEC strains isolated from wild deer（Cervus nippon yesoensis）in Hokkaido, Japan.

Keywords: Shiga toxin-producing Escherichia coli（STEC）, wild deer, draft genome sequence

*1 Hokkaido Prefectural Institute of Public Health
*2 Nihon University
*3 National Institute of Infectious Diseases
*4 Kitasato University

Taguchi M[*1], Kanki M[*1], Yamaguchi Y[*2], Inamura H[*2], Koganei Y[*3], Sano T[*4], Nakamura H[*1], Asakura H: Prevalence of *Listeria monocytogenes* in retail lightly pickled vegetables and its successful control at processing plants.

J Food Prot. 2017;80:467-75

Incidences of food poisoning traced to nonanimal food products have been increasingly reported. One of these was a recent large outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia *coli*（STEC）O157 infection from the consumption of lightly pickled vegetables, indicating the necessity of imposing hygienic controls during manufacturing. However, little is known about the bacterial contamination levels in these minimally processed vegetables. Here we examined the prevalence of STEC, *Salmonella* spp., and *Listeria monocytogenes* in 100 lightly pickled vegetable products manufactured at 55 processing factories. Simultaneously, we also performed quantitative measurements of representative indicator bacteria（total viable counts, coliform counts, and beta-glucuronidase-producing E. coli counts）. STEC and *Salmonella* spp. were not detected in any of the samples; *L. monocytogenes* was detected in 12 samples manufactured at five of the factories. Microbiological surveillance at two factories（two surveys at factory A and three surveys at factory B）between June 2014 and January 2015 determined that the areas predominantly contaminated with *L. monocytogenes* included the refrigerators and packaging rooms. Genotyping provided further evidence that the contaminants found in these areas were linked to those found in the final products. Taken together, we demonstrated the prevalence of *L. monocytogenes* in lightly pickled vegetables sold at the retail level. Microbiological surveillance at the manufacturing factories further clarified the sources of the contamination in the retail products. These data indicate the necessity of implementing adequate monitoring programs to minimize health risks attributable to the consumption of these minimally processed vegetables.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, light pickles, hygienic control

*1 Osaka Institute of Public Health
*2 Izumisano Public Health Center
*3 Kishiwada Public Health Center
*4 Department of Health Care and Welfare, Shiga Prefecture

Ishihara K*1, Chuma T*2, Andoh M*2, Yamashita M*1, Asakura H, Yamamoto S*3: Effect of climatic elements on Campylobacter colonization in broiler flocks reared in southern Japan from 2008 to 2012.
Poult Sci. 2017;96:931-7

To demonstrate the effect of climatic elements on *Campylobacter* colonization in broiler chickens reared in Japan, the correlation between *Campylobacter* isolated from chickens (191 of 236 flocks, 80.9%) between 2008 and 2012 and climatic elements was analyzed by logistic regression. We divided the rearing process into 13 terms of 5 d each (total: 65 d). Terms were numbered backwards, wherein a 0-term lag was considered as the sampling day plus 4 d before sampling; 1-term lag was the 5-d term before the 0-term lag, and so on, until the 12-term lag. We obtained climatic data tracing back from the 0-term to the 12-term lags. For evaluation in each season, we divided chickens reared during periods of rising temperature (spring, summer) and decreasing temperature (autumn, winter). Air temperature showed a positive correlation with *Campylobacter* colonization from the 0- to 12-term lags in chickens reared during the period of rising temperature (odds ratio [OR], 1.069 to 1.104), and from the 0- to 4- and 6-term lags (OR, 1.079 to 1.105) in chickens reared during the period of decreasing temperature. The strong positive effect of air temperature on *Campylobacter* colonization, particularly during the period of rising temperature, may be associated with the effect on the *Campylobacter* environmental sources and/or vectors. A positive correlation was observed between *Campylobacter* colonization and humidity when chicken houses were empty and new chicks were introduced (from the 9- to 12-term lags) during the period of decreasing temperature (OR, 1.076 to 1.141). Thus, high humidity would be an important factor causing carry-over of *Campylobacter* infection during the period of decreasing temperature. We also found that solar radiation increased *Campylobacter* colonization during the period of decreasing temperature, from the 2- to 8-term lags, except for the 4- and 5-term lags, in Japan. The results of this study demonstrate the effects of air temperature, humidity, and solar radiation on *Campylobacter* colonization in broiler chickens, and are potentially important for developing strategies to reduce the risk of *Campylobacter* contamination in broiler chickens.
Keywords: *Campylobacter*, broiler chicken, climate

*1 Tokyo University of Agriculture and Technoloy
*2 Kagoshima University
*3 Food Safety Commission, Japan

山本詩織，朝倉宏，五十君靜信*：基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌に関わる最近の動向とその拡散に関する考察～食品汚染実態とその危害性について～.
食品衛生学雑誌　2017;58:1-11

近年国内外において健康被害が増加の一途をたどる，基質特異性拡張型ラクタマーゼ（Extended Spectrum Beta-Lactamases；以下ESBL）産生菌に着目し，ヒト・動物・食品からの検出状況，ならびに耐性伝播機構に関する近年の知見について概説した.
Keywords：ESBL産生菌，食品汚染実態，伝播経路

* 東京農業大学

Suzuki H: Differences in susceptibility of mouse strains to tetrodotoxin.
Toxicon. 2016;119:168-70

In this study, we investigated the response of various mouse strains to tetrodotoxin. Tetrodotoxin solution was injected intraperitoneally into male mice of 5 inbred strains (A/J, BALB/c, C3H/He, C57BL/6, and DBA/2) and male and female mice of 2 non-inbred strains (ddY and ICR). Significant differences in susceptibility to tetrodotoxin were found among the mouse strains tested. In comparison to the ddY male mice, which are designated to be used in the Japanese reference method, the 5 inbred strains of mice tested were significantly more resistant to tetrodotoxin. However, no significant differences in tetrodotoxin susceptibility were observed between ddY male and female mice or between ddY male mice and ICR male

and female mice.
Keywords: mouse, strain, tetrodotoxin

荻原博和*，渡邊嵩之*，堀川俊暢*，古川壮一*，岡田由美子，五十君靜信：非加熱喫食調理済み食品に接種した*Listeria monocytogenes*の低温保存中における挙動.
日本食品保蔵科学会誌 2016;42:155-63

In this study, the growth characteristics of *Listeria monocytogenes* in commercially supplied ready-to-eat foods (RTEFs) were investigated. The tested RTEFs were a seafood product, Kanifumi-kamaboko (imitation crab surimi product; KK), and a vegetable product, Asazuke-Hakusai (lightly pickled Chinese cabbage; AH) both these foods are available in Japan. Four strains were used for inoculation in these RTEFs: *L. monocytogenes* ATCC19115, 99023, LC-8, and LC-21. These strains produced upto 10^7-10^9 CFU/ml in tryptic soy broth at 20, 10, and 4 ºC. The viable cell count and L. monocytogenes cell count in KK were more than 10^7 CFU/g at 4, 10, and 20 ºC in 20, 6, and 2 days, respectively. The viable cell count in AH were more than 10^7 CFU/ml in 4 days at 20 ºC and in 8 days at 10 ºC, but there was no significant change in the viable cell count at 4 ºC. In contrast, the viable *L. monocytogenes* counts in AH decreased to about 2 log CFU/g after 4 days at 20 ºC, and to about 1 log CFU/g after 10 and 20 days at 10 ºC and 4 ºC, respectively. These results show that while viable count increased during preservation, *L. monocytogenes* count decreased. These findings indicate that lactic acid bacteria proliferate during preservation and they produce organic acids that repress the growth of *Listeria* in AH.
Keywords：*Listeria monocytogenes*，低温，非加熱喫食調理済み食品

* 日本大学

Sato H*[1], Yokoyama M*[1], Nakamura H*[1], Oka T*[1], Katayama K*[1,2], Takeda N*[3,4], Noda M, Tanaka T*[5], Motomura K*[1,3,4]: Evolutionary Constraints on the Norovirus Pandemic Variant GII.4_2006b over the Five-Year Persistence in Japan.
Front Microbiol. 2017;8:410

Norovirus GII.4 is a major cause of global outbreaks of viral gastroenteritis in humans, and has evolved by antigenic changes under the constantly changing human herd immunity. Major shift in the pandemic GII.4 strain periodically occurs concomitant with changes in the antigenic capsid protein VP1. However, how the newly emerged strain evolves after the onset of pandemic remains unclear. To address this issue, we examined molecular evolution of a pandemic lineage, termed the GII.4_2006b, by using the full-length viral genome and VP1 sequences (n = 317) from stools collected at 20 sites in Japan between 2006 and 2011. Phylogenetic tree showed a radial diversification of the genome sequences of GII.4_2006b, suggesting a rapid genetic diversification of the GII.4_2006b population from a few ancestral variants. Impressively, amino acid sequences of the variable VP1 in given seasons remained as homogeneous as those of viral enzymes under annual increase in the nucleotide diversity in the VP1 coding region. The Hamming distances between the earliest and subsequent variants indicate strong constraints on amino acid changes even for the highly variable P2 subdomain. These results show the presence of evolutionary constraints on the VP1 protein and viral enzymes, and suggest that these proteins gain near maximal levels of fitness benefits in humans around the onset of the outbreaks. These findings have implications for our understanding of molecular evolution, mechanisms of the periodic shifts in the pandemic NoV GII.4 strains, and control of the NoV GII.4 pandemic strain.
Keywords: GII.4, molecular evolution, norovirus

* 1 National Institute of Infectious Diseases
* 2 Kitasato University
* 3 Osaka University
* 4 Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections
* 5 Sakai City Institute of Public Health Osaka

Shigemoto N*[1], Hisatsune Y*[1], Toukubo Y*[1], Tanizawa Y*[1], Shimazu Y*[1], Takao S*[1], Tanaka T*[2], Noda M, Fukuda S*[3]：Detection of gastroenteritis viruses among pediatric patients in Hiroshima Prefecture, Japan, between 2006 and 2013 using multiplex reverse transcription PCR assays involving fluorescent dye-labeled primers.
J Med Virol. 2016;doi:10.1002/jmv.24714

Multiplex reverse transcription (RT)-polymerase

chain reaction (PCR)-based assays involving fluorescent dye-labeled primers were modified to detect 10 types of gastroenteritis viruses by adding two further assays to a previously developed assay. Then, these assays were applied to clinical samples, which were collected between January 2006 and December 2013. All 10 types of viruses were effectively detected in the multiplex RT-PCR-based assays. In addition, various viral parameters, such as the detection rates and age distributions of each viral type, were examined. The frequency and types of mixed infections were also investigated. Among the 186 virus-positive samples, genogroup II noroviruses were found to be the most common type of virus (32.7%), followed by group A rotaviruses (10.6%) and parechoviruses (10.3%). Mixed infections were observed in 37 samples, and many of them were detected in patients who were less than 2 years old. These observations showed that the multiplex RT-PCR-based assays involving fluorescent dye-labeled primers were able to effectively detect the viruses circulating among pediatric acute gastroenteritis patients and contributed to the highly specific and sensitive diagnosis of gastroenteritis.

Keywords: gastroenteritis viruses, multiplex RT-PCR, pediatric patients

*1 Center for Public Health and Environment, Hiroshima Prefectural Technology Research Institute
*2 Sakai City Institute of Public Health
*3 Chugokugakuen University

Takahashi H*, Takahashi M*, Ohshima C*, Izawa Y*, Uema M, Kuda T*, Kimura B*, Noda M: Differences in the viability of murine norovirus in different aquatic locations.

Mar Pollut Bull. 2016;112:313-7

Norovirus is detected from shellfish and environmental water more frequently in winter than in other seasons. However, there is no report regarding its viability in actual seawater in situ. We investigated the viability of murine norovirus strain 1 (MNV-1), a surrogate for human norovirus, in 2 types of aquatic locations, a seawater pool carrying oceanic water and inner bay carrying brackish water. Sterilized seawater was inoculated with MNV-1 and enclosed in dialysis tubes, which were placed at the 2 locations. MNV-1 exhibited higher level of viability in brackish than in oceanic water. Factors that influenced the viability of MNV-1 included salt concentration as well as temperature of the seawater. Therefore, based on our findings, coastal brackish water that is routinely used for harvesting or cleaning seafood at fishing ports may promote the viability of norovirus.

Keywords: MNV-1, salt concentration, water temperature

* Tokyo University of Marine Science and Technology

Motomura K*1, Boonchan M*1, Noda M, Tanaka T*2, Takeda N*1: Norovirus Surveillance Group of Japan: Norovirus epidemics caused by new GII.2 chimera viruses in 2012-2014 in Japan.

Infect Genet Evol. 2016;42:49-52

The new GII.2 variant collected from May 2012-March 2014 consisted of GII.15 and GII.2 genomes, in which the putative recombination points found in the boundary region between ORF1 and ORF2. These findings suggested that the swapping of structural and non-structural proteins is a common mechanism for generating new epidemic variants in nature.

Keywords: GII.2, new chimera virus, norovirus

*1 Osaka University
*2 Sakai City Institute of Public Health

Hara-Kudo Y, Konishi N*1, Ohtsuka K*2, Iwabuchi K*3, Kikuchi R*4, Isobe J*5, Yamazaki T*6, Suzuki F*7, Nagai Y*8, Yamada H*9, Tanouchi A*10, Mori T*11, Nakagawa H*12, Ueda Y*13, Terajima J: An interlaboratory study on efficient detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26, O103, O111, O121, O145, and O157 in food using real-time PCR assay and chromogenic agar.

Int J Food Microbiol. 2016;230:81-8

To establish an efficient detection method for Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) O26, O103, O111, O121, O145, and O157 in food, an interlaboratory study using all the serogroups of detection targets was firstly conducted. We employed a series of tests including enrichment, real-time PCR assays, and concentration by immunomagnetic separation, followed by plating onto selective agar

media (IMS-plating methods). This study was particularly focused on the efficiencies of real-time PCR assays in detecting stx and O-antigen genes of the six serogroups and of IMS-plating methods onto selective agar media including chromogenic agar. Ground beef and radish sprouts sampleswere inoculatedwith the six STEC serogroups either at 4–6 CFU/25 g (lowlevels) or at 22–29 CFU/25 g (high levels). The sensitivity of stx detection in ground beef at both levels of inoculationwith all six STEC serogroupswas 100%. The sensitivity of stx detection was also 100% in radish sprouts at high levels of inoculationwith all six STEC serogroups, and 66.7%–91.7% at lowlevels of inoculation. The sensitivity of detection of O-antigen genes was 100% in both ground beef and radish sprouts at high inoculation levels, while at low inoculation levels, it was 95.8%–100% in ground beef and 66.7%–91.7% in radish sprouts. The sensitivity of detection with IMS-platingwas either the same or lower than those of the real-time PCR assays targeting stx and O-antigen genes. The relationship between the results of IMS-plating methods and Ct values of real-time PCR assays were firstly analyzed in detail. Ct values in most samples that tested negative in the IMS-plating method were higher than the maximumCt values in samples that tested positive in the IMS-plating method. This study indicates that all six STEC serogroups in food contaminatedwith more than 29 CFU/25 gwere detected by real-time PCR assays targeting stx and O-antigen genes and IMS-plating onto selective agar media. Therefore, screening of stx and Oantigen genes followed by isolation of STECs by IMS-plating methods may be an efficient method to detect the six STEC serogroups.

Keywords: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, detection method, food

* 1 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
* 2 Saitama Institute of Public Health
* 3 Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture
* 4 Fukushima Institute for Public Health
* 5 Toyama Institute of Health
* 6 Suginami City Institute of the Public Health
* 7 Shizuoka City Institute of Environmental Sciences and Public Health
* 8 Mie Prefecture Health and Environment Research Institute
* 9 Hiroshima Prefectural Technology Research Institute, Public Health and Environment Center
*10 Hiroshima City Institute of Public Health
*11 Institute for Food and Environment Sciences Tokyo Kenbikyo-in Foundation
*12 BML Food Science Solutions, Inc.
*13 Center of Inspection of Imported Foods and Infectious Diseases

Wang L*1,2, Nakamura H*3, Kage-Nakadai E*2, Hara-Kudo Y, Nishikawa Y*2: Comparison by multi-locus variable-number tandem repeat analysis and antimicrobial resistance among atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from foods and human and animal faecal specimens. *Journal of Applied Microbiology*. 2017;122:268-78

Aim: This study assessed whether multi-locus variable-number tandem repeat analysis (MLVA) and antimicrobial susceptibility testing discriminated diarrhoeagenic atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (aEPEC) from aEPEC indigenous to domestic animals or healthy people. Methods and Results: MLVA genotyping of 142 aEPEC strains isolated from foods and faecal samples of domestic animals and humans revealed 126 distinct MLVA profiles that distributed to four clusters, yielding a Simpson's index of diversity (D) of 99.8%. Cluster 2 included 87% of cattle isolates and 67% of patient isolates. The plurality (15/34, 44%) of strains from healthy humans mapped to Cluster 1, while half (18/41, 44%) of the swine strains belonged to Cluster 4. Testing for antimicrobial susceptibility revealed that 52 strains (37%) of aEPEC were resistant to one or more agents; only 10 strains (7%) exhibited resistance to more than three agents. Strains isolated from swine or food exhibited a wider variety of resistance phenotypes than bovine or human strains. Conclusions: MLVA assigned the aEPEC isolates from cattle and patients to Cluster 2, distinct from aEPEC from other sources. Hog yards may be a larger source of drug-resistant strains than are cattle ranches.

Keywords: antimicrobial resistance, multi-locus variable-number tandem repeat analysis, enteropathogenic *Escherichia coli*

* 1 Dalian University of Technology

*2 Osaka City University
*3 Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

Kanayasu-Toyoda T, Tanaka T*1, Kikuchi Y, Uchida E, Matsuyama A*2, Yamaguchi T: Cell-surface MMP-9 protein is a novel functional marker to identify and separate proangiogenic cells from early endothelial progenitor cells derived from CD133（+）cells.
Stem Cells. 2016;34:1251-62

To develop cell therapies for ischemic diseases, endothelial progenitor cells（EPCs）have been expected to play a pivotal role in vascular regeneration. It is desirable to use a molecular marker that is related to the function of the cells. Here, a quantitative polymerase chain reaction array revealed that early EPCs derived from CD133（+）cells exhibited significant expression of MMP-9. Some populations of early EPCs expressed MMP-9 on the cell surface and others did not. We also attempted to separate the proangiogenic fraction from early EPCs derived from CD133（+）cells using a functional cell surface marker, and we then analyzed the MMP-9（+）and MMP-9（-）cell fractions. The MMP-9（+）cells not only revealed higher invasion ability but also produced a high amount of IL-8. Moreover, the stimulative effect of MMP-9（+）cells on angiogenesis in vitro and in vivo was prohibited by anti-IL-8 antibody. These data indicate that MMP-9 is one of the useful cell surface markers for the separation of angiogenic cells. Our treatment of early EPCs with hyaluronidase caused not only a downregulation of cell-surface MMP-9 but also a decrease in invasion ability, indicating that membrane-bound MMP-9, which is one of the useful markers for early EPCs, plays an important role in angiogenesis.
Keywords: angiogenesis, CD133, cell therapy

---

*1 Nihon Pharmaceutical University
*2 National Institute of Biomedical Innovation

菊池裕，酘島由二，福井千恵，村井敏美*1，中川ゆかり*1，海老澤亜樹子*1，松村佳代子*2，大内和幸*3，小田俊男*4，向井基樹*4，益田多満喜*5，甲藤夕佳*5，高須賀禎浩*6，高岡文*6：平成27 年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告 エンドトキシン試験法に用いる組換え試薬の評価に関する研究.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス　2017;48:252-60

カブトガニの保護，試薬の安定供給，製品ロット間差の解消及び試験の安定性の向上を目的として，Factor Cの組換えタンパク質からなるエンドトキシン測定試薬（組換え試薬）が開発された．本研究では，各種組換え試薬の感度，反応性及び特異性を既存のカブトガニ血球成分由来のライセート試薬と比較検討することを目的として，7機関で共同研究班を組織し，各種菌株由来精製LPSからなるエンドトキシンパネル及び精製されていない天然に存在するLPS（Naturally occurring endotoxin，NOE）を測定対象として，国内で入手可能な組換え試薬及び代表的なライセート試薬で測定し，各試薬間で整合した測定値が得られるかどうかを調べることにより，組換え試薬使用の妥当性を評価した.
Keywords：エンドトキシン試験法，ライセート試薬，組換え試薬

---

*1（一財）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所
*2（一財）日本食品分析センター
*3（株）M Labs
*4 生化学工業（株）
*5 ロンザジャパン（株）
*6 和光純薬工業（株）

Ohnishi T, Fujiwara M*, Tomaru A, Yoshinari T, Sugita-Konishi Y*: Survivability of *Kudoa septempunctata* in human intestinal conditions.
Parasitol Res. 2016;115(6):2519-22

To elucidate whether *Kudoa septempunctata* was able to live in the human intestine, we assessed viability of *K. septempunctata* sporoplasms under conditions that mimicked human and ragworm digestive tracts. To study the effect of osmotic pressure on viability, sporoplasms were incubated in 0.9 or 3.4 % sodium chloride solutions, which roughly corresponded to the osmotic pressure in human or ragworm tissues, respectively. While viability in 3.4 % sodium chloride did not change after 72 h, it dropped to 21 % in 0.9 % sodium chloride. To study the effect of temperature on viability, sporoplasms were incubated at 37, 15, or 25 °C, which were representative of human, winter ragworm, or summer ragworm temperatures, respectively. Viability decreased sharply to 8.4 % after 48 h at 37 °C, but remained essentially unchanged at 15 and 25 °C. In addition, sporoplasms showed strong susceptibility to bile. These results

indicate that K. septempunctata could not live in the human intestine for a long time.
Keywords: Kudoa, parasite, food-borne disease

* Azabu University

Ohnishi T, Lim B[*1], Nojima N[*2], Ogasawara K[*2], Inagaki S[*3], Makitsuru K[*3,] Sasaki M[*4], Nakane K[*5], Tsuchioka H[*6], Horikawa K[*7], Kwabe M[*7], Minegishi Y[*8], Miyazaki N[*9], Sugita-Konishi Y[*10]: Inter-Laboratory Study to Validate New Rapid Screening Methods for Kudoa septempunctata.
Biocontrol Science. 2016;21(2):135-8

Kudoa septempunctata is the causative agent of a food-borne disease associated with the ingestion of raw olive flounder. As the current qRT-PCR method for its detection is time-consuming, a rapid and simple method is required. Recently, a new real-time loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method and an immunochromatography method, whose sensitivities are intended to be compatible with that designated in the official analytical method (10 (5) spores/g olive flounder), have been developed. To validate these new methods, we performed an inter-laboratory study across seven laboratories. Both methods could not detect less than 10 (4) spores/g; however, these methods were able to detect more than 10 (5) spores/g in olive flounder samples. These results demonstrated that the sensitivities of these methods were compatible with the designated level in the official analytical method. We concluded that these new methods were acceptable as the screening methods for *K. septempunctata*.
Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

* 1 韓国済州大学
* 2 横浜検疫所
* 3 神戸検疫所
* 4 大分県環境衛生研究所
* 5 岡崎市保健所
* 6 (一財) 広島県環境保健協会
* 7 (公社) 北九州生活科学センター
* 8 (株) ニッポンジーン
* 9 (株) アークリソース
*10 麻布大学

Ohnishi T, Fujiwara M*, Tomaru A, Yoshinari T, Sugita-Konishi Y*: Cryopreservation of *Kudoa septempunctata* sporoplasm using commercial freezing media.
Parasitol Res. 2017;116(1):425-7

Cryopreservation methods for *Kudoa septempunctata* have not been established. This prevents an effective study of *K. septempunctata*, which cannot be artificially cultivated in the laboratory. In this study, we attempted to establish a cryopreservation method for *K. septempunctata* sporoplasm using Cellbanker® 1, a commercial preservation medium for mammalian cells. Spores were purified from the meat of Paralichthys olivaceus (olive flounder). These purified spores were suspended in Cellbanker® 1 and were stored at -80 °C for up to 16 months. Although the spores stored at -80 °C for 16 months were damaged, the sporoplasms maintained its amoeba-like indeterminate morphology, and their motility was well preserved. The viability of sporoplasms was variable among vials but was not below 70 %. In addition, the sporoplasms stored at -80 °C for 16 months could decrease the transepithelial electrical resistance of Caco-2 cells. These results indicate that this cryopreservation method using Cellbanker® 1 could preserve the viability and pathogenesis of *K. septempunctata* sporoplasm.
Keywords: Kudoa, parasite, food-borne disease

* Azabu University

大西貴弘，都丸亜希子，吉成知也，鎌田洋一[*1]，小西良子[*2]：生鮮魚介類の生食に関連した有症苦情事例残品に含まれる粘液胞子虫の検出.
日本食品微生物学会雑誌 2016;33(3):150-4

2010年4月から2016年3月までに発生した生鮮魚介類の生食に関連した有症苦情事例の内，44事例の喫食残品65検体を収集した．これらの事例の症状は下痢，嘔吐，腹痛などで重症例はなかった．また，多くの事例では初発の潜伏時間が6時間以内と短く，*Kudoa septempunctata* による食中毒症状と類似していた．喫食残品中の粘液胞子虫の検出を行ったところ44事例中，粘液胞子虫のDNA が検出されたのは31事例（70%）で，その内，顕微鏡検査で胞子を確認できたのは23事例（52%）だった．検出された粘液胞子虫の内，*Unicapsula seriolae*が最も多く，カンパチ，ヒラマサ合わせて20検体中，15検体（75%）から分離され，カンパチの生食に伴う事例と*U. seriolae*の間に関連性が示唆された.
Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

*1 岩手大学
*2 麻布大学

Furukawa M*1,2, Minegishi Y*3, Izumiyama S*4, Yagita K*5, Mori H*5, Uemura T*6, Etoh Y*7, Maeda E*7, Sasaki M*8, Ichinose K*8, Harada S*1, Kamata Y*9, Otagiri M*2, Sugita-Konishi Y*10, Ohnishi T: The Development of a Novel, Validated, Rapid and Simple Method for the Detection of *Sarcocystis fayeri* in Horse Meat in the Sanitary Control Setting.
Biocontrol Sci. 2016;21(2):131-4

Sarcocystis fayeri（*S. fayeri*）is a newly identified causative agent of foodborne disease that is associated with the consumption of raw horse meat. The testing methods prescribed by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan are time consuming and require the use of expensive equipment and a high level of technical expertise. Accordingly, these methods are not suitable for use in the routine sanitary control setting to prevent outbreaks of foodborne disease. In order to solve these problems, we have developed a new, rapid and simple testing method using LAMP, which takes only 1 hour to perform and which does not involve the use of any expensive equipment or expert techniques. For the validation of this method, an inter-laboratory study was performed among 5 institutes using 10 samples infected with various concentrations of *S. fayeri*. The results of the inter-laboratory study demonstrated that our LAMP method could detect *S. fayeri* at concentrations greater than 10（4）copies/g. Thus, this new method could be useful in screening for *S. fayeri* as a routine sanitary control procedure.
Keywords: *Sarcocystis fayeri*, parasite, food-borne disease

*1 熊本県保健環境科学研究所
*2 崇城大学
*3（株）ニッポンジーン
*4 国立感染症研究所
*5 神戸検疫所
*6 神戸市環境保健研究所
*7 福岡県保健環境研究所
*8 大分県衛生県境研究センター
*9 岩手大学
*10 麻布大学

Yoshinari T, Ohnishi T, Terajima J: Evaluation of Four Commercial Kits Based on Immunochromatography for Screening Aflatoxin M1 in Milk.
Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2016;57:76-9

In order to confirm whether commercial immunochromatographic kits for detecting AFM1 satisfy these criteria, the performance of four kits was evaluated by performing spike-and-recovery experiments using AFM1-free milk samples and milk samples spiked at seven levels（100-700 ng/kg）. With the two qualitative kits, determinations of blank samples were all negative and those of the samples spiked at 500 ng/kg were all positive. With the two quantitative kits, the measured values of the blank samples were all less than 100 ng/kg and the recoveries of the samples spiked at 500 ng/kg were all more than 70%. These results indicate that all four immunochromatographic kits meet the criteria and can be used to screen AFM_1 in milk.
Keywords: aflatoxin, milk, mycotoxin

Yoshinari T, Suzuki Y*, Sugita-Konishi Y*, Ohnishi T, Terajima J: Occurrence of beauvericin and enniatins in wheat flour and corn grits on the Japanese market, and their co-contamination with type B trichothecene mycotoxins.
Food Addit Contam Part A. 2016;33:1620-6

The contamination levels of beauvericin and four enniatins, A, A_1, B and B_1, in 207 samples of wheat flour and corn grits on the Japanese market were determined by an analytical method based on LC-MS/MS. Deoxynivalenol and nivalenol in the same samples were determined by a method using an immunoaffinity column. Co-contamination of deoxynivalenol and enniatins was observed in 61% of the imported wheat samples and in 58% of the domestic wheat samples. These results suggest the need for a risk assessment for cyclic depsipeptide mycotoxins in Japan and a study on the synergistic effect of deoxynivalenol and enniatins.
Keywords: mycotoxin, enniatin, wheat

* Azabu University

Koba Y*1, Hirata Y*1, Ueda A*1, Oba M*1, Doi M*2, Demizu Y, Kurihara M, Tanaka M*1: Synthesis of chiral five-membered carboxylic ring amino acids

with an acetal moiety and helical conformations of its homo-chiral homopeptides.
Biopolymer. 2016;106:555-62

Chiral five-membered carbocyclic ring amino acids bearing various diol acetal moieties were synthesized starting from l-malic acid, and homo-chiral homopeptides composed of cyclic amino acid (S)-Ac5c^{3EG} bearing an ethylene glycol acetal, up to an octapeptide, were prepared. A conformational analysis revealed that (S)-Ac5c^{3EG} homopeptides formed helical structures. (S)-Ac5c^{3EG} homopeptides, up to hexapeptides, formed helical structures without controlling the helical screw direction, while (S)-Ac5c^{3EG} hepta- and octapeptides formed helical structures with a preference for the left-handed (M) helical-screw direction.
Keywords: conformation, cyclic amino acid, helix

*[1] 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*[2] 大阪薬科大学

Okuhira K*, Demizu Y, Hattori T, Ohoka N, Shibata N, Kurihara M, Naito M: Molecular Design, Synthesis, and Evaluation of SNIPER (ER) That Induces Proteasomal Degradation of ER α.
Methods Mol Biol. 2016;1366:549-60

Manipulation of protein stability using small molecules has a great potential for both basic research and clinical therapy. Based on our protein knockdown technology, we recently developed a novel small molecule SNIPER (ER) that targets the estrogen receptor alpha (ER α) for degradation via the ubiquitin-proteasome system. This chapter describes the design and synthesis of SNIPER (ER) compounds, and methods for the evaluation of their activity in cellular system.
Keywords: cell death, estrogen receptor, protein knockdown

* 徳島大学薬学部

Demizu Y, Ohoka N, Nagakubo T, Yamashita H, Misawa T, Okuhira K*, Naito M, Kurihara M: Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation.
Bioorg Med Chem Lett. 2016;26:2655-8

A peptide-based protein knockdown system for inducing nuclear receptors degradation via the ubiquitin–proteasome system was developed. Specifically, the designed molecules were composed of two biologically active scaffolds: a peptide that binds to the estrogen receptor α (ERα) surface and an MV1 molecule that binds to cellular inhibitors of apoptosis proteins (IAP: cIAP1/cIAP2/XIAP) to induce ubiquitylation of the ERα. The hybrid peptides induced IAP-mediated ubiquitylation followed by proteasomal degradation of the ERα. Those peptides were also applicable for inducing androgen receptor (AR) degradation.
Keywords: nuclear receptor, helical peptide, protein knockdown

* 徳島大学薬学部

Kato T*, Yamashita H, Misawa T, Nishida K*, Kurihara M, Tanaka M*, Demizu Y, Oba M*: Plasmid DNA delivery by arginine-rich cell-penetrating peptides containing unnatural amino acids.
Bioorg Med Chem. 2016;24:2681-7

Cell-penetrating peptides (CPPs) have been developed as drug, protein, and gene delivery tools. In the present study, arginine (Arg)-rich CPPs containing unnatural amino acids were designed to deliver plasmid DNA (pDNA). The transfection ability of one of the Arg-rich CPPs examined here was more effective than that of the Arg nonapeptide, which is the most frequently used CPP. The transfection efficiencies of Arg-rich CPPs increased with longer post-incubation times and were significantly higher at 48-h and 72-h post-incubation than that of the commercially available transfection reagent TurboFect. These Arg-rich CPPs were complexed with pDNA for a long time in cells and effectively escaped from the late endosomes/lysosomes into the cytoplasm. These results will be helpful for designing novel CPPs for pDNA delivery.
Keywords: cell penetrating peptide, plasmid DNA delivery, unnatural amino acid

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Shoda T, Kato M*, Fujisato T*, Misawa T, Demizu Y, Inoue H*, Naito M, Kurihara M: Synthesis and evaluation of raloxifene derivatives as a selective

estrogen receptor down-regulator.

Bioorg Med Chem. 2016;24:2914-9

Estrogen receptors (ERs) play a major role in the growth of human breast cancer cells. A selective estrogen receptor down-regulator (SERD) that acts as not only an inhibitor of ligand binding, but also induces the down-regulation of ER, would be useful for the treatment for ER-positive breast cancer. We previously reported that tamoxifen derivatives, which have a long alkyl chain, had the ability to down-regulate ER α. With the aim of expanding range of the currently available SERDs, we designed and synthesized raloxifene derivatives, which had various lengths of the long alkyl chains, and evaluated their SERD activities. All compounds were able to bind ER α, and RC10, which has a decyl group on the amine moiety of raloxifene, was shown to be the most potent compound. Our findings suggest that the ligand core was replaceable, and that the alkyl length was important for controlling SERD activity. Moreover, RC10 showed antagonistic activity and its potency was superior to that of 4,4'-(heptane-4,4-diyl) bis (2-methylphenol) (18), a competitive antagonist of ER without SERD activity. These results provide information that will be useful for the development of promising SERDs candidates.

Keywords: selective estrogen receptor down-regulator, raloxifene, estrogen receptor positive breast cancer

* School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Demizu Y, Doi M[*1], Yamashita H, Misawa T, Oba M[*2], Kurihara M, Suemune H[*3], Tanaka M[*2]: Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation.

Biopolymers. 2016;106:757-68

A single chiral cyclic α,α-disubstituted amino acid with side-chain methoxymethyl (MOM) protecting groups, (3S,4S)－1-amino-(3,4-dimethoxymethoxy) cyclopentanecarboxylic acid [(S, S)-Ac_5c^{dOMOM}], or side-chain hydroxy groups, (3S,4S)－1-amino-(3,4-dihydroxy) cyclopentanecarboxylic acid [(S, S)-A_c5c^{dOH}], was attached to the N-terminal or C-terminal position of α-aminoisobutyric acid (Aib) tetrapeptide segments; i.e., we designed and synthesized four pentapeptides, Cbz [(S, S)-Ac_5c^{dOMOM}]-$(Aib)_4$-OEt (1), Cbz-[(S, S)-Ac_5c^{dOH}]-$(Aib)_4$-OEt (2), Cbz-$(Aib)_4$-[(S, S)-Ac_5c^{dOMOM}]-OMe (3), and Cbz-$(Aib)_4$-[(S, S)--Ac_5c^{dOH}]-OMe (4). We then analyzed the peptides' structures in the crystalline state. The four peptides all folded into 3_{10}-helical structures; 1 formed a left-handed (M) 3_{10}-helix, 2 formed a mixture of right-handed (P) and (M) 3_{10}-helices, 3 formed a mixture of (P) and (M) 3_{10}-helices, and 4 formed a (P) 3_{10}-helix, respectively. In packing mode, the molecules of peptides 1 and 3, which both possessed an Ac_5c^{dOMOM} residue, were connected by intermolecular hydrogen bonds along the peptide backbone (N[BOND]H···O type). On the other hand, the packing of peptides 2 and 4, which both contained an Ac_5c^{dOH} residue, was based on intermolecular hydrogen bonds derived from both the peptide backbone and the side-chain hydroxy groups of the amino acid Ac_5c^{dOH} (O[BOND]H···O type).

Keywords: nuclear receptor, helical peptide, protein knockdown

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*2 大阪薬科大学
*3 九州大学薬学部

Sugiyama T[*1], Kuwata K[*2], Imamura Y[*3], Demizu Y, Kurihara M, Takano M[*1], Kittaka A[*1]: Peptide Nucleic Acid with a Lysine Side Chain at the β-Position: Synthesis and Application for DNA Cleavage.

Chem Pharm Bull. 2016;64(7):817-23

This paper reports the synthesis of new β-Lys peptide nucleic acid (PNA) monomers and their incorporation into a 10-residue PNA sequence. PNA containing β-Lys PNA units formed a stable hybrid duplex with DNA. However, incorporation of β-Lys PNA units caused destabilization of PNA–DNA duplexes to some extent. Electrostatic attractions between β-PNA and DNA could reduce this destabilization effect. Subsequently, bipyridine-conjugated β-Lys PNA was prepared and exhibited sequence selective cleavage of DNA. Based on the structures of the cleavage products and molecular modeling, we reasoned that bipyridine moiety locates within the minor groove of the PNA–DNA duplexes. The lysine side chain of β-PNA is a versatile handle for attaching various functional molecules.

Keywords: peptide nuclear acid, chirality, duplex

stability

＊1 帝京大学薬学部
＊2 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
＊3 工学院大学工学部

Akiyama N＊1, Takizawa N＊1, Miyauchi M＊1, Yanai H＊1, Tateishi R＊1, Shinzawa M＊1, Yoshinaga R＊1, Kurihara M, Demizu Y, Yasuda H＊3, Yagi S＊4, Wu G＊4, Matsumoto M＊5, Sakamoto R＊2, Yoshida N＊2, Penninger J M＊6, Kobayashi Y＊7, Inoue J＊1, Akiyama T＊1: Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator.

J Exp Med. 2016;213:1441-58

Medullary thymic epithelial cells (mTECs) expressing autoimmune regulator (Aire) are critical for preventing the onset of autoimmunity. However, the differentiation program of Aire-expressing mTECs (Aire$^+$ mTECs) is unclear. Here, we describe novel embryonic precursors of Aire$^+$ mTECs. We found the candidate precursors of Aire$^+$ mTECs (pMECs) by monitoring the expression of receptor activator of nuclear factor-κB (RANK), which is required for Aire$^+$ mTEC differentiation. pMECs unexpectedly expressed cortical TEC molecules in addition to the mTEC markers UEA-1 ligand and RANK and differentiated into mTECs in reaggregation thymic organ culture. Introduction of pMECs in the embryonic thymus permitted long-term maintenance of Aire+ mTECs and efficiently suppressed the onset of autoimmunity induced by Aire$^+$ mTEC deficiency. Mechanistically, pMECs differentiated into Aire$^+$ mTECs by tumor necrosis factor receptor-associated factor 6-dependent RANK signaling. Moreover, nonclassical nuclear factor-κB activation triggered by RANK and lymphotoxin-β receptor signaling promoted pMEC induction from progenitors exhibiting lower RANK expression and higher CD24 expression. Thus, our findings identified two novel stages in the differentiation program of Aire$^+$ mTECs.

Keywords: autoimmune regulator, medullary thymic epithelial cell, receptor activator of nuclear factor KB

＊1 東京大学医科学研究所分子発癌分野
＊2 東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター
＊3 オリエンタル酵母工業株式会社
＊4 東京大学生命化学研究科
＊5 東京大学応用動物化学専攻
＊6 Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences

Yamashita H, Kato T＊, Oba M＊, Misawa T, Hattori T, Ohoka N, Tanaka M＊, Naito M, Kurihara M, Demizu Y: Development of a Cell-penetrating Peptide that Exhibits Responsive Changes in its Secondary Structure in the Cellular Environment.

Sci Rep. 2016;6: Article number 33003

Cell-penetrating peptides (CPP) are received a lot of attention as an intracellular delivery tool for hydrophilic molecules such as drugs, proteins, and DNAs. We designed and synthesized nona-arginine analogues 1–5 [FAM-β-Ala-(L-Arg-L-Arg-L-Pro)$_3$-(Gly)$_3$-NH2 (1), FAM-β-Ala-(L-Arg-L-Arg-L-Pro^{NH2})$_3$-(Gly)$_3$-NH2 (2), FAM-β-Ala- (L-Arg-L-Arg-L-Pro^{Gu})$_3$-(Gly)$_3$-NH2 (3), FAM-β-Ala-(L-Arg)$_2$-(L-Pro^{Gu})$_2$-(L-Arg)$_4$-L-Pro^{Gu}-(Gly)$_3$-NH$_2$ (4), and FAM-β-Ala-(L-Arg)$_6$-(L-ProGu)$_3$-(Gly)$_3$-NH$_2$ (5)] containing L-proline (L-Pro) or cationic proline derivatives (L-Pro^{NH2} and L-Pro^{Gu}), and investigated their cell-penetrating abilities. Interestingly, only peptide 3 having the side-chain guanidinyl L-Pro^{Gu} exhibited a secondary structural change in cellular environment. Specifically, peptide 3 formed a random structure in hydrophilic conditions, whereas it formed a helical structure under amphipathic conditions. Furthermore, during cellular permeability tests, peptide 3 demonstrated greater cell-penetrating activity than other peptides and effectively transported plasmid DNA into HeLa cells. Thus, L-Pro^{Gu}-containing peptide 3 may be a useful candidate as a gene delivery carrier.

Keywords: drug delivery, peptide

＊ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Ueda A＊1, Oba M＊1, Izumi Y＊1, Sueyoshi Y＊1, Doi M＊2, Demizu Y, Kurihara M, Tanaka M＊1: D Helical structures of homo-chiral isotope-labeled :-aminoisobutyric acid peptides.

Tetrahedron. 2016;39:5864-58

The chiral deuterium- and ^{13}C-isotope-labeled α-aminoisobutyric acids CD_3-Aib and $^{13}CH_3$-Aib were enantioselectively synthesized from L-Ala aldimine

using simplified Maruoka chiral phase-transfer catalysts. Homo-chiral (*S*)-CD_3-Aib homopeptides, up to decamers, were prepared. A (*R*)-CD_3-Aib polymer and (*S*)-$^{13}CH_3$-Aib polymer were also prepared. Conformational studies on homopeptides using CD spectra and an X-ray crystallographic analysis revealed that the preferred conformations were 3_{10}-helical structures comprising equal amounts of right-handed (*P*) and left-handed (*M*) helical-screw structures. The α-carbon chiral centers induced by the D- or ^{13}C-isotope substitution of Aib were incapable of controlling the helical-screw directions of their oligopeptides and short polymers.

Keywords: helix, conformation, peptide

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*2 大阪薬科大学

Demizu Y, Shibata N, Hattori T, Ohoka N, Motoi H, Misawa T, Shoda T, Naito M, Kurihara M: Development of BCR-ABL degradation inducers via the conjugation of an imatinib derivative and a cIAP1 ligand.

Bioorg Med Chem Lett. 2016;26:4865-9

The manipulation of protein stability with small molecules has great potential as a technique for aiding the development of clinical therapies, including treatments for cancer. In this study, BCR-ABL protein degradation inducers called SNIPER (ABL) (Specific and Non-genetic inhibitors of apoptosis protein [IAP]-dependent Protein Erasers) were developed. The designed molecules contained two biologically active scaffolds: one was an imatinib derivative that binds to BCL-ABL and the other was a methyl bestatin that binds to cellular IAP 1 (cIAP1) . The hybrid molecules, SNIPER (ABL) , were expected to recruit BCR-ABL to cIAP1 for removal by proteasomes. In fact, SNIPER (ABL) induced the degradation of BCR-ABL protein and a subsequent reduction in cell growth. Thus, the degradation of BCR-ABL by SNIPER (ABL) is one potential strategy for treating BCR-ABL driven chronic myelogenous leukemia.

Keywords: bestatin, imatinib, protein knockdown

Takuji Shoda, Masashi Kato*, Takuma Fujisato*, Yosuke Demizu, Hideshi Inoue*, Mikihiko Naito, Masaaki Kurihara: Tamoxifen and fulvestrant hybrid showed potency as a selective estrogen receptor down-regulator.

Med Chem. 2017;13(3):206-13

BACKGROUND: Estrogen receptors (ERs) are an important target for the management of breast cancers. Selective estrogen receptor down-regulators (SERDs) block ER activity, as well as reduce ERa protein levels in cells, and therefore are promising therapeutic agents for the treatment of breast cancers.
OBJECTIVE: In order to develop potent SERDs, we prepared tamoxifen and fulvestrant hybrids and evaluated their binding activity and down-regulation of ERa.
METHODS: We designed and synthesized tamoxifen derivatives, which had a 4,4,5,5,5-pentafluoropentyl group on the terminal alkyl chain. The oxidation state of the sulfur atom and alkyl length between the sulfur and nitrogen atoms were varied. Western blotting was performed to determine the ability to down-regulate ERa. Binding affinities of synthesized compounds were evaluated by a fluorescence polarization-based competitive binding assay.
RESULTS: We successfully prepared nine compounds. Treatment with 11, 14, and 17 effectively reduced ERa protein levels in MCF-7 cells in a concentration-dependent manner. This reduction was inhibited by a proteasome inhibitor. The ability of 14 to down-regulate the ERa protein level was equal to fulvestrant. All compounds showed a largely equal affinity for ERa.
CONCLUSION: As indicated by Western blots, the ERa degradation activity was observed only in the series of butyl linker derivatives, namely, 11, 14, and 17. These findings suggest that the specific length of the alkyl chain is an important factor in controlling the down-regulation of ER. These results provide useful information for designing promising SERD candidates.

Keywords: tamoxifen, fulvestrant, estrogen receptor, selective estrogen receptor down-regulator, ER-positive breast cancer

* School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Misawa T, Fujisato T, Kanda Y, Ohoka N, Shoda T, Yorioka M, Makishima M*, Sekino Y, Naito M, Demizu Y, Kurihara M: Design and synthesis of novel selective estrogen receptor degradation

inducers based on the diphenylheptane skeleton.
MedChemComm. 2017;8:239-46

Estrogen receptors（ERs）are a family of nuclear receptors（NRs）that regulate physiological effects such as reproduction and bone homeostasis. It has been reported that approximately 70% of human breast cancers are hormone-dependent and ERα-positive. Recently, novel anti-breast cancer drugs based on different mechanisms of action have received significant attention. In this article, we have designed and synthesized a selective ER degradation inducer based on the diphenylheptane skeleton. Western blotting analysis revealed that PBP-NC10 degraded ERα through the ubiquitin–proteasome system. We also performed computational docking analysis to predict the binding mode of PBP-NC10 to ERα.
Keywords: estrogen receptor, protein knockdown, diphenylmethane skeleton

---

* 日本大学医学部

Yamashita H, Misawa T, Oba M*, Tanaka M*, Naito M, Kurihara M, Demizu Y: Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic α,α-disubstituted amino acids as helical promoters.
Bioorg Med Chem. 2017;25:1846-51

Cell-penetrating peptides（CPP）have attracted many scientists' attention as intracellular delivery tools due to their high cargo molecule transportation efficiency and low cytotoxicity. Therefore, in many research fields CPP, such as HIV-Tat and oligoarginine（Rn）, are used to deliver hydrophilic drugs and biomolecules, including proteins, DNA, and RNA. We designed four types of CPP that contained cationic α,α-disubstituted amino acids（Api^{C2Gu} and Api^{C4Gu}）as helical promoters; i.e., 1–4 [FAM-β-Ala-$(_L$-Arg-$_L$-Arg-Xaa$)_3$-$(Gly)_3$-NH_2（1: Xaa = Api^{C2Gu}, 2: Xaa = Api^{C4Gu}）, 3: FAM-β-Ala-$(_L$-Arg$)_8$-ApiC2Gu-$(Gly)_3$-NH_2, and 4: FAM-β-Ala-$(_L$-Arg$)_5$-Api^{C2Gu}-$(_L$-Arg$)_2$-Api^{C2Gu}-$(Gly)^3$-NH_2]，and investigated their preferred secondary structures and cell membrane-penetrating ability. As a result, we found that the permeation efficiency of the CPP was affected by the number of helical promoters in their sequences. Specially, peptide 1, which contained three Api^{C2Gu} residues, formed a stable helical structure and passed through the cell membrane more efficiently than the other peptides. Moreover, it was demonstrated that the spatial arrangement of the peptides' side chains also influenced their permeability and the helical stabilization of their main chains.
Keywords: cell penetrating peptide, helical structure, plasmid DNA delivery

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Misawa T, Tanaka K, Demizu Y, Kurihara M: Efficient synthesis of a multi-substituted diphenylmethane skeleton as a steroid mimetic.
Bioorg Med Chem Lett. 2017;DOI:10.1016/j.bmcl.2017.03.066

Steroids are important components of cell membranes and are involved in several physiological functions. A diphenylmethane（DPM）skeleton has recently been suggested to act as a mimetic of the steroid skeleton. However, difficulties are associated with efficiently introducing different substituents between two phenyl rings of the DPM skeleton, and, thus, further structural development based on the DPM skeleton has been limited. We herein developed an efficient synthetic method for introducing different substituents into two phenyl rings of the DPM skeleton. We also synthesized DPM-based estrogen receptor（ER）modulators using our synthetic method and evaluated their ER transcriptional activities.
Keywords: estrogen receptor, diphenylmethane skeleton, multi substituted

三澤隆史，出水庸介，谷内出友美*1，大岡伸通，野尻久雄*2，橘高敦史*2，槇島誠*3，内藤幹彦，栗原正明：長鎖アルキル基を有するノンセコステロイド型VDRリガンドの創製.
ビタミン学会誌 2017;2:113-20

Vitamin D receptor（VDR）is the superfamily of nuclear receptors（NRs）. The receptor regulates physiological functions in the immune system, calcium homeostasis, cell proliferation, and so on. 1α,25- Dihydroxyvitamin D3（$1\alpha,25(OH)_2D_3$）, which is the physiologically active form of vitamin D, acts as an endogenous VDR ligand. Most of VDR ligands identified to date have a secosteroid skeleton, which is a steroid backbone, and cause hypercalcemia. On the other hand, several non-secosteroidal VDR ligands have been developed for the aim to avoid this disadvantage.

We synthesized non-secosteroidal VDR ligands bearing a long alkyl chain based on the diphenylpentane skeleton (KM derivatives). The VDR-mediated transcriptional activity of the KM derivatives was evaluated using the reporter gene assay and HL-60 cell differentiation-inducing assay. We herein described the structure-activity relationship and the effect of alkyl-chain length on VDR-mediated transcriptional activity for the KM derivatives. Furthermore, we performed a computational docking analysis to investigate the binding mode of the KM derivatives to VDR. These results suggest that the affinity of synthesized VDR ligands not only for ligand binding regions, but also for the surrounding solvent is important for increasing the biological activity of the synthesized VDR ligands and that this affinity may be a key information for drug design.

Keywords: vitamin D receptor, long alkyl chain, docking analysis

*1 東京大学分子細胞生物学研究所
*2 帝京大学薬学部
*3 日本大学医学部

曽我慶介，亀井俊之，蜂須賀暁子，最上（西巻）知子：食品中自由水に含まれるトリチウムの共沸蒸留による分離・分析法.

食品衛生学雑誌　2016;57(4):81-8

福島第一原子力発電所事故以後，トリチウム（^{3}H）を含んだ汚染水の環境中への放流の危険性が浮上し，食品の^{3}H安全性評価が求められている．本研究では，食品中自由水に存在する^{3}Hの実用的な分析法を確立するため，利便性と検出感度を指標に液体シンチレーション法の最適化を行い，食品中の自由水単離法として共沸蒸留法の検討を行った．検出下限値は年間1 mSvの約0.01％となる10 Bq/Lを満たすように^{3}H測定条件を設定した．^{3}H添加回収実験では，^{3}H回収率が果実・野菜・肉・魚介類で85～90％，米や穀類で75～85％であった．一方，含水量の低い菓子類では，^{3}H回収率が50％以下であったが，蒸留前に加水処理を行うことによって，^{3}H回収率と精度が向上した．その結果，用いた全13食品群で，^{3}H回収率75％以上，RSDが10％以内であった．したがって，本分析法は食品の^{3}H安全性評価のための感度，精度を有し，広範囲の食品に適用可能と考えられる．本分析法を用いて流通食品42種類の^{3}H分析を実施したところ，すべて検出下限値以下であった．

Keywords：放射性物質汚染食品，トリチウム，液体シンチレーション

Noguchi A, Nakamura K, Sakata K, Sato-Fukuda N, Ishigaki T, Mano J*, Takabatake R*, Kitta K*, Teshima R, Kondo K, Nishimaki-Mogami T: Development and interlaboratory validation of a simple screening method for genetically modified maize using ΔΔCq-based multiplex real-time PCR.

Analytical Chemistry. 2016;88(8):4285-93

A number of genetically modified (GM) maize events have been developed and approved worldwide for commercial cultivation. A screening method is needed to monitor GM maize approved for commercialization in countries that mandate the labeling of foods containing a specified threshold level of GM crops. In Japan, a screening method has been implemented to monitor approved GM maize since 2001. However, the screening method currently used in Japan is time-consuming and requires generation of a calibration curve and experimental conversion factor (C(f)) value. We developed a simple screening method that avoids the need for a calibration curve and C(f) value. In this method, ΔC(q) values between the target sequences and the endogenous gene are calculated using multiplex real-time PCR, and the ΔΔC(q) value between the analytical and control samples is used as the criterion for determining analytical samples in which the GM organism content is below the threshold level for labeling of GM crops. An interlaboratory study indicated that the method is applicable independently with at least two models of PCR instruments used in this study.

Keywords: genetically modified maize, screening, PCR

* 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Nakamura K, Kondo K, Akiyama H, Ishigaki T, Noguchi A, Katsumata H*1, Takasaki K*1, Futo S*1, Sakata K, Fukuda N, Mano J*2, Kitta K *2, Tanaka H*3, Akashi R*3, Nishimaki-Mogami T: Whole genome sequence analysis of unidentified genetically modified papaya for development of a specific detection method.

Food Chemistry. 2016;205:272-9

Identification of transgenic sequences in an unknown genetically modified (GM) papaya (*Carica papaya* L.) by whole genome sequence analysis was demonstrated.

Whole genome sequence data were generated for a GM-positive fresh papaya fruit commodity detected in monitoring using real-time polymerase chain reaction (PCR). The sequences obtained were mapped against an open database for papaya genome sequence. Transgenic construct- and event-specific sequences were identified as a GM papaya developed to resist infection from a Papaya ringspot virus. Based on the transgenic sequences, a specific real-time PCR detection method for GM papaya applicable to various food commodities was developed. Whole genome sequence analysis enabled identifying unknown transgenic construct- and event-specific sequences in GM papaya and development of a reliable method for detecting them in papaya food commodities.

Keywords: *Carica papaya* L., genetically modified, genome sequence

*1（株）ファスマック
*2（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*3 宮崎大学

Nakamura K, Kondo K, Akiyama H, Ishigaki T, Noguchi A, Katsumata H*1, Takasaki K*1, Futo S*1, Sakata K, Fukuda N, Mano J*2, Kitta K*2, Tanaka H*3, Akashi R*3, Nishimaki-Mogami T: Interlaboratory validation data on real-time polymerase chain reaction detection for unauthorized genetically modified papaya line PRSV-YK.

Data in Brief. 2016;7:1165-70

This article is referred to research article entitled "Whole genome sequence analysis of unidentified genetically modified papaya for development of a specific detection method" (Nakamura et al., 2016). Real-time polymerase chain reaction (PCR) detection method for unauthorized genetically modified (GM) papaya (*Carica papaya* L.) line PRSV-YK (PRSV-YK detection method) was developed using whole genome sequence data (DDBJ Sequenced Read Archive under accession No. PRJDB3976). Interlaboratory validation datasets for PRSV-YK detection method were provided. Data indicating homogeneity of samples prepared for interlaboratory validation were included. Specificity and sensitivity test data for PRSV-YK detection method were also provided.

Keywords: *Carica papaya* L., genetically modified, real-time PCR

*1（株）ファスマック
*2（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*3 宮崎大学

Miyahara T*1, Miyake N*1, Sawahuji K*1, Kitta K*2, Nakamura K, Kondo K, Ozeki Y*1: Wheat DNA fragmentation of commercial processed foods.

Journal of Food Chemistry and Safety. 2016;23:141-8

Recent advances in plant biotechnology have established transgenic wheat lines, which are almost ready to be cultivated for commercial production in the field. Wheat flours are used as ingredients in many food products. Here, in order to detect genetically modified wheat in processed foods, the yield and fragmentation of genomic DNA prepared from processed foods were investigated. Qualitative PCR using primer sets that gave 96-755 bp PCR products at 100 bp intervals showed that in fermenting processes by yeast and baking processes for breads and buns, including steaming and frying, DNA fragmentation of less than 430 bp did not occur. Amplicons longer than 755 bp were found in all noodles, but roasting and retort processes to produce stews caused severe degradation of genomic DNA leading to fragmentation and reduced yields. A Japanese traditional sweet, kuzumochi, which is processed by *Lactobacillus* fermentation with kneaded flours for a year, gave amplicons shorter than 323 bp. These results indicated that PCR detection methods for transgenes in wheat processed foods should be established using primer pairs that target DNA sequences shorter than 200 bp.

Keywords: DNA fragmentation, wheat processed food, qualitative PCR

*1 東京農工大学
*2 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

Takabatake R*1, Masubuchi T*1, Futo S*2, Minegishi Y*3, Noguchi A, Kondo K, Teshima R, Kurashima T*1, Mano J*1, Kitta K*1: Selection of suitable DNA extraction methods for genetically modified maize 3272, and development and evaluation of an event-specific quantitative PCR method for 3272.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2016;57:1-6

A novel real-time PCR-based analytical method was developed for the event-specific quantification of a genetically modified (GM) maize, 3272. We first attempted to obtain genome DNA from this maize using a DNeasy Plant Maxi kit and a DNeasy Plant Mini kit, which have been widely utilized in our previous studies, but DNA extraction yields from 3272 were markedly lower than those from non-GM maize seeds. However, lowering of DNA extraction yields was not observed with GM quicker or Genomic-tip 20/G. We chose GM quicker for evaluation of the quantitative method. We prepared a standard plasmid for 3272 quantification. The conversion factor (Cf), which is required to calculate the amount of a genetically modified organism (GMO), was experimentally determined for two real-time PCR instruments, the Applied Biosystems 7900HT (the ABI 7900) and the Applied Biosystems 7500 (the ABI7500). The determined Cf values were 0.60 and 0.59 for the ABI 7900 and the ABI 7500, respectively. To evaluate the developed method, a blind test was conducted as part of an interlaboratory study. The trueness and precision were evaluated as the bias and reproducibility of the relative standard deviation (RSDr). The determined values were similar to those in our previous validation studies. The limit of quantitation for the method was estimated to be 0.5% or less, and we concluded that the developed method would be suitable and practical for detection and quantification of 3272.

Keywords: 3272, event-specific, genetically modified (GM)

*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

Nakajima O, Nishimaki-Mogami T, Kondo K: Cas9 in genetically modified food is unlikely to cause food allergy.

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2016;39 (11):1876-80

Genome editing has undergone rapid development during the last three years. It is anticipated that genetically modified organisms (GMOs) for food purposes will be widely produced using the clustered regularly interspaced short palindromic repeat/Cas9 (CRISPR)/Cas9 system in the near future. However, the Cas9 gene may then enter the genomes of GMOs for food if the breeding process is not strictly managed, which could lead to the Cas9 protein or associated peptides being produced within these organisms. A variety of peptides could theoretically be produced from the Cas9 gene by using open reading frames different from that of Cas9 in the GMOs. In this study, Cas9 and the peptides potentially encoded by Cas9 genes were studied regarding their immunogenicity, in terms of the digestibility of Cas9 and the homology of the peptides to food allergens. First, the digestibility and thermal stability of Cas9 were studied. Digestibility was tested with natural or heat-denatured Cas9 in simulated gastric fluid in vitro. The two types of Cas9 were digested rapidly. Cas9 was also gradually degraded during heat treatment. Second, the peptides potentially encoded by Cas9 genes were examined for their homology to food allergens. Specifically, an 8-mer exact match search and a sliding 80-mer window search were performed using allergen databases. One of the peptides was found to have homology with a food allergen.

Keywords: food safety, genetically modified organism, Cas9

Tsukahara K*1, Takabatake R*1, Masubuchi T*1, Futo S*2, Minegishi Y*3, Noguchi A, Kondo K, Nishimaki-Mogami T, Kurashima T*1, Mano J*1, Kitta K*1: Development and evaluation of event-specific quantitative PCR method for genetically modified soybean MON87701.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2016;57:187-92

A real-time PCR-based analytical method was developed for the event-specific quantification of a genetically modified (GM) soybean event, MON87701. First, a standard plasmid for MON87701 quantification was constructed. The conversion factor (Cf) required to calculate the amount of genetically modified organism (GMO) was experimentally determined for a real-time PCR instrument. The determined Cf for the real-time PCR instrument was 1.24. For the evaluation of the developed method, a blind test was carried out in an inter-laboratory trial. The trueness and precision were evaluated as the bias and reproducibility of relative standard deviation (RSDr), respectively.

The determined biases and the RSDr values were less than 30 and 13%, respectively, at all evaluated concentrations. The limit of quantitation of the method was 0.5%, and the developed method would thus be applicable for practical analyses for the detection and quantification of MON87701.

Keywords: MON87701, event-specific, genetically modified (GM)

*1（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 ファスマック
*3 ニッポンジーン

Mano J*1, Nishitsuji Y*2, Kikuchi Y*2, Fukudome S*2, Hayashida T*3, Kawakami H*3, Kurimoto Y*3, Noguchi A, Kondo K, Teshima R, Takabatake R*1, Kitta K*1: Quantification of DNA fragmentation in processed foods using real-time PCR.

Food Chemistry. 2017;226:149-55

DNA analysis of processed foods is performed widely to detect various targets, such as genetically modified organisms (GMOs). Food processing often causes DNA fragmentation, which consequently affects the results of PCR analysis. In order to assess the effects of DNA fragmentation on the reliability of PCR analysis, we investigated a novel methodology to quantify the degree of DNA fragmentation. We designed four real-time PCR assays that amplified 18S ribosomal RNA gene sequences common to various plants at lengths of approximately 100, 200, 400, and 800 base pairs (bp). Then, we created an indicator value, "DNA fragmentation index (DFI)", which is calculated from the Cq values derived from the real-time PCR assays. Finally, we demonstrated the efficacy of this method for the quality control of GMO detection in processed foods by evaluating the relationship between the DFI and the limit of detection.

Keywords: DNA, fragmentation, processed food

*1（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 日清製粉
*3 日本製粉

Ito K*, Yamamoto T*, Oyama Y*, Tsuruma R*, Saito E*, Saito Y*, Ozu T*, Honjoh T*, Adachi R, Sakai S, Akiyama H, Shoji M*: Food allergen analysis for processed food using a novel method to eliminate harmful reagents for both ELISA and lateral-flow tests.

Anal Bioanal Chem. 2016;408(22):5973-84

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is commonly used to determine food allergens in food products. However, a significant number of ELISAs give an erroneous result, especially when applied to highly processed food. Accordingly, an improved ELISA, which utilizes an extraction solution comprising the surfactant sodium lauryl sulfate (SDS) and reductant 2-mercaptoethanol (2-ME), has been specially developed to analyze food allergens in highly processed food by enhancing analyte protein extraction. Recently, however, the use of 2-ME has become undesirable. In the present study, a new extraction solution containing a human- and eco-friendly reductant, which is convenient to use at the food manufacturing site, has been established. Among three chemicals with different reducing properties, sodium sulfite, tris (3-hydroxypropyl) phosphine, and mercaptoethylamine sodium sulfite was selected as a 2-ME substitute. The protein extraction ability of SDS/0.1 M sodium sulfite solution was comparable to that of SDS/2-ME solution. Next, the ELISA performance for egg, milk, wheat, peanut, and buckwheat was evaluated by using model-processed foods and commercially available food products. The data showed that the SDS/0.1 M sulfite ELISA significantly correlated with the SDS/2-ME ELISA for all food allergens examined ($p < 0.01$), thereby establishing the validity of the SDS/0.1 M sulfite ELISA performance. Furthermore, the new SDS/0.1 M sulfite solution was investigated for its applicability to the lateral-flow (LF) test. The result demonstrated the successful analysis of food allergens in processed food, showing consistency with the SDS/0.1 M sulfite ELISA results. Accordingly, a harmonized analysis system for processed food comprising a screening LF test and a quantitative ELISA with identical extraction solution has been established. The ELISA based on the SDS/0.1 M sulfite extraction solution has now been authorized as the revised official method for food allergen analysis in Japan.

Keywords: ELISA, processed food, food allergen analysis

* （株）森永生科学研究所

Hasunuma T*[1], Tohkin M*[2], Kaniwa N, Jang IJ*[3], Yimin C*[4], Kaneko M*[5], Saito Y, Takeuchi M*[6], Watanabe H*[7], Yamazoe Y*[8], Uyama Y*[9], Kawai S*[1]: Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians.

Br J Clin Pharmacol. 2016;81:1078-90

To examine whether strict control of clinical trial conditions could reduce apparent differences of pharmacokinetic (PK) parameters among ethnic groups.

Open-label, single dose PK studies of moxifloxacin, simvastatin and meloxicam were conducted in healthy male subjects from three East Asian populations (Japanese, Chinese and Koreans) and one Caucasian population as a control. These three drugs were selected because differences in PK parameters have been reported, even though the backgrounds of these East Asian populations are similar. Moxifloxacin (400 mg) was administered orally to 20 subjects, and plasma and urine levels of moxifloxacin and its metabolite (M2) were measured. Simvastatin (20 mg) was given to 40 subjects, and plasma levels of simvastatin and simvastatin acid were measured. Meloxicam (7.5 mg) was given to 30 subjects and its plasma concentration was determined. Intrinsic factors (polymorphism of UGT1A1 for moxifloxacin, SLCO1B1 for simvastatin, and CYP2C9 for meloxicam) were also examined.

AUCinf values for moxifloxacin, simvastatin and meloxicam showed no significant differences among the East Asian groups. Cmax values of moxifloxacin and simvastatin, but not meloxicam, showed significant differences. There were no significant differences of data for M2 or simvastatin acid. Genetic analysis identified significant differences in the frequencies of relevant polymorphisms, but these differences did not affect the PK parameters observed.

Although there were some differences in PK parameters among the three East Asian groups, the present study performed under strictly controlled conditions did not reproduce the major ethnic differences observed in previous studies.

Keywords: east asia, pharmacokinetics, population difference

*[1] Toho University
*[2] Nagoya City University
*[3] Seoul National University, South Korea
*[4] Peking University First Hospital, China
*[5] SNBL Clinical Pharmacology Center, USA
*[6] Kitasato University
*[7] Hamamatsu University School of Medicine
*[8] Tohoku University
*[9] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Okemoto K, Maekawa K, Tajima Y*, Tohkin M*, Saito Y: Cross-Classification of Human Urinary Lipidome by Sex, Age, and Body Mass Index.

PLOS ONE. 2016;11:e0168188

Technological advancements in past decades have led to the development of integrative analytical approaches to lipidomics, such as liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS), and information about biogenic lipids is rapidly accumulating. Although several cohort-based studies have been conducted on the composition of urinary lipidome, the data on urinary lipids cross-classified by sex, age, and body mass index (BMI) are insufficient to screen for various abnormalities. To promote the development of urinary lipid metabolome-based diagnostic assay, we analyzed 60 urine samples from healthy white adults (young (c.a., 30 years) and old (c.a., 60 years) men/women) using LC/MS. Women had a higher urinary concentration of omega-3 12-lipoxygenase (LOX)-generated oxylipins with anti-inflammatory activity compared to men. In addition, young women showed increased abundance of poly-unsaturated fatty acids (PUFAs) and cytochrome P450 (P450)-produced oxylipins with anti-hypertensive activity compared with young men, whereas elderly women exhibited higher concentration of 5-LOX-generated anti-inflammatory oxylipins than elderly men. There were no significant differences in urinary oxylipin levels between young and old subjects or between subjects with low and high BMI. Our findings suggest that sex, but neither ages nor BMI could be a confounding factor for measuring the composition of urinary lipid metabolites in the healthy population. The information showed contribute to the development of

reliable biomarker findings from urine.

Keywords: background factor, metabolomics, human urine

* Nagoya City University

Sai K, Kajinami K*[1], Akao H*[1], Iwadare M*[1], Sato-Ishida R*[1], Kawai Y*[1], Takeda K*[1], Tanimoto T*[2], Yamano T*[2], Akasaka T*[2], Ishida T*[3], Hirata KI*[3], Saku K*[4], Yagi S*[5], Soeki T*[5], Sata M*[5], Ueno M*[6], Miyazaki S*[6], Shiraki A*[7], Oyama JI*[7], Node K*[7], Sugamura K*[8], Ogawa H*[8], Kurose K, Maekawa K, Matsuzawa Y, Imatoh T, Hasegawa R, Japanese Pharmacogenomics Data Science Consortium*[9], Saito Y: A possible role for *HLA-DRB1**04:06 in statin-related myopathy in Japanese patients.

Drug Metab Pharmacokinet. 2016;31:467-70

This study was aimed to identify clinically important genetic markers associated with Statin-Related Myopathy (SRM) in Japanese SRM patients (n = 52) and healthy Japanese subjects (n = 2878 or 86) as controls. No significant association of three reported makers, i.e., RYR2, SLCO1B1 and GATM variants, with SRM were observed, but a significant association was detected for *HLA-DRB1**04:06 with SRM (odds ratio: 3.19; 95% confidence interval: 1.53-6.66). This study suggested that *HLA-DRB1**04:06 might be associated with SRM onset in a Japanese population.

Keywords: genetic polymorphism, HLA, myopathy

* [1] Kanazawa Medical University
* [2] Wakayama Medical University
* [3] Kobe University Graduate School of Medicine
* [4] Fukuoka University School of Medicine
* [5] Tokushima University Graduate School
* [6] Kindai University Faculty of Medicine
* [7] Saga University
* [8] Kumamoto University
* [9] Japanese Pharmacogenomics Data Science Consortium

Saito K, Ueta M*, Maekawa K, Sotozono C*, Kinoshita S*, Saito Y: Plasma Lipid Profiling of Patients with Chronic Ocular Complications Caused by Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis.

PLOS ONE. 2016;11:e0167402

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and its severe variant, toxic epidermal necrolysis (TEN), are drug-induced acute inflammatory vesiculobullous reactions of the skin and mucous membranes, including the ocular surface. Even after recovery from skin symptoms, some SJS/TEN patients continue to suffer with severe ocular complications (SOCs). Therefore, this study aims to understand the pathophysiology of chronic SOCs. Because plasma lipid profiling has emerged as a useful tool to understand pathophysiological alterations in the body, we performed plasma lipid profiling of 17 patients who suffered from SJS/TEN-associated chronic SOCs. A lipidomics approach yielded 386 lipid molecules and demonstrated that plasma levels of inflammatory oxylipins increased in patients with SJS/TEN-associated chronic SOCs. In addition, oxidized phosphatidylcholines and ether-type diacylglycerols increased in the patients with chronic SOCs, while phosphoglycerolipids decreased. When we compared these lipidomic profiles with those of patients with atopic dermatitis, we found that patients with chronic SOCs, specifically, had decreased levels of ether-type phosphatidylcholines (ePCs) containing arachidonic acid (AA), such as PC(18:0e/20:4) and PC(20:0e/20:4). To confirm our finding, we recruited additional patients, who suffered from SOC associated with SJS/TEN (up to 51 patients), and validated the decreased plasma levels of AA-containing ePCs. Our study provides insight into the alterations of plasma lipidomic profiles in chronic SOCs and into the pathophysiology of SJS/TEN-associated chronic SOCs.

Keywords: lipidomics, ether-phosphatidylcholine, sever ocular complications

* Kyoto Prefectural University of Medicine

Saito K, Maekawa K, Kinchen JM*[1], Tanaka R*[2], Kumagai Y*[2], Saito Y: Gender- and Age-Associated Differences in Serum Metabolite Profiles among Japanese Populations.

Biol Pharm Bull. 2016;39:1179-86

Serum metabolites can reflect the diffusion/export of biochemicals from various organs. They can serve as biomarkers related to diseases and therapeutic efficacy/toxicity. While studies in Caucasians suggested that subject gender and age can affect circulating metabolite profiles, the Japanese population has not

been surveyed. Our objective was to delineate gender- and age-associated differences in serum metabolite profiles among Japanese populations. Using a mass spectrometry-based global metabolomics approach, 516 endogenous metabolites were detected in sera from Japanese individuals. The principal component analysis identified gender as the primary component, followed by age, suggesting that these two criteria were key contributors to variations in the dataset. Gender-associated differences were observed in 31 and 25% of metabolites in the young (age 25-35) and old (ages 55-65) populations, respectively, in redox homeostasis, and in steroid and purine nucleotide metabolism pathways. Age-associated differences were observed in 24 and 23% of metabolites in men and women, respectively. No pathway was commonly highlighted. Thus, gender and age impact on metabolite profiles in the Japanese population. Our results provide useful information to explore biomarkers for clinical applications in the Japanese population and to assess the applicability of known biomarkers identified in other populations to the Japanese population.

Keywords: metabolomics, Japanese populations, serum metabolite

＊1 Metabolon, Inc.
＊2 Kitasato University School of Medicine

Saito K, Arai E＊1,2, Maekawa K, Ishikawa M, Fujimoto H＊3, Taguchi R, Matsumoto K＊4, Kanai Y＊1,2, Saito Y: Lipidomic Signatures and Associated Transcriptomic Profiles of Clear Cell Renal Cell Carcinoma.

Sci Rep. 2016;6:28932

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common histological type of adult kidney cancer. In this study, we obtained lipidomic profiles of clear cell RCC (ccRCC), a major RCC subtype, by performing a lipidomic analysis of specimens of cancerous tissue and the surrounding normal renal cortex obtained from the same patients (N＝49). We also compared the lipidomic profiles with the lipogenic transcriptome of specimens of cancerous tissue and the surrounding normal renal cortex for an additional set of patient samples (N＝95). Overall, we detected 326 lipids, including phospholipids, sphingolipids, neutral lipids, and eicosanoids. The levels of more than 70% of the detected lipids were significantly different ($P < 0.01$, corrected by the false discovery rate). The cancerous tissue was distinguished by higher levels of ether-type phospholipids, cholesterol esters, and triacylglycerols, as well as by lower levels of phospholipids (except for phosphatidylcholines) and polyunsaturated fatty acids. Characteristic changes in the levels of mRNAs and metabolites suggested that the phosphatidylethanolamine (PE) synthesis pathway is suppressed in ccRCC and associated with cell proliferation. The present study represents the lipidomic profiles of ccRCC, which provides novel information about the metabolic changes in renal cancerous tissue and RCC pathophysiology.

Keywords: lipidomics, renal cancer, transomics

＊1 National Cancer Center Research Institute
＊2 Keio University School of Medicine
＊3 National Cancer Center Hospital
＊4 National Research Institute for Child Health and Development

Nishimura M＊1, Toyoda M＊1, Takenaka K＊1, Imamura Y＊1, Chayahara N＊1, Kiyota N＊1, Mukohara T＊1,2, Kotake T＊3,4, Tsuji A＊3,5, Saito K, Saito Y, Minami H＊1,2: The combination of HLA-B＊15:01 and DRB1＊15:01 is associated with gemcitabine plus erlotinib-induced interstitial lung disease in patients with advanced pancreatic cancer.

Cancer Chemother Pharmacol. 2016;77:1165-70

PURPOSE: In a phase III study of gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer conducted in Canada, the incidence of interstitial lung disease (ILD) was 3.5 %. However, the incidence of ILD was reported as high as 8.5 % in a Japanese phase II study. These results suggest the influence of ethnic factors in the association of the use of gemcitabine plus erlotinib with the incidence of ILD. Here, we conducted a prospective study to analyze the relationship between human leukocyte antigen (HLA) alleles and ILD in Japanese patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus erlotinib. METHODS: Patients were treated with gemcitabine (1000 mg/m (2); administered by intravenous infusion on days 1, 8, and 15 every 4 weeks) and erlotinib (given orally at 100 mg/day). We compared the frequencies of HLA alleles in patients who did and did not develop ILD.

RESULTS: A total of 57 patients were treated, and 4 patients (7.0 %) developed ILD. The combination of HLA-B*15:01 and DRB1*15:01 was observed in 2 of 4 patients (50 %) with ILD and in only 1 of 53 patients without ILD (2 %) resulting in odds ratio of 52.0 (95 % CI 3.2-842.5; p = 0.011). CONCLUSION:These results suggest that the combination of HLA-B*15:01 and DRB1*15:01 is associated with ILD in Japanese patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus erlotinib.

Keywords: gemcitabine, erlotinib, HLA analysis

*1 Kobe University Graduate School of Medicine
*2 Kobe University Hospital
*3 Kobe City Medical Center General Hospital
*4 Kyoto University Hospital
*5 Kagawa University

Ishikawa M, Saito K, Yamada H*, Nakatsu N*, Maekawa K, Saito Y: Plasma lipid profiling of different types of hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride and lomustine in rats.

Lipids Health Dis. 2016;15:74

BACKGROUND: Plasma lipid profiling has emerged as a useful tool for understanding the pathophysiology of hepatic injury and disease. Hepatic fibrosis results from chronic, progressive damage to the liver and can lead, in turn, to more serious conditions such as hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Thus, the present study aimed to investigate the plasma lipid profiles of two types of hepatic fibrosis in order to aid the understanding of the pathophysiology of hepatic fibrosis. METHODS: A liquid chromatography and mass spectrometry platform was used to reveal and compare the plasma lipid profiles of two types of chemical-induced hepatic fibrosis. Rat models of centrilobular fibrosis and bile duct fibrosis were established via chronic exposure to the known fibrogenic hepatotoxins, carbon tetrachloride (CCl4) or lomustine (LS), respectively, over a 28-day period. To delineate the specific alterations in the lipid profiles as a result of the hepatic fibrosis, we also employed non-fibrogenic hepatotoxicants (2-acetamidofluorene, N-nitrosodiethylamine, and ethambutol) as well as 3-day treatment of CCl4 and LS, which did not induce fibrosis. RESULTS: Our assay platform identified 228 lipids in the rat plasma, and the global lipid profile clearly distinguished these models from the control via principal component analysis. In addition, the alteration of the plasma lipid profile caused by CCl4 and LS were clearly different. Furthermore, a number of lipids were identified as specific alterations caused by fibrosis induced only by CCl4 and LS, respectively. Three lysophosphatidylcholines (LPC[18:3], LPC[20:4], and LPC[22:6]), and three phosphatidylcholines (PC[18:2/20:4], PC[40:8], and PC[20:4/22:6]) are specific circulating lipids, the levels of which were altered by both CCl4 and LS treatment; however, their levels were decreased by chronic exposure to CCl4 and increased by chronic exposure to LS. CONCLUSIONS: These results suggest that different types of chemical-induced hepatic fibrosis demonstrate clear differences in their plasma lipid profiles. Our study provides insights into the alteration of plasma lipidomic profiles as a result of the fibrosis of different parts of the hepatic lobule, and may help to understand the pathophysiology of different types of hepatic fibrosis.

Keywords: lipidomics, liver fibrosis, hepatic zonation

* National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Okamoto-Uchida Y, Yu R*1, Miyamura N*1, Arima N*1, Ishigami-Yuasa M*1, Kagechika H*1, Penninger JM*2, Nishina S*3, Azuma N*3, Nishina H*1: The mevalonate pathway regulates primitive streak formation *via* protein farnesylation.

Sci Rep. 2016;6:37697

The primitive streak in peri-implantation embryos forms the mesoderm and endoderm and controls cell differentiation. The metabolic cues regulating primitive streak formation remain largely unknown. Here we utilised a mouse embryonic stem (ES) cell differentiation system and a library of well-characterised drugs to identify these metabolic factors. We found that statins, which inhibit the mevalonate metabolic pathway, suppressed primitive streak formation in vitro and in vivo. Using metabolomics and pharmacologic approaches we identified the downstream signalling pathway of mevalonate and revealed that primitive streak formation requires protein farnesylation but not cholesterol synthesis. A tagging-via-substrate approach revealed that nuclear lamin B1 and small G proteins were farnesylated in

embryoid bodies and important for primitive streak gene expression. In conclusion, protein farnesylation driven by the mevalonate pathway is a metabolic cue essential for primitive streak formation.

Keywords: statin, embryotoxicity, primitive streak

*1 Tokyo Medical and Dental University
*2 IMBA, Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria
*3 National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Matsuzawa Y, Soma M*, Kawakami H*, Ishii-Watabe A, Nishimaki-Mogami T, Teshima R, Saito Y: Different results of IgE binding- and crosslinking-based allergy tests caused by allergen immobilization.
Biol Pharm Bull. 2016;39:1662-6

The physicochemical nature of allergen molecules differ from the liquid phase to the solid phase. However, conventional allergy tests are based on the detection of immunoglobulin (Ig) E binding to immobilized allergens. We recently developed an in vitro allergy testing method using a luciferase-reporting humanized rat mast cell line to detect IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE test). The aim of the present study was to evaluate the effects of antigen immobilization on the results of different in vitro allergy tests using two anti-ovalbumin (OVA) antibodies (Abs), E-C1 and E-G5, with different properties in the OVA-induced allergic reaction. Both Abs showed clear binding to OVA with an enzyme-linked immunosorbent assay and by BIAcore analysis. However, only E-C1 potentiated EXiLE response for the liquid-phase OVA. On the other hand, OVA immobilized on solid-phase induced EXiLE responses in both E-C1 Ab- and E-G5 Ab-sensitized mast cells. Western blotting of OVA indicated that E-C1 Ab binds both to OVA monomers and dimers, unlike E-G5 Ab, which probably binds only to the OVA dimer. These results suggest that antigen immobilization enhanced IgE crosslinking ability through multimerization of allergen molecules in the solid phase, resulting in an increase in false positives in IgE binding-based conventional in vitro allergy tests. These findings shed light on the physicochemical nature of antigens as an important factor for the development and evaluation of in vitro allergy tests and suggest that mast cell activation-based allergy testing with liquid-phase allergens is a promising strategy to evaluate the physiological interactions of IgE and allergens.

Keywords: allergy test, EXiLE, allergen immobilization

* Kyoritsu Women's University

Furukawa Y, Tanemura K*1, Igarashi K*2, Ideta-Otsuka M*2, Aisaki K, Kitajima S, Kitagawa M*3, Kanno J*4: Learning and memory deficits in male adult mice treated with a benzodiazepine sleep-inducing drug during the juvenile period.
Front Neurosci. 2016;10:339

Gamma-aminobutyric acid (GABA), the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system, is also known to be important for brain development. Therefore, disturbances of GABA receptor (GABA-R) mediated signaling (GABA-R signal) during brain development may influence normal brain maturation and cause late-onset brain malfunctions. In this study, we examined whether the stimulation of the GABA-R signal during brain development induces late-onset adverse effects on the brain in adult male mice. To stimulate the GABA-R signal, we used either the benzodiazepine sleep-inducing drug triazolam (TZ) or the non-benzodiazepine drug zolpidem (ZP). We detected learning and memory deficits in mice treated with TZ during the juvenile period, as seen in the fear conditioning test. On the other hand, ZP administration during the juvenile period had little effect. In addition, decreased protein expression of GluR1 and GluR4, which are excitatory neurotransmitter receptors, was detected in the hippocampi of mice treated with TZ during the juvenile period. We measured mRNA expression of the immediate early genes (IEGs), which are neuronal activity markers, in the hippocampus shortly after the administration of TZ or ZP to juvenile mice. Decreased IEG expression was detected in mice with juvenile TZ administration, but not in mice with juvenile ZP administration. Our findings demonstrate that TZ administration during the juvenile period can induce irreversible learning and memory deficits in adult mice. It may need to take an extra care for the prescription of benzodiazepine sleep-inducing drugs to

juveniles because it might cause learning and memory deficits.

Keywords: GABA receptor signal, behavioral battery test, sleep-inducing drug

*1 Tohoku University
*2 Hoshi University
*3 Tokyo Medical and Dental University Tokyo
*4 Japan Organization of Occupational Health and Safety

Tsuboi I*, Harada T*, Hirabayashi Y, Kanno J, Aizawa S*: Differential Regulation of Lympho-Myelopoiesis by Stromal Cells in the Early and Late Phases in BALB/c Mice Repeatedly Exposed to Lipopolysaccharide.

Biol Pharm Bull. 2016;39:1939-47

Chronic lipopolysaccharide (LPS) exposure to mice reduces the lymphoid compartment and skews the hematopoietic cell compartment toward myeloid-cells, which is considered to be a direct effect of LPS on hematopoietic stem cells. However, the effect of chronic LPS exposure on stromal-cells, which compose the hematopoietic microenvironment, has not been elucidated. Here, we investigated early- and late-phase effects of repeated LPS exposure on stromal-cells. During the early phase, when mice were treated with 5 or 25 microg LPS three times at weekly intervals, the numbers of myeloid-progenitor (colony forming unit-granulocyte macrophage (CFU-GM)) cells and B lymphoid-progenitor (CFU-preB) cells in the bone-marrow (BM) rapidly decreased after each treatment. The number of CFU-GM cells recovered from the initial decrease and then increased to levels higher than pretreatment levels, whereas the number of CFU-preB cells remained lower than pretreatment levels. In the BM, expression of genes for positive-regulators of myelopoiesis including granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and interleukin (IL) -6 and negative-regulators of B lymphopoiesis including tumor necrosis factor (TNF)-alpha was up-regulated, whereas expression of positive-regulators of B lymphopoiesis including stromal cell-derived factor (SDF)-1, IL-7, and stem cell factor (SCF) was down-regulated. During the late phase, the number of CFU-preB cells remained lower than pretreatment levels 70 d after the first treatments with 5 and 25 microg LPS, whereas the number of CFU-GM cells returned to pretreatment levels. IL-7 gene expression in the BM remained down-regulated, whereas gene-expression levels of SDF-1 and SCF were restored. Thus, chronic LPS exposure may impair stromal-cell function, resulting in prolonged suppression of B lymphopoiesis, which may appear to be senescence similar to the hematological phenotype.

Keywords: gene Expression, lipopolysaccharides, stromal cell

* Nihon University School of Medicine

Takeda K*1,2, Kou I*1, Kawakami N*3, Iida A*1, Nakajima M*1, Ogura Y*1,2, Imagawa E*4, Miyake N*4, Matsumoto N*4, Yasuhiko Y, Sudo H*5, Kotani T*6, Nakamura M*2, Matsumoto M*2, Watanabe K*2, Ikegawa S*1: Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis.

Hum Mutat. 2017;38(3):317-23

Congenital scoliosis (CS) occurs as a result of vertebral malformations and has an incidence of 0.5-1/1,000 births. Recently, TBX6 on chromosome 16p11.2 was reported as a disease gene for CS; about 10% of Chinese CS patients were compound heterozygotes for rare null mutations and a common haplotype defined by three SNPs in TBX6. All patients had hemivertebrae. We recruited 94 Japanese CS patients, investigated the TBX6 locus for both mutations and the risk haplotype, examined transcriptional activities of mutant TBX6 in vitro, and evaluated clinical and radiographic features. We identified TBX6 null mutations in nine patients, including a missense mutation that had a loss of function in vitro. All had the risk haplotype in the opposite allele. One of the mutations showed dominant negative effect. Although all Chinese patients had one or more hemivertebrae, two Japanese patients did not have hemivertebra. The compound heterozygosity of null mutations and the common risk haplotype in TBX6 also causes CS in Japanese patients with similar incidence. Hemivertebra was not a specific type of spinal malformation in TBX6-associated CS (TACS). A heterozygous TBX6 loss-of-function mutation has been reported in a family with autosomal-dominant spondylocostal dysostosis,

but it may represent a spectrum of the same disease with TACS.

Keywords: TBX6, compound heterozygosity, congenital scoliosis

*1 RIKEN
*2 Keio University School of Medicine
*3 Meijo Hospital
*4 Yokohama City University Graduate School of Medicine
*5 Hokkaido University Graduate School of Medicine
*6 Seirei Sakura Citizen Hospital, Sakura

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Chujo K, Sekino Y: Glypican 6 increases the level of functional N-Methyl-D-aspartate receptors in human induced pluripotent stem cell derived neurons.
Front Cell Neurosci, 2016;10:259

The in *vitro* use of neurons that are differentiated from human induced pluripotent stem cells (hiPSC-neurons) is expected to improve the prediction accuracy of preclinical tests for both screening and safety assessments in drug development. To achieve this goal, hiPSC neurons are required to differentiate into functional neurons that form excitatory networks and stably express N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs). Recent studies have identified some astrocyte-derived factors that are important for the functional maturation of neurons. We therefore examined the effects of the astrocyte-derived factor glypican 6 (GPC6) on hiPSC-neurons. When we pharmacologically examined which receptor subtypes mediate L-glutamate (L-Glu)-induced changes in the intracellular Ca^{2+} concentrations in hiPSC neurons using fura-2 Ca^{2+} imaging, NMDAR-mediated responses were not detected through 7 days in vitro (DIV). These cells were also not vulnerable to excitotoxicity at 7DIV. However, a 5-d treatment with GPC6 from 3DIV induced an NMDAR-mediated Ca^{2+} increase in hiPSC-neurons and increased the level of NMDARs on the cell surface. We also found that GPC6-treated hiPSC-neurons became responsive to excitotoxicity. These results suggest that GPC6 increases the level of functional NMDARs in hiPSC-neurons. Glial factors may play a key role in accelerating the functional maturation of hiPSC neurons for drug-development applications.

Keywords: human induced pluripotent stem cell, neuron, glypican 6

Gao M*, Igata H*, Takeuchi A*, Sato K, Ikegaya Y*: Machine learning-based prediction of adverse drug effects: an example of seizure-inducing compounds.
J Pharmacol Sci. 2017;133:70-8

Various biological factors have been implicated in convulsive seizures, involving side effects of drugs. For the preclinical safety assessment of drug development, it is difficult to predict seizure-inducing side effects. Here, we introduced a machine learning-based in vitro system designed to detect seizure-inducing side effects. We recorded local field potentials from the CA1 alveus in acute mouse neocortico-hippocampal slices, while 14 drugs were bath-perfused at 5 different concentrations each. For each experimental condition, we collected seizure-like neuronal activity and merged their waveforms as one graphic image, which was further converted into a feature vector using Caffe, an open framework for deep learning. In the space of the first two principal components, the support vector machine completely separated the vectors (i.e., doses of individual drugs) that induced seizure-like events and identified diphenhydramine, enoxacin, strychnine and theophylline as "seizure-inducing" drugs, which indeed were reported to induce seizures in clinical situations. Thus, this artificial intelligence-based classification may provide a new platform to detect the seizure-inducing side effects of preclinical drugs.

Keywords: artificial intelligence, side effect, epilepsy

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Hirose A, Sato K: Phagocytosis-dependent and independent mechanisms underlie the microglial cell damage caused by carbon nanotube agglomerates.
J Toxicol Sci. 2016;41:501-9

Although carbon nanotubes (CNTs) are used in many fields, including energy, healthcare, environmental technology, materials, and electronics, the adverse effects of CNTs in the brain are poorly understood. In this study, we investigated the effects of CNTs on cultured microglia, as microglia are the first responders to foreign materials. We compared

the effects of sonicated suspensions of 5 kinds of CNTs and their flow-through filtered with a 0.22- m membrane filter on microglial viability. We found that sonicated suspensions caused microglial cell damage, however, their flow-through did not. The number of microglial aggregates was well correlated with the extent of the damage. We also determined that the CNT agglomerates consisted of two groups: one was phagocytosed by microglia and caused microglial cell damage, and the other caused cell damage without phagocytosis. These results suggest that phagocytosis-dependent and independent mechanisms underlie the microglial cell damage caused by CNT agglomerates and it is important to conduct studies about the relationships between physical properties of nanomaterial-agglomerates and cell damage.

Keywords: carbon nanotube, microglia, phagocytosis

Kanda Y, Yamazaki D, Kurokawa J[*1,2], Inutsuka T[*1,3], Sekino Y: Points to consider for a validation study of iPS cell-derived cardiomyocytes using a multi-electrode array system.

J Pharmacol Toxicol Methods. 2016;81:196-200

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (iPS-CMs) provide a novel assay system to assess cardiac safety in drug development to overcome a problem of species difference in non-clinical testing during drug development. Using the multi-electrode array (MEA) platform, electrophysiological activities of iPS-CMs can be recorded easily to assess QT prolongation and proarrhythmic potential of drug candidates. Here we have established a standardized protocol to evaluate the possibility of iPS-CMs, and shared the protocol with an international consortium. To obtain reproducible and reliable experimental data from these cells, we determined the optimal experimental conditions, such as cell density, MEA coating, culture conditions, high-pass filter frequency, definition of early afterdepolarization or triggered activity, and calibration compounds. Based on the protocol, our validation study using 60 compounds is in progress. Thus, MEA-based experiments using iPS-CMs would be a standard testing method to evaluate QT prolongation and proarrhythmic potentials.

Keywords: cardiac safety pharmacology, human iPS cell, JiCSA

[*1] Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)
[*2] Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
[*3] Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Asanagi M[*1], Yamada S, Hirata N, Itagaki H[*1], Kotake Y[*2], Sekino Y, Kanda Y: Tributyltin induces G2/M cell cycle arrest via NAD+-dependent isocitrate dehydrogenase in human embryonic carcinoma cells.

J Toxicol Sci. 2016;41:207-15

Organotin compounds, such as tributyltin (TBT), are well-known endocrine-disrupting chemicals (EDCs). We have recently reported that TBT induces growth arrest in the human embryonic carcinoma cell line NT2/D1 at nanomolar levels by inhibiting NAD+-dependent isocitrate dehydrogenase (NAD-IDH), which catalyzes the irreversible conversion of isocitrate to α-ketoglutarate. However, the molecular mechanisms by which NAD-IDH mediates TBT toxicity remain unclear. In the present study, we examined whether TBT at nanomolar levels affects cell cycle progression in NT2/D1 cells. Propidium iodide staining revealed that TBT reduced the ratio of cells in the G1 phase and increased the ratio of cells in the G2/M phase. TBT also reduced cell division cycle 25C (cdc25C) and cyclin B1, which are key regulators of G2/M progression. Furthermore, apigenin, an inhibitor of NAD-IDH, mimicked the effects of TBT. The G2/M arrest induced by TBT was abolished by NAD-IDHα knockdown. Treatment with a cellpermeable α-ketoglutarate analogue recovered the effect of TBT, suggesting the involvement of NADIDH. Taken together, our data suggest that TBT at nanomolar levels induced G2/M cell cycle arrest via NAD-IDH in NT2/D1 cells. Thus, cell cycle analysis in embryonic cells could be used to assess cytotoxicity associated with nanomolar level exposure of EDCs.

Keywords: embryonic carcinoma cell, tributyltin, cell cycle

[*1] Faculty of Engineering, Yokohama National University
[*2] Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

Hirata N, Yamada S, Asanagi M*, Sekino Y, Kanda

Y: Nicotine induces mitochondrial fission through mitofusin degradation in human multipotent embryonic carcinoma cells.

Biochem Biophys Res Commun. 2016;470:300-5

Nicotine is considered to contribute to the health risks associated with cigarette smoking. Nicotine exerts its cellular functions by acting on nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), and adversely affects normal embryonic development. However, nicotine toxicity has not been elucidated in human embryonic stage. In the present study, we examined the cytotoxic effects of nicotine in human multipotent embryonal carcinoma cell line NT2/D1. We found that exposure to 10 μM nicotine decreased intracellular ATP levels and inhibited proliferation of NT2/D1 cells. Because nicotine suppressed energy production, which is a critical mitochondrial function, we further assessed the effects of nicotine on mitochondrial dynamics. Staining with MitoTracker revealed that 10 μM nicotine induced mitochondrial fragmentation. The levels of the mitochondrial fusion proteins, mitofusins 1 and 2, were also reduced in cells exposed to nicotine. These nicotine effects were blocked by treatment with mecamylamine, a nonselective nAChR antagonist. These data suggest that nicotine degrades mitofusin in NT2/D1 cells and thus induces mitochondrial dysfunction and cell growth inhibition in a nAChR-dependent manner. Thus, mitochondrial function in embryonic cells could be used to assess the developmental toxicity of chemicals.

Keywords: embryonic cell, cigarette smoking, nicotine

* Faculty of Engineering, Yokohama National University

Yamada S, Asanagi M*, Hirata N, Itagaki H*, Sekino Y, Kanda Y: Tributyltin induces mitochondrial fission through Mfn1 degradation in human induced pluripotent stem cells.

Toxicol In Vitro. 2016;34:257-63

Organotin compounds, such as tributyltin (TBT), are well-known endocrine disruptors. TBT is also known to cause various forms of cytotoxicity, including neurotoxicity and immunotoxicity. However, TBT toxicity has not been identified in normal stem cells. In the present study, we examined the effects of TBT on cell growth in human induced pluripotent stem cells (iPSCs). We found that exposure to nanomolar concentrations of TBT decreased intracellular ATP levels and inhibited cell viability in iPSCs. Because TBT suppressed energy production, which is a critical function of the mitochondria, we further assessed the effects of TBT on mitochondrial dynamics. Staining with MitoTracker revealed that nanomolar concentrations of TBT induced mitochondrial fragmentation. TBT also reduced the expression of mitochondrial fusion protein mitofusin 1 (Mfn1), and this effect was abolished by knockdown of the E3 ubiquitin ligase membrane-associated RING-CH 5 (MARCH5), suggesting that nanomolar concentrations of TBT could induce mitochondrial dysfunction via MARCH5-mediated Mfn1 degradation in iPSCs. Thus, mitochondrial function in normal stem cells could be used to assess cytotoxicity associated with metal exposure.

Keywords: induced pluripotent stem cells, mitochondrial fission, mitofusin

* Faculty of Engineering, Yokohama National University

Yalikun Y*[1], Kanda Y, Morishima K*[1,2]: Hydrodynamic vertical rotation method for a single cell in an open space.

Microfluidic and Nanofluidic. 2016;20:74

Rotation of a single cell is an indispensable cell manipulation technique for genetic studies and clinical applications. Conventional contact manipulation methods for rotation of a cell use complex control systems and tools, while conventional non-contact manipulation methods have limitations regarding the operating space or range of the rotated cell size. Here, we report on a convenient, non-contact, and open space method for a wide range of single cell sizes (micrometer scale to millimeter scale) rotating in a vertical plane (out-of-plane) of an open space. This method uses a vertical microscale recirculation zone for capturing and rotating the cell. We fabricated a micro-orifice on the surface of a microfluidic chip to generate the micro-recirculation zone and then carried out experiments on vertical rotations of *Xenopus* oocyte, embryoid body, brine shrimp oocyte, and zebrafish oocyte using this chip. We demonstrated the rotation of four types of cells

in the vertical plane between the air–liquid interface and the top surface of the microfluidic chip; then, we conducted a simulation to analyze the dynamics of the vertical rotation of the *Xenopus* oocyte qualitatively. Our results indicated rotation speed of the four types of cells was controllable by the micro-recirculation zone. The size and density of oocytes also affected the process of capturing and rotation. We expect this method opens new research opportunities in three-dimensional cell manipulation, imaging, and analysis.

Keywords: hydrodynamic, micro-recirculation zone, vertical rotation

*1 Department of Mechanical Engineering, Osaka University Suita
*2 The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University

Yalikun Y*1,2, Kanda Y, Morishima K*1,3: A method of three-dimensional micro-rotational flow generation for biological applications.
Micromachines. 2016;7:140

We report a convenient method to create a three-dimensional micro-rotational fluidic platform for biological applications in the direction of a vertical plane (out-of-plane) without contact in an open space. Unlike our previous complex fluidic manipulation system, this method uses a micro-rotational flow generated near a single orifice when the solution is pushed from the orifice by using a single pump. The three-dimensional fluidic platform shows good potential for fluidic biological applications such as culturing, stimulating, sorting, and manipulating cells. The pattern and velocity of the micro-rotational flow can be controlled by tuning the parameters such as the flow rate and the liquid-air interface height. We found that bio-objects captured by the micro-rotational flow showed self-rotational motion and orbital motion. Furthermore, the path length and position, velocity, and pattern of the orbital motion of the bio-object could be controlled. To demonstrate our method, we used embryoid body cells. As a result, the orbital motion had a maximum length of 2.4 mm, a maximum acceleration of 0.63 m/s^2, a frequency of approximately 0.45 Hz, a maximum velocity of 15.4 mm/s, and a maximum rotation speed of 600 rpm. The capability to have bio-objects rotate or move orbitally in three dimensions without contact opens up new research opportunities in three-dimensional microfluidic technology.

Keywords: three-dimensional microfluidic platform, micro-rotational flow, non-contact

*1 Department of Mechanical Engineering, Osaka University
*2 Quantitative Biology Center, RIKEN
*3 Global Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University

Yamamoto W*1,2, Asakura K*1,3,4, Ando H*1,3,5, Taniguchi T*1,6, Ojima A*1,6, Uda T*1,5, Osada T*1,3,7, Hayashi S*1,3,4, Kasai C*1,3,8, Miyamoto N*1,6, Tashibu H*1,3,9, Yoshinaga T*1,3,6, Yamazaki D, Sugiyama A*1,3,10, Kanda Y, Sawada K*1,3,6, Sekino Y: Electrophysiological Characteristics of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes for the Assessment of Drug-Induced Proarrhythmic Potential.
PLOS ONE. 2016;11:e0167348

The aims of this study were to (1) characterize basic electrophysiological elements of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) that correspond to clinical properties such as QT-RR relationship, (2) determine the applicability of QT correction and analysis methods, and (3) determine if and how these in-vitro parameters could be used in risk assessment for adverse drug-induced effects such as Torsades de pointes (TdP). Field potential recordings were obtained from commercially available hiPSC-CMs using multi-electrode array (MEA) platform with and without ion channel antagonists in the recording solution. Under control conditions, MEA-measured interspike interval and field potential duration (FPD) ranged widely from 1049 to 1635 ms and from 334 to 527 ms, respectively and provided positive linear regression coefficients similar to native QT-RR plots obtained from human electrocardiogram (ECG) analyses in the ongoing cardiovascular-based Framingham Heart Study. Similar to minimizing the effect of heart rate on the QT interval, Fridericia's and Bazett's corrections reduced the influence of beat rate on hiPSC-CM FPD. In the presence of E-4031 and cisapride, inhibitors of the rapid delayed rectifier potassium current, hiPSC-CMs showed reverse use-dependent FPD prolongation.

Categorical analysis, which is usually applied to clinical QT studies, was applicable to hiPSC-CMs for evaluating torsadogenic risks with FPD and/or corrected FPD. Together, this results of this study links hiPSC-CM electrophysiological endpoints to native ECG endpoints, demonstrates the appropriateness of clinical analytical practices as applied to hiPSC-CMs, and suggests that hiPSC-CMs are a reliable models for assessing the arrhythmogenic potential of drug candidates in human.
Keywords: hiPSC-CM, MEA, TdP

* [1] Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)
* [2] Teijin Pharma Ltd.
* [3] Japanese Safety Pharmacology Society (JSPS)
* [4] Nippon Shinyaku Co., Ltd.
* [5] Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
* [6] Eisai Co., Ltd.
* [7] LSI Medience Co.
* [8] Astellas Pharma Inc.
* [9] Ina Research Inc.
*[10] Faculty of Medicine, Toho University

Yamada S, Kubo Y, Yamazaki D, Sekino Y, Kanda Y: Chlorpyrifos inhibits neural induction via Mfn1-mediated mitochondrial dysfunction in human induced pluripotent stem cells.
Sci Rep. 2016;7:40925

Organophosphates, such as chlorpyrifos (CPF), are widely used as insecticides in agriculture. CPF is known to induce cytotoxicity, including neurodevelopmental toxicity. However, the molecular mechanisms of CPF toxicity at early fetal stage have not been fully elucidated. In this study, we examined the mechanisms of CPF-induced cytotoxicity using human induced pluripotent stem cells (iPSCs). We found that exposure to CPF at micromolar levels decreased intracellular ATP levels. As CPF suppressed energy production that is a critical function of the mitochondria, we focused on the effects of CPF on mitochondrial dynamics. CPF induced mitochondrial fragmentation via reduction of mitochondrial fusion protein mitofusin 1 (Mfn1) in iPSCs. In addition, CPF reduced the expression of several neural differentiation marker genes in iPSCs. Moreover, knockdown of Mfn1 gene in iPSCs downregulated the expression of PAX6, a key transcription factor that regulates neurogenesis, suggesting that Mfn1 mediates neural induction in iPSCs. Taken together, these results suggest that CPF induces neurotoxicity via Mfn1-mediated mitochondrial fragmentation in iPSCs. Thus, mitochondrial dysfunction in iPSCs could be used as a possible marker for cytotoxic effects by chemicals.
Keywords: induced pluripotent stem cells, chlorpyrifos, neural induction

Ando H*[1,2,3], Yoshinaga T*[1,2,4], Yamamoto W*[1,5], Asakura K*[1,2,6], Uda T*[1,3], Taniguchi T*[1,4], Ojima A*[1,4], Shinkyo R*[4], Kikuchi K*[4], Osada T*[1,2,7], Hayashi S*[1,2,6], Kasai C*[1,2,8], Miyamoto N*[1,4], Tashibu H*[1,2,9], Yamazaki D, Sugiyama A*[1,2,10], Kanda Y, Sawada K*[1,2,4], Sekino Y*[1,11]: A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes.
J Pharmacol Toxicol Methods. 2017;84:111-27

INTRODUCTION: Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) are anticipated to be a useful tool for conducting proarrhythmia risk assessments of drug candidates. However, a torsadogenic risk prediction paradigm using hiPSC-CMs has not yet been fully established.
METHODS: Extracellular field potentials (FPs) were recorded from hiPSC-CMs using the multi-electrode array (MEA) system. The effects on FPs were evaluated with 60 drugs, including 57 with various clinical torsadogenic risks. Actual drug concentrations in medium were measured using the equilibrium dialysis method with a Rapid Equilibrium Dialysis device. Relative torsade de pointes (TdP) scores were determined for each drug according to the degree of FP duration prolongation and early afterdepolarization occurrence. The margins were calculated from the free concentration in medium and free effective therapeutic plasma concentration. Each drug's results were plotted on a two-dimensional map of relative TdP risk scores versus margins.
RESULTS: Each drug was categorised as high, intermediate, or low risk based on its location within predefined areas of the two-dimensional map. We categorised 19 drugs as high risk; 18 as intermediate risk; and 17 as low risk. We examined the concordance between our categorisation of high and low risk drugs against the torsadogenic risk categorisation in CredibleMeds®. Our system demonstrated high

concordance, as reflected in a sensitivity of 81%, specificity of 87%, and accuracy of 83%.
DISCUSSION: These results indicate that our torsadogenic risk assessment is reliable and has a potential to replace the hERG assay for torsadogenic risk prediction, however, this system needs to be improved for the accurate of prediction of clinical TdP risk. Here, we propose a novel drug induced torsadogenic risk categorising system using hiPSC-CMs and the MEA system.
Keywords: concordance, early afterdepolarization, field potential duration

*1 Japan iPS Cardiac Safety Assessment（JiCSA）
*2 Japanese Safety Pharmacology Society（JSPS）
*3 Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
*4 Eisai Co., Ltd.
*5 Teijin Pharma Ltd.
*6 Nippon Shinyaku Co., Ltd.
*7 LSI Medience Co.
*8 Astellas Pharma Inc.
*9 Ina Research Inc.
*10 Faculty of Medicine, Toho University
*11 University of Tokyo

Zhao C*1, Ichimura A*1, Qian N*1, Iida T*1, Yamazaki D, Noma N*2, Asagiri M*2, Yamamoto K*2, Komazaki S*3, Sato C*4, Aoyama F*5, Sawaguchi A*5, Kakizawa S*1, Nishi M*1, Takeshima H*1: Mice lacking the intracellular cation channel TRIC-B have compromised collagen production and impaired bone mineralization.
Sci Signal. 2016;9:ra49

The trimeric intracellular cation（TRIC）channels TRIC-A and TRIC-B localize predominantly to the endoplasmic reticulum（ER）and likely support Ca(2+) release from intracellular stores by mediating cationic flux to maintain electrical neutrality. Deletion and point mutations in TRIC-B occur in families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. Tric-b knockout mice develop neonatal respiratory failure and exhibit poor bone ossification. We investigated the cellular defect causing the bone phenotype. Bone histology indicated collagen matrix deposition was reduced in Tric-b knockout mice. Osteoblasts, the bone-depositing cells, from Tric-b knockout mice exhibited reduced Ca（2+）release from ER and increased ER Ca（2+）content, which was associated with ER swelling. These cells also had impaired collagen release without a decrease in collagen-encoding transcripts, consistent with a defect in trafficking of collagen through ER. In contrast, osteoclasts, the bone-degrading cells, from Tric-b knockout mice were similar to those from wild-type mice. Thus, TRIC-B function is essential to support the production and release of large amounts of collagen by osteoblasts, which is necessary for bone mineralization.
Keywords: TRIC-B, osteogenesis imperfecta, osteoblast

*1 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
*2 Graduate School of Medicine, Kyoto University
*3 Saitama Medical University
*4 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
*5 Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Ogaki S*1, Omori H*2, Morooka M*2, Shiraki N*1, Ishida S, Kume S*1: Late stage definitive endodermal differentiation can be defined by Daf1 expression.
BMC Dev Biol. 2016;16:19-27

Definitive endoderm（DE）gives rise to the respiratory apparatus and digestive tract. Sox17 and Cxcr4 are useful markers of the DE. Previously, we identified a novel DE marker, Decay accelerating factor 1（Daf1/CD55）, by identifying DE specific genes. Daf1 is expressed in a subpopulation of E-cadherin$^+$Cxcr4$^+$ DE cells. In this report, we utilized the ESC differentiation system to examine the characteristics of Daf1-expressing DE cells. We found that Daf1 expression could discriminate late DE from early DE. We also found that Daf1$^+$ late DE cells show low proliferative and low cell matrix adhesive characteristics. Furthermore, the purified SOX17（low）early DE cells gave rise to Daf1$^+$ Sox17（high）late DE cells. Daf1-expressing late definitive endoderm proliferates slowly and show low adhesive capacity.
Keywords: definitive endoderm marker, Daf1, differentiation

*1 School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology
*2 Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

Kuroda Y, Kim SR, Kanaki T*, Horikawa M*, Sekino Y, Ishida S: Suspension Culture Improves cryopreservation-induced damage of liver-derived cells.

AATEX. 2016;21:63-70

The biotransformation activity of the liver is a major concern of medical and chemical production processes. Human cryopreserved hepatocytes are widely used for in vitro analysis of metabolites identification and toxicity evaluation of drug candidates or chemical compounds. However, cryopreservation causes cell damage and leads to decreased cell functionality and viability after thawing. To overcome such disadvantages, a variety of cryopreservation and culture methods have been developed. In this study, cryopreserved human hepatocytes and HepG2 cells were cultured under suspension conditions with FP001, a newly developed gellan gum-based cell culture material, after thawing. Under suspension conditions, cell damage was decreased compared with that under monolayer conditions. Combined with gene expression analysis of cell adhesion-related genes, our results suggested that FP001 contributed to decreased damage and increased viability of cryopreserved cells by altering the expression of genes involved in cell-cell adhesion.

Keywords: FP001, suspension culture, cryopreservation-induced damage suppression.

* Nissan Chemical Industries, Ltd.

Kubo T, Kuroda Y, Hojyo M, Kim SR, Horiuchi S, Sekino Y, Morel F*, Corlu A*, Ishida S: Maintenance of hepatic progenitor-like characteristics of HepaRG cells by cultivation on VECELL Inserts.

AATEX. 2016;21:71-9

Cell shape influences cell functionality. We investigated the possibility that the differentiation state of HepaRG, a bipotential hepatic progenitor cell line, was changed by cultivation on VECELL Inserts, which consist of type I collagen-coated expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) mesh. HepaRG cells plated on VECELL Inserts possessed a round shape. Gene expression patterns obtained from HepaRG cells cultured on VECELL Inserts suggested that the cells maintained their progenitor cell-like characteristics, while not losing the capacity to differentiate into hepatocytes. Retaining cell stemness is important for the expansion of progenitor cells to maintain their differentiation potency. VECELL Inserts are a novel culture apparatus that easily retains the characteristics of hepatic progenitor cells. It may be useful for the culture and expansion of hepatic progenitor cells, and thus, provide fundamental cell source for in vitro toxicity and biotransformation assays.

Keywords: VECELL Insert, 3D-culture, progenitor cell maintenance, HepaRG cells

* INSERM

Toyoda T, Shi L*[1], Takasu S, Cho YM, Kiriyama Y*[2], Nishikawa A, Ogawa K, Tatematsu M*[3], Tsukamoto T*[2]: Anti-inflammatory effects of capsaicin and piperine on *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in Mongolian gerbils.

Helicobacter. 2016;21:131-42

Spices have been used for thousands of years, and recent studies suggest that certain spices confer beneficial effects on gastric disorders. The purpose of this study was to evaluate possible chemopreventive effects of spice-derived compounds on *Helicobacter pylori*- (*H. pylori*)-induced gastritis. We examined the inhibitory effects of curcumin, capsaicin and piperine on *H. pylori in vitro* by determining the colony forming units and real-time RT-PCR in *H. pylori*-stimulated AGS gastric cancer cells. For *in vivo* analysis, 6-week-old SPF male Mongolian gerbils were infected with *H. pylori*, fed diets containing 5,000 ppm curcumin, 100 ppm capsaicin or 100 ppm piperine and sacrificed after 13 weeks. All three compounds inhibited *in vitro* proliferation of *H. pylori*, with curcumin being the most effective. Infiltration of neutrophils and mononuclear cells was suppressed by piperine both in the antrum and corpus of *H. pylori*-infected gerbils. Capsaicin also decreased neutrophils in the antrum and corpus and mononuclear cell infiltration and heterotopic proliferative glands in the corpus. mRNA expression of *Tnf-α* and formation of phospho-IκB-*α* in the antrum were reduced by both capsaicin and piperine. In addition, piperine suppressed expression of *Il-1β*, *Ifn-γ*, *Il-6* and *iNos*, while *H. pylori UreA* and other virulence factors were not significantly attenuated by any compounds. These results suggest that capsaicin

and piperine have anti-inflammatory effects on *H. pylori*-induced gastritis in gerbils independent of direct antibacterial effects, and may thus have potential for use in the chemoprevention of *H. pylori*-associated gastric carcinogenesis.

Keywords: *Helicobacter pylori*, capsaicin, piperine

---

* 1 Mitsui Chemicals Inc.
* 2 Fujita Health University
* 3 Japan Bioassay Research Center

Tamura K, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Kodama Y, Yoshida M*: A crucial role of constitutive androstane receptor (CAR) in liver tumor development by imazalil in mice.

J Toxicol Sci. 2016;41:801-11

To clarify the major pathway of liver tumor development induced by imazalil (IMA), an imidazole fungicide, male constitutive androstane receptor (CAR)-knockout (CARKO) and wild-type (WT) mice were treated with IMA at 500 ppm in the diet up to 27 weeks after initiation by diethylnitrosamine. After 27 weeks of treatment, neither altered foci nor adenomas were significantly increased in CARKO mice, whereas both eosinophilic altered foci and adenomas were increased in WT mice. After 4 or 13 weeks of IMA treatment, liver hypertrophy was observed at the tumor-inducible dose without differences among genotypes or durations. Analysis of hepatic drug metabolite enzymes, performed after administration of multiple doses during a 1-week period, indicated that pregnane X receptor might be involved in liver hypertrophy because IMA markedly elevated Cyp3a11 and Cyp2b10 expression levels in a dose-dependent manner in both genotypes. Our results demonstrated that the CAR pathway was the main mechanism of liver tumor development induced by IMA. The carcinogenic pathway was different from that of liver hypertrophy.

Keywords: imazalil, constitutive androstane receptor, liver hypertrophy

---

* Food Safety Commission

Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Matsushita K, Nishikawa A, Imaida K*, Ogawa K: Altered susceptibility of an obese rat model to 13-week subchronic toxicity induced by 3-monochloropropane-1,2-diol.

J Toxicol Sci. 2017;42:1-11

3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) is a heat-induced food contaminant that has been shown to be a nongenotoxic renal carcinogen. Although the toxicity of 3-MCPD has been widely investigated for decades, there is a further concern that 3-MCPD might exert more potent toxicity in high-risk population with underlying diseases such as hyperlipidemia associated with obesity. In the present study, we performed a 13-week subchronic toxicity study for 3-MCPD using an obesity rat model to investigate the differences in susceptibility between obese and normal individuals. Male F344 and obese Zucker (lean and fatty) rats were administered 0, 9, 28.5, 90, 285, or 900 ppm 3-MCPD in drinking water for 13 weeks. 3-MCPD treatment decreased body weight gain, increased relative kidney weights, induced anemia, and induced epithelial cell necrosis in epididymal ducts in all 3 strains. The degrees of epididymal damage were higher in F344 and lean rats than in fatty rats, while renal toxicity was most potent in F344 rats and comparable in lean and fatty rats. In contrast, the hematology data indicated that anemia was worse in fatty rats than in F344 and lean rats, and a significant decrease in hematopoietic cells in the bone marrow was observed only in fatty rats. The no-observed-adverse-effect level was estimated to be 28.5 ppm in all 3 strains for 3-MCPD. These results suggested that obese Zucker rats may be more susceptible to 3-MCPD-dependent toxicity in the hematopoietic tissues than their lean counterparts.

Keywords: obese Zucker rat, obesity, 3-monochloropropane-1,2-diol

---

* Kagawa University

Suzuki I, Cho YM, Hirata T, Toyoda T, Akagi J, Nakamura Y*1, Park EY*1, Sasaki A*1, Nakamura T*1, Okamoto S*2, Shirota K*3, Suetome N*3, Nishikawa A, Ogawa K: 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (Raphasatin) exerts chemopreventive effects against esophageal carcinogenesis in rats.

J Toxicol Pathol. 2016;29:237-46

To examine the effects of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate on esophageal carcinogenesis,

male 6-week-old F344 rats were subcutaneously injected with 0.5 mg/kg body weight *N*-nitrosomethylbenzylamine three times per week for 5 weeks and fed a diet supplemented with 80 ppm 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate, equivalent to 6.05 mg/kg body weight/day for the initiation stage, 4.03 mg/kg body weight/day for the promotion stage, or 4.79 mg/kg body weight/day for all stages. Although the incidence of lesions was not affected by 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate treatment, the multiplicity of squamous cell papilloma in the esophagus was significantly decreased in rats in the 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate initiation stage group (1.13 ± 0.74), 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate promotion stage group (1.47 ± 0.99), and 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate all stage group (1.47 ± 1.13) as compared with rats treated with *N*-nitrosomethylbenzylamine alone (3.00 ± 1.46). Immunohistochemical analysis revealed that 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate induced apoptosis, suppressed cell proliferation, and increased p21 expression when administered in the promotion phase. These modifying effects were not observed in the rats treated with 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate alone. Our results indicated that 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate may exert chemopreventive effects against *N*-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats.

Keywords: 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate, esophageal cancer, chemoprevention

---

*1 Kyoto Prefectural University
*2 Kagoshima University
*3 Kyoto Prefectural Agriculture, Forestry & Fisheries Technology Center

Matsushita K, Toyoda T, Inoue K, Morikawa T, Sone M, Ogawa K: Spontaneous infarcted adenoma of the mammary gland in a Wistar Hannover GALAS rat.
J Toxicol Pathol. 2017;30:57-62

Spontaneous massive infarction of mammary gland tumors has been reported to occur infrequently in humans. A subcutaneous mass (18 x 17 x 10 mm) was observed in the right axilla extending to the chest region of a 110-week-old female Wistar Hannover GALAS rat. Histopathologically, a well-circumscribed mass with lobular structures was present in the subcutis. Most of the mass was occupied by extensive coagulative necrosis of neoplastic cells with relatively uniform acinar and ductal structures. Although each necrotic acinar structure was separated by reticular fibers, periacinar stromal collagen fibers were not abundant. Considering the site of occurrence and histological features, the necrotic tissue was diagnosed as adenoma of the mammary gland. The necrotic region lacked hemorrhage and obvious inflammatory cell infiltration, indicating the necrosis was caused by infarction. Although multiple necrosis and focal infarction are occasionally observed in large-sized tumors in rodents, especially in adenocarcinomas, the present case was characteristic, with the massive infarction involving most parts of the tumor despite the relatively small size and low atypia of neoplastic cells. This is a rare case of spontaneous infarcted adenoma of the mammary gland in rats histologically resembling human cases.

Keywords: infarcted adenoma, mammary gland, Wistar Hannover GALAS rat

Taketa Y, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G*, Taya K*, Yoshida M: Effects of sulpiride and ethylene glycol monomethyl ether on endometrial carcinogenicity in Donryu rats.
J Appl Toxicol. 2016;36:769-76

Sulpiride and ethylene glycol monomethyl ether (EGME) are known ovarian toxicants that stimulate prolactin (PRL) secretion, resulting in hypertrophy of the corpora lutea and increased progesterone (P4) production. The purpose of the present study was to investigate how the PRL stimulatory agents affected uterine carcinogenesis and to clarify the effects of PRL on endometrial adenocarcinoma progression in rats. Ten-week-old female Donryu rats were treated once with *N*-ethyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (20 mg/kg), followed by treatment with sulpiride (200 ppm) or EGME (1250 ppm) from 11 weeks of age to 12 months of age. Sulpiride treatment inhibited the incidence of uterine adenocarcinoma and precancerous lesions of atypical endometrial hyperplasia, whereas EGME had no effect on uterine carcinogenesis. Sulpiride markedly prevented the onset of persistent estrus throughout the study period, and EGME delayed and inhibited the onset of persistent estrus. Moreover, sulpiride-treated

animals showed high PRL and P4 serum levels without changes in the levels of estradiol-17β, low uterine weights and histological luteal cell hypertrophy. EGME did not affect serum PRL and P4 levels. These results suggest that the prolonged low estradiol-17β to P4 ratio accompanied by persistent estrous cycle abnormalities secondary to the luteal stimulatory effects of PRL may explain the inhibitory effects of sulpiride on uterine carcinogenesis in rats.

Keywords: endometrial adenocarcinoma, ethylene glycol monomethyl ether, sulpiride

---

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Hibi D, Yokoo Y, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, Kijima A, Nohmi T, Nishikawa A, Umemura T: Lack of genotoxic mechanisms in early-stage furan-induced hepatocellular tumorigenesis in *gpt* delta rats.
J Appl Toxicol. 2017;37:142-9

Furan has been used as an intermediate in the chemical-manufacturing industry and has been shown to contaminate various foods. Although furan induces hepatocellular tumors in rodents, equivocal results from *in vitro* and *in vivo* mutagenicity tests have caused controversy regarding the involvement of genotoxic mechanisms in furan-induced carcinogenesis. In the present study, to elucidate the possible mechanisms underlying furan-induced hepatocarcinogenesis, a comprehensive medium-term analysis was conducted using *gpt* delta rats treated with furan at carcinogenic doses for 13 weeks. In the liver, the frequencies of *gpt* and Spi$^-$ mutants derived mainly from point and deletion mutations, respectively, were not changed, and there were no furan-specific gpt mutations in furan-treated rats. In contrast, the number and area of glutathione S-transferase placental form (GST-P)-positive foci were significantly increased in the high-dose group. Also, the ratio of PCNA-positive hepatocytes was significantly elevated in the same group, as supported by significant increases in cyclin d1 and cyclin e1 mRNA levels. Thus, it is highly probable that cell proliferation, but not genotoxic mechanisms, contribute to the development of GST-P foci in furan-treated rats. Based on the close relationship between GST-P and neoplastic hepatocytes, these data allowed us to hypothesize that cell proliferation following signal transduction other than the mitogen-activated protein kinase (MAPK)/ERK pathway may play a crucial role in early-stage furan-induced hepatocarcinogenesis.

Keywords: *gpt* delta rat, furan, hepatocarcinogenesis

Takeshima H*, Niwa T*, Toyoda T, Wakabayashi M*, Yamashita S*, Ushijima T*: The degree of methylation burden is determined by the exposure period to carcinogenic factors.
Cancer Sci. 2017;108:316-21

Aberrant DNA methylation accumulated in normal tissues, namely methylation burden, is associated with risk of carcinogenesis. The levels of methylation burden are known to be influenced by multiple factors, such as genetic factors and strengths of carcinogenic factors. However, the impact of the degree of exposure to a carcinogenic factor is still unclear. Here, using a Mongolian gerbil model of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-induced gastritis, we aimed to clarify the impact of the degree of exposure on methylation burden in normal gastric tissues. DNA methylation levels of four CpG islands, HE6, SA9, SB5, and SD2, increased by *H. pylori* infection, depending upon the infection period. After eradication of *H. pylori*, DNA methylation levels decreased, but tended to be higher in gastric mucosae with a longer infection period. DNA molecules with dense methylation, but not those with sparse methylation, increased depending upon the infection period. DNA methylation levels of one of the four CpG islands, SA9, tended to be higher in gastric mucosae of gerbils infected with *H. pylori*, even 50 weeks after eradication than in those of non-infected gerbils. These results showed for the first time that the levels of methylation burden in normal tissues are influenced by the degree of exposure to a carcinogenic factor.

Keywords: *Helicobacter pylori*, methylation, gastric cancer

---

* National Cancer Center Research Institute

Takahashi M, Ichimura R, Inoue K, Morikawa T, Watanabe G*, Yoshida M: The impact of neonatal exposure to 17alpha-ethynylestradiol on the development of kisspeptin neurons in female rats.
Reprod Toxicol. 2016;60:33-8

Neonatal exposure to 17alpha-ethynylestradiol

（EE）at relatively low doses leads to delayed effects characterized by the early onset of age-related anovulation. Kisspeptin neurons in the anteroventral periventricular nucleus（AVPV), located at the anterior hypothalamus, are proposed to play key roles in appearance of these delayed effects after maturation. To understand the initial changes, we investigated Kiss1 mRNA expression in the anterior and posterior hypothalamus before weaning in female rats that received neonatal exposure to EE at various doses（0.002-2,000 μg/kg). The level of Kiss1 mRNA in the anterior hypothalamus was decreased from 0.002 μg/kg which did not induce delayed effects. In the posterior hypothalamus, Kiss1 mRNA expression did not differ among the groups except 2,000 μg/kg group. These results suggest that neonatal exposure to EE affects the development of kisspeptin neurons and kisspeptin neurons in the AVPV are highly susceptible to neonatal EE treatment.

Keywords: delayed effect, 17alpha-ethynylestradiol, kiss1

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Kuwata K, Inoue K, Ichimura R, Takahashi M, Kodama Y, Shibutani M*, Yoshida M: Involvement of mouse constitutive androstane receptor in acifluorfen-induced liver injury and subsequent tumor development.

Toxicol Sci. 2016;151:271-85

Acifluorfen（ACI), a protoporphyrinogen oxidase（PROTOX）inhibitor herbicide, promotes the accumulation of protoporphyrin IX（PPIX）and induces tumors in the rodent liver. Porphyria is a risk factor for liver tumors in humans; however, the specific mechanisms through which ACI induces hepatocarcinogenesis in rodents are unclear. Here, we investigated the mode of action of ACI-induced hepatocarcinogenesis, focusing on constitutive androstane receptor（CAR, NR1I3), which is essential for the development of rodent liver tumors in response to certain cytochrome P450（CYP）2B inducers. Dietary treatment with 2500 ppm ACI for up to 13 weeks increased Cyp2b10 expression in the livers of wild-type（WT）mice, but not in CAR-knockout（CARKO）mice. Microscopically, ACI treatment induced cytotoxic changes, including hepatocellular necrosis and inflammation, and caused regenerative changes accompanied by prolonged increases in the numbers of proliferating cell nuclear antigen（PCNA）-positive hepatocytes in WT mice. In contrast, these cytotoxic and regenerative changes in hepatocytes were significantly attenuated, but still observed, in CARKO mice. ACI treatment also increased liver PPIX levels similarly in both genotypes; however, no morphological evidence of porphyrin deposition was found in hepatocytes from either genotype. Treatment with 2500 ppm ACI for 26 weeks after initiation with diethylnitrosamine increased the incidence and multiplicities of altered foci and adenomas in hepatocytes from WT mice; these effects were significantly reduced in CARKO mice. These results indicated that prolonged cytotoxicity in the liver was a key factor for ACI-induced hepatocarcinogenesis, and that CAR played an important role in ACI-induced liver injury and tumor development in mice

Keywords: acifluorfen, constitutive androstane receptor, hepatocarcinogenesis

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Yokoo Y, Kijima A, Ishii Y, Takasu S, Tsuchiya T, Umemura T: Effects of *Nrf2* silencing on oxidative stress-associated intestinal carcinogenesis in mice.

Cancer Med. 2016;5:1228-38

To assess the risk of colorectal cancer in humans with inactivation of NRF2, *Nrf2*-proficient（$Nrf2^{+/+}$）and -deficient（$Nrf2^{-/-}$）mice were exposed to potassium bromate（$KBrO_3$）at concentrations of 750 or 1500 ppm for 52 weeks. Neoplastic proliferative lesions were observed in the small intestine and exhibited accumulations of β-catenin and cyclin D1. The lesions had characteristics similar to those in experimental models of human hereditary colorectal cancer. An additional 13-week study was performed to examine the role of *Nrf2* in the effects of oxidative stress. Significant increase in combined incidences of preneoplastic and neoplastic lesions in $Nrf2^{-/-}$ mice administered high-dose $KBrO_3$. In the short-term study, although 8-hydroxydeoxyguanosine（8-OHdG）levels in the epithelial DNA of $Nrf2^{-/-}$ mice at the high dose were significantly lower than those of the corresponding $Nrf2^{+/+}$ mice, the difference was very small. mRNA levels of *Nrf2*-regulated genes

were increased in *Nrf2*$^{+/+}$ mice. Overexpression of cyclooxygenase 2 (COX2) and increased numbers of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-positive cells in the jejunal crypts were observed in *Nrf2*$^{-/-}$ mice administered high-dose $KBrO_3$. Overall, these data suggested that individuals having single-nucleotide polymorphisms in *NRF2* may have a risk of colorectal cancer to some extent.

Keywords: cyclooxygenase-2, potassium bromate, NRF2

Ichimura R, Takahashi M, Morikawa T, Inoue K, Kuwata K, Usuda K[*1], Yokosuka M[*2], Watanabe G[*1], Yoshida M: Neonatal exposure to SERMs disrupts neuroendocrine development and postnatal reproductive function through alteration of hypothalamic kisspeptin neurons in female rats.

Neurotoxicology. 2016;56:64-75

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) are a class of therapeutic chemicals which present tissue-specific estrogen receptor modulating activity. Neonatal exposure to SERMs has been reported to adversely affect central nervous system development, however, mechanism and involvement of hypothalamic kisspeptin neuron in this impairment remains undetermined. To clarify this uncertainty, neonates from female Donryu rats were subcutaneously injected with raloxifene (RLX) at 0.1, 1, and 10 mg/kg or tamoxifen (TMX) at 10 mg/kg on postnatal day 0, and then hypothalamic Kiss1 mRNA expression and gonadotropin levels were investigated during young adulthood and estrous cycling was monitored until middle age. Treatment with RLX or TMX at 10 mg/kg significantly depressed luteinizing hormone surge levels and Kiss1 mRNA expression in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV), the control center of estrous cyclicity. The 10 mg/kg TMX group also showed decreased levels of follicle-stimulating hormone and Kiss1 mRNA expression in the arcuate nucleus (ARC). Early cessation of normal estrous cycling was observed in the 10 mg/kg RLX group, while the estrous cycle in the 10 mg/kg TMX group had ceased by the start of the analysis. The same dose of tamoxifen or raloxifene had either weak-estrogenic or anti-estrogenic activity on the uterus, respectively; however, treatment in adulthood with both SERMs did not affect Kiss1 mRNA expression in either the AVPV or ARC in the present study. These results indicate that neonatal exposure to SERMs could disrupt neuroendocrine development and postnatal reproductive function through the alteration of kisspeptin neurons.

Keywords: kisspeptin, selective estrogen receptor modulator, neonatal exposure

[*1] Tokyo University of Agriculture and Technology
[*2] Nippon Veterinary and Life Science University

Takahashi M, Ichimura R, Inoue K, Morikawa T, Kuwata K, Watanabe G[*1], Yoshida M[*2]: The role of estrogen receptor subtypes for induction of delayed effects on the estrous cycle and female reproductive organs in rats.

Reprod Biol. 2017;17:111-9

It has been reported that neonatal exposure to estrogens at relatively low doses can induce early onset anovulation as a delayed effect in female rats. Dysfunction of kisspeptin neurons in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) was proposed to be a trigger for this effect. To determine the roles of estrogen receptor (ER) subtypes in the induction of delayed effects, we conducted a series of experiments using Donryu rats to examine whether neonatal injection of an ERα agonist (PPT), an ERβ agonist (DPN) or an ERα antagonist (ICI) could induce delayed effects. Also, involvement of the kisspeptin neurons in the AVPV for induction of delayed effect by PPT and DPN was investigated. We observed that neonatal exposure to PPT, DPN and ICI induced the early onset of abnormal estrous cyclicity after sexual maturation, suggesting that the compounds capable of inducing delayed effects are not limited to ERα agonists. On the other hand, the data suggested the possibility that DPN and ICI functioned partially as ERα agonists in the neonatal brain. Regardless of the agents used, there is a possibility that dysfunction of kisspeptin neurons in the AVPV might contribute to induction of early onset anovulation.

Keywords: delayed effect, estrous cycle, kisspeptin

[*1] Tokyo University of Agriculture and Technology
[*2] Food Safety Commission

Zhang H*, Nagaoka K*, Usuda K*, Nozawa K*,

Taya K*, Yoshida M, Watanabe G*: Estrogenic compounds impair primordial follicle formation by inhibiting the expression of proapoptotic Hrk in neonatal rat ovary.

Biol Reprod. 2016;95:78

Exposure to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during fetal and neonatal periods can have toxic effects that are irreversible and last a lifetime. However, the mechanism underlying this phenomenon is still unknown. Here, we show the effect of 17alpha-ethynyl estradiol (EE) on the development of the primordial follicle during early ovarian development in female mice. Microarray analysis revealed the downregulation of Hrk, an activator of apoptosis, in neonatal ovaries exposed to EE. Real-time PCR analysis also showed a decrease of Hrk mRNA expression in ovaries treated with EE both in vitro and in neonatal mice. An immunostaining assay showed that Hrk protein and cleaved caspase 3 colocalize in the oocytes at Postnatal Day 1 (PND1). The EE-exposed ovaries had a reduced number of oocytes positive for TUNEL staining compared to control ovaries at PND1. Abnormal follicle formation of EE-exposed ovaries was observed at PND7 and PND21. A TUNEL staining assay revealed that Hrk depletion reduced the number of apoptotic oocytes. In addition, downregulation of Hrk mRNA expression was observed in ovaries treated with other estrogenic chemicals. We propose a model in which EE inhibits oocyte apoptosis in the neonatal ovary by suppressing the expression of Hrk, thereby disrupted follicle formation and ovary function.

Keywords: 17alpha-ethynylestradiol, endocrine-disrupting chemicals, ovary

* Gifu University

Sekimoto M*, Sumi H*, Hosaka T*, Umemura T, Nishikawa A, Degawa M*: Aryl hydrocarbon receptor activation and CYP1A induction by cooked food-derived carcinogenic heterocyclic amines in human HepG2 cell lines.

Food Chem Toxicol. 2016;97:256-64

The ability of nine cooked food-derived heterocyclic aromatic amines (HCAs), such as 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-1), 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-*b*]indole (Trp-P-2), 2-amino-6-methylpyrido[12-a:3',2'-*d*]imidazole (Glu-P-1), 2-amino-pyrido[12-a:3',2'-*d*]imidazole hydrochloride (Glu-P-2), 2-amino-9H-pyrido[2,3-*b*]indole (AαC), 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-*b*]indole (MeAαC), 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinolone (IQ), 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline (MeIQx) and 2-amino-1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP), to activate human aryl hydrocarbon receptor (hAhR) was examined using a HepG2-A10 cell line, which has previously established from human hepatocarcinoma-derived HepG2 cells for use in hAhR-based luciferase reporter gene assays. Trp-P-1, Trp-P-2, AαC, MeAαC, IQ and MeIQx showed a definite ability to induce not only luciferase (hAhR activation) in HepG2-A10 cells but also cytochrome P450 (CYP) 1A1/1A2 mRNAs in HepG2 cells, while such the ability of Glu-P-1, Glu-P-2, and PhIP was very low. In addition, all the HCAs examined, especially MeAαC and MeIQx, had a definite capacity for inhibiting the activity of ethoxyresorfin O-deethylase (CYP1As, especially CYP1A1). The present findings demonstrate that all the HCAs examined have the ability to activate hAhR and its target genes, and further confirm that these HCAs become good substrates for human CYP1A subfamily enzyme (s).

Keywords: aryl hydrocarbon receptor, carcinogenic heterocyclic amine, CYP1A

* University of Shizuoka

Kakehashi A*, Yoshida M, Tago Y*, Ishii N*, Okuno T*, Gi M*, Wanibuchi H*: *Pueraria mirifica* exerts estrogenic effects in the mammary gland and uterus and promotes mammary carcinogenesis in Donryu rats.

Toxins. 2016;8:E275

Pueraria mirifica (PM), a plant whose dried and powdered tuberous roots are now widely used in rejuvenating preparations to promote youthfulness in both men and women, may have major estrogenic influence. In this study, we investigated modifying effects of PM at various doses on mammary and endometrial carcinogenesis in female Donryu rats. Firstly, PM administered to ovariectomized animals at doses of 0.03%, 0.3%, and 3% in a phytoestrogen-low diet for 2 weeks caused significant increase in uterus weight. Secondly, a 4 week PM application to non-operated rats at a dose of 3% after 7,12-dimethylbenz[a]

anthracene（DMBA）initiation resulted in significant elevation of cell proliferation in the mammary glands. In a third experiment, postpubertal administration of 0.3%（200 mg/kg bw/day）PM to 5-week-old non-operated animals for 36 weeks following initiation of mammary and endometrial carcinogenesis with DMBA and *N*-ethyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine（ENNG）, respectively, resulted in significant increase of mammary adenocarcinoma incidence. A significant increase of endometrial atypical hyperplasia multiplicity was also observed. Furthermore, PM at doses of 0.3%, and more pronouncedly, at 1% induced dilatation, hemorrhage and inflammation of the uterine wall. In conclusion, postpubertal long-term PM administration to Donryu rats exerts estrogenic effects in the mammary gland and uterus, and at a dose of 200 mg/kg bw/day was found to promote mammary carcinogenesis initiated by DMBA.

Keywords: *Pueraria mirifica*, estrogenic activity, mammary gland

* Osaka City University

Kanemaru Y, Suzuki T, Sassa A, Matsumoto K*[1], Adachi N*[2], Honma M, Numazawa S*[3], Nohmi T: DNA polymerase kappa protects human cells against MMC-induced genotoxicity through error-free translesion DNA synthesis.

Genes Environ. 2017;39:6

Background: Interactions between genes and environment are critical factors for causing cancer in humans. The genotoxicity of environmental chemicals can be enhanced via the modulation of susceptible genes in host human cells. DNA polymerase kappa（Pol κ）is a specialized DNA polymerase that plays an important role in DNA damage tolerance through translesion DNA synthesis. To better understand the protective roles of Pol κ, we previously engineered two human cell lines either deficient in expression of Pol κ（KO）or expressing catalytically dead Pol κ（CD）in Nalm-6-MSH+ cells and examined cytotoxic sensitivity against various genotoxins. In this study, we set up several genotoxicity assays with cell lines possessing altered Pol κ activities and investigated the protective roles of Pol κ in terms of genotoxicity induced by mitomycin C（MMC）, a therapeutic agent that induces bulky DNA adducts and crosslinks in DNA.

Results: We introduced a frameshift mutation in one allele of the thymidine kinase（TK）gene of the KO, CD, and wild-type Pol κ cells（WT）, thereby establishing cell lines for the *TK* gene mutation assay, namely TK+/- cells. In addition, we formulated experimental conditions to conduct chromosome aberration（CA）and sister chromatid exchange（SCE）assays with cells. By using the WT TK+/- and KO TK+/- cells, we assayed genotoxicity of MMC. In the *TK* gene mutation assay, the cytotoxic and mutagenic sensitivities of KO TK+/- cells were higher than those of WT TK+/- cells. MMC induced loss of heterozygosity（LOH）, base pair substitutions at CpG sites and tandem mutations at GpG sites in both cell lines. However, the frequencies of LOH and base substitutions at CpG sites were significantly higher in KO TK+/- cells than in WT TK+/- cells. MMC also induced CA and SCE in both cell lines. The KO TK+/- cells displayed higher sensitivity than that displayed by WT TK+/- cells in the SCE assay.

Conclusions: These results suggest that Pol κ is a modulating factor for the genotoxicity of MMC and also that the established cell lines are useful for evaluating the genotoxicity of chemicals from multiple endpoints in different genetic backgrounds of Pol κ.

Keywords: DNA polymerase κ, genotoxicity assay, Mitomycin C

*[1] The Institute of Environmental Toxicology
*[2] Yokohama City University
*[3] Showa University School of Pharmacy

Horibata K, Ukai A, Ogata A*, Nakae D*, Ando H*, Kubo Y*, Nagasawa A*, Yuzawa K*, Honma M: Absence of *in vivo* mutagenicity of multi-walled carbon nanotubes in single intratracheal instillation study using F344 *gpt* delta rats.

Genes Environ. 2017;39:4

It is known that fibrous particles of micrometer length, such as carbon nanotubes, which have same dimensions as asbestos, are carcinogenic. Carcinogenicity of nanomaterials is strongly related to inflammatory reactions; however, the genotoxicity mechanism（s）is unclear. Indeed, inconsistent results on genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes（MWCNTs）have been shown in several reports.

Therefore, we analyzed the *in vivo* genotoxicity induced by an intratracheal instillation of straight MWCNTs in rats using a different test system-the *Pig-a* gene mutation assay-that can reflect the genotoxicity occurring in the bone marrow. Since lungs were directly exposed to MWCNTs upon intratracheal instillation, we also performed the *gpt* assay using the lungs. We detected no significant differences in *Pig-a* mutant frequencies (MFs) between the MWCNT-treated and control rats. Additionally, we detected no significant differences in *gpt* MFs in the lung between the MWCNT-treated and control rats. Our findings indicated that a single intratracheal instillation of MWCNTs was non-mutagenic to both the bone marrow and lung of rats.

Keywords: carbon nanotube, asbesto, *in vivo* genotoxicity

---

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Kimoto T[*1], Horibata K, Miura D[*1], Chikura S[*1], Okada Y[*1], Ukai A, Itoh S[*2], Nakayama S[*2], Sanada H[*3], Koyama N[*3], Muto S[*4], Uno Y[*4], Yamamoto M[*5], Suzuki Y[*6], Fukuda T[*6], Goto K[*6], Wada K[*7], Kyoya T[*8], Shigano M[*9], Takasawa H[*9], Hamada S[*9], Adachi H[*10], Uematsu Y[*10], Tsutsumi E[*11], Hori H[*11], Kikuzuki R[*12], Ogiwara Y[*12], Yoshida I[*13], Maeda A[*14], Narumi K[*15], Fujiishi Y[*15], Morita T, Yamada M, Honma M: The PIGRET assay, a method for measuring *Pig-a* gene mutation in reticulocytes, is reliable as a short-term *in vivo* genotoxicity test: Summary of the MMS/JEMS-collaborative study across 16 laboratories using 24 chemicals.
Mutat Res. 2016;811:3-15

The *in vivo* mutation assay using the X-linked phosphatidylinositol glycan class A gene (*Pig-a* in rodents, *PIG-A* in humans) is a promising tool for evaluating the mutagenicity of chemicals. Approaches for measuring *Pig-a* mutant cells have focused on peripheral red blood cells (RBCs) and reticulocytes (RETs) from rodents. The recently developed PIGRET assay is capable of screening $>1\times10^6$ RETs for *Pig-a* mutants by concentrating RETs in whole blood prior to flow cytometric analysis. Additionally, due to the characteristics of erythropoiesis, the PIGRET assay can potentially detect increases in *Pig-a* mutant frequency (MF) sooner after exposure compared with a *Pig-a* assay targeting total RBCs (RBC *Pig-a* assay). In order to test the merits and limitations of the PIGRET assay as a short-term genotoxicity test, an interlaboratory trial involving 16 laboratories was organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagenicity Society (MMS/JEMS). First, the technical proficiency of the laboratories and transferability of the assay were confirmed by performing both the PIGRET and RBC *Pig-a* assays on rats treated with single doses of *N*-nitroso-*N*-ethylurea. Next, the collaborating laboratories used the PIGRET and RBC *Pig-a* assays to assess the mutagenicity of a total of 24 chemicals in rats, using a single treatment design and mutant analysis at 1, 2, and 4 weeks after the treatment. Thirteen chemicals produced positive responses in the PIGRET assay; three of these chemicals were not detected in the RBC *Pig-a* assay. Twelve chemicals induced an increase in RET *Pig-a* MF beginning 1 week after dosing, while only 3 chemicals positive for RBC *Pig-a* MF produced positive responses 1 week after dosing. Based on these results, we conclude that the PIGRET assay is useful as a short-term test for *in vivo* mutation using a single-dose protocol.

Keywords: *Pig-a* assay, reticulocyte, PIGRET assay

---

* 1 Teijin Pharma
* 2 Daiichi Sankyo
* 3 Kaken Pharmaceutical
* 4 Mitsubishi Tanabe Pharma
* 5 Astellas Pharma
* 6 BoZo Research Center
* 7 The Institute of Environmental Toxicology
* 8 Kumiai Chemical Industry
* 9 LSI Medience
*10 Sumitomo Dainippon Pharma
*11 Suntory Business Expert
*12 Taisho Pharmaceutical
*13 Takeda Pharmaceutical
*14 Toray Industries
*15 Yakult Honsha

Horibata K, Ukai A, Honma M: Evaluation of mutagenicity of acrylamide using RBC *Pig-a* and PIGRET assays by single peroral dose in rats.
*Mutat Re*s. 2016;811:54-9

The *Pig-a* gene mutation assay, a powerful tool for evaluating *in vivo* genotoxicity, is based on flow cytometric enumeration of red blood cells (RBCs), which are deficient in glycosylphosphatidylinositol anchored proteins caused by mutation (s) in the *Pig-a* gene. Various approaches for measuring cells with mutated *Pig-a* gene have been developed. The *Pig-a* assay targeting concentrated reticulocytes - the PIGRET assay - has the potential to detect genotoxicity in early stages of the study. To verify the potential and usefulness of the PIGRET assay for short-term testing, we conducted a joint research with the Mammalian Mutagenicity Study (MMS) Group of the Japanese Environmental Mutagen Society. As part of this study, we evaluated the genotoxicity of a single oral administration of acrylamide (AA) at 25, 50, 100, 137.5, and 175mg/kg using the PIGRET and *Pig-a* assays targeting RBCs (RBC *Pig-a* assay) at 7, 14, and 28 days after dosing. Toxic effects induced by AA, such as hind limb weak-paralysis, reduction of body weight gain, and reticulocytosis, were observed in AA-treated groups. However, we detected no significant increases in *Pig-a* mutant frequencies using either the PIGRET or RBC *Pig-a* assay. Therefore, we concluded that the genotoxicity of AA could not be detected by these assays under our experimental conditions.

Keywords: acrylamide, *Pig-a* assay, reticulocyte

Johnson GE[*1], Yamamoto M[*2], Suzuki Y[*3], Adachi H[*4], Kyoya T[*5], Takasawa H[*6], Horibata K, Tsutsumi E[*7], Wada K[*8], Kikuzuki R[*9], Yoshida I[*10], Kimoto T[*11], Maeda A[*12], Narumi K[*13]: Measuring reproducibility of dose response data for the *Pig-a* assay using covariate benchmark dose analysis.

Mutat Res. 2016;811:135-9

The reproducibility of the *in vivo Pig-a* gene mutation test system was assessed across 13 different Japanese laboratories. In each laboratory rats were exposed to the same dosing regimen of *N*-nitroso-*N*-ethylurea (ENU), and red blood cells (RBCs) and reticulocytes (RETs) were collected for mutant phenotypic analysis using flow cytometry. Mutant frequency dose response data were analysed using the PROAST benchmark dose (BMD) statistical package. Laboratory was used as a covariate during the analysis to allow all dose responses to be analysed at the same time, with conserved shape parameters. This approach has recently been shown to increase the precision of the BMD analysis, as well as providing a measure of equipotency. This measure of equipotency was used here to demonstrate a reasonable level of interlaboratory reproducibility. Increased reproducibility could have been achieved by increasing the number of cells scored, as this would reduce the number of zero values within the mutant frequency data. Overall, the interlaboratory trial was successful, and these findings support the transferability of the *in vivo Pig-a* gene mutation assay.

Keywords: *Pig-a* gene mutation assay, benchmark dose, interlaboratory reproducibility

[*1] Swansea University Medical School, Swansea University
[*2] Astellas Pharma
[*3] BoZo Research Center
[*4] Sumitomo Dainippon Pharma
[*5] Kumiai Chemical Industry
[*6] LSI Medience
[*7] Suntory Business Expert
[*8] The Institute of Environmental Toxicology
[*9] Taisho Pharmaceutical
[*10] Takeda Pharmaceutical
[*11] Teijin Pharma
[*12] Toray Industries
[*13] Yakult Honsha

Lorge E[*1], Moore MM[*2], Clements J[*3], O'Donovan M[*4], Fellows MD[*5], Honma M, Kohara A[*6], Galloway S[*7], Armstrong MJ[*7], Thybaud V[*8], Gollapudi B[*9], Aardema MJ[*10], Tanir JY[*11]: Standardized cell sources and recommendations for good cell culture practices in genotoxicity testing.

Mutat Res. 2016;809:1-15

Good cell culture practice and characterization of the cell lines used are of critical importance in *in vitro* genotoxicity testing. The objective of this initiative was to make continuously available stocks of the characterized isolates of the most frequently used mammalian cell lines in genotoxicity testing anywhere in the world ('IVGT' cell lines). This project was organized under the auspices of the International Life Sciences Institute (ILSI) Health and Environmental Sciences Institute (HESI) Project Committee on the Relevance and Follow-up of Positive Results in In Vitro

Genetic Toxicity (IVGT) Testing. First, cell isolates were identified that are as close as possible to the isolate described in the initial publications reporting their use in genotoxicity testing. The depositors of these cell lines managed their characterization and their expansion for preparing continuously available stocks of these cells that are stored at the European Collection of Cell Cultures (ECACC, UK) and the Japanese Collection of Research Bioresources (JCRB, Japan). This publication describes how the four 'IVGT' cell lines, i.e. L5178Y TK+/- 3.7.2C, TK6, CHO-WBL and CHL/IU, were prepared for deposit at the ECACC and JCRB cell banks. Recommendations for handling these cell lines and monitoring their characteristics are also described. The growth characteristics of these cell lines (growth rates and cell cycles), their identity (karyotypes and genetic status) and ranges of background frequencies of select endpoints are also reported to help in the routine practice of genotoxicity testing using these cell lines.

Keywords: CHO-WBL, CHL/IU, TK6

* [1] Servier Group
* [2] Ramboll Environ
* [3] Covance Laboratories Ltd
* [4] O'Donovan GT Consulting Ltd.
* [5] AstraZeneca
* [6] JCRB Cell Bank
* [7] Merck Research Laboratories
* [8] Sanofi
* [9] Exponent, Inc.
*[10] Marilyn Aardema Consulting LLC
*[11] ILSI Health and Environmental Sciences Institute

Horibata K, Ukai A, Ishikawa S*, Sugano A*, Honma M: Monitoring genotoxicity in patients receiving chemotherapy for cancer: application of the *PIG-A* assay.

Mutat Res. 2016;808:20-6

The recently introduced *Pig-a in vivo* gene mutation assay measures endogeneous mutations of *Pig-a* (human, *PIG-A*), an X-linked gene that is conserved across species from rodents to humans. Flow cytometric analysis enables the enumeration of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor-deficient erythrocytes, resulting from a mutation in *Pig-a/PIG-A*, in only a few microliters of peripheral blood. *Pig-a/PIG-A* mutations appear to function in a neutral manner, allowing evaluation of the accumulated genotoxic effects of repeated exposures. To date, most *Pig-a* studies have been conducted in rodents; only a few reports regarding human applications of the *PIG-A* assay have been published. We have conducted a *PIG-A* assay in the context of human genotoxicity monitoring. Peripheral blood was collected from healthy human donors and chemotherapy-treated cancer patients at Yamagata University Hospital. To investigate the *PIG-A* mutant frequency (MF) induced by chemotherapy, red blood cells were analyzed via flow cytometry following staining with allophycocyanin-conjugated anti-CD235ab (erythrocyte specific) and fluorescein isothiocyanate-conjugated anti-CD59 antibodies (GPI-anchored protein specific). Reticulocyte frequencies (%RET) were also analyzed using a phycoerythrin-conjugated anti-CD71 antibody to monitor bone marrow suppression and reticulocytosis. Two of 27 patients exhibited a significantly elevated frequency of *PIG-A* mutants. Although we observed either a reduced or an increased %RET in all patients, no association was observed between this factor and the *PIG-A* MF. Unfortunately, we could not analyze blood samples collected before treatment during therapeutic processes. Additionally, the sampling time point for some patients was too short to express the *PIG-A* mutant phenotypes. Therefore, the possibility of natively high *PIG-A* MFs prior to treatment must be considered. The human *PIG-A* assay shows promise as a human genotoxicity monitoring method.

Keywords: human *PIG-A* assay, human monitoring, chemotherapy

* Yamagata University

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Gondo Y*, Honma M, Nohmi T: Dose-dependent *de novo* germline mutations detected by whole-exome sequencing in progeny of ENU-treated male *gpt* delta mice.

Mutat Res. 2016;810:30-9

Germline mutations are an important component of genetic toxicology; however, mutagenicity tests of germline cells are limited. Recent advances in sequencing technology can be used to detect mutations by direct sequencing of genomic DNA (gDNA).

We previously reported induced *de novo* mutations detected using whole-exome sequencing in the offspring of *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU)-treated mice in a single-dose experiment (85 mg/kg, i.p., weekly on two occasions). In this study, two lower doses (10 and 30 mg/kg) were added, and dose-response of inherited germline mutations was analyzed. Male *gpt* delta transgenic mice treated with ENU in three dose groups were mated with untreated females 10 weeks after the last treatment, and offspring were obtained. The ENU-treated male mice showed dose-dependent increases in *gpt* mutant frequencies in their sperm, testis, and liver. gDNA of one family (parents and four offspring) from each dose group was used for whole-exome sequencing, and unique *de novo* mutations in the offspring were detected. Frequencies of inherited mutations increased with dosage more than 25-fold in the highest dose group. The mutation spectrum of the inherited mutations showed characteristics of ENU-induced mutations, such as A:T base substitutions. No confirmed mutations were observed in the control group. Filtering using the alternate reads ratio resulted in the mutation frequencies and spectra similar to those obtained by the Sanger sequencing confirmation. These results suggest that direct sequencing analysis may be a useful tool to investigate inherited germline mutations induced by environmental mutagens.

Keywords: germline mutation, whole-exome sequencing, *gpt* delta mouse

---

* RIKEN BioResource Center

Suzuki T, Yasui M, Honma M: Mutator phenotype and DNA double-strand break repair in BLM helicase-deficient human cells.
Mol Cell Biol. 2016;36:2877-89

Bloom syndrome (BS), an autosomal recessive disorder of the BLM gene, predisposes sufferers to various cancers. To investigate the mutator phenotype and genetic consequences of DNA double-strand breaks (DSBs) in BS cells, we developed BLM helicase-deficient human cells by disrupting the BLM gene. Cells with a loss of heterozygosity (LOH) due to homologous recombination (HR) or nonhomologous end joining (NHEJ) can be restored with or without site-directed DSB induction. BLM cells exhibited a high frequency of spontaneous interallelic HR with crossover, but noncrossover events with long-tract gene conversions also occurred. Despite the highly interallelic HR events, BLM cells predominantly produced hemizygous LOH by spontaneous deletion. These phenotypes manifested during repair of DSBs. Both NHEJ and HR appropriately repaired DSBs in BLM cells, resulting in hemizygous and homozygous LOHs, respectively. However, the magnitude of the LOH was exacerbated in BLM cells, as evidenced by large deletions and long-tract gene conversions with crossover. BLM helicase suppresses the elongation of branch migration and crossover of double Holliday junctions (HJs) during HR repair, and a deficiency in this enzyme causes collapse, abnormal elongation, and/or preferable resolution to crossover of double HJs, resulting in a large-scale LOH. This mechanism underlies the predisposition for cancer in BS.

Keywords: Bloom syndrome, homologous recombination, nonhomologous end joining

Suzuki T, Grúz P, Honma M, Adachi N, Nohmi T: The role of DNA polymerase ζ in translesion synthesis across bulky DNA adducts and cross-links in human cells.
Mutat Res. 2016;791-792:35-41

Translesion DNA synthesis (TLS) is a cellular defense mechanism against genotoxins. Defects or mutations in specialized DNA polymerases (Pols) involved in TLS are believed to result in hypersensitivity to various genotoxic stresses. Here, DNA polymerase ζ (Pol ζ)-deficient (KO: knockout) and Pol ζ catalytically dead (CD) human cells were established and their sensitivity towards cytotoxic activities of various genotoxins was examined. The CD cells were engineered by altering the DNA sequence encoding two amino acids essential for the catalytic activity of Pol ζ, i.e., D2781 and D2783, to alanines. Both Pol ζ KO and CD cells displayed a prolonged cell cycle and higher incidence of micronuclei formation than the wild-type (WT) cells in the absence of exogenous genotoxic treatments, and the order of abnormality was CD>KO>WT cells. Both KO and CD cells exhibited higher sensitivity towards the killing effects of benzo[*a*]pyrene diol epoxide, mitomycin C, potassium bromate, *N*-methyl-*N*'-nitro-N-nitrosoguanidine, and ultraviolet C irradiation than WT cells, and there were no differences between the

sensitivities of KO and CD cells. Interestingly, neither KO nor CD cells were sensitive to the cytotoxic effects of hydrogen peroxide. Since KO and CD cells displayed similar sensitivities to the genotoxins, we employed only KO cells to further examine their sensitivity to other genotoxic agents. KO cells were more sensitive to the cytotoxicity of 4-nitroquinoline *N*-oxide, styrene oxide, cisplatin, methyl methanesulfonate, and ethyl methanesulfonate than WT cells. However, the KO cells displayed sensitivity camptothecin, etoposide, bleomycin, hydroxyurea, crotonealdehyde, and methylglyoxal in a manner similar to the WT cells. Our results suggest that Pol ζ plays an important role in the protection of human cells by carrying out TLS across bulky DNA adducts and cross-links, but has no or limited role in the protection against strand-breaks in DNA.

Keywords: translesion DNA synthesis, DNA polymerase ζ, bulky DNA adduct

Sassa A, Çağlayan M*, Rodriguez Y*, Beard WA*, Wilson SH*, Nohmi T, Honma M, Yasui M: Impact of Ribonucleotide Backbone on Translesion Synthesis and Repair of 7,8-Dihydro-8-oxoguanine.

J Biol Chem. 2016;291:24314-23

Numerous ribonucleotides are incorporated into the genome during DNA replication. Oxidized ribonucleotides can also be erroneously incorporated into DNA. Embedded ribonucleotides destabilize the structure of DNA and retard DNA synthesis by DNA polymerases (pols), leading to genomic instability. Mammalian cells possess translesion DNA synthesis (TLS) pols that bypass DNA damage. The mechanism of TLS and repair of oxidized ribonucleotides remains to be elucidated. To address this, we analyzed the miscoding properties of the ribonucleotides riboguanosine (rG) and 7,8-dihydro-8-oxo-riboguanosine (8-oxo-rG) during TLS catalyzed by the human TLS pols κ and η *in vitro* The primer extension reaction catalyzed by human replicative pol α was strongly blocked by 8-oxo-rG. pol κ inefficiently bypassed rG and 8-oxo-rG compared with dG and 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG), whereas pol η easily bypassed the ribonucleotides. pol α exclusively inserted dAMP opposite 8-oxo-rG. Interestingly, pol κ preferentially inserted dCMP opposite 8-oxo-rG, whereas the insertion of dAMP was favored opposite 8-oxo-dG. In addition, pol η accurately bypassed 8-oxo-rG. Furthermore, we examined the activity of the base excision repair (BER) enzymes 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) and apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 on the substrates, including rG and 8-oxo-rG. Both BER enzymes were completely inactive against 8-oxo-rG in DNA. However, OGG1 suppressed 8-oxo-rG excision by RNase H2, which is involved in the removal of ribonucleotides from DNA. These results suggest that the different sugar backbones between 8-oxo-rG and 8-oxo-dG alter the capacity of TLS and repair of 8-oxoguanine.

Keywords: ribonucleotide, oxidative damage, translesion DNA synthesis

---

* NIEHS/NIH

Sassa A, Kanemaru Y, Kamoshita N, Honma M, Yasui M: Mutagenic consequences of cytosine alterations site-specifically embedded in the human genome.

Genes Environ. 2016;38:17

Introduction: Cytosine residues in CpG dinucleotides often undergo various types of modification, such as methylation, deamination, and halogenation. These types of modifications can be pro-mutagenic and can contribute to the formation of mutational hotspots in cells. To analyze mutations induced by DNA modifications in the human genome, we recently developed a system for tracing DNA adducts in targeted mutagenesis (TATAM). In this system, a modified/damaged base is site-specifically introduced into intron 4 of thymidine kinase genes in human lymphoblastoid cells. To further the understanding of the mutagenesis of cytosine modification, we directly introduced different types of altered cytosine residues into the genome and investigated their genomic consequences using the TATAM system.

Findings: In the genome, the pairing of thymine and 5-bromouracil with guanine, resulting from the deamination of 5-methylcytosine and 5-bromocytosine, respectively, was highly pro-mutagenic compared with the pairing of uracil with guanine, resulting from the deamination of cytosine residues.

Conclusions: The deamination of 5-methylcytosine and 5-bromocytosine rather than that of normal cytosine dramatically enhances the mutagenic potential in the

human genome.
Keywords: deamination, gene mutation, genome

Cao Y*, Yang L*, Feng N*, Shi O*, Xi J*, You X*, Yin C*, Yang H*, Horibata K, Honma M, Qian B*, Weng W*, Luan Y*: A population study using the human erythrocyte *PIG-A* assay.
Environ Mol Mutagen. 2016;57:605-14

Erythrocyte-based *PIG-A* assay is sensitive and reliable in detecting exposure to mutagenetic agents in animal studies, but there are few data from human populations. In this study, we employed a method for detecting CD59 phenotypic variants, resulting from mutation in the *PIG-A* gene, in human red blood cells (RBCs), and determined the CD59-deficient RBC (RBC^{CD59-}) frequencies in 217 subjects from general population. The majority of subjects had a relatively low mutant frequencies (MFs) (average, $5.25 \pm 3.6 \times 10^{-6}$, median, 4.38×10^{-6}, for all subjects), but with males having a significantly greater MFs ($5.97 \pm 4.0 \times 10^{-6}$) than females ($4.19 \pm 2.5 \times 10^{-6}$). There was no correlation between MFs and age. In addition, MFs showed no difference between smoker and nonsmoker, and also no association with smoke duration in male subjects. However, there was a significant correlation between cigarette-pack-years which indicated that the MF was only slightly elevated with the increase of cigarette-pack-years. Moreover, intraindividual variations were investigated in three volunteer subjects over 300 days, and the MFs were relatively stable and repeatable. Furthermore, a pilot study by using white blood cell (WBC) assay based on labeling with FLAER was performed in volunteer subjects. The MFs of FLAER-deficient WBC (WBCFLAER-) and RBC^{CD59-} were consistently elevated in two subjects. Our findings provide baseline data that will be helpful in designing further studies using the *PIG-A* assay to monitor the genotoxic effects of carcinogens in human populations.
Keywords: erythrocyte-based *PIG-A* assay, human populations, human *PIG-A* assay

* Shanghai Jiao Tong University

Sugiyama K, Furusawa H, Shimizu M*, Grúz P, Honma M: Epigenetic mutagen as histone modulator can be detected by yeast flocculation.
Mutagenesis. 2016;31:687-93

We have previously reported that flocculation of a yeast co-transformed with the human DNA methyltransferase 1 (*DNMT1*) and *DNMT3B* genes was inhibited by DNMT inhibitors. It is well known that epigenetic mutagens can disturb nucleosome positioning via DNA methylation and/or histone modification. In this study we first examined the effects of trichostatin A (TSA), a histone deacetylase inhibitor, on the flocculation level of yeast. TSA dose-dependently promoted the flocculation exhibited by the yeast transformed with the DNMT genes or empty vectors. Furthermore, TSA induced the expression of the flocculin-encoding gene *FLO1* The anthracene-derived alizarin, a natural madder root dye, has a potential for carcinogenesis promotion; however, the mode of action has not been elucidated. It is considered that epigenetic changes can promote cancer. Alizarin but not anthracene enhanced the flocculation level of the yeast. Similar to TSA, alizarin also upregulated *FLO1* mRNA. Surprisingly, western blotting indicated that alizarin, but not anthracene, reduced the level of histone H3 in yeast, and alizarin-treated cells frequently displayed abnormally shaped nuclei. These findings suggest that alizarin uniquely influences nucleosome structure. Taken together with our previous findings, this study suggests that the DNMT gene-transformed yeast strains are a useful tool for screening various classes of epigenetic mutagens.
Keywords: epigenetic mutagen, yeast, *FLO1*

* Tokyo Healthcare University

Manganelli S*[1], Benfenati E*[1], Manganaro A*[1], Kulkarni S*[2], Barton-Maclaren TS*[2], Honma M: New quantitative structure-activity relationship models improve predictability of Ames mutagenicity for aromatic azo compounds.
Toxicol Sci. 2016;153:316-26

Existing Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) models have limited predictive capabilities for aromatic azo compounds. In this study, 2 new models were built to predict Ames mutagenicity of this class of compounds. The first one made use of descriptors based on simplified molecular input-line entry system (SMILES), calculated with the CORAL software. The second model was based on the k-nearest neighbors algorithm. The statistical quality of the predictions

from single models was satisfactory. The performance further improved when the predictions from these models were combined. The prediction results from other QSAR models for mutagenicity were also evaluated. Most of the existing models were found to be good at finding toxic compounds but resulted in many false positive predictions. The 2 new models specific for this class of compounds avoid this problem thanks to a larger set of related compounds as training set and improved algorithms.

Keywords: QSAR, aromatic azo compounds, Ames mutagenicity

*1 IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
*2 Health Canada

Suzuki T, Grúz P, Honma M, Adachi N, Nohmi T: Sensitivity of human cells expressing low-fidelity or weak-catalytic-activity variants of DNA polymerase ζ to genotoxic stresses.

DNA Repair (*Amst*). 2016;45:34-43

Translesion DNA polymerases (TLS pols) play critical roles in defense mechanisms against genotoxic agents. The defects or mutations of TLS pols are predicted to result in hypersensitivity of cells to environmental mutagens. In this study, human cells expressing DNA polymerase ζ (Pol ζ) variants with low fidelity or weak catalytic activity have been established with Nalm-6-MSH+ cells and their sensitivity to mutagenicity and cytotoxicity of benzo[a] pyrene diol epoxide (BPDE) and ultraviolet-C light (UV-C) was examined. The low-fidelity mutants were engineered by knocking-in DNA sequences that direct changes of leucine 2618 to either phenylalanine (L2618F) or methionine (L2618M) of Pol ζ. The weak-catalytic-activity mutants were generated by knocking-in DNA sequences that direct changes of either tyrosine 2779 to phenylalanine (Y2779F) or aspartate 2781 to asparagine (D2781N). In addition, a +1 frameshift mutation, i.e., CCC to CCCC, was introduced in the coding region of the TK1 gene to measure the mutant frequencies. Doubling time and spontaneous TK mutant frequencies of the established cell lines were similar to those of the wild-type cells. The low-fidelity mutants displayed, however, higher sensitivity to the mutagenicity of BPDE and UV-C than the wild-type cells although their cytotoxic sensitivity was not changed. In contrast, the weak-catalytic-activity mutants were more sensitive to the cytotoxicity of BPDE and UV-C than the wild-type cells, and displayed much higher sensitivity to the clastogenicity of BPDE than the wild-type cells in an in vitro micronucleus assay. These results indicate that human Pol ζ is involved in TLS across DNA lesions induced by BPDE and UV-C and also that the TLS plays important roles in induction of mutations, clastogenicity and in cellular survival of the damaged human cells. Similarities and differences in in vivo roles of yeast and human Pol ζ in genome integrity are discussed.

Keywords: translesion DNA polymerases, benzo[*a*] pyrene diol epoxide, DNA polymerase ζ

Petkov PI*1, Schultz TW*2, Donner EM*3, Honma M, Morita T, Hamada S*4, Wakata A*5, Mishima M*6, Maniwa J*7, Todorov M*1, Kaloyanova E*1, Kotov S*1, Mekenyan OG*1: Integrated Approach to Testing and Assessment for Predicting Rodent Genotoxic Carcinogenesity.

J Appl Toxicol. 2016;36:1536-50

We investigated the performance of an integrated approach to testing and assessment (IATA), designed to cover different genotoxic mechanisms causing cancer and to replicate measured carcinogenicity data included in a new consolidated database. Genotoxic carcinogenicity was predicted based on positive results from at least two genotoxicity tests: one *in vitro* and one *in vivo* (which were associated with mutagenicity categories according to the Globally Harmonized System classification). Substances belonging to double positives mutagenicity categories were assigned to be genotoxic carcinogens. In turn, substances that were positive only in a single mutagenicity test were assigned to be mutagens. Chemicals not classified by the selected genotoxicity endpoints were assigned to be negative genotoxic carcinogens and subsequently evaluated for their capability to elicit non-genotoxic carcinogenicity. However, non-genotoxic carcinogenicity mechanisms were not currently included in the developed IATA. The IATA is docked to the OECD Toolbox and uses measured data for different genotoxicity endpoints when available. Alternatively, the system automatically provides

predictions by SAR genotoxicity models using the OASIS Tissue Metabolism Simulator platform. When the developed IATA was tested against the consolidated database, its performance was found to be high, with sensitivity of 74% and specificity of 83%, when measured carcinogenicity data were used along with predictions falling within the models' applicability domains. Performance of the IATA would be slightly changed to a sensitivity of 80% and specificity of 72% when the evaluation by non-genotoxic carcinogenicity mechanisms was taken into account.

Keywords: integrated approach to testing and assessment, genotoxic carcinogenicity, non-genotoxic carcinogenicity

*1 As. Zlatarov University
*2 The University of Tennessee
*3 DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences
*4 LSI Medience Corporation
*5 Astellas Pharma Inc
*6 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
*7 Research & Development AstraZeneca KK

Benfenati E*1, Belli M*1, Borges T*2, Casimiro E*3, Cester J*4, Fernandez A*4, Gini G*5, Honma M, Kinzl M*6, Knauf R*7, Manganaro A*8, Mombelli E*9, Petoumenou MI*1, Paparella M*6, Paris P*10, Raitano G*1: Results of a round-robin exercise on read-across. *SAR QSAR Environ Res*. 2016;27:371-84

A round-robin exercise was conducted within the CALEIDOS LIFE project. The participants were invited to assess the hazard posed by a substance, applying *in silico* methods and read-across approaches. The exercise was based on three endpoints: mutagenicity, bioconcentration factor and fish acute toxicity. Nine chemicals were assigned for each endpoint and the participants were invited to complete a specific questionnaire communicating their conclusions. The interesting aspect of this exercise is the justification behind the answers more than the final prediction in itself. Which tools were used? How did the approach selected affect the final answer?

Keywords: read-across, bioconcentration factor, mutagenicity

*1 IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
*2 Direcção-Geral da Saúde
*3 Consultores de Riscos Ambientais e Tecnológicos
*4 Universitat Rovira i Virgili
*5 Politecnico di Milano
*6 Umweltbundesamt GmbH
*7 Centro REACH S.r.l.
*8 Kode S.r.l
*9 Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
*10 Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Gondo Y*, Honma M, Nohmi T: Estimation of the frequency of inherited germline mutations by whole exome sequencing in ethyl nitrosourea-treated and untreated *gpt* delta mice.
Genes Environ. 2016;38:10

Introduction: Germline mutations are heritable and may cause health disadvantages in the next generation. To investigate trans-generational mutations, we treated male *gpt* delta mice with *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU) (85 mg/kg intraperitoneally, weekly on two occasions). The mice were mated with untreated female mice and offspring were obtained. Whole exome sequencing analyses were performed to identify de novo mutations in the offspring. At 20 weeks after the treatment, the *gpt* mutant frequencies in the sperm of ENU-treated mice were 21-fold higher than those in the untreated control. Liver DNA was extracted from six mice, including the father, mother, and four offspring from each family of the ENU-treated or untreated mice. In total, 12 DNA samples were subjected to whole exome sequencing analyses. We identified *de novo* mutations in the offspring by comparing single nucleotide variations in the parents and offspring. In the ENU-treated group, we detected 148 mutation candidates in four offspring and 123 (82%) were confirmed as true mutations by Sanger sequencing. In the control group, we detected 12 candidate mutations, of which, three (25%) were confirmed. The frequency of inherited mutations in the offspring from the ENU-treated family was 184×10^{-8} per base, which was 17-fold higher than that in the control family. The *de novo* mutation spectrum in the next generation exhibited characteristic ENU-induced somatic mutations, such

as base substitutions at A:T bp. These results suggest that direct sequencing analyses can be a useful tool for investigating inherited germline mutations and that the germ cells could be a good endpoint for evaluating germline mutations, which are transmitted to offspring as inherited mutations.

Keywords: germline mutation, whole exome sequencing, *gpt* delta mouse

---

* RIKEN BioResource Center

Ahlberg E*1, Amberg A*2, Beilke LD*3, Bower D*4, Cross KP*4, Custer L*5, Ford KA*6, Van Gompel J*7, Harvey J*8, Honma M, Jolly R*9, Joossens E*10, Kemper RA*11, Kenyon M*12, Kruhlak N*13, Kuhnke L*14, Leavitt P*5, Naven R*12, Neilan C*15, Quigley DP*4, Shuey D*15, Spirkl HP*2, Stavitskaya L*13, Teasdale A*16, White A*8, Wichard J*14, Zwickl C*9, Myatt GJ*17: Extending (Q) SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: A case study using aromatic amine mutagenicity.

Regul Toxicol Pharmacol. 2016;13:1-12

Statistical-based and expert rule-based models built using public domain mutagenicity knowledge and data are routinely used for computational (Q) SAR assessments of pharmaceutical impurities in line with the approach recommended in the ICH M7 guideline. Knowledge from proprietary corporate mutagenicity databases could be used to increase the predictive performance for selected chemical classes as well as expand the applicability domain of these (Q) SAR models. This paper outlines a mechanism for sharing knowledge without the release of proprietary data. Primary aromatic amine mutagenicity was selected as a case study because this chemical class is often encountered in pharmaceutical impurity analysis and mutagenicity of aromatic amines is currently difficult to predict. As part of this analysis, a series of aromatic amine substructures were defined and the number of mutagenic and non-mutagenic examples for each chemical substructure calculated across a series of public and proprietary mutagenicity databases. This information was pooled across all sources to identify structural classes that activate or deactivate aromatic amine mutagenicity. This structure activity knowledge, in combination with newly released primary aromatic amine data, was incorporated into Leadscope's expert rule-based and statistical-based (Q) SAR models where increased predictive performance was demonstrated.

Keywords: (Q) SAR, ICH M7, pharmaceutical impurities

---

*1 AstraZeneca, Mölndal
*2 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
*3 Toxicology Solutions
*4 Leadscope
*5 Bristol-Myers Squibb Co.
*6 Genentech
*7 Janssen Research and Development
*8 GlaxoSmithKline
*9 Eli Lilly and Company
*10 European Commission Joint Research Centre, Ispra
*11 Vertex
*12 Pfizer
*13 FDA Center for Drug Evaluation and Research
*14 Bayer HealthCare
*15 Incyte Corporation
*16 AstraZeneca, Cheshire
*17 Leadscope

Amberg A*1, Beilke L*2, Bercu J*3, Bower D*4, Brigo A*5, Cross KP*4, Custer L*6, Dobo K*7, Dowdy E*3, Ford KA*8, Glowienke S*9, Van Gompel J*10, Harvey J*11, Hasselgren C*4, Honma M, Jolly R*12, Kemper R*13, Kenyon M*7, Kruhlak N*14, Leavitt P*6, Miller S*4, Muster W*5, Nicolette J*15, Plaper A*16, Powley M*14, Quigley DP*4, Reddy MV*17, Spirkl HP*1, Stavitskaya L*14, Teasdale A*18, Weiner S*19, Welch DS*15, White A*11, Wichard J*20, Myatt GJ*4: Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q) SAR analyses.

Regul Toxicol Pharmacol. 2016;77:13-24

The ICH M7 guideline describes a consistent approach to identify, categorize, and control DNA reactive, mutagenic, impurities in pharmaceutical products to limit the potential carcinogenic risk related to such impurities. This paper outlines a series of principles and procedures to consider when generating (Q) SAR assessments aligned with the ICH M7 guideline to be included in a regulatory submission. In the absence of adequate experimental data, the results from two complementary (Q) SAR methodologies may be combined to support an initial hazard

classification. This may be followed by an assessment of additional information that serves as the basis for an expert review to support or refute the predictions. This paper elucidates scenarios where additional expert knowledge may be beneficial, what such an expert review may contain, and how the results and accompanying considerations may be documented. Furthermore, the use of these principles and procedures to yield a consistent and robust (Q) SAR-based argument to support impurity qualification for regulatory purposes is described in this manuscript.
Keywords: ICH M7, (Q) SAR, mutagenic impurities

*1 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
*2 Toxicology Solutions
*3 Gilead
*4 Leadscope
*5 Roche Innovation Center
*6 Bristol-Myers Squibb
*7 Pfizer
*8 Genentech
*9 Novartis Institutes for Biomedical Research
*10 Janssen
*11 GlaxoSmithKline
*12 Eli Lilly and Company
*13 Vertex
*14 FDA Center for Drug Evaluation and Research
*15 AbbVie Inc.
*16 KRKA
*17 Merck Research Laboratories
*18 AstraZeneca
*19 Janssen, Spring House
*20 Bayer HealthCare

Sugiyama K, Muroi M*1, Kinoshita M, Hamada O, Minai Y*2, Konishi Y, Kamata Y*3, Tanamoto K*1: NF-κB activation via MyD88-dependent Toll-like receptor signaling is inhibited by trichothecene mycotoxin deoxynivalenol.
J Toxicol Sci, 2016;41:273-9

Macrophages induce the innate immunity by recognizing pathogens through Toll-like receptors (TLRs), which sense pathogen-associated molecular patterns. Myeloid differentiation factor 88 (MyD88), which is an essential adaptor molecule for most TLRs, mediates the induction of inflammatory cytokines through nuclear factor κB (NF-κB). Trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (DON) shows immunotoxic effects by interrupting inflammatory mediators produced by activated macrophages. The present study investigates the effect of DON on NF-κB in activated macrophages through MyD88-dependent pathways. DON inhibited NF-κB-dependent reporter activity induced by MyD88-dependent TLR agonists. In addition, lipopolysaccharide-induced phosphorylation of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 and inhibitor κBα were attenuated by DON. Furthermore, DON downregulated the expression level of MyD88. These results suggest that DON inhibits NF-κB activation in macrophages stimulated with TLR ligands via MyD88-dependent TLR signals. Therefore exposure to DON may lead to the inhibition of MyD88-dependent pathway of TLR signaling.
Keywords: Toll-like receptor, MyD88, deoxynivalenol

*1 Musashino University
*2 Tamagawa University
*3 Iwate University

Tanabe S, Kawabata T*1, Aoyagi K*2, Yokozaki H*3, Sasaki H*2: Gene expression and pathway analysis of *CTNNB1* in cancer and stem cells.
World J Stem Cells. 2016;8:384-95

AIM: To investigate β-catenin (CTNNB1) signaling in cancer and stem cells, the gene expression and pathway were analyzed using bioinformatics. METHODS: The expression of the catenin β1 (CTNNB1) gene, which codes for β-catenin, wasanalyzed in mesenchymal stem cells (MSCs) and gastric cancer (GC) cells. Beta-catenin signaling and the mutation of related proteins were also analyzed using the cBioPortal for Cancer Genomics and HOMology modeling of Complex Structure (HOMCOS) databases. RESULTS: The expression of the CTNNB1 gene was up-regulated in GC cells compared to MSCs. The expression of EPH receptor A8 (EPHA8), synovial sarcoma translocation chromosome 18 (SS18), interactor of little elongation complex ELL subunit 1 (ICE1), patched 1 (PTCH1), mutS homolog 3 (MSH3) and caspase recruitment domain family member 11 (CARD11) were also shown to be altered in GC cells in the cBioPortal for Cancer Genomics analysis. 3D complex structures were reported for E-cadherin 1 (CDH1), lymphoid enhancer binding factor 1

(LEF1), transcription factor 7 like 2 (TCF7L2) and adenomatous polyposis coli protein (APC) with β-catenin. CONCLUSION: The results indicate that the epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related gene CTNNB1 plays an important role in the regulation of stem cell pluripotentcy and cancer signaling.

Keywords: β-catenin, epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal stem cell

---

*1 Institute for Protein Research, Osaka University
*2 National Cancer Center Research Institute
*3 Kobe University Graduate School of Medicine

Yamamoto N*1, Kato Y*2, Sato A*2, Hiramatsu N*1, Yamashita H*1, Ohkuma M*1, Miyachi E*1, Horiguchi M*1, Hirano K*1, Kojima H: Establishment of a new immortalized human corneal epithelial cell line (iHCE-NY1) for use in evaluating eye irritancy by *in vitro* test methods.

In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2016 Aug;52(7):742-8

In vitro test methods that use human corneal epithelial cells to evaluate the eye irritation potency of chemical substances do not use human corneal epithelium because it has been difficult to maintain more than four passages. In this study, we make a new cell line comprising immortalized human corneal epithelial cells (iHCE-NY1). The IC_{50} of iHCE-NY1 cells is slightly higher than that of Statens Seruminstitut Rabbit Cornea (SIRC) cells, which are currently used in some *in vitro* test methods. CDKN1A in iHCE-NY1 cells was used as a marker of gene expression to indicate cell cycle activity. This enabled us to evaluate cell recovery characteristics at concentrations lower than the IC_{50} of cytotoxic tests.

Keywords: corneal epithelium, eye irritation, *in vitro* model

---

*1 Fujita Health University
*2 Research Laboratories, Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd

Marx U*1, Andersson TB*2,3, Bahinski A*4, Beilmann M*5, Beken S*6, Cassee FR*7,8, Cirit M*9, Daneshian M*10, Fitzpatrick S*11, Frey O*12, Gaertner C*13, Giese C*14, Griffith L*9, Hartung T*10,15, Heringa MB*7, Hoeng J*16, de Jong WH*7, Kojima H, Kuehnl J*17, Leist M*10, Luch A*18, Maschmeyer I*1, Sakharov D*19, Sips AJ*7, Steger-Hartmann T*20, Tagle DA*21, Tonevitsky A*22, Tralau T*18, Tsyb S*23, van de Stolpe A*24, Vandebriel R*7, Vulto P*25, Wang J*26, Wiest J*27, Rodenburg M*7, Roth A*28: Biology-inspired microphysiological system approaches to solve the prediction dilemma of substance testing.

ALTEX. 2016;33(3):272-321

The recent advent of microphysiological systems - microfluidic biomimetic devices that aspire to emulate the biology of human tissues, organs and circulation *in vitro* - is envisaged to enable a global paradigm shift in drug development. An extraordinary US governmental initiative and various dedicated research programs in Europe and Asia have led recently to the first cutting-edge achievements of human single-organ and multi-organ engineering based on microphysiological systems. The expectation is that test systems established on this basis would model various disease stages, and predict toxicity, immunogenicity, ADME profiles and treatment efficacy prior to clinical testing. Consequently, this technology could significantly affect the way drug substances are developed in the future. Furthermore, microphysiological system-based assays may revolutionize our current global programs of prioritization of hazard characterization for any new substances to be used, for example, in agriculture, food, ecosystems or cosmetics, thus, replacing laboratory animal models used currently. Thirty-six experts from academia, industry and regulatory bodies present here the results of an intensive workshop (held in June 2015, Berlin, Germany). They review the status quo of microphysiological systems available today against industry needs, and assess the broad variety of approaches with fit-for-purpose potential in the drug development cycle. Feasible technical solutions to reach the next levels of human biology *in vitro* are proposed. Furthermore, key organ-on-a-chip case studies, as well as various national and international programs are highlighted. Finally, a roadmap into the future is outlined, to allow for more predictive and regulatory-accepted substance testing on a global scale.

Keywords: microphysiological systems, organ-on-a-chip, predictive toxicology

---

*1 TissUse GmbH
*2 AstraZeneca

*3 Karolinska Institutet
*4 Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering
*5 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
*6 Federal Agency for Medicines and Health Products
*7 National Institute for Public Health & the Environment
*8 Institute for Risc Assessment Science, Utrecht University
*9 Massachusetts Institute of Technology
*10 Center for Alternatives to Animal Testing-Europe, University of Konstanz
*11 US Food and Drugs Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition
*12 ETH Zurich
*13 microfluidic ChipShop GmbH
*14 ProBioGen AG
*15 Center for Alternatives to Animal Testing, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University
*16 Philip Morris International R&D
*17 Beiersdorf
*18 German Federal Institute for Risk Assessment
*19 Scientific Research Centre Bioclinicum
*20 Bayer, Investigational Toxicology
*21 National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health
*22 National Center of Medical Radiological Research
*23 Russian Ministry of Production and Trade
*24 The Institute for Human Organ and Disease Model Technologies
*25 MIMETAS BV, Leiden
*26 Chinese National Center for Safety Evaluation for Drugs
*27 cellasys GmbH
*28 F. Hoffmann-La Roche Ltd, Roche Innovation Centre Basel

Morita T, Hamada S*1, Masumura K, Wakata A*2, Maniwa J*3, Takasawa H*1, Yasunaga K*1, Hashizume T*4, Honma M: Evaluation of the sensitivity and specificity of *in vivo* erythrocyte micronucleus and transgenic rodent gene mutation tests to detect rodent carcinogen.
Mutation Research. 2016;802:1-29

Sensitivity and/or specificity of the *in vivo* erythrocyte micronucleus (MN) and transgenic rodent mutation (TGR) tests to detect rodent carcinogens and non-carcinogens were investigated. The Carcinogenicityand Genotoxicity eXperience (CGX) dataset created by Kirkland et al. was used for the carcinogenicityand *in vitro* genotoxicity data, i.e., Ames and chromosome aberration (CA) tests. Broad literature surveys were conducted to gather *in vivo* MN or TGR test data to add to the CGX dataset. Genotoxicity data *in vitro* were also updated slightly. Data on 379 chemicals (293 carcinogens and 86 non-carcinogens) were available for the *in vivo* MN test; sensitivity, specificity or concordances were calculated as 41.0%, 60.5% or 45.4%, respectively. For the TGR test, data on 80 chemicals (76 carcinogens and 4 non-carcinogens) were available; sensitivity was calculated as 72.4%.
Keywords: genotoxicity *in vivo*, sensitivity, specificity

---

*1 LSI Medience Corporation
*2 Astellas Pharma Inc.
*3 AstraZeneca KK
*4 Takeda Pharmaceutical Company Limited

Fujita Y*, Morita T, Matsumura S*, Kawamoto T*, Itoh Y*, Nishiyama N*, Honda H*: Comprehensive retrospective evaluation of existing *in vitro* chromosomal aberration test data by cytotoxicity index transformation.
Mutation Research. 2016;802:38-49

Using a mathematical approach to estimate new indices from the relative cell count, we constructed an evaluation flow that quantitatively estimates how often the previous test conclusions change when applying the updated cytotoxicity criteria. The new evaluation flow was applied to a retrospective evaluation of 285 chemicals in two databases. The effects of the employment of new cytotoxicity indices are investigated at a large scale. Using the new evaluation flow, 90 chemicals were estimated as positive, 39 were designated as estimated negative (13 probably negative and 26 possibly negative), and 140 were designated as negative.
Keywords: *in vitro* chromosomal aberration test, cytotoxicity index, retrospective evaluation

---

* Kao Corporation

Morita T, Uneyama C: Genotoxicity assessment of

4-methylimidazole: Regulatory perspectives.
Genes and Environment. 2016;38:20

Genotoxic assessments of 4-Methylimidazole (4-MI) in different regulatory bodies are presented and the risk evaluation of 4-MI is discussed based on new genotoxicity data.

Keywords: 4-Methylimidazole, carcinogenicity, risk assessment

Hirata-Koizumi M, Ise R[*1], Kato H[*1], Matsuyama T[*1], Nishimaki-Mogami T, Takahashi M, Ono A, Ema M[*2], Hirose A: Transcriptome analyses demonstrate that Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPARα) activity of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole, as possible mechanism of their toxicity and the gender differences.
J Toxicol Sci. 2016;41:693-700

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB), the Benzotriazole UVstabilizer (BUVSs) known as UV-320, is widely used in plastic materials for protection against UV-irradiation. Previously, we reported that oral ingestion of HDBB induce hepatotoxicity including hepatocyte hypertrophy and necrosis in rats and, males was more susceptible compared with females in young rats while no sex-related difference was observed in preweaning rats. Phenotypes observed in our previous study imply involvement of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α in HDBB hepatotoxicity, however, direct evidence that HDBB can activate PPARα has not been provided and the mechanism which underlying the gender difference of HDBB hepatotoxicity was not clearly elucidated. Here, we conduct transcriptome analysis using microarray expression profiles in the livers of rats administered HDBB. PPARα agonist activity of HDBB was elucidated by comparison with gene expression data of typical PPARα agonist, i.e. clofibrate, WY-14643, gemfibrozil, and fenofibrate, from TG GATEs database. Moreover, we analyzed for PPARα mRNA expression in the liver of developing male and female rats. PPARα mRNA expression level was higher in males than in females on postnatal days (PNDs) 28 and 35, whereas no sex-related difference was found on PNDs 7 and 22. These results suggest that HDBB exerts its hepatotoxicity through the PPARα signal pathway and the sex-related difference in PPARα expression may contribute to the sex-related difference in susceptibility to hepatotoxicity.

Keywords: 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole, peroxisome proliferator-activated receptor α, benzotriazole UV-stabilizer

[*1] Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
[*2] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Matsumoto M, Todo H[*1], Akiyama T, Hirata-Koizumi M, Sugibayashi K[*1], Ikarashi Y, Ono A, Hirose A, Yokoyama K[*2]: Risk assessment of skin lightening cosmetics containing hydroquinone.
Regul Toxicol Pharmacol. 2016;81:128-35

Following reports on potential risks of hydroquinone (HQ), HQ for skin lightening has been banned or restricted in Europe and the US. In contrast, HQ is not listed as a prohibited or limited ingredient for cosmetic use in Japan, and many HQ cosmetics are sold without restriction. To assess the risk of systemic effects of HQ, we examined the rat skin permeation rates of four HQ (0.3%, 1.0%, 2.6%, and 3.3%) cosmetics. The permeation coefficients ranged from 1.2×10^{-9} to 3.1×10^{-7} cm/s, with the highest value superior than the HQ aqueous solution (1.6×10^{-7} cm/s). After dermal application of the HQ cosmetics to rats, HQ in plasma was detected only in the treatment by highest coefficient cosmetic. Absorbed HQ levels treated with this highest coefficient cosmetic in humans were estimated by numerical methods, and we calculated the margin of exposure (MOE) for the estimated dose (0.017 mg/kg-bw/day in proper use) to a benchmark dose for rat renal tubule adenomas. The MOE of 559 is judged to be in a range safe for the consumer. However, further consideration may be required for regulation of cosmetic ingredients.

Keywords: hydroquinone, dermal absorption, permeation coefficients

[*1] Josai University, Faculty of Pharmaceutical Sciences
[*2] Juntendo University, Faculty of Medicine

川西徹：先端的医薬品の開発に向けたレギュラトリーサイエンス研究.
日本薬理学雑誌 2016;148:272-7
医薬品におけるレギュラトリーサイエンスとは何かについて概説するとともに，先端的医薬品開発を促進するためのレギュラトリーサイエンス研究について考察した.
Keywords: cutting-edge pharmaceuticals, regulatory science, AMED

川西徹：レギュラトリーサイエンスの実践（医薬品開発）.
薬学雑誌 2016;137:427-30
医薬品開発の各段階に必要なレギュラトリーサイエンスについて述べた.
Keywords: regulatory science, pharmaceuticals, drug development

合田幸広：エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの創薬に向けた取り組み～天然物医薬品の開発におけるブレイクスルーを目指して～.
薬学雑誌 2016;137:161-2
日本薬学会第135年会シンポジウムで行った，エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）の医薬品化へのとりくみについて概説した．EFEの医薬品化は，天然物のエキスをAPIとして使用する医薬品を承認申請するモデルケースにも十分なり得ると考え，日本の天然物医薬品の承認申請GLの整備のためにも重要であるものと考える.
Keywords：エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス，EFE，天然物医薬品開発

太田美里[*1]，安食菜穂子[*2]，吉光見稚代[*3]，田中愛[*4]，飯島優香[*4]，川原信夫[*2]，合田幸広，垣内信子[*5]，御影雅幸[*6]：漢方薬抽出自動包装機を用いた煎剤の品質に関する最近の研究（2）.
漢方の臨床 2016;63:911-9
医療現場では煎剤の服用に際し，利便性や安定性の向上を目的として，漢方薬抽出自動包装機が運用されている．前報では，本装機で調製した煎剤の長期保存に伴う色彩，味および指標成分の分析による化学的品質評価研究について報告したが，大黄甘草湯と葛根湯では適切な保存条件が異なった．そこで，今回新たに桂枝湯および補中益気湯を用いて同様に化学的品質評価を行ったところ，配合される生薬の組み合わせにより適切な保存条件が異なることが明らかになった．加えて，補中益気湯では冷凍保存により味が変化することが明らかになった．一方，煎剤の保存に伴う微生物学的品質の保証も必要であるが，これまで十分な検討はされてこなかった．そこで本装置で調製した葛根湯を用い一定期間保存後の微生物学的評価を行ったのでレビューとして報告する．その結果，4週間は好気性細菌が増加せず，真菌，大腸菌及びサルモネラが検出されなかったことから，本装置で調製した葛根湯は微生物学的に安定であることが確認された.
Keywords：漢方薬抽出自動包装機，煎剤，品質保証

[*1] 名古屋市立大学大学院薬学研究科
[*2] 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター
[*3] 重慶理工大学薬学與生物工程学院
[*4] 金沢大学薬学部
[*5] 九州保健福祉大学薬学部
[*6] 東京農業大学農学部バイオセラピー学科

Izutsu K, Koide T, Takata N[*1], Ikeda Y[*2], Ono M[*3], Inoue M[*4], Fukami T[*4], Yonemochi E[*5]: Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals.
Chem Pharm Bull. 2016;64:1421-30
Recent active research and new regulatory guidance on pharmaceutical cocrystals have increased the rate of their development as promising approaches to improve handling, storage stability, and bioavailability of poorly soluble active pharmaceutical ingredients (APIs). However, their complex structure and the limited amount of available information related to their performance may require development strategies that differ from those of single-component crystals to ensure their clinical safety and efficacy. This article highlights current methods of characterizing pharmaceutical cocrystals and approaches to controlling their quality. Different cocrystal regulatory approaches between regions are also discussed. The physical characterization of cocrystals should include elucidating the structure of their objective crystal form as well as their possible variations (e.g., polymorphs, hydrates). Some solids may also contain crystals of individual components. Multiple processes to prepare pharmaceutical cocrystals (e.g., crystallization from solutions, grinding) vary in their applicable ingredients, scalability, and characteristics

of resulting solids. The choice of the manufacturing method affects the quality control of particular cocrystals and their formulations. In vitro evaluation of the properties that govern clinical performance is attracting increasing attention in the development of pharmaceutical cocrystals. Understanding and mitigating possible factors perturbing the dissolution and/or dissolved states, including solution-mediated phase transformation (SMPT) and precipitation from supersaturated solutions, are important to ensure the bioavailability of orally administrated lower-solubility APIs. The effect of polymer excipients on the performance of APIs emphasizes the relevance of formulation design for appropriate use.
Keywords: cocrystal, formulation, quality

*1 Chugai Pharmaceutical Co.
*2 Takeda Pharmaceutical Co.
*3 Daiichi-Sankyo Co.
*4 Meiji Pharmaceutical Univ.
*5 Hoshi Univ.

Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Yomota C, Goda Y, Okuda H: Scientific and regulatory approaches to confirm quality and improve patient perceptions of generic drug products in Japan.
AAPS Open. 2016;2-6

The rapidly growing medical expense going with aging population in Japan requires the use of generic products derived from off-patent active pharmaceutical ingredients (APIs) formulations to reduce the financial burden for the national health insurance system, while at the same time avoiding undermining the quality of medical care. This article provides an overview of the regulatory approaches available to confirm the quality of generic products and gain their greater acceptance by patients. Among several approaches taken by the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW), designing systems to supply higher quality products, and providing scientific information to patients and healthcare professionals are key elements to promote the voluntary choice of the generic product. The revision of bioequivalence guidelines and the enhancement of good manufacturing practice (GMP) requirements facilitate the rational development and manufacturing control of generic formulations. A program termed Quality Reevaluation of Ethical Drugs was carried out from 1997 to 2012 using dissolution tests to avoid any significant bioINequivalence between originators and generic oral formulations. The evaluation of product quality and the assessment of the literature information by the Expert Committee on Quality of Generic Drug Products have provided a unique science-based and patient-focused approach for the distribution of reliable generic products. Some current and future issues regarding complex generic drugs are also discussed.
Keywords: generic drugs, quality, Expert Committee on Quality of Generic Drug Products

伊豆津健一，淺原初木*1，梅村雄太*2，加藤三典*3，小山靖人*4，佐々木淳子*5，和田雅昭*4：早期承認に向けた先駆け審査指定制度等におけるCMCやGMPの課題と提言.
Pharm Tech Japan. 2016;32:150-67
日本PDA製薬学会開発QA委員会の活動として，国内の先駆け審査指定制度や米国のBreakthrough Therapy審査制度に対応した，短期間の医薬品開発における品質確保の手段とストラテジー構築について検討した.
Keywords：承認審査，CMC，開発

*1 グラクソ・スミスクライン
*2 富山化学工業
*3 東和薬品
*4 塩野義製薬
*5 大日本住友製薬

宮崎玉樹，合田幸広：最近のトピックス・経皮吸収型製剤の製剤物性評価法.
薬剤学　2016;76:162-6
経皮吸収型製剤に関する製剤試験法として，「粘着力試験法<6.12>」と「皮膚に適用する製剤の放出試験法<6.13>」の新たな2つの試験法が第17改正日本薬局方で追加された．本トピックスでは，過去の日局の動向も含めながら，新規収載される2つの試験法に焦点を当て，経皮吸収型製剤の製剤物性評価法について紹介した.
Keywords: transdermal patch, adhesive test, drug release test

坂本知昭，閑林直人*1，赤尾賢一*2，福田晋一郎*1：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定 赤外分光法　その1 透過測定.
Pharm Tech Japan. 2016;32(10):55-8
製剤開発，品質管理，製造工程管理で用いられる分光

法のなかで，赤外分光法などの分子振動分光法を中心に，適切な分光測定ならびにスペクトル判定を行うための技術的要素について解説する．本誌では，確認試験などの品質試験でよく用いられる赤外分光法について，錠剤法による透過測定における技術的ポイント，前処理ならびにスペクトル測定において起こり得るトラブルと解決策について紹介した．

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, tablet method

＊1 JASCO Engineering
＊2 JASCO

坂本知昭，伊藤雅隆[*1]，菊地恵理[*1]，寺田勝英[*2]，香取典子，合田幸広：医薬品の定性分析へのテラヘルツ／遠赤外分光法の導入・標準化に関する研究．
Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science. 2016;47(9):662-70

テラヘルツ／遠赤外分光法の原理として一般的に用いられる，テラヘルツ時間領域分光法（Terahertz Time Domain Spectrometry: THz-TDS）及びテラヘルツ連続波分光法（Terahertz Continuous Wave: THz-CW Spectroscopy）を用い，日本薬局方収載医薬品を中心に定性的測定を行った．希釈剤濃度，水蒸気，試料サイズなどをスペクトルに影響を与える因子として選定し，最適なスペクトルが得られる条件を検討した．その結果，破砕片を希釈剤であるポリエチレンに埋没させてディスクを製することにより，透過測定することが可能であり，破砕片のサイズは75～150 μmが最適であることがわかった．

Keywords: terahertz spectroscopy, far-infrared spectroscopy, qualitative analysis

＊1 東邦大学
＊2 高崎健康福祉大学

坂本知昭，閑林直人[*1]，赤尾賢一[*2]，福田晋一郎[*1]：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定 第2回，赤外分光法　その2 透過測定（ペースト法他）．
Pharm Tech Japan. 2016;32(12):45-8

赤外分光法を用いた透過測定のためのペースト法について，主に解説した．ペースト法は．流動パラフィンに練り込んだ粉末試料をハロゲン化アルカリの板に塗布して挟み込み測定する方法であり，吸湿し易い試料などの透過測定に適している．しかしながら，流動パラフィンの吸収が重なるため，炭化水素基の同定は困難となる欠点をもつ．本号では，ペースト法による透過測定における技術的ポイント，前処理ならびにスペクトル測定において起こり得るトラブルと解決策について，また，その他の透過測定法として，薄膜法，液膜法，気体試料（ガス）測定法について紹介した．

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, paste method

＊1 JASCO Engineering
＊2 JASCO

坂本知昭，閑林直人[*1]，福田晋一郎[*1]，赤尾賢一[*2]：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定 第3回，赤外分光法　その3 反射測定（減衰全反射測定（ATR）法）．
Pharm Tech Japan. 2016;32(13):63-6

赤外分光法による反射測定について，減衰全反射測定法（ATR法），拡散反射法，正反射法及び高感度反射法などがある．最近の医薬品の品質管理における動向として，プリズム上にわずかな量の試料を載せるだけで，試料の前処理なしに測定できるATR法が錠剤法の代替法として採用されることが多くなっている．ATR法を中心に，反射測定における技術的ポイント及びスペクトル測定において起こり得るトラブルと解決策について紹介した．

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, attenuated total reflection method

＊1 JASCO Engineering
＊2 JASCO

坂本知昭，閑林直人[*1]，福田晋一郎[*1]，赤尾賢一＊[2]：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定 第4回，赤外分光法　その4 反射測定（減衰全反射測定（ATR）法）．
Pharm Tech Japan. 2016;32(14):33-6

最近の医薬品の品質管理における動向として，プリズム上にわずかな量の試料を載せるだけで，透過法のような試料の希釈などの前処理を行うことなく，簡便に測定できるATR法が第一選択的，またはKBr錠剤法などの代替法（通例，KBr錠剤法などと並列的に設定されることが多い）として，規格及び試験方法における確認試験として設定されることが増えてきた．KBr錠剤法からATR法への変更管理において，どのようなバリデーションを行えばよいか悩むという声も聞く．最近の傾向として，よく見られるKBr錠剤法からATR法への試験法の変更におけるバリデーション（妥当性確認），またATR法を規格試験法として設定する場合のバリデーションの

アプローチについて紹介した.
Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, attenuated total reflection method

---

*1 JASCO Engineering
*2 JASCO

閑林直人*1，坂本知昭，福田晋一郎*1，赤尾賢一*2：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定　第5回，赤外分光法　その5 透過測定（KBr･KClプレート法）.
Pharm Tech Japan. 2017;33(1):43-7

医薬品の確認試験や製剤の赤外吸収スペクトル測定において，固体試料（特に粉末）は代表的な試料形態のひとつであり，その前処理のポイントとしては，試料を細かく粉砕するなどの調製，吸湿やコンタミネーションへの配慮などスペクトルの質（及び同定など得られる結果）に影響を及ぼす要素が存在する．局方には準拠していないが，吸湿やコンタミネーションなどの影響を極力少なくできるKBr（KCl）プレート法について紹介すると共に，本手法を通して粉末試料の前処理の留意点を解説した.
Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, plate method

---

*1 JASCO Engineering
*2 JASCO

坂本知昭，赤尾賢一*1，副島武夫*1，福田晋一郎*2，合田幸広：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定　第6回，ラマン分光法　その1.
Pharm Tech Japan. 2017;33(2):127-31

ラマン分光法は，試料を非破壊で測定できる手軽さはあるものの，分光学的に適切なラマンスペクトルを得るためには，散乱光測定に特徴的な留意点があり，このため十分なラマン分光法に関する知識と経験を基にした“技術”が必要である．そういった点からは，中赤外分光法や近赤外分光法などの“吸収スペクトル”測定法の方が，前処理などの煩雑な操作が必要ではあるものの，比較的容易に分光測定を行うことが可能である．ラマン分光法を手軽に用いることが出来る分析ツールとして活用するために，ラマン分光法の基礎並びに適切な測定のための留意点を解説した.
Keywords: Raman spectroscopy, analytical technique, fundamental information

---

*1 JASCO
*2 JASCO Engineering

坂本知昭，赤尾賢一*1，副島武夫*1，福田晋一郎*2，合田幸広：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定　第7回，ラマン分光法　その2.
Pharm Tech Japan. 2017;33(3):99-102

ラマン分光法は，試料を非破壊で測定でき，手軽に分子振動スペクトルが得られるが，適切なスペクトルを得るためには，測定条件の工夫が必要な場合がある．例えば，照射するレーザ光の強度に起因する試料のダメージならびに蛍光の影響などが挙げられる．蛍光は物質がもつ特徴的な物性の1つであり，レーザなどの光により励起された励起光のエネルギーが基底状態に戻るときに蛍光を発する．このため，ラマン分光法では，蛍光の影響でラマンスペクトルが明瞭に得られないことがあるラマン分光法の定性・定量的分析において問題となることが多い蛍光の影響と軽減方法について留意点を解説した.
Keywords: Raman spectroscopy, fluorescence, analytical technique

---

*1 JASCO
*2 JASCO Engineering

小出達夫：ラマン分光法と製剤のケミカルイメージング・マッピング.
ファルマシア　2016;52:412-6

現在の医薬品の品質保証は，製品試験だけで保証するのではなく，目的の品質の製品が製造されるように設計を行い，製造を適切にコントロールして，一定の品質の製品が製造できることを前提に，製品試験によって保証すべきとされている．製剤開発の段階において目的となる品質を満たすように製剤設計を行うには，医薬品製品の特性を深く理解し，科学的な根拠に基づいて製剤開発を行う必要があるが，実状では最終的に製剤開発に成功すれば製品の特性を深く追及していないことが多い．この問題は製剤設計のために必要な分析評価技術が不十分であることが原因の一つであり，そのため品質を左右する重要因子を適切に把握できる優れた分析評価技術が求められている．近年，そのための分析評価技術として製剤のケミカルイメージング・マッピング手法が注目されている．そこで本稿ではラマン分光法及びそのイメージング・マッピング法の製剤への適用について，特に最近注目されている低波数領域のラマン分光法を中心に紹介するとともに，イメージング・マッピングの解析を行うにあたり注意すべき点について解説した.
Keywords: Raman spectroscopy, imaging, low-frequency

小出達夫：安定性のモニタリング，品質予測（減数試験，有効期間・リテスト期間）．
GMPeople. 2016;2:18-22

日本が医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（PIC/S）へ加盟する際に，PIC/Sと日本の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）ガイドラインの整合性を持たせる必要があった．そこでPIC/Sと日本のGMPガイドラインとの大きなずれとして懸念された６つの項目について，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として平成25年8月30日付けで出された薬食監麻発0830第1号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取り扱いについて」において対応されたが，そのうちのひとつが安定性のモニタリングであった．本稿では安定性モニタリングに関連した品質予測（減数試験，有効期限・リテスト期間）について記述した．
Keywords: PIC/S, stability, retest

小出達夫，島村りえ*，井上元基*，深水啓朗*：平成27年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告，測定試料数が多い場合に適用される製剤均一性試験の規格に関する研究．
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;48:195-9

The purpose of this study was to investigate the criteria for uniformity of dosage units using large sample sizes. Acetaminophen, as active pharmaceutical ingredient and lactose monohydrate, as excipient were mixed in the mortars for 15 seconds, 1 minute and 30 minutes, respectively. The content ratio of acetaminophen : lactose was 20 : 80. The mixed powders were compressed into experimental tablets using 300 mg of mixture and 20 MPa pressure by hand. The 100 tablets of every mixing condition were measured using transmission Raman spectroscopy. Quantification was performed by Partial Least Squares (PLS) multivariate analysis with Standard Normal Variate (SNV) using the Raman spectra. The quantitative results of acetaminophen in the tablets with different mixing time were not significant difference in average, though standard deviation was lower depended on the mixing time. When these samples were used for simulating test of uniformity of dosage units, the results of acceptance were concordant with the criteria proposed by several pharmaceutical organizations. However it is assumed that the inconsistent results are obtained in some case. Therefore we need to achieve harmonization of criteria for uniformity of dosage units using large sample sizes.
Keywords: large sample size, transmission Raman spectroscopy, uniformity

* Meiji Pharmaceutical University

加藤くみ子，石原比呂之*1，友田寛*2，松田嘉弘*3，永井尚美*3，花田博幸*4，久田茂*5，小野寺博志*3，西山伸宏*6，原島秀吉*7，松村保広*8，片岡一則*9,10，合田幸広，奥田晴宏，川西徹：リポソーム製剤の特性と評価．
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;47:333-41

リポソーム製剤の品質特性，製造工程管理，非臨床評価にあたっての留意点及び評価項目について解説した．特に，リポソーム製剤のcomparability（同等性・同質性）評価の考え方や免疫毒性評価等について解析した．
Keywords：ナノテクノロジー，ブロック共重合体ミセル医薬品，リフレクションペーパー

*1 エーザイ株式会社
*2 協和発酵キリン株式会社
*3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
*4 ナノキャリア株式会社
*5 あすか製薬株式会社開発研究センター
*6 東京工業大学科学技術創成研究院
*7 北海道大学大学院薬学研究院
*8 国立がん研究センター東病院
*9 東京大学政策ビジョン研究センター
*10 公益財団法人川崎産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター

Ishii-Watabe A, Murakami S*1, Okumura T*2, Matsuda H*3, Kajihara D*4, Hirose A: The Japanese Perspective on the Quality Risk Management of Biologics Manufactured Using Single-Use Systems.
Eur Pharm Rev. 2016;21:8-12

Single-use systems (SUS) are one of the most promising new technologies that have improved the efficiency of biologics manufacturing processes. To ensure the quality of the biologics manufactured using SUS, appropriate risk assessment regarding impact on the quality and stable supply of biologics is necessary. Based on this risk assessment, risk control strategies including the selection of appropriate single-use components and the qualification of SUS

is important. Recently, a Japanese research group published a white paper entitled “Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics[1].” In this review, which includes a summary of the white paper, new technologies of the SUS, end-user and supplier relationships, as well as toxicological considerations regarding extractables/leachables are discussed.

Keywords：biologics, quality risk management, single-use systems

*1 （株）日立製作所
*2 武田薬品工業（株）
*3 藤森工業（株）
*4 GEヘルスケアジャパン（株）

石井明子：バイオシミラー開発に関する国際的動向と品質安全性確保の課題.
ジェネリック研究　2016;20:56-63

From 2006, in which biosimilar of somatropin was first approved in Europe, more than 30 products of biosimilars to 8 kinds of biopharmaceuticals have been approved to date. In 2016, 7 biosimilars were approved among Japan, the U.S. and Europe. This approved product number was higher than before. Approval of biosimilars of therapeutic monoclonal antibodies and Fc-fusion protein is one of the characteristics of recent trends. Unlike generic medicine, evaluation of efficacy and safety in clinical studies as well as comparison their quality is necessary for development of biosimilars. The principal reason for this requirement is the presence of heterogeneity in active pharmaceutical ingredient of biopharmaceuticals. Due to this, comparison of quality attributes and pharmacokinetics is not sufficient to ensure the efficacy and safety of the product. Recently, higher medical expense has become a concern; therefore, development and use of biosimilars are desired to implement the easier access to biopharmaceuticals by reducing cost for all patients who need them.

Keywords：biosimilar, quality, safety

Richards S*1, Amaravadi L*1, Pillutla R*2, Birnboeck H*3, Torri A*4, Cowan KJ*5, Papadimitriou A*6, Garofolo F*7, Satterwhite C*8, Piccoli S*2, Wu B*9, Krinos-Fiorotti C*10, Allinson J*11, Berisha F*12, Cocea L*13, Croft S*14, Fraser S*15, Galliccia F*16, Gorovits B*15, Gupta S*17, Gupta V*5, Haidar S*18, Hottenstein C*19, Ishii-Watabe A, Jani D*15, Kadavil J*18, Kamerud J*20, Kramer D*21, Litwin V*22, Lima Santos GM*23, Nelson R*24, Ni Y, Pedras-Vasconcelos J*19, Qiu Y*25, Rhyne P*26, Safavi A*10, Saito Y, Savoie N*27, Scheibner K*19, Schick E*3, Siguenza PY*5, Smeraglia J*28, Staack RF*6, Subramanyam M*29, Sumner G*4, Thway T*30, Uhlinger D*9, Ullmann M*31, Vitaliti A*32, Welink J*33, Whiting CC*34, Xue L*17, Zeng R*35: 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation （BAV）:（Part 3 - LBA, biomarkers and immunogenicity）.
Bioanalysis. 2016;8:2475-96

This 2016 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This part (Part 3) discusses the recommendations for large molecule bioanalysis using LBA, biomarkers and immunogenicity.

Keywords：bioanalysis, biomarker, immunogenicity

*1 Sanofi
*2 Bristol-Myers Squibb
*3 Roche Pharma Research and Early Development
*4 Regeneron Pharmaceuticals
*5 Genentech
*6 Roche Pharma Research and Early Development
*7 Angelini Pharma
*8 Charles River
*9 Janssen R&D
*10 Bioagilytix Labs
*11 LGC
*12 Daiichi Sankyo
*13 Health Canada
*14 WHO
*15 Pfizer
*16 Italy AIFA
*17 Allergan
*18 US FDA
*19 GlaxoSmithKline
*20 Eurofins Bioanalytical Services

*21 Sanofi
*22 Covance
*23 Brazil Anvisa
*24 Novimmune
*25 Shire, Lexington
*26 Q2 Solutions
*27 CFABS
*28 UCB Biopharma
*29 Biogen
*30 Amgen
*31 EMD Serono
*32 Novartis Pharma
*33 Dutch MEB
*34 Aduro Biotech
*35 OncoMed Pharmaceuticals

Song A*1, Lee A*2, Garofolo F*3, Kaur S*1, Duggan J*4, Evans C*5, Palandra J*6, Donato LD*7, Xu K*1, Bauer R*8, Bustard M*9, Chen L*4, Cocea L*9, Croft S*10, Galliccia F*11, Haidar S*12, Hughes N*13, Ishii-Watabe A, Islam R*14, Jones B*15, Kadavil J*12, Krantz C*16, Lima Santos GM*17, Olah T*18, Pedras-Vasconcelos J*12, Staelens L*19, Saito Y, Savoie N*20, Scheibner K*12, Spitz S*21, Tampal N*12, Thomas E*22, Vinter S*23, Wakelin-Smith J*23, Welink J*24, Zeng J*18, Zhou S*25 : 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV) : (Part 2 - Hybrid LBA/LCMS and input from regulatory agencies).

Bioanalysis. 2016;8:2457-74

This 2016 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This part (Part 2) discusses the recommendations for Hybrid LBA/LCMS and regulatory inputs from major global health authorities.

Keywords：bioanalysis, Hybrid LBA/LCMS

*1 Genentech
*2 Merck & Co., Inc.
*3 Angelini Pharma
*4 Boehringer-Ingelheim
*5 GlaxoSmithKline
*6 Pfizer
*7 Caprion Biosciences
*8 Austria AGES
*9 Health Canada
*10 WHO
*11 Italy AIFA
*12 US FDA
*13 Bioanalytical Laboratory Services a Division of LifeLabs LP
*14 Celerion
*15 Q2 Solutions
*16 Novartis
*17 Brazil ANVISA
*18 Bristol-Myers Squibb
*19 UCB Biopharma
*20 CFABS
*21 Formerly MedImmune
*22 Covance
*23 UK MHRA
*24 Dutch MEB
*25 Roche Pharma Research and Early Development

原園景：バイオ医薬品の品質特性解析における質量分析.

J Mass Spectrom Soc Jpn. 2016;64:93-6

バイオ医薬品とは，遺伝子組換えや細胞培養などのバイオテクノロジーを利用して製造されたタンパク質性の医薬品である．1985年に遺伝子組換え医薬品としてインスリンが承認されて以降，インターフェロン類，エリスロポエチン類，ホルモン類，サイトカイン類，血液凝固因子類，酵素類，モノクローナル抗体類，融合タンパク質，ワクチンなど多くのバイオ医薬品が承認され販売されている．バイオ医薬品の特徴として，有効成分の分子量が大きく構造が複雑であり，翻訳後修飾などの違いに基づく多数の構造の異なる分子の混合物となることが挙げられる．これらの不均一性の変動は，有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があることから，一定の範囲内となるよう方策を立てる必要がある．品質特性解析は，適切な許容範囲の設定及び品質管理戦略構築のために必要となる．質量分析が汎用される主な項目であるアミノ酸配列（一次構造）及び翻訳後修飾の解析における質量分析について概略を述べる．

Keywords：バイオ医薬品，質量分析，特性解析

原園景，小林哲，石井明子：下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の品質特性に関する研究について．

Mebio. 2016;33:9-99

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（human menopausal gonadotrophin；hMG）製剤は，閉経後の婦人の尿からウイルスを除去又は不活化する工程を経て精製されたもので，卵胞刺激ホルモン（FSH）活性と黄体形成ホルモン（LH）活性を含む生物薬品である．hMGは主に不妊治療において，無月経，希発月経又は他の周期不順などにおける排卵誘発のための卵胞刺激，並びに生殖補助技術（体外受精・胚移植や卵細胞質内精子注入法など）における複数卵胞刺激に用いられてきた．FSHは胞状卵胞の発育を促進し，LHはFSHと協調的に作用する．妊娠率の改善に微量のLH活性が重要であることが言われている．hMGのFSH活性はFSHにより，LH活性はLH及びhCGにより担われている．hMG製剤は生物由来原料より精製し製造されることから，その品質特性は原材料及び製造方法に影響を受け，製品間で違いが生じうるが，その違いに関する情報は乏しい．そこで，現在市販されているhMG製剤の特徴について，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス報告した内容を解説する．

Keywords：下垂体性性腺刺激ホルモン製剤，FSH，LH

原園景：（研修会プロシーディング）第十七改正日本薬局方において新たに設けられる生物試験法（糖鎖試験法等）の一般試験法及び参考情報について．

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:120-36

第十七改正日本薬局方において新たに設けられる生物薬品関連試験法（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）について解説する．

Keywords：糖鎖試験法，日本薬局方，バイオ医薬品

木島研一[*1]，飯嶋正也[*2]，卯月左江子[*3]，大下昌利[*4]，小川伸哉[*5]，小田昌宏[*6]，北野誠[*7]，左海順[*8]，佐藤謙一[*9]，菅原敬信[*10]，鈴木義紀[*11]，塚本洋子[*12]，殿守俊介[*13]，水沼恒英[*14]，村井活史[*4]，山浦一朗[*3]，吉成河法吏[*15]，新見伸吾：国内外における再生医療等製品の承認の現状～審査報告書から見た再生医療等製品に求められる品質，有効性，安全性の確保～．

Pharm Tech Japan. 2016;32:768-89

再生医療等製品における最近のトピックスとして，Pocess Validation/Verificationの考え方（日本），およびPotency Assayの考え方（欧米）についてまとめ，7例の承認された再生医療等製品の審査報告書を調査し，承認審査において必要と考えられる要件をまとめた．

Keywords：再生医療等製品，審査報告書，verification

[*1] 協和発酵キリン（株）
[*2] 北里第一三共ワクチン（株）
[*3] 大鵬薬品（株）
[*4]（一社）日本血液製剤機構
[*5] 東洋紡（株）
[*6] 日本ポール（株）
[*7] シグマアルドリッチジャパン合同会社
[*8] 大日本住友製薬（株）
[*9] テルモ（株）
[*10]（一財）化学及血清療法研究所
[*11]（株）スリーエス・ジャパン
[*12] 旭硝子（株）
[*13] 日本チャールス・リバー（株）
[*14] 日本製薬（株）
[*15]（医）聖友会

新見伸吾：抗体医薬品のバイオ後続品/バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ　―インフリキシマブのバイオ後続品/バイオシミラーであるCT-P13のケーススタディ―　【前編】．

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス　2016;47:824-41

CT-P13の承認申請で使用された品質，生物活性，PK，有効性，安全性における先行品との比較試験の例，及び比較データに基づいた類似性，同等性/同質性の妥当性評価について要約した．

Keywords：バイオ後続品，CT-P13，審査報告書

新見伸吾：抗体医薬品のバイオ後続品/バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ　―インフリキシマブのバイオ後続品/バイオシミラーであるCT-P13のケーススタディ―　【後編】．

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス　2017;48:19-23

CT-P13の承認申請で使用された品質，生物活性，PK，有効性，安全性における先行品との比較試験の例，及び比較データに基づいた類似性，同等性/同質性の妥当性評価についてコメント及び解説を行った．

Keywords：バイオ後続品，CT-P13，審査報告書

Masada S: Authentication of the botanical origin of Western herbal products using Cimicifuga and Vitex products as examples.

J Nat Med. 2016;70:361-75

This review describes studies on Cimicifuga and Vitex products developed in Europe and Japan, focusing on establishing analytical methods to evaluate

the origins of material plants and finished products. These methods include a polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism（PCR-RFLP）method and a multiplex amplification refractory mutation system（ARMS）method. I also describe a genome-based authentication method and an LC/MS-based authentication for black cohosh products, and the identification of two characteristic diterpenes of agnus castus fruit and a shrub chaste tree fruit-specific triterpene derivative.

Keywords: herbal product, quality control, LC/MS

内山奈穂子，花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグと合成カンナビノイド.

ファルマシア 2016;52:855-9

2011年頃から，危険ドラッグが関与したと考えられる健康被害や自動車事故等の他害事件の報告が急増し，大きな社会問題となった．2016年4月時点で，医薬品医療機器等法下，指定薬物として規制されている物質数は2343であるが，その中でカンナビノイド受容体に対し作用を有する合成物質群（合成カンナビノイド）の数は最も多く，全体の約40％を占める（包括指定を除く）．本稿では，危険ドラッグとしての合成カンナビノイドの種類，流通実態，法規制，さらに薬理作用及び健康被害事例について解説した.

Keywords：合成カンナビノイド，危険ドラッグ，指定薬物

花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグ流通実態調査における質量分析の役割.

J Mass Spectrom Soc Jpn. 2016;4:139-42

国立医薬品食品衛生研究所では危険ドラッグ製品の流通実態変化を把握することを目的とし，2002年度より危険ドラッグ製品の含有成分調査を実施している．2015年度までに国立衛研が調査した危険ドラッグ製品は約5000製品にもおよぶ．また，危険ドラッグが関与したと考えられる救急搬送もしくは死亡事例における生体試料中薬物分析も実施しており，血清，尿及び毛髪中薬物及び代謝物の定量分析結果データを蓄積している．本稿では，危険ドラッグについて，この10年間の流通の変化を解説すると共に，危険ドラッグ製品分析及び生体試料中危険ドラッグ分析における質量分析の役割について，国立衛研の取り組みを中心に紹介した.

Keywords: new psychoactive substances, law enforcement, designated substances

花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグの法規制と流通実態変化.

朝日メディカル 2016;45:32-3

日本において，危険ドラッグの流通が顕在化したのは1990年代後半頃からである．危険ドラッグの国内流通拡大を防止するために，2006年に旧薬事法（現在の医薬品医療機器等法）が改正され，新しく指定薬物制度が導入された．指定薬物制度制定後，路上やインターネット等における危険ドラッグ販売数は一時期減少した．しかし，2009年頃から，カンナビノイド受容体に強い活性を示す物質群（合成カンナビノイド類）を乾燥植物細片に混合した「脱法ハーブ」製品や，「アロマリキッド」（液体），「パウダー」（粉末）等の興奮性アミン類（合成カチノン類）含有製品等，新しいタイプの製品の流通が増加した．2012年頃からは，これら製品が起因した健康被害や自動車事故等の他害事件の報告が急増し，様々な規制及び取締りが行われてきた．本稿では，危険ドラッグについて，薬物の分類，製品の特徴，また2013年以降の法規制と流通実態の変化について解説した.

Keywords: new psychoactive substances, designated substances, prevalence of drugs of abuse

花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグの流通実態の変化.

犯罪学雑誌 2016;82:1-5

危険ドラッグは，麻薬や覚せい剤等と類似の有害性を有することが疑われる化合物であり，乱用目的で製造，販売されるものを示す．これら化合物を含む製品の流通は，平成10年前後より顕在化し，固形，粉末，液体，カプセル等，様々な形態で販売された．平成18年に，薬事法が改正され，指定薬物制度が導入された後は，一時期，販売数が減少した．しかし，平成23年頃から，大麻様の強い薬理作用を示す化合物群を乾燥植物細片に混合した「脱法ハーブ」や，「アロマリキッド」（液体）等として販売される興奮性化合物含有製品による健康被害が急増し，深刻な社会問題となった．これらは，含有成分が指定薬物に指定されると，速やかに構造類似化合物に置換して販売されるために，流通と規制との「いたちごっこ」が続いた．この状況を打破すべく，平成25年には旧薬事法下で初めて，類似の構造を有する化合物を一括して規制する「包括規制」が導入され，また平成26年4月からは指定薬物の所持・使用にも罰則が科せられた．さらに，平成26年6月に池袋でおきた自動車暴走事件以降，国をあげて危険ドラッグの規制及び取締り強化が実施された．その結果，危険ドラッグ製品販売店舗数は激減し，平成27年7月には店舗数（インターネット販売を除く）はゼロとなった．本稿では，そもそも危険ドラッグとは何か，過去10年間の法規制と流通実態変化について解説するとともに，危険ドラッグはなぜ危険なのか，危険ド

ラッグ特有の問題点について論じた.
Keywords: new psychoactive substances, law enforcement, designated substances

内田恵理子，古田美玲，山口照英*：再生医療・細胞治療製品のマイコプラズマ検査.
BIO INDUSTRY. 2016;33:4-14
再生医療・細胞治療製品では，感染症に対する安全性確保のため最終製品の出荷試験のひとつとしてマイコプラズマ否定試験の実施が求められており，日本薬局方（日局）参考情報の試験法が広く利用されている．2016年3月に改正された日局マイコプラズマ否定試験の核酸増幅法（NAT）を中心に，再生医療製品のマイコプラズマ検査の方法を概説した.
Keywords: mycoplasma, Japanese Pharmacopoeia, NAT

* 金沢工業大学

吉田徳幸，井上貴雄：核酸医薬の国内外の規制動向.
Pharm Stage. 2016;16:11-8
核酸医薬品は開発が大きく進展しているが，開発の指針となるガイドラインは国内外で存在していない．従って，現行の核酸医薬開発においては，既存のICHガイドラインのうち適切な部分を参照しながら，当局が個別に対応しているのが現状である. このような状況を踏まえ，現在の国内外における核酸医薬品の規制の現状と動向を整理し，概説した.
Keywords：核酸医薬品，規制動向，レギュラトリーサイエンス

鈴木孝昌：コンパニオン診断薬開発の現状と課題に関するアンケート調査の概要.
臨床病理レビュー「コンパニオン診断の進展 2016-2017 － 個別化医療の新展開に向けて」 2016;157: 51-6
コンパニオン診断薬の開発に対する国内企業（製薬，診断薬，検査機関，医療機器メーカー）の取り組みに関する現状を調査し，課題を把握するために，Webベースのアンケート調査を行った結果について概説した.
Keywords：コンパニオン診断薬，開発動向，レギュラトリーサイエンス

Tsukumo Y, Sonenberg N*2, Alain T*1: Transcriptional induction of 4E-BP3 prolongs translation repression.
Cell Cycle. 2016;15:3325-6
Our recent studies show that the induction of 4E-BP3 is mediated by the MiTF（Microphthalmia-associated transcription factor）family transcription factor TFE3, which is activated upon mTORC1 inhibition. We found that the EIF4EBP3 promoter contains cis-elements for TFE3 in the immediate upstream region of the transcription start site and the mutated cis-elements impair the promoter activation in response to mTORC1 inhibition. Furthermore, knockdown of TFE3 was shown to suppress the induction of 4E-BP3 mRNA as well as other target genes. To address whether 4E-BP3 acts as an effector downstream of mTORC1, we generated human 4E-BP3 knockout cancer cells using CRISPR-Cas9. Ablation of 4E-BP3 rendered cancer cells more resistant to mTOR inhibitors, as prolonged translation repression of eIF4E-target mRNAs was impaired. Thus, when compared to 4E-BP1 or 4E-BP2, which contribute to limit eIF4E activity in the immediate to early phases of mTORC1 inhibition, succeeding transcriptional induction was shown to render 4E-BP3 an effective translation repressor when mTORC1 remains inhibited for long periods. Such multi-phase regulations of 4E-BPs may be required for rigorous control of target mRNA translation and of the protein synthesis machinery during conditions of poor nutrient bioavailability and of prolonged mTORC1 inhibition.
Keywords: 4E-BP, mTORC1, rapamycin

*1 オタワ大学　東オンタリオ小児病院
*2 マギル大学　グッドマンキャンサーセンター

酘島由二：エンドトキシン規格値と検査法.
BIO INDUSTRY. 2016;33:3-10
エンドトキシン汚染に係る品質管理法は古くから検討されてきたが，比較的単純な組成をもつ注射用医薬品と異なり，医療機器や再生医療等製品においては未だ解決されていない課題が残されている．レギュラトリーサイエンスの観点から取り組むべき課題としては，LPSの回収法・不活化法の確立，科学的根拠に基づいたLPS規格値の設定，ヒト細胞を利用したin vitro発熱性試験法の有用性評価等が挙げられる.
Keywords：エンドトキシン，規格値，検査法

迫田秀行：人工関節のトライボロジー.
日本接着学会誌　2016;52:191-7
人工関節は，主に変形性関節症や関節リウマチの進行により関節に痛みが出たり，関節の動きが悪くなったり

した場合に，悪くなった関節の表面を置換するための医療機器である．年々，症例数が増加しているが，その機能，耐久性のいずれにおいても，生体関節には及ばない．例えば，人工関節の可動域は生体関節のそれより狭く，摩耗など耐久性にも課題がある．そのため，様々な研究開発が行われている．人工関節の進歩は早く，毎年のように新しい技術，新しい製品が導入されている．

Keywords: artificial joint, tribology, ultra-high molecular weight polyethylene

森本泰夫*，小林憲弘：国際がん研究機関（IARC）におけるカーボンナノチューブを含む幾つかの繊維状物質の発がん性評価．

日本衛生学雑誌 2016;7:252-9

We reported the evaluations of the carcinogenicity of fluoro-edinite, silicon carbide, and carbon nanotubes performed by IARC working group in October 2014. For carbon nanotubes (CNTs), multi-walled carbon nanotube (MWCNT)-7 was classified as Group 2B, and MWCNTs without MWCNT-7 and single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) were classified as not classifiable in terms of their carcinogenicity to humans. There is sufficient evidence of carcinogenicity for MWCNT-7 in experimental animals, limited evidence for other MWCNTs, and inadequate evidence for SWCNTs. The mechanic evidence for CNTs was not strong. Fluoro-edinite was classified as carcinogenic to humans (Group 1) on the basis of sufficient evidence of carcinogenicity to humans and experimental animals. Silicon carbide was classified into silicon carbide fibers and whiskers. Silicon carbide fibers were evaluated as possibly carcinogenic to humans (Group 2B) on the basis of limited evidence of carcinogenicity to humans. Silicon carbide whiskers were evaluated as probably carcinogenic to humans (Group 2A) on the basis of sufficient evidence of carcinogenicity to experimental animals and the similarity of their physicochemical properties to those of asbestos in terms of the mechanism of carcinogenicity. We report the process of progression in meeting and discuss how to determine the evidence and the evaluation of the carcinogenicity of the three materials.

Keywords: carbon nanotube, fluoro-edinite, silicon carbide

河上強志：有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律の改正について．

ファルマシア 2016;52:956-7

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律が改正され，新たに「アゾ化合物」が有害物質として指定された．また，トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物に係る基準（試験法）が一部改正され，平成28年4月1日より施行された．それらの改正の経緯及びその内容を概説した．

Keywords：家庭用品規制法，アゾ化合物，トリフェニル及びトリブチル錫化合物

Kuempel ED*1, Jaurand MC*2, Möller P*3, Morimoto Y*4, Kobayashi N, Pinkerton KE*5, Sargent L*6, Vermulen RCH*7, Fubini B*8, Kane A*9: Evaluating the mechanistic evidence and key data gaps in assessing the potential carcinogenicity of carbon nanotubes and nanofibers in humans.

Crit Rev Toxicol. 2017;47:1-58

In an evaluation of carbon nanotubes (CNTs) for the IARC Monograph 111, the Mechanisms Subgroup was tasked with assessing the strength of evidence on the potential carcinogenicity of CNTs in humans. The mechanistic evidence was considered to be not strong enough to alter the evaluations based on the animal data. In this paper, we provide an extended, in-depth examination of the in vivo and in vitro experimental studies according to current hypotheses on the carcinogenicity of inhaled particles and fibers. We cite additional studies of CNTs that were not available at the time of the IARC meeting in October 2014, and extend our evaluation to include carbon nanofibers (CNFs). Finally, we identify key data gaps and suggest research needs to reduce uncertainty. The focus of this review is on the cancer risk to workers exposed to airborne CNT or CNF during the production and use of these materials. The findings of this review, in general, affirm those of the original evaluation on the inadequate or limited evidence of carcinogenicity for most types of CNTs and CNFs at this time, and possible carcinogenicity of one type of CNT (MWCNT-7). The key evidence gaps to be filled by research include: investigation of possible associations between in vitro and early-stage in vivo events that may be predictive of lung cancer or mesothelioma, and systematic analysis of dose–response relationships across materials, including

* 産業医科大学

evaluation of the influence of physico-chemical properties and experimental factors on the observation of nonmalignant and malignant endpoints.

Keywords: cancer mechanisms, carbon nanofiber, carbon nanotubes

*1 National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, USA
*2 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche : UMR 1162, Paris, France
*3 Department of Public Health, University of Copenhagen, Denmark
*4 Department of Occupational Pneumology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu City, Japan
*5 Center for Health and the Environment, University of California, Davis, California, USA
*6 National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, West Virginia, USA
*7 Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, The Netherlands
*8 "G.Scansetti" Interdepartmental Center, Università degli Studi di Torino, Torino, Italy
*9 Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, Providence, RI, USA

志田（齊藤）静夏：液体クロマトグラフィー質量分析法による食品中残留農薬試験法の確立に関する研究.
食品衛生学雑誌　2017;58:J11-2

食品に残留する農薬等（農薬，動物用医薬品及び 飼料添加物）に関するポジティブリスト制度の導入に伴い，現在約800品目の農薬等に基準値が設定されている．食品の安全性確保のためには，膨大な数の残留農薬等を分析・監視する必要があり，効率的且つ精確に定量可能な分析法の確立が望まれている．本稿では，農産物及び畜水産物中のピンドン試験法，畜水産物中のクマリン系殺鼠剤試験法，LC-TOF-MSを用いた残留農薬一斉分析法，野菜・果実中の酸性農薬一斉分析法，超臨界流体抽出及びLC-MS/MSを用いた残留農薬一斉分析法の開発について概説した.

Keywords：残留農薬，LC-MS/MS，LC-TOF-MS

堤智昭，松田りえ子：食品からのダイオキシン類の摂取量推定～厚生労働科学研究による調査結果（平成25～27年度）の紹介～.
食品衛生研究　2017;67(3):25-39

マーケットバスケット方式によるトータルダイエット調査を実施した結果，平成25～27年度の国民平均のダイオキシン類（DXNs）一日摂取量は0.58～0.69 pg TEQ/kg/日と推定された．この値は日本のDXNsの耐容一日摂取量の15～17%程度であった．平成11年度のトータルダイエット調査結果と比較するとDXNs摂取量は1/3程度まで低下していた. また, モンテカルロシミュレーションによる魚介類からのDXNs摂取量を推定した結果，平均値は全年齢層（1歳以上）が1.3 pg TEQ/kg/日，幼児1（1-3歳）が1.9 pg TEQ/kg/日，幼児2（4-6歳）が1.5 pg TEQ/kg/日，学童（7-12歳）が1.4 pg TEQ/kg/日，中学・高校生（13-18歳）が0.92 pg TEQ/kg/日，成人（19-64歳）が0.89 pg TEQ/kg/日，高齢者（65歳以上）が1.2 pg TEQ/kg/日であった．平均値は幼児1が最も大きく，年齢の上昇と共に低下して中学・高校生および成人で最も小さくなり，高齢者でやや増加した．また，摂取量の90%tile値及び95%tile値についても平均値と同様に, 幼児1が最も大きく, 年齢の上昇と共に低下して中学・高校生および成人で最も小さくなり，高齢者でやや増加した.

Keywords：ダイオキシン類摂取量，トータルダイエット調査，モンテカルロシミュレーション

穐山浩，佐藤恭子：小児における食品添加物の摂取量の推定.
イルシー　2016;128:4-14

Daily intakes of food additives such as colors, preservatives, sweeteners and food manufacturing agents for children (1-6 years) in Japan were estimated using market basket method in 2009 and 2014. A list of daily consumption of processed foods was prepared based on National Health and Nutrition Survey (2001-2003) and the special survey for daily intakes of foods (2011). The food additives with the highest daily intake was orthophosphoric acid (9.4 mg/kg bw/day in 2009 and 11 mg/kg bw/day in 2014, expressed as phosphorus), followed by condensed phosphoric acid (0.76 mg/kg bw/day in 2009 and 1.0 mg/kg bw/day, expressed as phosphorus), and propylene glycol (0.47 mg/kg bw/day in 2009 and 0.73 mg/kg bw/day in 2014).

Acceptable daily intake (ADI) and maximum tolerable daily intake (MTDI) set by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) or Food Safety Commission of Japan were compared with the estimated daily intake of food additives in children. The ratio of the estimated daily intake to ADI

for the colors, preservatives, sweeteners and propylene glycol were 0-1.9%（propylene glycol）in 2009 and 0-2.9%（propylene glycol）in 2014, respectively. The ratio to the estimated daily intake to MTDI for phosphorus compounds was 15% in 2009 and 18% in 2014, respectively.

Keywords: daily intake, food additive, acceptable daily intake

穐山浩：ifia JAPAN 2016 食の安全・科学フォーラム第15回 セミナー &国際シンポジウム.

イルシー 2016;128:36-45

食品流通においてグローバル化の波が急速に進んでおり，食品安全対策に関して国際化が求められている．我が国において厚生労働省及び農林水産省ともにHACCP規格を推進する動きが加速している．我が国のHACCP規格の導入は米国や欧州よりも遅れており，そのため食の安全性を留意する必要がある．また各事業者別の詳細な危害管理と対策を考え，各事業者毎にあったHACCPを検討し，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“食品の輸出拡大と市場活性化のためのHACCP（HACCP in response to Food Globalization）”をテーマとし，ILSI Japan，IFTジャパンセクション，日本食品衛生協会，食品産業センター，食品化学新聞社と共催し，HACCP普及推進のとりくみと，それぞれの危害管理と対策について国際シンポジウムを開催した．約125名もの参加があり，第一線の関係者から最新の動向の紹介とこれから取り組むべき課題第についての講演と，それに続く総合討論が行われた．

Keywords：HACCP，シンポジウム，危機管理

穐山浩：第9版食品添加物公定書の概要と分析法の変更点.

食品と開発 2016;51:11-4

食品添加物公定書は食品添加物の規格基準や試験法を収載した厚生労働省の刊行物である．昭和35年に第1版が制定以来，4～8年を目途に新規の規格基準を追加し，科学技術の進歩にあわせて改定するように定められた．第9版改訂は平成22年7月に第1回公定書作成検討会の開催後，12回の検討会，16回の作業部会，21回の個別課題の打ち合わせにより検討し，平成26年1月10日に最終的な審議を終え，検討会で作成した第9版公定書改定案を平成26年3月26日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会で報告した．その後，平成27年12月25日の同添加物部会において厚生労働省において修正が加えられた最終案を再度報告された．今後，安全性に関わる問題について食品安全委員会に諮問される予定である．また，表示に関する問題が生じた場合には消費者委員会にも諮問されることになる．それらの答申を受け，WTO通報やパブリックコメントの募集が行われ，最後に薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で決議され，官報告示となる．

Keywords：食品添加物公定書，食品添加物，規格基準

穐山浩：専門教育を学ぶ上でのレギュラトリーサイエンス.

薬学雑誌 2017;137:447-52

In the field of pharmaceutical sciences, the object of the regulatory science（RS）includes pharmaceuticals, foods, and living environments. For pharmaceuticals, considering of the balance of efficacy and safety is the point of public acceptance and the balance gives more importance to efficacy to cure a disease. For foods, however, the safety is the most important for the public acceptance because the foods should be essentially safe. To ensure the food safety, first of all, the hazard which is an agent in foods or condition of foods with the potential to cause an adverse health effect should be identified and characterized. The risk to affect the public health is scientifically characterized. The process is called risk assessment. Secondly, risk management should be conducted to reduce the risk if the risk has a potential to affect public health in a risk assessment. Furthermore, risk communication, which is the interactive exchange of information and opinions concerning the risk and the risk management among risk assessors, risk managers, consumers and other interested parties, should be conducted. The food safety is ensured based on the risk analysis which consists of these three components, the risk assessment, the risk management and the risk communication. The RS in the field of food safety is the science to support the risk analysis, such as the scientific research and development of test methods to evaluate quality, efficacy, and safety of foods. The RS is also applied for the field of the living environments because the safety of the environmental chemical substances is ensured based on the risk analysis as that of foods.

Keywords: regulatory science, food, risk analysis

朝倉宏：食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究.
食と健康　2016;60:18-24
食鳥肉に起因するカンピロバクター食中毒が多発する現況を踏まえ，生産から消費に至るフードチェーンにおけるカンピロバクターの汚染実態ならびに想定される汚染低減対策について解説した.
Keywords：カンピロバクター，食鳥肉，リスク管理

朝倉宏：食品の微生物学的安全性に関わる現況と課題.
食品衛生研究　2016;66:5
食品有害微生物による現況と現在の課題例について提言をおこなった.
Keywords：食品有害微生物，食品衛生管理

朝倉宏，田口眞澄[*1]，杉山広[*2]，廣井豊子[*3]，窪田邦宏，春日文子[*4]：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.
食品衛生研究　2017;67:7-23
浅漬けによるO157食中毒をはじめとして，非動物性の加工食品等による食品媒介感染症が多発する現状を鑑み，浅漬けの製造工程における衛生管理や市販製品の実態，微生物の食品内挙動等について概説した.
Keywords：浅漬け，ボツリヌス，国際動向

[*1] 大阪府立公衆衛生研究所
[*2] 国立感染症研究所
[*3] 帯広畜産大学
[*4] 国立環境研究所

本田己喜子[*1]，中牟田啓子[*1]，多々納文[*1]，山本信太郎[*1]，田中衛[*1]，鳥尾倫子[*2]，大山紀子[*2]，古賀友紀[*2]，中島健太郎[*2]，西尾義則[*2]，神野俊介[*2]，酒井康成[*2]，朝倉宏，岩城正昭[*3]，加藤はる[*3]，柴山圭吾[*3]：急性白血病治療中に発症した5歳の成人腸管定着ボツリヌス症例.
病原微生物検出情報　2016;38:20-1
福岡において発生したボツリヌス症について，臨床・食品検体に関する試験検査を行い，2例目となる成人腸管定着型のボツリヌス症と確定診断した.
Keywords：ボツリヌス症，成人腸管定着型

[*1] 福岡市
[*2] 九州大学病院
[*3] 国立感染症研究所

朝倉宏，岡田由美子，五十君靜信[*]：食品・医薬品・環境分野等の微生物試験法および微生物汚染の制御に関する最近の話題「食品衛生検査指針　微生物編2015」収載試験法.
日本防菌防黴学雑誌　2017;45:225-9
2015年に改訂された食品衛生検査指針微生物編2015に収載された微生物試験法のうち，大きな変更のあった項目について概説した.
Keywords：食品微生物試験法，検査指針

[*] 東京農業大学

大城直雅：フグ食の安全性確保―日本沿岸フグ類の分類と毒性の見直し 3. 沖縄地区のフグの毒性.
日本水産学会誌　2016;82:168
平成27年度日本水産学会秋季大会において開催されたミニシンポジウム「フグ食の安全性確保－日本沿岸フグ類の分類と毒性の見直し－」のプロシーディングとして沖縄近海産フグの毒性とわが国におけるフグによる食中毒の概要について解説した.
Keywords：フグ，食中毒，テトロドトキシン

大城直雅：マリントキシンの検査法－下痢性貝毒（オカダ酸群）－.
月刊フードケミカル　2016;(8):91-6
下痢性貝毒（オカダ酸群）の検査法について通知法策定の経緯と概要を解説した．またELISAやPP2Aアッセイなどの簡易検査法についても解説した.
Keywords：OA群，LC-MS/MS，簡易検査法

大城直雅：下痢性貝毒（OA群）の新規制値と検査法.
食品衛生学雑誌　2016;57:J144-7
第109回日本食品衛生学会学術講演会　教育講演のプロシーディングとして平成28年3月6日発出の下痢性貝毒（オカダ酸群）の検査法について策定の経緯と検査の概要を解説した.
Keywords：OA群，LC-MS/MS，CRM

岡田由美子：食品製造工程における衛生管理と食品汚染細菌の標準試験法.
化学療法の領域　2016;32:32-3
日本国内の食品製造現場における衛生管理について従来の「最終製品の微生物汚染検査による衛生管理」に代わり国際的なスタンダードとなっている「製造工程における管理」が導入されはじめた．現在では様々な食品製造現場でその転換が推進され義務化の時も近づいている．また食品中の微生物を検出する試験法についても国際ハーモナイゼーションの観点から新しい公定法の策定

が進んできている．日本国内の食品衛生管理手法の変化について解説した．
Keywords：HACCP食品汚染細菌標準試験法

野田衛：食品取扱者を介して二次汚染！ノロウイルス対策．
食と健康 2016;718:8-19
近年増加傾向にある食品取扱者を介してのノロウイルス食中毒の特徴，予防法等について，平成28年7月1日に改正された大量調理施設衛生管理マニュアルの説明を加えて概説した．
Keywords：ノロウイルス，予防法，大量調理施設衛生管理マニュアル

Saito H[*1], Toho M[*2], Tanaka T[*3], Noda M: Development of a practical method to detect noroviruses contamination in composite meals.
World Biomedical Frontiers. 2016;http://biomedfrontiers.org/inf-2016-3-5/
We describe a novel practical method suitable for routine examination that can be applied for the detection of noroviruses in oily, fatty, or emulsive food. Commercially available human gamma globulin and *Staphylococcus aureus* fixed with formalin as a source of protein A were used to collect norovirus particles in food samples in the protocol. The detection limits of NoV RNA were 10-35 copies/g food for spiked NoVs in potato salad and stir-fried noodles. The method could be applied for the detection of other foodborne viruses, including sapovirus, hepatitis A virus, and adenovirus.
Keywords: norovirus, detection, food sample

[*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

野田衛：二枚貝を介したノロウイルス食中毒の現状と対策．
食品衛生学雑誌 2017;58:12-25
従来から「カキにあたる」として知られていたカキを介するノロウイルス食中毒事例は近年増加傾向がみられる．生食用カキの安全性ついては細菌学的規格基準が定められているが，ウイルスに関しては基準がなく，安全性が確保されているとは言いがたい．近年，生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する調査研究や生産現場での対策について進展がみられつつある．本総説では，カキを介したノロウイルスによる健康被害の実態やその対策の現状を中心に取りまとめた．また，ヒトノロウイルスはこれまで細胞培養ができなかったが，近年ヒトノロウイルスの培養に関する論文がいくつか報告されてので，併せて紹介した．
Keywords：ノロウイルス，二枚貝，培養法

野田衛：食品中の病原ウイルスの検出法．
食品衛生学雑誌 2016;57:J152-5
平成25年度から平成27年度にかけて厚生労働科学研究費補助金・食品の安全性確保推進研究事業「食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究」において実施した研究の一部について紹介した．
Keywords：ノロウイルス，検査法，食品媒介ウイルス

上間匡：食品からのウイルス検出の課題．
クリーンテクノロジー 2016;26(10):58-63
現状の食品からの病原ウイルスの検出法の概要とその問題点について紹介した．
Keywords：ノロウイルス，検査法，食品媒介ウイルス

内海宏之[*1]，齊藤恵子[*1]，吉松章彦[*1]，上間匡，渡辺健一[*2]，伊藤皓子[*3]，中地佐知江[*4]，渡邊亜紀[*5]，加藤絵美[*6]，岡本愛[*7]：米国国務省インターナショナル・ビジター・リーダーシップ・プログラム参加報告－その1：ワシントンDC．
食品衛生研究 2016;66(10):13-27
2016年6月に米国国務省の招待プログラムにおいて，日本国内の食品関連業へのHACCP制度化へ向け，先行する米国内のHACCP制度の現状・導入支援・監視指導・今後の取り組みについて，連邦政府機関や地方自治体のほか民間企業等の視察・意見交換に参加し，その報告を行った．
Keywords：HACCP，食品衛生，制度化

[*1] 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課
[*2] 北海道保健福祉部健康安全局生活衛生課
[*3] 東京都福祉保健局健康安全部食品監視課
[*4] さいたま市保健福祉局食品・医薬安全課
[*5] (一財)食品産業センター((株)日清製粉グループ本社)
[*6] (一社) 全国消費者団体連絡会（NPO法人親子消費者教育サポートセンター）
[*7] (公社) 日本食品衛生協会公益事業部事業課

内海宏之[*1]，齊藤恵子[*1]，吉松章彦[*1]，上間匡，渡辺

健一[*2]，伊藤皓子[*3]，中地佐知江[*4]，渡邊亜紀[*5]，加藤絵美[*6]，岡本愛[*7]：米国国務省インターナショナル・ビジター・リーダーシップ・プログラム参加報告－その2：ボルチモア．
食品衛生研究　2016;66(11):47-56
2016年6月に米国国務省の招待プログラムにおいて，日本国内の食品関連業へのHACCP制度化へ向け，先行する米国内のHACCP制度の現状・導入支援・監視指導・今後の取り組みについて，連邦政府機関や地方自治体のほか民間企業等の視察・意見交換に参加し，その報告を行った．
Keywords：HACCP，食品衛生，制度化

[*1] 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課
[*2] 北海道保健福祉部健康安全局生活衛生課
[*3] 東京都福祉保健局健康安全部食品監視課
[*4] さいたま市保健福祉局食品・医薬安全課
[*5] (一財)食品産業センター((株)日清製粉グループ本社)
[*6] (一社) 全国消費者団体連絡会（NPO法人親子消費者教育サポートセンター）
[*7] (公社) 日本食品衛生協会公益事業部事業課

内海宏之[*1]，齊藤恵子[*1]，吉松章彦[*1]，上間匡，渡辺健一[*2]，伊藤皓子[*3]，中地佐知江[*4]，渡邊亜紀[*5]，加藤絵美[*6]，岡本愛[*7]：米国国務省インターナショナル・ビジター・リーダーシップ・プログラム参加報告－その3：シアトル．
食品衛生研究　2016;66(12):17-29
2016年6月に米国国務省の招待プログラムにおいて，日本国内の食品関連業へのHACCP制度化へ向け，先行する米国内のHACCP制度の現状・導入支援・監視指導・今後の取り組みについて，連邦政府機関や地方自治体のほか民間企業等の視察・意見交換に参加し，その報告を行った．
Keywords：HACCP，食品衛生，制度化

[*1] 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課
[*2] 北海道保健福祉部健康安全局生活衛生課
[*3] 東京都福祉保健局健康安全部食品監視課
[*4] さいたま市保健福祉局食品・医薬安全課
[*5] (一財)食品産業センター((株)日清製粉グループ本社)
[*6] (一社) 全国消費者団体連絡会（NPO法人親子消費者教育サポートセンター）
[*7] (公社) 日本食品衛生協会公益事業部事業課

上間匡：ノロウイルスの検査法（第111回日本食品衛生学会学術講演会シンポジウム）．
食品衛生学雑誌　2016;57(6):J189-93
現状の食品からの病原ウイルスの検出法の概要とその課題さらに新しい検査技術について紹介した．
Keywords：ノロウイルス，検査法，課題

上間匡：食品からのウイルス検出法の現状と課題．
食品微生物学雑誌　2016;33(3):121-6
現状の食品からの病原ウイルスの検出法の概要とその課題について概説し，現行検査法の改良法の開発について紹介した．
Keywords：ノロウイルス，改良検査法，課題

大西貴弘：*Kudoa septempunctata*による食中毒とその発症機序．
化学療法の領域　2016;32(9):117-25
新しい食中毒であるクドア食中毒について，発見の経緯から最新の研究成果について解説した．
Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

大西貴弘：クドア属粘液胞子虫による食中毒．
日本寄生虫学会 生態学・疫学談話会ニュース　2016;29:6-8
クドア食中毒の分子疫学的検査法について解説した．
Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

大西貴弘：*Kudoa septempunctata*検査法の改正について．
食品衛生研究　2016;66(8):19-24
2016年にこれまでの*K. septempunctata*検査法が改訂され新しい通知法が発出された．この新しい通知法に関して変更点を中心に解説を行った．
Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

大西貴弘：*Sarcocystis fayeri*検査法の改正について．
食品衛生研究　2016;66(8):25-9
2016年にこれまでの*S. fayer*検査法が改訂され新しい通知法が発出された．この新しい通知法に関して変更点を中心に解説を行った．
Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

蜂須賀暁子：放射能分析における計数の統計的不確かさについて．
食品衛生学雑誌　2016;57(2):J25-9
福島第一原子力発電所の事故を受けて，食品中の放射能基準値が食品衛生法で設定されたことから，多数の食品中の放射能分析が実施されている．放射能分析では，

測定試料中の放射性物質が放出する放射線を放射線検出器により測定するが，分析法の精度管理，妥当性評価において重要である測定値の不確かさは，一般の機器分析とは異なる性質の要因を含む．そこで，測定の不確かさが関与し，分析の評価において重要なパラメータである検出限界及び定量限界について，放射線測定と一般機器測定の相違点，混同されやすい点を中心に解説した．
Keywords：放射能分析，放射線測定，不確かさ

畝山智香子，登田美桜：トランス脂肪酸を巡る国内外の対応について．
食品衛生学雑誌　2016;57(6):179-86
世界各国の食品中トランス脂肪酸の規制状況について解説した．
Keywords: trans fatty acid, regulation

登田美桜，畝山智香子：食品安全の国際的課題～汚染物質に関するFAO/WHOコーデックス委員会の取り組み．
オレオサイエンス　2016;16(12):563-9
食品中の汚染物質に関するコーデックス食品汚染物質部会（CCCF）の取り組みと，その科学的根拠となっているFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）によるリスク評価について紹介した．さらに，かび毒，アクリルアミド，無機ヒ素及び鉛など，CCCFにおいて近年議論されている食品安全に関する課題を取り上げ，概説した．
Keywords: Codex committee, contaminant, JECFA

柳澤真央*，井河和仁*，登田美桜：FAO/WHO合同食品規格計画　第10回食品汚染物質部会．
食品衛生研究　2016;66(9):27-43
第10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．
Keywords: Codex committee, contaminant, food

* 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課

Yang E*1, Welink J*2, Cape S*3, Woolf E*4, Sydor J*5, James C*6, Goykhman D*4, Arnold M*7, Addock N*8, Bauer R*9, Buonarati M*10, Ciccimaro E*11, Dodda R*5, Evans C*1, Garofolo F*12, Hughes N*13, Islam R*14, Nehls C*15, Wilson A*16, Briscoe C*17, Bustard M*18, Coppola L*19, Croft S*20, Drexler D*11, Ferrari L*21, Fraier D*21, Jenkins R*15, Kadavil J*22, King L*23, Li W*24, Lima Santos GM*25, Musuku A*26, Ramanathan R*27, Saito Y, Savoie N*28, Summerfield S*1, Sun R*29, Tampal N*22, Vinter S*30, Wakelin-Smith J*30, Yue Q*24 : 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV) (Part 1 - small molecules, peptides and small molecule biomarkers by LCMS).
Bioanalysis. 2016;8:2363-78
The 2016 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (10th WRIB) took place in Orlando, Florida with participation of close to 700 professionals from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations, and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, weeklong event – A Full Immersion Week of Bioanalysis including Biomarkers and Immunogenicity. As usual, it was specifically designed to facilitate sharing, reviewing, discussing and agreeing on approaches to address the most current issues of interest including both small and large molecule analysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS, and LBA approaches, with the focus on biomarkers and immunogenicity. This 2016 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This white paper is published in 3 parts due to length. This part (Part 1) discusses the recommendations for small molecules, peptides and small molecule biomarkers by LCMS. Part 2 (Hybrid LBA/LCMS and regulatory inputs from major global health authorities) and Part 3 (large molecule bioanalysis using LBA, biomarkers and immunogenicity) will be published in the Bioanalysis journal, issue 23.
Keywords: assay, biomarker, validation

* 1 GlaxoSmithKline
* 2 Dutch MEB
* 3 Covance
* 4 Merck Research Labs
* 5 AbbVie Inc.
* 6 Amgen
* 7 Bioanalytical Solution Integration LLC
* 8 LGC

*9 Austria AGES
*10 Intertek
*11 Bristol-Myers Squibb
*12 Angelini Pharma
*13 Bioanalytical Laboratory Services
*14 Celerion
*15 PPD
*16 AstraZeneca
*17 PRA Health Sciences
*18 Health Canada
*19 Apotex
*20 WHO
*21 Hoffmann-La Roche
*22 US FDA
*23 UCB
*24 Novartis,
*25 Brazil Anvisa
*26 Pharmascience
*27 Pfizer
*28 CFABS
*29 BASi
*30 UK MHRA

Ali-Ali E*, Nakamura R, Falcone FH*: Use of humanized RS-ATL8 reporter system for detection of allergen-specific IgE sensitization in human food allergy.
Food Allergy, Methods and Protocols, Part II. 2017; pp.147-61

Allergen-specific Immunoglobulin E（IgE）determination lies at the heart of diagnosis of sensitization to food and other allergens. In the past few years, reporter systems capable of detecting the presence of allergen-specific IgE have been developed by several labs. These rely on humanized rat basophil leukemia cell lines stably transfected with reporter genes such as firefly luciferase. In this chapter, we describe protocols for the use of the RS-ATL8 cell line（IgE cross-linking-induced luciferase expression; EXiLE）in 96-well and 384-well formats. We also describe optional treatment steps for enveloped virus and complement inactivation.
Keywords: RS-ATL8, humanized RBL, EXiLE

* University of Nottingham, United Kingdom

斎藤嘉朗，宇山佳明*1，佐井君江，頭金正博*2：国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究.
レギュラトリーサイエンス学会誌　2017;7:61-9

近年，本邦における医薬品開発時の臨床試験は，国内治験，ブリッジングから国際共同治験へと，その戦略は移りつつある．そのため，複数の国内のガイドラインが整備されてきたが，2014年よりICHトピック（E17「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」）に採用され，2016年にパブリックコメント募集のためガイドライン案として公表された．一方，国際共同治験の大半を占める日米欧を中心とした多地域国際共同治験に加え，遺伝的・文化的に類似している東アジア諸国を対象にした国際共同治験も一定程度実施されている．しかし，医薬品の薬物動態や応答性における民族差は，東アジア諸国間においても，存在する可能性が指摘されている．そこで，日中韓薬事関係局長級会合の活動のひとつとして，日本が主導する形で民族差に関する科学的検討が継続的になされている．日中韓および白人を対象に3種の医薬品に関して行った臨床薬物動態試験では，遺伝子多型による層別化と当該医薬品の薬物動態に重要な外的要因を均一化したプロトコトールにより，みかけの民族差は認められなくなることが明らかとなった．また50種以上の機能変化を有する遺伝子多型に関し，アレル頻度の民族差を調査したところ，東アジア民族間で，薬物代謝酵素およびトランスポーターについては概して大きな頻度差は認められないものの，副作用に関連するHLA型では民族差が認められた．これまでの，そして今後の研究成果が，東アジア国際共同治験の推進による，東アジアの人々の医薬品アクセス向上に資することを期待する．
Keyword：遺伝子多型，国際共同治験，東アジア

*1 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
*2 Nagoya City University

佐井君江：医療情報データベースを用いた行政施策の評価.
医薬ジャーナル　2016;52:75-9

市販後医薬品の安全対策を効果的に推進する上では，規制当局側で講じられた安全対策が実際に臨床現場で反映され,効果を発揮しているかを的確に把握・評価し，その後の対策に反映させていくことが重要となる．医療情報データベースを用いることにより，実臨床の医療行為や副作用動向を時系列的にモニターでき，安全対策の効果を的確に評価することが可能となる．著者らは，共同研究病院施設との連携により，これまでに発出された緊急安全性情報や添付文書改訂等の事例をもとに，医療

情報データベースを用いて，行政施策の医療現場における反映・効果の評価手法について検討を行ってきた．本稿では，2つの評価事例について紹介し，その実行性や課題について考察する．

Keywords：医療情報データベース，行政施策，安全対策

高橋祐次：高分散型小型全身曝露吸入システムによるマウス吸入毒性-ヒトの現実的な曝露シナリオに基づいた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-.

医学のあゆみ　2016;259(3):234-40

ナノマテリアルがヒトの体に侵入する経路には，経口，経皮，及び経気道吸入が挙げられる．難分解性の粒子であることが多いナノマテリアルは，経口的に摂取しても消化管での吸収は限定的であることが想定される．経皮的にも，粒子である以上，扁平上皮のバリアを超えて体内に侵入することは殆ど無いと想定される．しかし，吸入すれば，粒子の直径によっては，盲端である肺胞まで到達し，そこに沈着することが，今までの吸入事故事例，例えば，各種塵肺症，アスベストによる肺腺癌や中皮腫の誘発などから，容易に想定される．そこで，我々は「吸入」がナノマテリアルの毒性評価において最も重要な侵入経路であると考え，小規模全身吸入暴露装置の開発を進めてきた．その際，検体の分散の問題を解決する必要があった．そこで，MWCNTの凝集体を除去した上で，気相への分散性を高める検体調製方法（Taquann法）及び，カートリッジ直噴式ダスト発生装置を独自開発した．本法で吸入暴露したマウスの肺では単線維が肺胞内にまで到達し，細気管支から肺胞レベルの病変を誘発した．一部は胸腔に達し，壁側胸膜面に中皮腫発癌を示唆する顕微鏡的病変を誘発することを確認した．Taquann法とカートリッジ直噴式ダスト発生装置の組み合わせは汎用性が高く，少量の検体で実験が可能であるため，ナノマテリアルの吸入毒性評価の迅速化・効率化に貢献することが期待される．

Keywords：ナノマテリアル，分散方法，全身ばく露吸入

Pamies D[*1], Bal-Price A[*2], Simeonov A[*3], Tagle D[*3], Allen D[*4], Gerhold D[*3], Yin D[*5], Pistollato F[*2], Inutsuka T[*6], Sullivan K[*7], Stacey G[*8], Salem H[*9], Leist M[*10], Daneshian M[*10], Vemuri MC[*11], McFarland R[*12], Coecke S[*2], Fitzpatrick SC[*12], Lakshmipathy U[*11], Mack A[*13], Wang WB[*13], Yamazaki D, Sekino Y, Kanda Y, Smirnova L[*1], Hartung T[*1,10]: Good Cell Culture Practice for stem cells and stem-cell-derived models.

ALTEX. 2017;34:95-132

The first guidance on Good Cell Culture Practice (GCCP) dates back to 2005. This document expands this to include aspects of quality assurance for in vitro cell culture focusing on the increasingly diverse cell types and culture formats used in research, product development, testing and manufacture of biotechnology products and cell-based medicines. It provides a set of basic principles of best practice that can be used in training new personnel, reviewing and improving local procedures, and helping to assure standard practices and conditions for the comparison of data between laboratories and experimentation performed at different times. This includes recommendations for the documentation and reporting of culture conditions. It is intended as guidance to facilitate the generation of reliable data from cell culture systems, and is not intended to conflict with local or higher level legislation or regulatory requirements. It may not be possible to meet all recommendations in this guidance for practical, legal or other reasons. However, when it is necessary to divert from the principles of GCCP, the risk of decreasing the quality of work and the safety of laboratory staff should be addressed and any conclusions or alternative approaches justified. This workshop report is considered a first step toward a revised GCCP 2.0.

Keywords: Good Cell Culture Practices, *in vitro* methods, alternatives to animals

[*1] Center for Alternative to Animal Testing, Johns Hopkins University
[*2] European Commission, Joint Research Centre
[*3] National Center for Advancing Translational Sciences - National Institutes of Health
[*4] Contractor supporting the NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)
[*5] ATCC Cell Systems American Type Culture Collection
[*6] Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)
[*7] Physicians Committee for Responsible Medicine
[*8] National Institute for Biological Standardization and Control
[*9] US Army Edgewood Chemical Biological Cente
[*10] Center for Alternatives to Animal Testing-Europe,

University of Konstanz
*11 Thermo Fisher Scientific
*12 Center for Food Safety and Applied Nutrition/FDA
*13 Cellular Dynamics International

佐藤薫：簡易ステレオロジーイメージングによって発見された生後初期脳室下帯に集積する神経新生促進型ミクログリア.
日本薬理学雑誌　2016;148:81-5

ミクログリアは脳のマクロファージ様細胞として免疫機能を担当していることが古くから知られていたが，系統的に発生過程の早い時期にマクロファージと分かれていることが明らかにされた．胎生期ミクログリアはほとんどが突起を持たない丸い amoeboid 型のミクログリアであるが，生後初期に amoeboid 型のまま爆発的に増加し最大数に達し，発達がすすむにつれ amoeboid 型のミクログリアは減少し成体においてほとんどが静止型となる．脳室下帯（subventricular zone: SVZ）は一生を通じて神経新生やグリア新生が起こる領域であるが，生後初期は特に新生細胞の種類が激しく入れ替わる時期である．主要な投射神経は胎生期に，アストロサイトは胎生期から生後初期まで，オリゴデンドロサイトは胎生後期から生後初期にかけて，介在神経は胎生後期から成体に至るまで新生が続いている．そこで我々はステレオジーイメージングを大幅に簡便化し，生後初期 から生後 30 日齢（Postnatal day 30: P30）まで SVZ 周辺のミクログリアを観察したところ，生後初期に活性化型のミクログリアが SVZ の特に中心部に集積していることを発見した．さらに，このミクログリアが IL-1β, IL-6, TNFα, IFNγの相補的な作用を介して神経新生，オリゴデンドロサイト新生を促進していることを明らかにした．この簡易ステレオロジーイメージング法は特定細胞の経時的脳内分布の概略をつかむためには非常に有用なツールと言える．そこで，簡易ステレオロジーイメージング法プロトコルを紹介し，生後初期 SVZ に集積したミクログリアの分布と役割について考察を加える．
Keywords：ミクログリア，脳室下帯，神経新生

諫田泰成，山崎大樹，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検証:ICH S7Bガイドラインの改訂を目指して.
レギュラトリーサイエンス学会誌　2016;6:367-74

ヒトiPS細胞の技術開発により，今まで入手が困難だったヒト細胞を*in vitro*試験系に利用できることから，これまで実験動物等を用いていた医薬品候補物質の探索，有効性，安全性の評価等への応用に急速に関心が高まっている．さらに，政府の「健康・医療戦略」（2013年6月14日閣議決定）にも，「新薬開発の効率性の向上を図るため，iPS細胞を用いた医薬品の安全性評価システムを開発する」と掲げられ，iPS細胞技術の出口戦略が期待されている．われわれはヒトiPS細胞由来心筋細胞の応用可能性を明らかにするため，多点電極アレイ（MEA）システムを用いて催不整脈作用を検出するプロトコルを整備してきた．MEAプロトコルと予備検討結果をもとにして，国立衛研が主体となり公的研究費に基づいて産官学の専門家によりJiCSA（Japan iPS Cardiac Safety Assessment）コンソーシアムを結成した．われわれは，日本安全性薬理研究会，日本製薬工業協会等と協力してプロトコルを開発し標準化した．多施設間で再現性を検証することにより，頑健な実験プロトコルを整備してきた．さらに，催不整脈性リスクを評価するため，多施設間で催不整脈性リスクの異なる60化合物を用いて大規模検証実験を実施し，予測性を検証している．一方，米国ではFDAを中心とする国際的なコンソーシアムCiPA（Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay）が結成され，マルチイオンチャネルにフォーカスした統合的な催不整脈性リスク評価法を検証している. われわれは，CiPAのMyocyte Work Streamと実験プロトコルや評価指標，選択的なイオンチャネル阻害剤等の予備検討結果を共有した．日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）S7Bガイドライン改訂を視野に入れた国際バリデーション試験が2016年から実施されることとなった. 本稿では，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の開発，および国際標準化に向けた取り組みを概説する．これにより今後，ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性評価の早期実現が期待される．
Keywords: human iPS cell, cardiac safety, drug-induced QT prolongation

諫田泰成：子供の発達に対する化学物質の安全性評価－新たな試験法の開発を目指して－.
環境衛生薬学トピックス　2016;47

近年，自閉症スペクトラムや注意欠陥多動性障害（ADHD）など発達障害が急速に増加し，大きな社会問題となっています．子供の神経系は大人と比べて化学物質に対する感受性が高いことから，発達障害増加の原因の一つとして，胎児期（出生前）から発達期（出生後）において有害な化学物質に曝露されていた可能性が考えられています．この時期の化学物質曝露によって引き起こされる神経系に対する有害作用は発達神経毒性と呼ばれており，有機スズ化合物や鉛などの重金属，農薬，PCBなどの環境汚染物質が関与すると考えられています．しかしながら，子供における血中濃度とIQの相関が指摘されている化学物質が報告されているものの，発

達神経毒性試験法はまだ改良する余地が残されており，どの化学物質をどの程度の量で曝露すると発達神経毒性が現れるのかなどは分かっていません．私たちの日常生活では多くの化学物質が使用されています．子供の健康を守るために発達神経毒性試験法の確立が強く望まれています．

Keywords：発達神経毒性，試験法，ヒトiPS細胞

諫田泰成，芦原貴司[*1]，黒川洵子[*2]：ヒトiPS細胞から成熟した心筋細胞の開発と安全性評価への応用．

日本薬理学雑誌 2016;147:334-8

ヒトiPS細胞を用いた創薬応用はここ数年急速に展開しており，創薬プロセスの早い段階で医薬品候補化合物の安全性や有効性を確実にスクリーニングできれば創薬の効率化や向上，安全性の確保などまさに創薬プロセスの変革が実現できる．我々はヒトiPS細胞の創薬応用の可能性についてヒトiPS細胞由来心筋細胞に関する検証を行い，細胞間のばらつきや成熟度などの問題点を明らかにしてきた．さらに，それらを克服する手法として，細胞シート標本の利用や成熟化のアプローチを見出すとともに，コンピュータシミュレーションのアプローチも検証するなど，ヒトiPS細胞の実用化の加速を目指して多角的に取り組んでいる．本稿では，ヒトiPS細胞由来心筋細胞の品質特性に関する知見を基にして，ヒトiPS細胞由来心筋細胞による新しい安全性評価法の確立に向けた現状と整備すべき課題について議論したい．これにより今後，ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性評価の早期実現が期待される．

Keywords：ヒトiPS細胞，成熟化，心臓安全性評価

[*1] 滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター
[*2] 東京医科歯科大学 難治疾患研究所

諫田泰成，山崎大樹，関野祐子：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新たな薬理試験法の開発．

日本薬理学雑誌 2017;3:110-4

ヒトiPS細胞の技術開発は，今まで入手が困難だったヒト細胞が創薬プロセスの探索段階から非臨床試験に至るまで活用できることとなり，急速にヒトiPS細胞の利用が加速している．医薬品の安全性評価に関しては，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を使った催不整脈性リスク予測が最も進んでおり，「健康・医療戦略」にiPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言が盛り込まれた．我々は日本安全性薬理研究会，製薬協関連コンソーシアムの協力のもとJapan iPS Cardiac Safety Assessment（JiCSA）を結成し，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた薬理試験のプロトコルを確立した．さらに，研究施設間での実験結果の再現性を世界に先駆けて明らかにし，安全性薬理試験の国際標準化を推進している．本稿では，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発や国際バリデーション試験の状況について述べるとともに，動きベクトル解析など次世代の薬理試験についても概説する．

Keywords：ヒトiPS細胞，QT延長，TdP

Ide Y*, Yamazaki D, Kanda Y, Sekino Y: Development of imaging apparatus and experimental protocol for evaluating action potential of human iPSC-derived cardiomyocytes.

Bull Natl Ins Health Sci. 2016;134:9-16

Human-iPS derived cardiomyocytes（hiPS-CMs）are widely expected tobe used in nonclinical studies. We have standardized a testing method using hiPS-CMs anf field potential（FP）recording with a multi-electrode array（MEA）system. We have successfully demonstrated its reproducibility and robustness by applying a multi-site prevalidation study using E-4031 which specifically blocks the human ether-a-go-go-related gene（hERG）channel. We organized a multi-disciplinary consortium, Japan iPS Cardiac Safety Assessment（JiCSA）, to evaluate the usage of hiPS-CMs for predicting the proarrhythmic risks using 60 compounds. JiCSA has achived significant scientific progress for using hiPS-CMs insafety pharmacology. In the US, a Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay（CiPA）paradigm has been proposed to improve cardiac safety for regulatory approval. It aims to replace the preclinical hERG assay and the clinical tQT study required in the ICH S7B anf E14 guidelines with more translationally relevant assessments of proatthythmic risk. JiCSA is now collaborating with the CiPA myocyte team for an international validation study, and collecting MEA data using blinded compounds.

An additional approach using voltage sensitive dye（VSD）-imaging of membrane potential changes has been chosen for international validation. Hence, we have customized a VSD-imaging protocol for the cumulative application of drugs in which stable responses over 90 min should be observed. First, we developed equipment for a simultaneously recording FP and VSD-imaging. We then selected a fluorescent VSD, Di-8-ANEPPS, to stain hiPS-CMs sheets because it is the least toxic among the dyes that we tested.

When we started VSD-imaging experiments, we observed slight changes in FPD and the inter-spike interval of the MEA recordings. We found that the changes came from an increase in the temperature of the culture medium. To avoid the temperature increase, we determined the intensity and duration of the illumination (539 nm) needed to excite the VSD and inserted a copper plate with a 5-mm diameter hole between a recording probe and a heating plate. In addition, we made a cap for the recording probe with a ribbon heater to prevent evaporation of the culture medium in the MEA probe during the assay. Our recording condition for the VSD-imaging and the improvement of the equipment itself would be very useful in performing long-term VSD-imaging for cumulative applications of drugs. We will evaluate the drug effects using simultaneous recording system of VSD-imaging and FP recordings.

Keywords: voltage-sensitive dye imaging, human iPS cell, cardiac safety assessment

---

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

本間正充：ゲノム上に起きたDNA損傷の運命をターゲットミュータジェネシスにより追跡する．
日本がん疫学・分子疫学研究会 News Letter 2016;114: 11-2

生活環境中の化学物質がヒトのがんに本当に関与しているかを証明することは容易ではない．DNAアダクトミクスとTATAM解析を組み合わせることによって，特定の化学物質がヒトのゲノム中にどのようなDNA付加体を形成し，その個々のDNA付加体が，どのような突然変異を，どの程度引き起こすか？という情報を我々に与えてくれる．このような分子レベルで可視化された変異メカニズムの情報の蓄積から，*in silico*で化学物質の変異原性の定量的予測を行うことが我々の最終目的である．

Keywords：DNA付加体，TATAM法，*in silico*解析

本間正充：食品添加物等の遺伝毒性リスク評価法．
食品衛生学雑誌 2016;57(1): J12-5

本稿では，DNAに直接損傷をあたえる遺伝毒性物質には理論的に閾値が設定できない科学的根拠を示すと供に，遺伝毒性と発がん性のデータを定量的に解析し，閾値の有無によらない，定量的発がんリスク評価法を提案する．

Keywords：遺伝毒性，発がん性，ベンチマークドーズ法

Nohmi T, Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N: Transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis.
Genes Environ. 2017;39:11

Rats are a standard experimental animal for cancer bioassay and toxicological research for chemicals. Although the genetic analyses were behind mice, rats have been more frequently used for toxicological research than mice. This is partly because they live longer than mice and induce a wider variety of tumors, which are morphologically similar to those in humans. The body mass is larger than mice, which enables to take samples from organs for studies on pharmacokinetics or toxicokinetics. In addition, there are a number of chemicals that exhibit marked species differences in the carcinogenicity. These compounds are carcinogenic in rats but not in mice. Such examples are aflatoxin B1 and tamoxifen, both are carcinogenic to humans. Therefore, negative mutagenic/carcinogenic responses in mice do not guarantee that the chemical is not mutagenic/carcinogenic to rats or perhaps to humans. To facilitate research on *in vivo* mutagenesis and carcinogenesis, several transgenic rat models have been established. In general, the transgenic rats for mutagenesis are treated with chemicals longer than transgenic mice for more exact examination of the relationship between mutagenesis and carcinogenesis. Transgenic rat models for carcinogenesis are engineered mostly to understand mechanisms underlying chemical carcinogenesis. Here, we review papers dealing with the transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis, and discuss the future perspective.

Keywords: transgenic rodent gene mutation assays, *gpt* delta rat, *in vivo* mutation

Tanabe S, Aoyagi K[*1], Yokozaki H[*2], Sasaki H[*1]: Regulation of CTNNB1 signaling in gastric cancer and stem cells.
World J Gastrointest Oncol. 2016;8:592-8

Recent research has shown that the alteration of combinations in gene expression contributes to cellular phenotypic changes. Previously, it has been demonstrated that the combination of cadherin 1 and cadherin 2 expression can identify the diffuse-type and

intestinal-type gastric cancers. Although the diffuse-type gastric cancer has been resistant to treatment, the precise mechanism and phenotypic involvement has not been revealed. It may be possible that stem cells transform into gastric cancer cells, possibly through the involvement of molecule alteration and signaling mechanism. In this review article, we focus on the role of catenin beta 1（CTNNB1 or β-catenin）and describe the regulation of CTNNB1 signaling in gastric cancer and stem cells.
Keywords: CTNNB1 signaling, gastric cancer, stem cell

*1 National Cancer Research Institute
*2 Kobe University Graduate School of Medicine

小島肇：VICHセッション5所感.
JVPA Digest. 2016;55:19
2015年10月に東京で開催されたVICH（Veterinary International Conference on Harmonization）5会議で関連セッション（Section5: Contribution to Animal Welfare in Tests for Veterinary Medical Products）が持たれ，Dr. Nichlas JarretがVICHにおける3Rs宣言について，Dr. Marlies Halderが動物を用いたバッチ安全性試験の中止に関する検討について，そして小島がアカデミアおよび評価センターの立場からのメッセージとして国際動向について発表した.
Keywords: VICH, animal welfare, veterinary medical

小島肇：日本で開発または評価されたOECDテストガイドライン.
生物化学的測定研究会年報 2016;20
OECDの環境，健康，安全プログラムについて説明した後，昨今成立したテストガイドライン（TG）および日本が関与しているプロジェクトの動向を紹介し，最後に昨今のOECDプログラムの問題点などの現状をまとめた.
Keywords：OECD，テストガイドライン，TG

小島肇：医薬品，医薬部外品，化粧品の安全性評価に用いることができる代替法.
薬剤学 2016;76(4):243-6
医薬品や化粧品開発に動物実験代替法（以下，代替法）の利用が進んでいる昨今，開発が進んでいる構造活性相関（*in silico*）や“動物を用いない代替法（*in vitro*試験法）”の利用による行政的な安全性評価が必要となっている．医薬品，医薬部外品，化粧品開発に用いることができる代替法の現状と課題についてまとめた.
Keywords：動物実験代替法，医薬品，医薬部外品

小島肇：皮膚毒性評価に関する最近の話題，評価方法.
第17回日本毒性学会生涯教育講習会テキスト 2016;89-108
皮膚毒性評価に関する最近の話題，評価方法として以下の項目について概説を記した.
・昨今の化粧品・医薬部外品のトラブル
　1）小麦加水分解物の動向
　2）ロドデノールの動向
　3）毛染めによる皮膚障害
・動物実験の3Rsと厚労省の動向
・代替法利用の現状
Keywords：化粧品トラブル，動物実験代替法，アレルギー

小島肇：医薬品に係わる新添加物の安全性評価.
月刊ファームステージ 2016;16(6):1
医薬品に用いる新添加物の安全性評価において，有用な医薬品の短期間・低コストでの許認可を促すためにも，添加剤の安全性評価においては，動物実験の3Rsを念頭に*in vitro*試験法を用いたり，動物実験代替法，すなわち動物数の削減を念頭においた許認可が進むべきである.
Keywords：医薬品，添加物，動物実験代替法

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27年度報告書.
AATEX-JaCVAM. 2016;5(1):45-56
2015年，JaCVAM（日本動物実験代替法評価センター）はその評価会議が認めた3つの試験法を行政機関に提案した．それらは，皮膚感作性試験代替法角化細胞株レポーターアッセイの新規試験法，光安全性評価法ROSアッセイの新規試験法および眼刺激性試験代替法STE法の新規試験法の提案書である.
一方，JaCVAMは経済協力開発機構（OECD）の試験ガイドライン（TG）およびガイダンスとして，OECD Test No. 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage，OECD Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists およびOECD Series on Testing & Assessment No. 231: Guidance Document on the In Vitro Bhas 42 Cell Transformation Assayの成立に寄

与した．この他，OECDの作業計画では，日本は以下の3試験を提案している．1）皮膚感作性試験代替法h-CLAT（Human Cell Line Activation Test），2）皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc アッセイおよび3）ヒトアンド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試験 AR-EcoScreenである．さらに，JaCVAMでは国際協調を通して，複数の試験法のバリデーションや第三者評価を進めている．それらには，発生毒性スクリーニングHand1-Luc EST，皮膚感作性試験IL-8 Luc アッセイ，眼刺激性試験代替法SIRC-CVS，Vitrigel-EITおよびLabCyte Cornea-model24- EITが該当する．

Keywords：JaCVAM，OECD，テストガイドライン

小島肇：皮膚細胞を用いた最新の*in vitro*安全性評価研究．

Cosmetic Stage. 2016;12:1-4

経済協力開発機構（OECD：Organisation for Economic Co-operation and Development）等の公的な機関において試験法ガイドライン（TG: Test Guideline）として承認された皮膚細胞を用いた試験法として，細胞株を用いる試験，三次元培養皮膚を用いる試験法および摘出皮膚を用いる試験の概要を記した．

Keywords：OECD，三次元培養皮膚，摘出皮膚

大内淳子*，山田隆志：化粧品安全性評価のためのコンピュータ予測モデルの活用．

Cosmetic Stage. 2016;10:1-8

化粧品の安全性評価は，動物愛護やEUでの化粧品に関する全ての動物実験の禁止，EUの化学物質規制（REACH）における動物実験代替法の活用推進等を背景に，近年*in vitro*試験による安全性評価法の開発及びその活用が活発化している．また，コンピュータで安全性を予測する種々の*in silico*モデルの開発・改良が加速化しており，さらに*in vitro*試験と*in silico*モデルを組み合わせた評価手法の活用検討が進められている．本稿では，化粧品安全性評価のための遺伝毒性，皮膚感作性，反復投与毒性を対象としたインシリコモデルの開発状況と改良へ向けた取り組みを紹介した．

Keywords: cosmetics, safety assessment, *in silico* model

* 花王株式会社

伊豆津健一：“難水溶性薬物の経口製剤化技術最前線”，共結晶医薬品の開発と評価，川上亘作監修，（株）シーエムシー出版，東京，pp.85-96（2016）

坂本知昭：“寄生虫症薬物治療の手引き 2016”，AMED臨床研究・治験推進研究事業　新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「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」班（略称，熱帯病治療薬研究班）編集，pp.86-8（2016）

坂本知昭：“日本薬局方技術情報 2016”，参照紫外可視・赤外吸収スペクトル，近赤外吸収スペクトル測定法，（株）じほう，東京，pp.65，pp.315（2016）

石井明子：“バイオ医薬品と再生医療（臨床薬学テキストシリーズ）”，第1章バイオ医薬品-1：総論，第1章バイオ医薬品-2：バイオ医薬品にかかわるレギュラトリーサイエンス，乾賢一監修，（株）中山書店，東京，pp.2-18（2016）

橋井則貴，石井明子：“バイオ医薬品と再生医療（臨床薬学テキストシリーズ）”，第1章バイオ医薬品-3：ホルモン，（株）中山書店，東京，pp.19-35（2016）

日向昌司，石井明子：“バイオ医薬品と再生医療（臨床薬学テキストシリーズ）”，第1章バイオ医薬品-4：サイトカイン・増殖因子，（株）中山書店，東京，pp.36-50（2016）

木吉真人，原園景，石井明子：“バイオ医薬品と再生医療（臨床薬学テキストシリーズ）”，第1章バイオ医薬品-6：酵素，（株）中山書店，東京，pp.65-77（2016）

橋井則貴：“HPLC，GCの測定条件設定テクニックと解析　事例集”，第7章 構造を確かめる，第5節 水素重水素交換／質量分析による抗体医薬品の高次構造評価，（株）技術情報協会，東京，pp.158-59（2016）

局外生規2015出版検討会（袴塚高志，丸山卓郎）：“和英対訳 日本薬局方外生薬規格2015”，局外生規2015出版検討会編集，薬事日報社，東京，pp.1-288（2016）

袴塚高志：“パートナー生薬学改訂第3版”，竹谷孝一，木内文之，小松かつ子編集，南江堂，東京，pp.165-172，pp.379-90（2017）

三浦巧，佐藤陽治：“細胞培養の基礎知識と細胞培養基材の利用・開発の留意点”，実験用の細胞培養と臨床用の細胞培養（製造）の違いと考え方，（株）情報機構，東京，pp.70-84（2016）

安田智，佐藤陽治：“造腫瘍性評価”，再生医療・細胞治療のための細胞加工物評価技術，（株）シーエムシー出版，東京，pp.45-53（2016）

安田智，佐藤陽治：“GCTP省令と治験薬GMPとの関連性”，治験薬GMPに対応した製造・品質管理のコツ，（株）技術情報協会，東京，pp.349-52（2016）

草川森士，佐藤陽治：“第3章 再生医療等製品における非臨床試験時の試験デザイン設計”，再生医療等製品の承認取得要件への対応と実務戦略，サイエンス&テクノロジー（株），東京，pp.37-59（2016）

田埜慶子，佐藤陽治：“臨床薬学テキストシリーズ　バイオ医薬品と再生医療（乾賢一　監修）”，第2章　再生医療の実用化促進のための新たな法律とレギュラトリーサイエンス，（株）中山書店，東京，pp.152-61（2016）

山口照英，内田恵理子：“遺伝子医学MOOK30 今，着実に実り始めた遺伝子治療－最新研究と今後の展開”，第7章2. 遺伝子治療の審査体制と海外動向，金田安史編，（株）メディカルドゥ，大阪，pp.288-96（2016）

内田恵理子，佐々木裕子：“第十七改正日本薬局方技術情報JPTI2016”，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，（株）じほう，東京，pp.359-63（2016）

内田恵理子：“第十七改正日本薬局方技術情報JPTI2016”，タンパク質定量法，（一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編，（株）じほう，東京，pp.352-3（2016）

山口照英，内田恵理子：“細胞治療認定管理師制度指定カリキュラム”，Ⅲ-4 遺伝子治療関連法規，細胞治療認定管理師制度審議会カリキュラム委員会編，（一社）日本輸血・細胞治療学会，東京，pp.28-38（2016）

佐々木裕子，内田恵理子：“新GMP微生物試験法第３版”，第Ⅲ編第9章マイコプラズマ否定試験，佐々木次雄，棚本憲一，菊池裕編，（株）じほう，東京，pp.201-22（2016）

内田恵理子，古田美玲，山口照英：“再生医療・細胞治

療のための細胞加工物評価技術”, 第1編第1章 再生医療・細胞治療製品のマイコプラズマ検査, 佐藤陽治監修, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.3-15 (2016)

内田恵理子, 内藤幹彦：“臨床薬学テキストシリーズ バイオ医薬品と再生医療”, 第1章11 遺伝子治療, 乾健一監修, (株) 中山書店, 東京, pp.120-33 (2016)

葩島由二：“再生医療・細胞治療のための細胞加工物評価技術”, 第1章　エンドトキシン規格値と検査法, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.16-24 (2016)

植松美幸, 宮島敦子, 野村祐介, 葩島由二, 伊佐間和郎, 岩﨑清隆, 梅津光生：“医療用バイオマテリアルの研究開発”, 第1編第4章　血液適合性評価法の開発, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.26-40 (2017)

中岡竜介：“医療用バイオマテリアルの研究開発”, 第1編第2章　生体適合性材料の評価方法とその標準化, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.8-18 (2017)

中岡竜介：“手術用シーラント材・癒着防止材の利便化向上を目指した製品開発”, 第4章第4節　医療用ポリマーの生体安全性・適合性評価, (株) 技術情報協会, 東京, pp.271-77 (2016)

迫田秀行：“医療用バイオマテリアルの研究開発”, 第1編第3章　生体内劣化評価法の開発, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.19-25 (2017)

五十嵐良明：“衛生試験法・注解2015　追補2017”, 専門委員会に聞いてみた！石油ファンヒーターを使っている部屋で, 髪を乾かすと石油ファンヒーターが故障する？！香粧品に含まれるシリコーン等について, (公社) 日本薬学会環境・衛生部会編集, 金原出版 (株), 東京, pp.28-30 (2017)

渡邉敬浩：“食品衛生検査指針　理化学編追補 (2016)”, 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及びミネラルウォーター中の各主化学物質追補の概要, (公社) 日本食品衛生協会, 東京, pp.2-3 (2016)

渡邉敬浩：“食品衛生検査指針　理化学編追補 (2016)”, 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, (公社) 日本食品衛生協会, 東京, pp.4-16 (2016)

渡邉敬浩, 片岡洋平：“食品衛生検査指針　理化学編追補 (2016)”, ミネラルウォーター類中の化学物質等, (公社) 日本食品衛生協会, 東京, pp.17-56 (2016)

佐藤恭子：“健診・人間ドックハンドブック改訂6版”, 4 サプリメントと食品添加物　2. 食品添加物の基礎知識, 日野原重明監修, (株) 中外医学社, 東京, pp.385-95 (2016)

杉本直樹：“物理系薬学　III. 機器分析・構造決定”, 第6章　核磁気共鳴 (NMR), (公社) 日本薬学会編集, (株) 東京化学同人, 東京, pp.197-206 (2016)

Ohtsuki T, Tada A, Tahara M, Suematsu T, Sugimoto N: “Applications of NMR spectroscopy, volume 4”, Chapter 5 Applications of quantitative ^{1}H NMR in food-related analysis, eds., Rahman AU and Choudhary MI, Bentham Science Publishers, Sharjah, UAE, pp.222-62 (2016)

Saito H, Toho M, Tanaka T, Noda M: ““PANtrap”: A Novel Detection Method for General Food Samples”, THE NOROVIRUS, eds., Chan Paul KS, Kwan HS, Chan Martin CW, Academic Press, New York, pp.145-53 (2016)

佐々木次雄, 棚元憲一, 菊池裕／編：新GMP微生物試験法 第3版 第十七改正日本薬局方対応, (株) じほう, 東京 (2016)

佐々木次雄, 棚元憲一, 菊池裕／編：実践 微生物試験法Q&A, (株) じほう, 東京 (2017)

荒野泰, 佐治英郎, 蜂須賀暁子：“放射性医薬品基準解説書”, 荒野泰, 佐治英郎, 蜂須賀暁子監修, 放射性医薬品基準解説書作成検討会編集, 日本放射性医薬品協会, 東京, pp.5-152 (2016)

畝山智香子：“子どもを守るために知っておきたいこと”, 第3章 食, (株) メタモル出版, 東京, pp.108-24 (2016)

畝山智香子：“地球とつながる暮らしのデザイン”, 食品の安全を確保する, 小林光・豊貞佳奈子編, (株) 木楽舎, 東京, pp.80-7 (2016)

関野祐子：“医薬品の安全性評価法へのヒトiPS細胞由来分化細胞の利用”, iPS細胞の安全・高品質な作製技術, 技術情報協会出版, 東京, pp101-9 (2016)

Grúz P: “Lipid Peroxidation, Diet and the Genotoxicology of Aging”, Chapter 12. Molecular Basis of Nutrition and Aging, eds., Malavolta M and Mocchegiani E, Academic Press, pp.155-76（2016）

小島肇：“機能性化粧品素材－素材開発と安全性－”，第2章 化粧品開発に関わる安全性評価，医薬部外品申請における安全性評価方針，正木仁監修,（株）シーエムシー出版，東京，pp.62-9（2016）

小島肇：“有用性化粧品の処方とその活用（普及版）”，第14章 総合評価の方法，鈴木正人監修，（株）シーエムシー出版，東京，pp.147-51（2016）

Kojima H: “Validation of Alternative Methods for Toxicity Testing”, Advances in Experimental Medicine and Biology 856, Chapter 14: International Harmonization and Cooperation in the Validation of Alternative Methods, Editors: Chantra Eskes, Maurice Whelan, Springer, Netherland, pp.343-86（2016）

Kojima H: “Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications”, Chapter 51: Safety Assessment of Cosmetic Ingredients, Editors: Kazutami Sakamoto, Robert Lochhead, Howard Maibach, Yuji Yamashita, Elsevier. Netherland, pp.793-803（2017）

医薬品等一斉取締試験報告；エルカトニン注射剤，ガベキサートメシル酸塩注射剤，カルテオロール塩酸塩点眼液，シクロスポリンカプセル，ジクロフェナクナトリウム坐剤，シロスタゾールOD錠，タクロリムス錠，タクロリムスカプセル，タムスロシン塩酸塩OD錠，チザニジン塩酸塩錠，チモロールマレイン酸塩点眼液，リスペリドンOD錠，リスペリドン内服液：合田幸広，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘
後発医薬品品質確保対策事業（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬･生活衛生局監視指導･麻薬対策課に報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤試験ワーキンググループ試験結果報告：メロキシカム 錠 10 mgの溶出性評価：合田幸広，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘
後発医薬品品質情報提供等推進事業（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤試験ワーキンググループ試験結果報告：リスペリドン内用液およびガベキサートメシル酸塩注射液の純度および製剤均一性報告：合田幸広，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘
後発医薬品品質情報提供等推進事業（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

医薬品等一斉取締試験報告;ジルチアゼム塩酸塩注射剤，ケトプロフェン注射剤，オンダンセトロン塩酸塩注射剤，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注射剤，ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射剤，ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム注射剤，フルマゼニル注射剤，ラタノプロスト点眼剤，ブプレノルフィン注射剤，プロポフォール注射剤:合田幸広，阿曽幸男，宮崎玉樹，菅野仁美
後発医薬品品質確保対策事業（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬･生活衛生局監視指導･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，阿曽幸男，宮崎玉樹
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

高分子医薬製剤の安定性評価に係る研究：合田幸広，阿曽幸男，宮崎玉樹
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

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，合田幸広
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

登録試験検査機関精度管理－平成27年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，香取典子，坂本知昭，合田幸広
医薬品審査等業務庁費（平成27年4月～平成28年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・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27年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，香取典子，坂本知昭，合田幸広
医薬品審査等業務庁費（平成27年4月～平成28年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究：橋井則貴，蛭田葉子，東阪嘉子，鈴木琢雄，石井明子
医薬品承認審査等推進費(平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

生薬製剤の規格整備に係る研究：丸山卓郎，袴塚高志
医薬品審査等業務庁費（平成28年6月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）（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28年7月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について-プロポキシフェニルチオホモシルデナフィル，プロポキシフェニ

ルチオアイルデナフィル，ジエチルアミノプレタダラ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28年4月～平成29年3月)，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・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-強壮用健康食品-：袴塚高志，最所和宏
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月)，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・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，緒方潤
あへん等取扱業務庁費（平成28年4月～平成29年3月）平成28年12月及び平成29年3月（インド産あへん75検体)，平成29年12月（国産あへん6検体）厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・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28年4月～平成29年3月）平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・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，田中理恵
厚生労働省庁費（平成28年4月～平成29年3月）平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの買上調査における成分分析について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月）平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険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28年4月～平成29年3月）平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの分析業務について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月）平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの分析について（1)：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼2製品）

危険ドラッグの分析について（2)：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼7製品）

危険ドラッグの分析について（3)：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼5製品）

危険ドラッグの分析について（4)：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼4製品）

危険ドラッグの分析について（5)：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼2製品）

危険ドラッグの分析について（6)：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼1製品）

危険ドラッグの分析について（7)：袴塚高志，花尻（木

倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼2製品）

危険ドラッグの分析について（8）：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼2製品）

危険ドラッグの分析について（9）：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼4製品）

危険ドラッグの分析について（10）：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼7製品）

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業　再生医療審査WG報告書：松村一*，佐藤陽治，澤田留美，河野健
医薬品等審査業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課再生医療等製品審査管理室に報告

---

* 東京医科大学

Good *in vitro* Method Practice（GIVMP）のdraftingに必要な論点整理のための調査研究：澤田留美，三浦巧，安田智，遊佐敬介，佐藤陽治
化学物質安全対策費（平成28年10月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成28年度微量診断装置審査ワーキンググループ報告書：前田瑞夫*，蔦島由二，植松美幸，野村祐介，福井千恵
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告.

---

* 理化学研究所前田バイオ工学研究室

平成28年度血流解析シミュレーションソフトウェア審査ワーキンググループ報告書：松本洋一郎*，蔦島由二，宮島敦子，岡本吉弘，迫田秀行
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告

---

* 理化学研究所

平成28年度生体由来材料分野審査ワーキンググループ報告書：岸田晶夫*，蔦島由二，中岡竜介，加藤玲子
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告

---

* 東京医科歯科大学生体材料工学研究所

平成28年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業報告書：勢山博史*，蔦島由二
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告

---

* 日本歯科商工協会

室内空気環境汚染化学物質調査（放散試験）：五十嵐良明，酒井信夫
化学物質安全対策費，家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

室内空気環境汚染化学物質調査（全国実態調査）：五十嵐良明，酒井信夫
化学物質安全対策費，家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成28年度化粧品・医薬部外品成分の分析法に関する調査報告書：配位性を持つ防腐剤の分析法：秋山卓美，五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課に

報告

平成28年度医薬部外品原料の規格に関する研究報告書：秋山卓美，五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課に報告

医薬品等一斉監視指導収去指定品目の試験結果報告：イソプロピルパラベン，プロピルパラベン，イソブチルパラベン，ブチルパラベンのうちいずれか1成分以上を含有する化粧水（基布含浸型を含む），乳液，クリーム又は口紅：秋山卓美，内野正，五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・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：久保田領志，小林憲弘，五十嵐良明
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課に報告

水質基準等検査方法検討調査：小林憲弘，久保田領志，五十嵐良明
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課に報告

柔軟仕上げ剤等のにおいに関する調査：河上強志，五十嵐良明
家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室に報告

廃タイヤ等のリサイクルゴムを利用した家庭用品の国内市場調査：河上強志，五十嵐良明
家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用検討：志田（齊藤）静夏，林智子，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）：国衛研法への適用検討：坂井隆敏，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：穀類・豆類）の改良法の開発：志田（齊藤）静夏，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　試験法の検討結果の事前確認（第1回）：クマホス告示試験法（畜水産物），フルチアニル試験法（農産物），プロファム告示試験法（農産物），プロファム告示試験法（畜水産物），メタゾスルフロン試験法（農産物）：根本了，穐山浩
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28年4月～平成29年3月），平成28年5月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　試験法の検討結果の事前確認（第2回）：2,4,5-T，2,4-D，2,4-DB及びクロプロップ告示試験法（農産物・畜水産物），マラカイトグリーン告示試験法（畜水産物），フェンピラザミン試験法（農産物），塩酸ホルメタネート試験法（農産物），GC/MS及びLC/MS系統試験法（畜水産物），ダミノジッド試験法（農産物）及びダミノジッド試験法（畜水産物）のGC-FTD測定による評価：根本了，穐山浩
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28年4月～平成29年3月），平成28年8月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　試験法の検討結果の事前確認（第3回）：ジエチルスチルベストロール告示試験法（畜水産物），アザペロン試験法（畜水産物），エフロトマイシン試験法（畜水産物），酢酸イソ吉草酸タイロシン試験法（畜水産物），スピネトラム試験法（畜産物），メベンダゾール試験法（畜水産物）：根本了，穐山浩
厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課長依頼（平成28年4月～平成29年3月），平成28年10月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　試験法の検討結果の事前確認（第4回）：エンロフロキサシン，オキソリニック酸，オフロキサシン，オルビフロキサシン，サラフロキサシン，ジフロキサシン，ダノフロキサシン，ナリジクス酸，ノルフロキサシン，フルメキン及びマルボフロキサシン試験法（畜水産物：はちみつの場合），ジクロベニル試験法（水産物），ジクロベニル及びフルオピコリド試験法（農産物），フェントラザミド試験法（畜水産物），フルトラニル試験法（畜水産物），ベダプロフェン試験法（畜水産物），メチオカルブ試験法（農産物）：根本了，穐山浩
厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課長依頼（平成28年4月～平成29年3月），平成29年2月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　アビラマイシン試験法（畜産物）の開発：志田（齊藤）静夏，林智子，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　ナラシン試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　トリクラベンダゾール試験法（畜産物）の開発：菊地博之，坂井隆敏，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　畜水産食品中のエストラジオール等含有量実態調査　①天然型ホルモン類の含有量実態調査：坂井隆敏，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　畜水産食品中のエストラジオール等含有量実態調査　②ヒドロコルチゾン及びプロゲステロン試験法の検討：坂井隆敏，根本了，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　残留農薬等の公示試験法策定のための検討：穐山浩，坂井隆敏，長尾なぎさ，根本了
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品中の放射性物質実態調査等事業：堤智昭，鍋師裕美，前田朋美，足立利華，高附巧，松田りえ子，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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：鍋師裕美，堤智昭，前田朋美，足立利華，高附巧，松田りえ子，穐山浩，蜂須賀暁子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

環境汚染物質検査：高附巧，前田朋美，堤智昭，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年7月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

ばれいしょへの放射線照射に係るマニュアルの検討：堤智昭，松田りえ子，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年9月～平成28年10月），平成28年10月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

放射線照射された食品の検知法開発：堤智昭，高附巧，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年11月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

コメ中の無機ヒ素の分析法に係る試験検査等：片岡洋平，渡邉敬浩，林恭子，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

チョコレートおよびカカオ由来製品のカドミウム含有実

態調査：渡邉敬浩，片岡洋平，林恭子，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

六価クロムおよびクロロ酢酸類の分析法の検討および六価クロム濃度の実態調査:片岡洋平，渡邉敬浩，林恭子，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

ミネラルウォーター類における元素類濃度の実態調査：片岡洋平，渡邉敬浩，林恭子，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品に残留する農薬等の検査結果集計・解析に関する試験：松田りえ子，林恭子，渡邉敬浩，穐山浩
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品添加物公定書の策定に関わる検討：佐藤恭子，多田敦子，建部（佐々木）千絵，杉本直樹，工藤由起子，秋山卓美
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

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，久保田浩樹，多田敦子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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，久保田浩樹，多田敦子，杉本直樹，古庄紀子，鐘熙寧，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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検討：多田敦子，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，西﨑雄三，佐藤直子，杉本直樹，鈴木一平，鐘熙寧，古庄紀子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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：久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，多田敦子，鐘熙寧，五十嵐敦子，鈴木一平，古庄紀子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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，西﨑雄三，多田敦子，佐藤直子，石附京子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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，西﨑雄三，多田敦子，佐藤直子，石附京子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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，西﨑雄三，多田敦子，佐藤直子，石附京子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

器具・容器包装の規格試験へのTOC試験の導入に関する研究：阿部裕，山口未来，六鹿元雄，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査：六鹿元雄，阿部裕，山口未来，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

フタル酸エステル類の溶出挙動に関する研究：阿部裕，山口未来，六鹿元雄，佐藤恭子

食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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，渡邉英俊，多田敦子，杉本直樹，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29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

乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査：朝倉宏，岡田由美子，佐々木貴正
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

生食用カキの安全性確保に係る試験法:朝倉宏，野田衛，上間匡
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

マリントキシン外部精度管理事業：朝倉宏，大城直雅，松田りえ子
食品等試験検査費費（平成28年6月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査：朝倉宏，百瀬愛佳，岡田由美子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年1月～平成29年3月），平成28年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査事業：野田衛，上間匡，朝倉宏
食品等試験検査費（平成29年2月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

食中毒処理要領に基づく依頼検査（大阪市管轄事例）：野田衛，上間匡
平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安課に報告

水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査：工藤由起子，吉成知也，寺嶋淳
食品等安全確保対策費（平成28年4月～平成29年3月），平成28年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

冷凍挽肉製品の加熱調理殺菌条件調査事業:工藤由起子，寺嶋淳
食品等安全確保対策費（平成28年11月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

機能性表示食品にかかる機能性関与成分に関する検証事業：工藤由起子，寺嶋淳
消費者政策調査費（平成28年9月～平成29年3月），平成29年3月消費者庁食品表示企画課に報告

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，アセチル化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28年9月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

食品中のかび毒に係る試験検査（オクラトキシンA分析法に係る試験検査）：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28年7月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生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：野口秋雄，中村公亮，近藤一成
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部監視安全課に報告

安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化：野口秋雄，中村公亮，近藤一成
消費者庁支出委任費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月消費者庁に報告

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等：近藤一成，安達玲子，為広紀正
食品表示に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29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，田村克，畝山智香子，朝倉宏，野田衛，上間匡
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部監視安全課に報告

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，畝山智香子
食品等試験検査費（平成28年9月～平成28年11月），平成28年11月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課に報告

諸外国における乳児用調整乳に係る規制等に関する調査：窪田邦宏，畝山智香子
食品等試験検査費（平成28年10月～平成28年12月），平成28年12月厚生労働省医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課に報告

亜麻の実中のシアン化合物に関する調査：畝山智香子，登田美桜
食品等試験検査費（平成28年9月～平成28年10月），平成28年10月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査：登田美桜，畝山智香子
食品等試験検査費（平成28年7月～平成28年11月），平成28年11月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

医薬品使用実態調査・安全対策推進事業：今任拓也，佐井君江，斎藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生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，斎藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課に報告

指定添加物の安全性に関する試験；2-ブトキシエチルアセテートのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，髙橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年6月～平成28年10月），平成28年10月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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；S-メチルメタンチオスルフォネートのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，髙橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年6月～平成28年10月），平成28年10月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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；アセトアルデヒドジエチル アセタールのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，髙橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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；1,3,5-ウンデカトリエンのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，髙橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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；ジメチルスルフィドのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，髙橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験，①9H-Fluorene（経口/皮下投与ハーシュバーガー試験），②2-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) hydroquinone（経口/皮下投与子宮肥大試験），③4-Propoxyphenol（経口/皮下投与子宮肥大試験）：平林容子，髙橋祐次
家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告
農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業；①オメトエート，②アミノエトキシビニルグリシン，③ジクロフルアニド：平林容子，山本雅也

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成28年11月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

「タール色素等毒性試験に関する調査・研究」－タール色素「赤色505号」（オイルレッドX0）単回経口投与時のマウス肝における網羅的遺伝子発現変動の解析（*in vitro*実験）－：平林容子，北嶋聡
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部審査管理課に報告

化審法試験ガイドライン（併合試験，簡易生殖試験）の改定に関する調査：平林容子，山本雅也
家庭用品等試験検査費（平成28年11月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

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：7品目）（ラットを用いた5-ヘキセニルイソチオシアネート，2-フランメタンチオール，イソオイゲニルメチルエーテル，バニリンプロピレングリコールアセタール，フルフラールプロピレングリコールアセタール，2-（4-メチル-5-チアゾリル）エタノールおよび5-メチル-3-フェニル-2-ヘキセナールの90日間亜慢性反復投与試験）平成28年度最終報告書：木島綾希，石井雄二，高須伸二，梅村隆志，松下幸平，森川朋美，豊田武士，赤木純一，水田保子，曺永晩，小川久美子
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品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（反復投与毒性試験:4品目）（ラットを用いた5-メチルフルフラール，2-(*l*-メントキシ）エタノール，2,4-ジメチル-4-フェニルテトラハイドロフランおよびヘキサナールプロピレングリコールアセタールの90日間亜慢性反復投与試験）平成28年度中間報告書：松下幸平，森川朋美，豊田武士，木島綾希，石井雄二，高須伸二，梅村隆志，赤木純一，水田保子，曺永晩，小川久美子
食品等試験検査費（平成28年6月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業報告書（3物質:ホスメット，ピリミカーブおよびビテルタノール）:豊田武士，小川久美子

食品等試験検査費（平成28年12月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・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（小核試験3品目，トランスジェニック突然変異試験2品目）平成28 年度報告書：本間正充，増村健一
食品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局基準審査課に報告

既存化学物質の安全性に関する試験（復帰突然変異試験6件，染色体異常試験6件）平成28年度報告書:本間正充，山田雅巳，杉山圭一
平成29 年3月厚生労働省医薬・生活衛生局化学物質安全対策課に報告

化審法における変異原性の試験法に係る調査（MLAについてOECD試験ガイドラインの改定に伴う，化審法試験法ガイドライン改定案の作成1件，TK6試験の化審法試験法導入へのための調査，検討および試験法ガイドライン案の作成1件）平成28年度報告書：本間正充
化学物質支出委任費（平成28年10月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局化学物質安全対策課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査（6 品目；遺伝毒性試験）平成28 年度報告書：本間正充
平成28年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について（平成28年10月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局基準審査課に報告

一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理，分析等：広瀬明彦，山田隆志，五十嵐智女，磯貴子，川村智子，松本真理子，山口治子
家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

優先評価化学物質に係る評価資料（リスク評価IIの有害性評価書）の整理，分析等：広瀬明彦，山田隆志，五十嵐智女，磯貴子，川村智子，松本真理子，山口治子
家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告
合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査:六鹿元雄，広瀬明彦，磯貴子，松本真理子

食品等試験検査費（平成28年12月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

化審法等に係る既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集：北嶋聡，広瀬明彦，松本真理子
家庭用品等試験検査費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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：アクリル酸2-ヒドロキシプロピル（CAS No. 999-61-1）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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：1,2,3,6-テトラヒドロフタル酸無水物（CAS No. 85-43-8）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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：1,2,3-トリクロロプロパン（CAS No. 96-18-4）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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：ベンジリデンジクロリド（CAS No. 98-87-3）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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：ベンゾトリクロリド（CAS No. 98-07-7）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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：硫酸ジエチル（CAS No. 64-67-5）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品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　ER STTA法（hERα-HeLa-9903細胞を用いたエストロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法）：小島肇
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成28年4月～平成29年3月），平成28年12月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品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　眼刺激性試験代替法　再構築ヒト角膜様上皮モデル法（Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE法）：小島肇
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年1月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品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　human Cell Line Activation Test（h-CLAT）：小島肇
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品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，笠原利彦*
医薬品承認審査等推進費（平成28年6月～平成29年3月），平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

---

* 富士フイルム（株）

川西徹：健康医療戦略とナノDDS製剤のレギュラトリーサイエンス.
日本薬剤学会第31年会ラウンドテーブル（2016.5）

川西徹：第17改正日本薬局方の告示とその医薬品品質へのインパクト.
第14回新製剤技術とエンジニアリングを考える会（2016.7）

Kawanishi T: Expectation for the future and the role of the JP From academia's perspectives.
JP 130th Anniversary Symposium（2016.9）

川西徹：国立医薬品食品衛生研究所.
COINS国際シンポジウム（2016.12）

Mori K[*1], Yamori T[*2], Kawanishi T, Inoue T: Regulatory Science for R&D Promotion of Innovative Pharmaceuticals.
The 3rd International Meeting for Medicinal Sciences（2017.3）

[*1] MHLW
[*2] PMDA

合田幸広：シンポジウム，伝統医学の国際化はだれのためか「The Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）の活動」.
第67回東洋医学会（2016.6）

合田幸広：シンポジウムⅠ，定量NMRから見えてくる世界「日本薬局方における定量NMR」.
日本生薬学会第63年会（2016.9）

合田幸広，細江潤子，杉本直樹，末松孝子[*1]，三浦亨[*2]，山田裕子[*2]，鈴木裕樹[*3]，勝原孝雄[*3]，五十嵐靖[*3]，西村浩昭[*3]，菊地祐一[*3]，山下忠俊[*4]：吸湿性試薬の定量NMR.
日本生薬学会第63年会（2016.9）

[*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

合田幸広：第17改正日本薬局方における生薬関連の話題.
生薬学会関西支部秋期講演会（2016.10）

Suematsu T[*1], Hosoe J, Sugimoto N, Yamada Y[*2], Miura T[*2], Suzuki H[*2], Katsuhara T[*3], Igarashi Y[*3], Nishimura H[*3], Kikuchi Y[*3], Yamashita T[*4], Goda, Y: Application of quantitative 1H NMR to the hygroscopic reagents.
5th Annual Practical Application of NMR in Industry Conference, South Carolina, USA（2017.2）

[*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

篠田量太[*1]，山路誠一[*1]，吉田和範[*1]，赤坂優駿[*1]，新井一郎[*1]，寺林進[*2]，酒井英二[*3]，阿部尚人[*3]，三宅克典[*4]，合田幸広，川原信夫[*5]，飯田修[*5]：日本薬局方『ボクソク』の生薬学的研究（第4報）.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 日本薬科大学
[*2] 横浜薬科大学
[*3] 岐阜薬科大学
[*4] 東京薬科大学
[*5] 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

Yoshida H, Kuwana A, Shibata H, Izutsu K, Goda Y: NGI and ACI Analysis of Aerodynamic Particle Size Distribution of Dry Powder Inhalers: Effect of Cut-off Diameter and Flow Rate.
Respiratory Drug Delivery 2016（2016.4）

伊豆津健一：実用段階に達した医薬品コクリスタルの製造に関する留意点.
日本薬剤学学会物性・前臨床開発FGジョイントセミナー（2016.5）

伊豆津健一：ジェネリック医薬品の品質確保と生物学的同等性.
日本薬剤学会第31年会シンポジウム（2016.5）

柴田寛子，吉田寛幸，伊豆津健一，合田幸広：腸溶錠からの薬物放出に対する炭酸水素緩衝液の濃度と種類の影響.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

吉田寛幸，桑名明美，柴田寛子，伊豆津健一，合田幸広：フロースルーセル内の水流と製剤の溶出性への送液ポンプの種類の影響.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

Shibata H: Issues with bioequivalence for parenteral formulations.
5th DIA CMC Forum in Japan-Challenge of Future BE Study-（2016.5）

吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，合田幸広：公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み　－ジェネリック医薬品品質情報検討会におけるアレルギー用薬の溶出試験結果－.
医療薬学フォーラム2016（2016.6）

照屋慶太*，吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，郡司美穂子*，米持悦生*，合田幸広：フロースルーセル溶出試験装置における水流プロファイルと製剤の溶出性への試験液の脱気の影響.
第60回日本薬学会関東支部大会（2016.9）

---

* 星薬科大学

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10回学術大会（2016.7）

Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y, Arai R, Ito M, Sugano K, Noguchi S, Terada K: Formation of glycine/glutaric acid cocrystal by freeze-drying: Characterization of frozen solutions and dried solids.
CPPR Freeze Drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference（2016.7）

Izutsu K, Shibata H, Yoshida H, Goda Y: Freeze-Drying of Multi-component Pharmaceutical Formulations.
20th International Drying Symposium（2016.8）

柴田寛子，吉田寛幸，伊豆津健一，合田幸広：リュープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤からのin vitro薬物放出性評価.
第26回日本医療薬学会年会（2016.9）

吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，合田幸広：Model independent multivariate confidence region procedure（method B）を用いた溶出挙動の類似性判定に関する検討.
第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2016.9）

伊豆津健一：欧米における早期承認審査制度とCMC, GMP対応について.
日本PDA製薬学会・開発QA委員会・研究成果報告会（2016.10）

吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，合田幸広：公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み　－ジェネリック医薬品品質情報検討会WGによるロラタジン錠等の溶出試験結果－.
第49回日本薬剤師会学術大会（2016.10）

吉田寛幸：後発医薬品の品質確保の推進に向けた今後の取り組み.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

吉田寛幸：日本薬局方における吸入剤試験法の現状.
日本薬剤学会経肺経鼻投与製剤FG研究会（2017.1）

伊豆津健一：欧米における共結晶医薬品ガイドラインの動向と評価法.
立命館大学創剤研究コンソーシアム・研究会（2017.2）

宮崎玉樹，阿曽幸男，合田幸広：市販経皮吸収型製剤の粘着特性.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

宮崎玉樹，杉林堅次*1，四方田千佳子*2，道中康也*3：ラウンドテーブルセッション「経皮吸収型製剤の未来を見越して　－さらなる発展に向けた品質評価法とは」.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

---

*1 城西大学
*2 RS財団
*3 久光製薬

Miyazaki T, Aso Y, Goda Y: Application of thermal analysis in the field of drug discovery: Stability assessment of amorphous drugs by DSC and IMC.
CALCON 2016（2016.7）

Miyazaki T, Aso Y, Goda Y: Temperature and relative humidity dependence of the polymorphic transformation rate of sulfathiazole form I to form IV.
2016 AAPS Annual Meeting（2016.11）

宮崎玉樹，阿曽幸男，合田幸広：未開封状態での測定による経皮吸収型製剤中の薬物の結晶性評価.
日本薬学会第137年会（2017.3）

Sasaki T*1, Tanabe T*2, Sakamoto T, Nishizawa J*2: Continuous Wave Terahertz Signal Generator based on Difference Frequency Generation in Gallium Phosphide Crystal and its Applications for Spectroscopy.
The 11th Annual IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (IEEE NEMS 2016)（2016.4）

---

*1 Shizuoka University
*2 Tohoku University

坂本知昭，副島武夫*，赤尾賢一*，香取典子，合田幸広：赤外，近赤外及びラマン分光法を用いたキノロン系合成抗菌剤の酸化チタン（IV）光触媒分解の分子振動解析.
平成27年度日本分光学会年次講演会（2016.5）

---

* JASCO

副島武夫*，名越利之*，湯本政昭*，赤尾賢一*，永森浩司*，坂本知昭：ラマン分光法を用いた医薬品錠剤のUV劣化に関する深さ方向の評価.
平成27年度日本分光学会年次講演会（2016.5）

---

* JASCO

島村りえ*，岡留悠祐*，鈴木郁也*，小出達夫，久田浩史*，井上元基*，深水啓朗*：ラマン分光法を用いた錠剤中主薬の定量.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

---

* 明治薬科大学

井上元基*，久田浩史*，小出達夫，深水啓朗*：プローブ型低波数ラマン分光器による結晶転移のモニタリング.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

---

* 明治薬科大学

久田浩史*, 井上元基*, 小出達夫, 深水啓朗*:近赤外レーザー搭載携帯型ラマン分光計を用いた医薬品原料の受入れ試験と分析法バリデーション.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

---

* 明治薬科大学

小野誠*1，深水啓朗*2，小出達夫，池田幸弘*3，谷田智嗣*4，米持悦生*5：承認薬におけるCocrystalの可能性調査.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

---

*1 第一三共（株）
*2 明治薬科大学
*3 武田薬品工業（株）
*4 中外製薬（株）
*5 星薬科大学

深水啓朗*1，渡邉和佳*1，沢田亜幸*2，田籠美保子*2，外石昇*2，井上元基*1，山本佳久*3，小出達夫：タクロリムスを含有する軟膏剤中における主薬の分散状態に関する研究.
日本病院薬剤師会関東ブロック第46回学術大会(2016.8)

---

*1 明治薬科大学
*2 総合東京病院
*3 帝京平成大学

嶽本佳菜子*1，東初樹*1，山田優希*2，井上元基*1，山本佳久*2，小出達夫，深水啓朗*1：カールフィッシャー法と近赤外分光法による半固形製剤中の水分量測定.
日本病院薬剤師会関東ブロック第46回学術大会(2016.8)

---

*1 明治薬科大学
*2 帝京平成大学

照沼憂哉*1，向山龍司*2，田籠美保子*2，外石昇*2，久田浩史*1，井上元基*1，山本佳久*3，小出達夫，深水啓朗*1：アセトアミノフェン坐剤に含まれる主薬の粒子径および分布の可視化に関する研究.
日本病院薬剤師会関東ブロック第46回学術大会(2016.8)

---

*1 明治薬科大学
*2 総合東京病院
*3 帝京平成大学

坂本知昭，佐々木哲朗*，香取典子，合田幸広:アナターゼ型酸化チタン（IV）の水和医薬品への光触媒作用に関するフォノン及び分子振動解析.
日本分析化学会第65年会（2016.9）

＊ 静岡大学

秋山高一郎＊，堀田和希＊，坂本知昭：テラヘルツ波減衰全反射分光法を用いた牛乳とヨーグルトの吸収特性の経時評価.
日本分析化学会第65年会（2016.9）

＊ 浜松ホトニクス中央研究所

堀田和希＊，秋山高一郎＊，坂本知昭：テラヘルツ波減衰全反射分光法による点眼剤・注射剤の計測評価.
日本分析化学会第65年会（2016.9）

＊ 浜松ホトニクス中央研究所

上山栄二＊1，阿形泰義＊2，尾澤侑治＊3，井上敬介＊4，臺場昭人＊5，香取典子：Quality by Design における規格試験の役割および消費者危険／生産者危険を考慮した規格設定提案.
日本PDA製薬学会技術教育委員会　研究成果発表会（2016.9）

＊1 第一三共（株）
＊2 アステラス製薬（株）
＊3 大鵬薬品工業（株）
＊4 武田薬品工業（株）
＊5 ダッソー・システムズ・バイオビア（株）

東初樹＊1，嶽本佳菜子＊1，山田優希＊2，井上元基＊1，山本佳久＊2，小出達夫，深水啓朗＊1：近赤外分光法を用いた半固形基剤中の水分含量測定.
第26回日本医療薬学会年会（2016.9）

＊1 明治薬科大学
＊2 帝京平成大学

田邊佑太＊1，前野祐介＊2，井上元基＊1，久田浩史＊1，小出達夫, 深水啓朗＊1:医薬品コクリスタルの探索スクリーニング法に用いるEnhancedナノスポット法の開発.
第60回日本薬学会関東支部大会（2016.9）

＊1 明治薬科大学
＊2 日産化学工業（株）

Inoue M＊, Hisada H＊, Koide T, Fukami T＊: Real-time monitoring of crystalline compounds using in situ low frequency Raman probe.
SCIX 2016（2016.9）

＊ Meiji Pharmaceutical University

Fukami T＊, Inoue M＊, Hisada H＊, Koide T: Pharmaceutical evaluation of atorvastatin calcium tablets available on the Internet.
SCIX 2016（2016.9）

＊ Meiji Pharmaceutical University

阿形泰義＊1，上山栄二＊2，尾澤侑治＊3，井上敬介＊4，臺場昭人＊5，香取典子：Quality by Design における規格試験の役割および消費者危険／生産者危険を考慮した規格設定提案.
日本PDA製薬学会第23年会（2016.11）

＊1 アステラス製薬（株）
＊2 第一三共（株）
＊3 大鵬薬品工業（株）
＊4 武田薬品工業（株）
＊5 ダッソー・システムズ・バイオビア（株）

Koide T, Hisada H＊, Inoue M＊, Fukami T＊, Katori N, Goda Y: Pharmaceutical quantification for content uniformity of solid dosage forms using Raman Spectroscopy.
2016 AAPS Annual Meeting（2016.11）

＊ Meiji Pharmaceutical University

Sakamoto T, Mineki H＊1, Fujimaki Y＊2, Katori N, Kanbayashi N＊1, Fukuda S＊1, Goda Y: Distribution Analysis of Two Active Pharmaceutical Ingredients in Imported Anti-Malarial Drugs by Near-/Mid-IR Imaging.
The 5th Asian NIR symposium（2016.12）

＊1 JASCO Engineering
＊2 Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

Fujimaki Y＊, Sakamoto T, Hayashi K＊, Somekawa S＊: Prediction of pore diameter of nano porous silica using Near Infrared Spectroscopy.
The 5th Asian NIR symposium（2016.12）

---

* Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

Hattori Y*, Seko Y*, Sakamoto T, Otsuka M*: NIR Mapping of Polymorphism and Amorphous Atorvastatin Calcium Hydrate in a Tablet.
The 5th Asian NIR symposium（2016.12）

---

* Musashino University

Sakamoto T, Sasaki T*, Chikuma T, Katori N, Goda Y: Phonon and molecular vibration analysis on photocatalytic reaction of anatase-type titanium dioxide（IV）against hydrate active pharmaceutical ingredients using terahertz and Raman spectroscopy.
Pittsburg conference on analytical chemistry and applied spectroscopy（PITTCON2017）（2017.3）

---

* Shizuoka University

Sasaki T*[1], Sakamoto T, Tanabe T*[2], Nishizawa J*[2]: Continuous wave terahertz laser spectrometer and its applications for pharmaceuticals.
Pittsburg conference on analytical chemistry and applied spectroscopy（PITTCON2017）（2017.3）

---

*[1] Shizuoka University
*[2] Tohoku University

坂本知昭，佐々木哲朗*，知久馬敏幸，香取典子，合田幸広：市場流通医薬品の品質確認のための分光分析　第1報　抗マラリア合剤Riamet錠における2主薬成分及び添加剤のテラヘルツ及び近赤外分光／イメージング解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 静岡大学

知久馬敏幸，坂本知昭，合田幸広：市場流通医薬品の品質確認のための分光分析　第2報　国内未承認抗マラリア薬Riamet錠のラマンスペクトル解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

佐々木哲朗*[1]，坂本知昭，大塚誠*[2]：高精度テラヘルツ分光スペクトル測定による中分子量医薬品のスペクトル観察.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*[1] 静岡大学
*[2] 武蔵野大学

秋山高一郎*，堀田和稀*，坂本知昭，高橋宏典*，合田幸広：医薬品品質評価を目指したTHz-ATR計測による溶液中での結晶化モニタリング.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 浜松ホトニクス中央研究所

副島武夫*, 湯本政昭*, 赤尾賢一*, 永森浩司*, 坂本知昭：薬品の品質評価技術としてのラマン分光法の活用－顕微ラマン分光イメージングを用いた原薬結晶多形の空間分布評価.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* JASCO

藤巻康人*，小金井誠司*，坂本知昭：内部量子効率計測による医薬品主薬の状態解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 東京都立産業技術研究センター

秦欣淼*[1]，伊藤雅隆*[1]，坂本知昭，菅野清彦*[1]，寺田勝英*[2]，野口修*[1]：テラヘルツ時間領域分光法を用いたOD錠の吸湿性評価.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*[1] 東邦大学
*[2] 高崎健康福祉大学

佐久間発*, 久田浩史*, 小出達夫, 井上元基*, 深水啓朗*：日本薬局方各条における確認試験法としての携帯型ラマン分光計の実用性.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 明治薬科大学

小出達夫, 島村りえ*, 荻原聖弥*, 久田浩史*, 井上元基*, 深水啓朗*，香取典子，合田幸広：透過ラマン分光法を用いた測定試料数が多い場合の製剤均一性評価に関する研究.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 明治薬科大学

山本佳久[*1]，杉田みすず[*1]，瀬田昌子[*2]，小出達夫，深水啓朗[*2]：クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム製剤の製剤特性に関する研究.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 帝京平成大学
[*2] 明治薬科大学

井上元基[*], 落合陸夫[*], 久田浩史[*], 小出達夫, 深水啓朗[*]：低波数ラマン分光法を用いたシクロデキストリン包接複合体の分析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*] 明治薬科大学

加藤くみ子，南條邦江，原矢佑樹，合田幸広，奥田晴宏：ナノテクノロジー応用医薬品の分類とサイズ・形態解析法に関する研究.
日本薬学会第137年会（2017.3）

灘井亮[*1]，原矢佑樹，西辻和親[*2]，内村健治[*3]，加藤くみ子，重永章[*4]，川上徹[*5]，大高章[*4]，北條裕信[*5]，坂下直実[*2]，斎藤博幸[*1]：アルギニンペプチドのグリコサミノグリカン糖鎖を介した細胞膜透過機構に関する物理化学的解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 京都薬科大学
[*2] 徳島大学大学院医歯薬学研究部（医学系）
[*3] 名古屋大学大学院医学系研究科
[*4] 徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学系）
[*5] 大阪大学蛋白質研究所

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Sakai-Kato K: Membrane rigidity of liposome determined by means of atomic force microscopy and its relation to cellular uptake efficiency.
3rd International Conference on Biomaterials Science（2016.11）

Nadai R[*1], Takechi-Haraya Y, Nishitsuji K[*2], Uchimura K[*3], Sakai-Kato K, Shigenaga A[*4], Kawakami T[*5], Otaka A[*4], Hojo H[*5], Sakashita N[*2], Saito H[*1]: Sulfated glycosaminoglycans promote cell membrane penetration of arginine peptides via enthalpy-driven interactions.
The 53rd Japanese Peptide Symposium（2016.10）

[*1] 京都薬科大学
[*2] 徳島大学大学院医歯薬学研究部（医学系）
[*3] 名古屋大学大学院医学系研究科
[*4] 徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学系）
[*5] 大阪大学蛋白質研究所

原矢佑樹，加藤くみ子，合田幸広：原子間力顕微鏡法による液中リポソームの力学的特性解析手法とその有用性の検討.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

阿部康弘，加藤くみ子，合田幸広：siRNA封入リポソームによる自然免疫応答の評価手法に関する検討.
日本薬剤学会第31年会（2016.5）

灘井亮[*1]，原矢佑樹，西辻和親[*2]，内村健治[*3]，加藤くみ子，重永章[*4]，川上徹[*5]，大高章[*4]，北條裕信[*5]，坂下直実[*2]，斎藤博幸[*1]：アルギニンペプチドの細胞膜透過はグリコサミノグリカン糖鎖へのエンタルピー依存的結合によって促進される.
日本膜学会第38年会（2016.5）

[*1] 京都薬科大学
[*2] 徳島大学大学院医歯薬学研究部（医学系）
[*3] 名古屋大学大学院医学系研究科
[*4] 徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学系）
[*5] 大阪大学蛋白質研究所

Ishii-Watabe A : Current Situation in Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins in Japan.
10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis（2016.4）

石井明子：バイオ医薬品（組換えタンパク質医薬品）の品質と免疫原性.
第16回日本蛋白質科学会ワークショップ（2016.6）

石井明子：バイオ医薬品の不純物評価・管理の概要.
第43回日本毒性学会シンポジウム（2016.6）

石井明子：バイオシミラー開発に関する国際的動向と品質安全性確保の課題.
日本ジェネリック医薬品学会第10回学術大会シンポジウム（2016.7）

石井明子：バイオ後続品の概要.我が国におけるバイオ後続品普及へのクリティカルパス.
第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会シンポジウム（2016.9）

石井明子：抗体医薬品バイオシミラー開発における同等性／同質性評価.
日本薬物動態学会第31回年会シンポジウム（2016.10）

石井明子：バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析に関する技術的要件.
第8回JBFシンポジウム（2017.2）

石井明子：遺伝子組換えカイコにより製造されるバイオ医薬品の品質安全性確保の課題.
日本薬学会第137年会（2017.3）

石井明子：バイオ医薬品製造工程におけるシングルユースシステム関連の品質リスクマネジメント.
バイオエンジニアリング研究会シングルユース小委員会講演会「シングルユースの現状と課題」～品質管理とExtractable & Leachables ～（2017.3）

橋井則貴：バイオ医薬品開発と質量分析.
第29回バイオメディカル分析科学シンポジウム（2016.9）

津元裕樹[*1]，西風隆司[*2]，橋井則貴，三浦ゆり[*1]，阿部由紀子[*3]，新井康通[*3]，岩本慎一[*2]，石井明子，広瀬信義[*3]，田中耕一[*2]，遠藤玉夫[*1]：超百寿者血漿タンパク質のN-結合型糖鎖シアル酸結合様式の解析.
第35回日本糖質学会年会（2016.9）

[*1] 東京都健康長寿医療センター研究所
[*2] 島津製作所
[*3] 慶応大学

橋井則貴，鈴木琢雄，蛭田葉子，石井明子：水素重水素交換／質量分析法の糖鎖－タンパク質間相互作用解析への応用.
第89回日本生化学会大会（2016.9）

橋井則貴：液体クロマトグラフィー／質量分析を用いたバイオ医薬品の生体試料中薬物濃度測定.
第8回JBFシンポジウム（2017.2）

橋井則貴：質量分析を用いたバイオ医薬品の血中濃度測定手法に関する研究.
平成28年度日本医療研究開発機構研究費　創薬基盤推進研究事業　研究成果発表会（2017.2）

橋井則貴：質量分析によるFc融合タンパク質医薬品のO-結合型糖鎖部位特異的解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

Shibata H: Pharmaceutical Reference Standards in Japan.
12the Annual International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards（2016.11）

柴田寛子：バイオ医薬品の凝集体／不溶性微粒子評価法に関する研究.
平成28年度日本医療研究開発機構研究費　創薬基盤推進研究事業　研究成果発表会（2017.2）

柴田寛子，木吉真人，伊豆津健一，石井明子，合田幸広：タンパク質医薬品注射剤の微粒子測定におけるFlow Imaging法の有用性評価.
日本薬学会第137年会（2017.3）

原園景：第十七改正日本薬局方改正：生物薬品関連試験法（糖鎖試験法等）について.
第23回クロマトグラフィーシンポジウム（2016.5）

竹元裕明[*1,2]，高橋純[*1,2]，日向須美子[*2]，山下忠俊[*3]，大嶋直浩[*4]，丸山卓郎，日向昌司，天倉吉章[*5]，袴塚高志．小田口浩[*2]，合田幸広，花輪壽彦[*2]，小林義典[*1,2]：エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスと麻黄エキスを用いた麻黄の副作用の比較検討.
第33回和漢医薬学会学術大会（2016.8）

[*1] 北里大学薬学部
[*2] 北里大学東洋医学総合研究所
[*3]（株）常磐植物化学研究所
[*4] 国際医療福祉大学薬学部
[*5] 松山大学薬学部

西岡宗一[*1,9]，小林功[*3,9]，原園景[*9]，久保勇樹[*4]，松崎祐二[*5]，真板宣夫[*6]，日高朋[*2]，辻大輔[*1,8]，瀬筒秀樹[*3,8,9]，町井博明[*3,8]，石井明子[*9]，川崎ナナ[*7,9]，伊藤孝司[*1,8,9]：グライコシンターゼによるTGカイコ由来ヒトリソソーム酵素のN型糖鎖リモデリング.
第35回日本糖質学会年会（2016.9）

[*1] 徳島大院薬

*2 徳島大薬
*3 農研機構
*4 増田化学工業（株）
*5 東京化成工業（株）
*6 徳島大先端酵素研
*7 横浜市大院生命医科学
*8 医薬品作物・医療用素材等の開発PT
*9 AMED（創薬基盤推進研究事業）

Harazono A, Ishii-Watabe A: Points to consider for the development of glycosylation analysis and peptide mapping procedures.
29th Annual and International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology（2016.11）

原園景：バイオ医薬品の標準物質に期待される役割.
BMS研究会講演会「抗体標準物質と標準化」（2016.11）

原園景：O-結合型糖鎖試験法の標準的試験方法に関する研究.
平成28年度日本医療研究開発機構研究費　創薬基盤推進研究事業　研究成果発表会（2017.2）

原園景，木吉真人，石井明子：日局参考情報　単糖分析及びオリゴ糖分析/糖鎖プロファイル法への代表的な分析手順追記のための予備的検討.
日本薬学会第137年会（2017.3）

小林哲，小村純子*，石井明子：免疫抑制剤投与患者における各種ウイルス感染症リスクアセスメントの試み.
日本薬剤疫学会第22回学術総会（2016.11）

---

* 医薬品医療機器総合機構

木吉真人，原園景，多田稔，石井明子：FcγRIIIaカラムを用いた抗体医薬品の特性解析.
第89回日本生化学会大会（2016.9）

木吉真人，多田稔，原園景，ホセマルチネスカァヴェイロ*，津本浩平*，石井明子：抗体医薬品の分子設計への応用を目指したFc-FcγR 相互作用解析.
大阪大学タンパク質研究所セミナー　バイオ医薬品開発の鍵となる分子設計技術（2016.11）

---

* 東京大学大学院工学系研究科

木吉真人：FcγRIIIaカラムを用いた抗体医薬品の特性解析.
第3回FcR研究会（2017.3）

西村和子，秦信子*1，橋本勉*2，森民樹*2，中村隆広*3，野村達希*3，齊藤哲*4，箕浦恭子*4，青山宗夫*5，細木淳*6，相馬雅子*7，角辻賢太*8，西宮一尋*9，香取典子*1，坂本典久*10，石井明子：バイオ医薬品の非臨床・臨床試験における抗薬物抗体の標準的評価スキームに関する研究.
第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2016.9）

---

*1（株）Ig-M
*2（株）LSIメディエンス
*3（株）新日本科学
*4 アステラス製薬（株）
*5 エーザイ（株）
*6 協和発酵キリン（株）
*7 第一三共（株）
*8 大日本住友製薬（株）
*9 中外製薬（株）
*10 医薬品医療機器総合機構

西村和子，宮間ちづる，多田稔，鈴木琢雄，斎藤嘉朗，石井明子：抗EPO抗体国際標準パネルを用いた抗薬物抗体測定系の分析能比較.
第23回日本免疫毒性学会学術年会（2016.9）

西村和子，秦信子*1，橋本勉*2，森民樹*2，中村隆広*3，野村達希*3，齊藤哲*4，箕浦恭子*4，青山宗夫*5，細木淳*6，相馬雅子*7，角辻賢太*8，西宮一尋*9，香取典子，坂本典久*10，石井明子：バイオ医薬品に対する抗薬物抗体の測定における陽性判定基準設定に関する研究.
日本薬物動態学会第31回年会（2016.10）

---

*1（株）Ig-M
*2（株）LSIメディエンス
*3（株）新日本科学
*4 アステラス製薬（株）
*5 エーザイ（株）
*6 協和発酵キリン（株）
*7 第一三共（株）
*8 大日本住友製薬（株）
*9 中外製薬（株）
*10 医薬品医療機器総合機構

西村和子，秦信子*1，若林弘樹*2，橋本勉*2，森民樹*2，中村隆広*3，野村達希*3，齊藤哲*4，箕浦恭子*4，青山

宗夫[*5]，細木淳[*6]，相馬雅子[*7]，角辻賢太[*8]，西宮一尋[*9]，柴田寛子，斎藤嘉朗，香取典子，坂本典久[*10]，石井明子：バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析に関する技術的要件.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1]（株）Ig-M
[*2]（株）LSIメディエンス
[*3]（株）新日本科学
[*4] アステラス製薬（株）
[*5] エーザイ（株）
[*6] 協和発酵キリン（株）
[*7] 第一三共（株）
[*8] 大日本住友製薬（株）
[*9] 中外製薬（株）
[*10] 医薬品医療機器総合機構

日向須美子[*1]，日向昌司，大嶋直浩[*2]，丸山卓郎，鎌倉浩之，山下忠俊[*3]，天倉吉章[*4]，袴塚高志，小田口浩[*1]，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（EFE）のMET阻害作用を介したがん細胞の運動能抑制作用.
第33回和漢医薬学会学術大会（2016.8）

[*1] 北里大学東洋医学総合研究所
[*2] 国際医療福祉大学薬学部
[*3]（株）常磐植物化学研究所
[*4] 松山大学薬学部

日向須美子[*1]，日向昌司，西村行生[*2]，伊藤和幸[*3]，小田口浩[*1]，花輪壽彦[*1]：MET過剰発現非小細胞肺がんの増殖に対する麻黄及びエルロチニブの併用効果.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

[*1] 北里大学東洋医学総合研究所
[*2] 九州大学
[*3] 野崎徳州会病院付属研究所

Hyuga M, Tada M, Hashii N, Harazono A, Ishii-Watabe A: Current Topics about Evaluation and Control of Host Cell Proteins（HCP）as Impurities Existing in Biopharmaceuticals.
29th Annual and International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology（2016.11）

日向昌司：漢方製剤の薬効を担保する品質評価手法に関する研究.
平成28年度日本医療研究開発機構研究費　創薬基盤推進研究事業　研究成果発表会（2017.2）

日向須美子[*1]，日向昌司，西村行生[*2]，伊藤和幸[*3]，山下忠俊[*4]，袴塚高志，合田幸広，小田口浩[*1]，花輪壽彦[*1]：麻黄によるEGFR-TKI 耐性肺がん細胞におけるMet発現のダウンレギュレーション.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 北里大・東医研
[*2] 九大院薬
[*3] 野崎徳州会病研
[*4] ㈱常磐植物化学研究所

中森俊輔[*1]，髙橋純[*1]，日向須美子[*2]，竹元裕明[*1]，山下忠俊[*3]，丸山卓郎，日向昌司，大嶋直浩[*4]，天倉吉章[*5]，袴塚高志，合田幸広，小田口浩[*2]，花輪壽彦[*2]，小林義典[*1]：Formalin誘発性疼痛に対する麻黄，EFE，エフェドリン，プソイドエフェドリンの鎮痛作用の解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 北里大学薬学部
[*2] 北里大学東洋医学総合研究所
[*3]（株）常磐植物化学研究所
[*4] 東京理科大学薬学部
[*5] 松山大学薬学部

竹元裕明[*1]，片岡柚香里[*1]，高山真奈[*1]，萩原正和[*1]，日向須美子[*2]，山下忠俊[*3]，内山奈穂子，丸山卓郎，日向昌司，大嶋直浩[*4]，天倉吉章[*5]，袴塚高志，合田幸広，小田口浩[*2]，花輪壽彦[*2]，小林義典[*1]：麻黄によるマウス強制水泳試験の不動時間短縮におけるエフェドリンアルカロイドの作用様式.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 北里大学薬学部
[*2] 北里大学東洋医学総合研究所
[*3]（株）常磐植物化学研究所
[*4] 東京理科大学薬学部
[*5] 松山大学薬学部

髙倉美智子，多田稔，石井明子：抗体医薬品の有害作用発現に関わるFcγ受容体を介した免疫応答メカニズムの解明.
日本プロテオーム学会2016年大会（2016.7）

髙倉美智子，多田稔，石井明子：抗体医薬品の有害作用

発現に関連する免疫細胞活性化予測・評価系の開発.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

新見伸吾：バイオ後続品/バイオシミラー抗体医薬品における適応症の外挿　－CT-P13のケーススタディ－.
日本PDA製薬学会第23回年会（2016.11）

Niimi S: Comparative Data of Follow-on Biologics/Similar Biological Medical Product of Antibody Drug with Reference Product Necessary for Approval.
2nd Annual Biosimilars APAC Summit（2016.11）

政田さやか，合田幸広，袴塚高志：機能性表示食品の品質評価に関する研究（1）グラブリジンあるいはグラブリジン含有甘草抽出物を機能性関与成分とする製品の成分分析.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

吉冨太一，後藤佑斗，袴塚高志，丸山卓郎，大嶋直浩[*1]，中森俊輔[*2]，小林義典[*2]，安食菜穂子[*3]，杉村康司[*3]，渕野裕之[*3]，飯田修[*3]，川原信夫[*3]，神野透人[*4]，香川聡子[*5]，若菜大悟[*6]：ショウキョウ及びカンキョウのTRPV1賦活活性予測モデル式の構築と構造活性相関について.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

[*1] 国際医療福祉大学薬学部
[*2] 北里大学薬学部
[*3]（国研）医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター
[*4] 名城大学薬学部
[*5] 横浜薬科大学
[*6] 星薬科大学

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危険ドラッグ成分の識別法の検討（2）.
日本法中毒学会第35年会（2016.7）

河村麻衣子，花尻(木倉)瑠理，前橋恭子[*]，岩楯公晴[*]，袴塚高志：LC-IMS-Q-TOF-MSを用いた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.
日本法中毒学会第35年会（2016.7）

[*] 東京慈恵会医科大学

Hashimoto T[*], Yasuda N[*], Mizuno N[*], Honda S[*], Kimura S[*], Hanajiri R, Hayakawa S[*], Nishiwaki Y[*]: Single crystal structure analysis of designer drugs circulating in the Japanese drug market by the synchrotron radiation X-ray diffraction.
65th Annual Conference on Applications of X-ray Analysis (Denver X-ray conference)（2016.8）

[*] Japan Synchrotron Radiation Research Institute

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Hakamatsuka T: Evaluation of inhibitory effects of 35 new psychoactive substances on the re-uptake of monoamines (dopamine, norepinephrine and serotonin) using rat brain synaptosomes.
54th TIAFT 2016（2016.8）

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（3）.
第33回和漢医薬学会学術大会（2016.8）

[*] クラシエ製薬（株）漢方研究所

大嶋直浩[*1]，山下忠俊[*2]，丸山卓郎，内山奈穂子，日向須美子[*3]，日向昌司，天倉吉章[*4]，袴塚高志，小田口浩[*3]，花輪壽彦[*3]，小林義典[*3]，合田幸広：エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）の品質管理のための指標成分の同定及び定量法について.
第33回和漢医薬学会学術大会（2016.8）

[*1] 国際医療福祉大学薬学部
[*2]（株）常磐植物化学研究所
[*3] 北里大学薬学部
[*4] 松山大学薬学部

丸山卓郎，若菜大悟[*1]，神谷洋[*2]，川崎武志[*2]，成暁[*3]，司馬真央[*4]，山路弘樹[*4]，横倉胤夫[*5]，山本豊[*6]，小松かつ子[*7]，合田幸広：遺伝子解析とNMRメタボロームを用いた晋耆（シンギ）の多様性解析について.
日本生薬学会第63回年会（2016.9）

[*1] 星薬科大学
[*2]（株）ウチダ和漢薬
[*3] 中国科学院昆明植物研究所
[*4]（株）ツムラ
[*5] 日本粉末薬品（株）

*6（株）栃本天海堂
*7 富山大学和漢医薬学総合研究所

鎌倉浩之，細江潤子，袴塚高志，合田幸広：漢方エキス中のヒ素，カドミウム，水銀及び鉛について（第3報）．
第63回日本生薬学会年会（2016.9）

三井千穂*，平澤祐介*，内山奈穂子，袴塚高志，森田博史*：ヒカゲノカズラ科コウヨウザンカズラに含まれるアルカロイドの成分研究．
日本生薬学会第63回年会（2016.9）

---

* 星薬科大学

佐藤（増本）直子，内倉崇*，杉脇秀美*，好村守生*，政田さやか，内山奈穂子，丸山卓郎，天倉吉章*，袴塚高志：国外で流通する何首烏及び関連生薬の基原種について．
日本生薬学会第63回年会（2016.9）

---

* 松山大学薬学部

後藤佑斗，佐藤直子，河村麻衣子，花尻瑠理，袴塚高志，丸山卓郎：3次元蛍光スペクトルデータの多変量解析による*P. mirifica* 含有健康食品の品質評価法の検討．
日本生薬学会第63回年会（2016.9）

政田さやか，内山奈穂子，袴塚高志：一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究（5）：セルフメディケーションのためのwebを用いた情報発信．
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

田中理恵，河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：DART-Orbitrap MSを用いた危険ドラッグの迅速スクリーニング法の開発について．
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

佐藤（増本）直子，粂田幸恵，内山奈穂子，合田幸広，袴塚高志：TLC及びHPLCを用いた単味生薬エキス製剤の品質確保に資する評価法―平成27年薬生審査1225第6号通知の適用例について―．
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：イオンモビリティー分離機能を有する高分解能質量分析計LC-Q-TOF-MSを用いた危険ドラッグスクリーニング分析法の検討．
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

永津明人*，加藤志保里*，山田紗由美*，藤原裕未*，田中理恵，杉本直樹，穐山浩：定量NMRを用いたグルコサミンの定量法の確立．
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2016（2016.10）

---

* 金城学院大学薬学部

政田さやか，内山奈穂子，合田幸広，袴塚高志：機能性表示食品の品質評価に関する研究（2）ビルベリーに由来する機能性表示食品の機能性関与成分含量について．
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

田中理恵，河村麻衣子，内山奈穂子，緒方潤，最所和宏，花尻（木倉）瑠理，瀬川勝智，中野達也，斎藤嘉朗，袴塚高志：国立衛研違法ドラッグデータ閲覧システムについて．
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

最所和宏，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：平成27年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について―強壮用健康食品等―．
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：イオンモビリティー分離機能を有するLC-Q-TOF-MSを用いた危険ドラッグスクリーニング法の検討．
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

緒方潤，河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：DNAを用いた指定薬物クラートン（*Mitragyna speciosa*）の分析について．
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

藤原裕未*，田中理恵，杉本直樹，穐山浩，永津明人*：定量NMRを用いた生薬成分の定量．
生薬分析シンポジウム（2016.11）

---

* 金城学院大学薬学部

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（第4報）.
日本薬学会第137年会（2017.3）

鈴木淳子[*1]，中島順一[*1]，植村望美[*1]，内本勝也[*1]，高橋美佐子[*1]，清水雅子[*1]，守安貴子[*1]，保坂三継[*1]，菊池祐一[*2]，圖師玲子[*2]，柳本佳子[*2]，鎌倉浩之，袴塚高志：重金属試験法における比色法と分光学的測定法の比較検討.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 東京都健康安全研究センター
[*2]（株）ツムラ

赤坂優駿[*]，篠田量太[*]，吉田和範[*]，山路誠一[*]，佐藤直子，内山奈穂子，丸山卓郎，袴塚高志：『白首烏』の生薬学的研究（2）～『何首烏との比較について』.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*] 日本薬科大学

吉田和範[*]，篠田量太[*]，赤坂優駿[*]，山路誠一[*]，佐藤直子，内山奈穂子，丸山卓郎，袴塚高志：『白首烏』の生薬学的研究.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*] 日本薬科大学

政田さやか，内山奈穂子，袴塚高志：一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究（6）：「漢方セルフメディケーション」ホームページの作成.
日本薬学会第137年会（2017.3）

政田さやか，細江潤子，内山奈穂子，合田幸広，袴塚高志：機能性表示食品の品質評価に関する研究（3）：機能性表示食品の分析法と標準品純度が機能性関与成分の含有量に及ぼす影響について.
日本薬学会第137年会（2017.3）

徳本廣子，下村裕子，佐藤直子，丸山卓郎，内山奈穂子，小関良宏[*]，合田幸広，袴塚高志：全蠍末の蛍光顕微鏡観察および蛍光指紋を利用した鑑別法の検討.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*] 東京農工大学工学研究院

内山奈穂子，辻本恭，吉冨太一，丸山卓郎，山本豊[*]，袴塚高志：^{13}C-NMRを用いた生薬及び漢方処方のメタボロミクスに関する研究（1）.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*]（株）栃本天海堂

内山奈穂子，細江潤子，大嶋直浩[*1]，丸山卓郎，山下忠俊[*2]，浅間宏志[*3]，天倉吉章[*4]，日向須美子[*5]，日向昌司，竹元裕明[*6]，袴塚高志，小林義典[*6]，小田口浩[*5]，花輪壽彦[*5]，合田幸広：エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）製剤の安定性に関する研究（1）.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 東京理科大学薬学部
[*2]（株）常磐植物化学研究所
[*3]（株）ウチダ和漢薬
[*4] 松山大学薬学部
[*5] 北里大学東洋医学総合研究所
[*6] 北里大学薬学部

田中理恵，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：定量NMR法を用いた危険ドラッグの純度決定.
日本薬学会第137回年会（2017.3）

最所和宏，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：平成15-27年度における強壮を標榜する健康食品中の専ら医薬品成分含有調査.
日本薬学会第137年会（2017.3）

河村麻衣子，水谷佐久美，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：GC-CI-QTOFMSを用いた危険ドラッグ分析について.
日本薬学会第137年会（2017.3）

吉冨太一，内山奈穂子，白畑辰弥[*1]，若菜大悟[*2]，安食菜穂子[*3]，杉村康司[*3]，渕野裕之[*3]，飯田修[*3]，袴塚高志，川原信夫[*3]，小林義典[*1]，丸山卓郎：^{1}H-NMRを用いたショウキョウ，カンキョウの品質の多様性評価について.
日本薬学会第 137 年会（2017.3）

[*1] 北里大学薬学部
[*2] 星薬科大学
[*3]（国研）医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

吉冨太一，若菜大悟[*1]，内山奈穂子，河野徳昭[*2]，横倉胤夫[*3]，山本豊[*4]，渕野裕之[*2]，小松かつ子[*5]，川原信夫[*2]，丸山卓郎：逆相系固相抽出による試料調製を利用したボウフウ類生薬の 1H-NMR メタボローム解析につ

いて.
日本薬学会第 137 年会（2017.3）

---

*1 星薬科大学
*2（国研）医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター
*3 日本粉末薬品（株）
*4（株）栃本天海堂
*5 富山大学和漢医薬学総合研究所

緒方潤，河村麻衣子，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：*Mitragyna speciosa*（Kratom）　製品のDNA塩基配列調査およびPCR-RFLP法による識別.
日本薬学会第 137 年会（2017.3）

塚原真理*1，柳沢朋美*1，山口恭加*1，小暮紀行*1，北島満里子*1，杉村康司*2，飯田修*2，川原信夫*2，花尻(木倉）瑠理，髙山廣光*1：植物系危険ドラッグ・シニクイチ（*Heimia salicifolia*）含有新規生物活性アルカロイドの探索研究.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 千葉大学大学院薬学研究院
*2（国研）医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

Miura T, Okamura K*, Yasuda S, Umezawa A*, Sato Y: Assessment of genetic instability in human induced pluripotent stem cells during long-term cell culture.
International Society for Stem Cell Research 2016 (2016.6)

---

*（独）国立成育医療研究センター研究所

Kono K, Sawada R, Sato Y: Association of line-1s expression with apobec3b genotypes in human mesenchymal stem cells.
International Society for Stem Cell Research 2016 (2016.6)

Nakashima H, Hasegawa K*1, Suemori H*1, Umezawa A*2, Sato Y: Downregulation of endogenous WNT antagonists as a potential marker for resistance of human pluripotent stem cells to dissociation-induced apoptosis.
4th Annual Conference of the German Stem Cell Network (GSCN) (2016.9)

---

*1 Kyoto University
*2 National Center for Child Health and Development

Yusa K, Maeda Y*, Sato Y, Yuan Y: A novel virus detection test for cell-based therapeutic products by deep sequencing.
日本ウイルス学会学術集会第64回（2016.10）

---

* Kumamoto University

安田智：再生医療に関連するレギュラトリーサイエンス.
第27回クロマトグラフィー科学会議（2016.11）

Yuan Y, Maeda Y*, Sato Y, Yusa K: Murine endogenous retroviruses produced from SNL76/7 cells.
日本ウイルス学会学術集会第64回（2016.10）

---

* Kumamoto University

澤田留美，河野健，田中和沙，佐藤陽治，森山幸祐*，江端宏之*，佐々木沙織*，久保木タッサニーヤー*，木戸秋悟*：ヒト間葉系幹細胞の培養力学場応答性に関する網羅的遺伝子発現解析.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016 (2016.11)

---

* 九州大学先導物質化学研究所

岡村浩司*，三浦巧，中林一彦*，秦健一郎*，佐藤陽治，梅澤明弘*：ハイブリッドアセンブリによる健常日本人男性の全ゲノム配列決定.
第39回日本分子生物学会年会（2016.11）

---

*（独）国立成育医療研究センター研究所

Sato Y: Scientific challenges for the safety of cell-based therapeutic products–Development of testing methods for tumorigenicity assessment.
World Stem Cell Summit 16 (2016.12)

Kidoaki S*, Ebata H*, Sawada R, Moriyama K*, Kuboki T*, Tsuji Y*, Kono K, Tanaka K, Sasaki S*: Characterization of the frustrated differentiation of mesenchymal stem cells induced by normadic migration.
Biophysical Society 61ST Annual Meeting (2017.2)

---

* Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

佐藤陽治：再生医療等製品（細胞加工製品）の品質・安全性・有効性確保のための科学.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

佐藤陽治：再生医療等臨床研究データベースシステム（RMeD-Japan）の整備.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

安田智：Challenges for standardization of tumorigenicity-associated testing methods for human cell-based therapeutic products: introduction of a draft guidance document.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

大橋文哉*1，宮川繁*1，吉田昇平*1，齋藤充弘*1，福嶌五月*1，増田茂夫*1，伊東絵望子*1，伊勢岡弘子*1，石川烈*1，鮫島正*2，佐藤陽治，澤芳樹*1：臨床応用に向けたヒトiPS細胞由来心筋細胞の凍結保存法の開発.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

---

*1 大阪大学
*2 テルモ株式会社

澤田留美，森山幸祐*，河野健，田中和沙，佐藤陽治，江端宏之*，佐々木沙織*，久保木タッサニーヤー*，木戸秋悟*：ヒト間葉系幹細胞の分化フラストレート培養における網羅的遺伝子発現解析.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

---

* 九州大学先導物質化学研究所

草川森士，安田智，黒田拓也，佐藤陽治：ヒト神経前駆細胞の悪性形質転換細胞検出試験.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

黒田拓也，安田智，中島啓行，松山さと子，高田のぞみ，草川森士，梅澤明弘，松山晃文，川真田伸，佐藤陽治：不死化網膜色素上皮細胞マーカー IRM1の機能解析.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

苑宇哲，前田洋助*，佐藤陽治，遊佐敬介：フィーダー細胞SNL76/7が産生する内在性レトロウイルスの安全性について.
日本再生医療学会総会第16回（2017.3）

---

* 熊本大学

遊佐敬介，前田洋助*，佐藤陽治，苑宇哲：フィーダー細胞次世代シークエンサーによる細胞加工製品の新規ウイルス試験法の開発.
日本再生医療学会総会第16回（2017.3）

---

* 熊本大学

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，井上貴雄：Gapmer型アンチセンスの相補結合依存的オフターゲット効果に関する研究.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

---

*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

堀内祥行*，山本誠司*，吉田徳幸，井上貴雄，奥井文*，松久明生*：自然免疫活性化に関わるNeutrophil Extracellular Traps（NETs）の基礎的研究.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

---

* 扶桑薬品工業（株）

大岡伸通，奥平桂一郎，服部隆行，内藤幹彦：低分子化合物SNIPERによるin vivoプロテインノックダウン.
第20回日本がん分子標的治療学会学術集会（2016.6）

---

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部

中野なおこ*，正田卓司，服部隆行，栗原正明，内藤幹彦，伊東進*：がん遺伝子YAPを標的としたプロテインノックダウン法の確立.
第20回日本がん分子標的治療学会学術集会（2016.6）

---

* 昭和薬科大学

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，井上貴雄：アンチセンス医薬品による相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究.
第8回日本RNAi研究会（2016.8）

---

*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，小比賀聡*，井上貴雄：アンチセンス医薬品の細胞内動態に関連する分子の探索.
第10回バイオ関連化学シンポジウム（2016.9）

* 大阪大学大学院薬学研究科

服部隆行，正田卓司，奥平桂一郎*[1]，柴田識人，大岡伸通，伊東進*[2]，栗原正明，内藤幹彦：低分子化合物による網羅的人工ユビキチン化システムの構築.
第89回日本生化学会大会（2016.9）

*[1] 徳島大学大学院医歯薬学研究部
*[2] 昭和薬科大学

Suzuki T, Suresh T: Proteomic Data Sharing by the "ProteoMap Online".
15th Human Proteome Organization World Congress（2016.9）

水澤左衛子*[1]，落合雅樹*[1]，草川茂*[1]，内田恵理子，古田美玲，川村利江子*[2]，岡田義昭*[2]，山口照英*[3]，浜口功*[1]：HIV-RNA国内標準品の力価の再評価のための国内共同研究.
第64回日本ウイルス学会学術集会（2016.10）

*[1] 国立感染症研究所
*[2] 埼玉医科大学
*[3] 日本薬科大学

大岡伸通，柴田識人，服部隆行，内藤幹彦：低分子化合物SNIPERによるin vivoプロテインノックダウンと抗腫瘍活性評価.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

柴田識人，大岡伸通，服部隆行，内藤幹彦：発がん因子BCR-ABLを分解する低分子化合物の開発 Development of hybrid small molecules that induce degradation of oncogenic BCR-ABL.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

中野なおこ*，服部隆行，内藤幹彦，伊東進*：転写共役因子YAPを標的としたプロテインノックダウン法の確立
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

* 昭和薬科大学

鈴木孝昌，築茂由則，小原有弘*，内藤幹彦：遺伝子検査のバリデーションのため変異導入標準細胞株の作成.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

* 医薬健栄研・培養資源研究室

山本誠司*[1]，堀内祥行*[1]，萩原衆子*[1]，吉田徳幸，佐々木澄美，小泉誠*[2]，内藤幹彦，小比賀聡*[3]，植村英俊*[1]，井上貴雄：修飾核酸搭載アンチセンスによる自然免疫活性化の評価に関する研究.
日本核酸医薬学会第2回年会（2016.11）

*[1] 扶桑薬品工業（株）
*[2] 第一三共（株）
*[3] 大阪大学大学院薬学研究科

服部隆行，高橋美帆*，西川喜代孝*，内藤幹彦：志賀毒素耐性THP-1細胞の単離と解析.
第20回腸管出血性大腸菌感染症研究会（2016.11）

* 同志社大学生命医科学部

鈴木孝昌：再生医療と環境変異原研究との接点.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

鈴木孝昌，スレッシュ・ティルパッティ，降旗千恵，小山直己*，鳥塚尚樹*，朝倉省二*，羽倉昌志*：次世代シークエンサーを用いたマウス短期大腸発癌モデルによる発がん物質の変異シグニチャー解析.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

* エーザイ（株）

降旗千恵，鈴木孝昌：主成分分析によるOpen TG-GATEs Databaseの分析.
日本環境変異原学会第44回大会（2016.11）

山本誠司*[1]，萩原衆子*[2]，堀内祥行*[2]，奥井文*[2]，吉田徳幸，井上貴雄，田中亜紀*[1]，松久明生*[2]，廣瀬豊*[1]，大熊芳明*[3]：TLR9活性化の際のメディエーターキナーゼによる転写制御の解析.
日本核酸医薬学会第2回年会（2016.11）

*[1] 富山大学薬学部
*[2] 扶桑薬品工業（株）
*[3] 長崎大学医学部

大岡伸通，奥平桂一郎[*1]，永井克典[*2]，伊東昌宏[*2]，柴田識人，服部隆行，宇治川治[*2]，佐野修[*2]，小山亮吉[*2]，今枝泰宏[*2]，奈良洋[*2]，長展生[*2]，内藤幹彦：低分子化合物SNIPERによる細胞内ユビキチン化機構の制御と創薬への応用.
第39回分子生物学会年会（2016.12）

[*1] 徳島大学大学院医歯薬学研究部
[*2] 武田薬品工業（株）

Naito M: *In vivo* protein knockdown by SNIPER recruiting IAP ubiquitin ligases.
The 21th International Symposia on Cancer Chemotherapy（2016.12）

内田恵理子：カルタヘナ法に基づく運用の在り方に関する検討会－検討会開催の経緯.
カルタヘナ法に基づく運用の在り方に関する検討会公開フォーラム（2017.1）

吉田徳幸：核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発.
平成28年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会（2017.2）

内藤幹彦（代理: 大岡伸通）：分子標的薬のオフターゲット効果の評価法構築.
平成28年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会（2017.2）

長谷部貴亮*，小木美恵子*，内田恵理子，會澤康治*：水中衝撃波照射による細胞周期の変化.
平成28年度衝撃波シンポジウム（2017.3）

* 金沢工業大学

古田美玲，山口照英[*1,2]，内藤幹彦，内田恵理子：ドロップレットデジタルPCR（ddPCR）を用いたアデノ随伴ウイルスベクターの含量及び品質評価.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 日本薬科大学
[*2] 金沢工業大学

内田恵理子，豊田淑江，古田美玲，山口照英[*1,2]：パルボウイルス B19 感染性の迅速測定系の開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 日本薬科大学
[*2] 金沢工業大学

大岡伸通，鈴木孝昌，橋井則貴，出水庸介，栗原正明，石井明子，内藤幹彦：分子標的薬オフターゲット効果の新しい評価法開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

柴田識人，永井克典*，森田陽子*，宇治川治*，大岡伸通，服部隆行，今枝泰宏*，奈良洋*，長展生*，内藤幹彦：プロテインノックダウン法を利用したアンドロゲン受容体タンパク質分解誘導剤の開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

* 武田薬品工業（株）

Suzuki T, Tsukumo Y, Naito M, Kasai F, Mihara M, Kohara A: Development of a cell line panelfor mutation standards against cancer-related genes for clinical sequencing.
Revolutionizing Next-Generation Sequencing（2017.3）

鈴木孝昌：Regulatory Issues on the companion diagnostics in Japan.
The Essentials of Companion Diagnostic Development（2017.3）

Uematsu M, Aomi S[*1], Yamazaki K[*1], Iwasaki K[*2], Nakaoka R, Niimi S, Suzuki T[*1], Muragaki Y[*1], Iseki H[*1]: Usability improvement on an intraoperative navigation system for open surgical repair of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm.
The 545h Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering（2016.4）

[*1] Tokyo Women's Medical University
[*2] Waseda University

Amano R[*1], Takada K[*1], Nagata T[*2,3], Nomura Y, Fukunaga J[*4], Tanaka Y[*4], Katahira M[*2,3], Nakamura Y[*5,6], Kozu T[*4], Sakamoto T[*1]: Binding properties of RNA aptamer against AML1 Runt domain.
Aptamers 2016（2016.4）

[*1] Dept. of Life and Env. Sci., Chiba Inst. Tech
[*2] Inst. of Adv. Energ., Kyoto Univ

＊3 Grad. Sch. of Energ. Sci., Kyoto Univ.
＊4 Res. Inst. Clin. Oncol., Saitama Cancer Cente
＊5 Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo
＊6 Ribomic Inc.

Morishita Y, Fukui C, Yuba T*, Nomura Y, Niimi S, Haishima Y: Development of protein markers for evaluating the blood compatibility of biomaterials: Validation of identified markers by comprehensive multivariate proteomic analysis for plasma proteins adsorbed on the surface of metal materials for stents.
10th World Biomaterials Congress (2016.5)

＊ Kawasumi Laboratoires, Inc.

Nomura Y, Fukui C, Toida H, Morishita Y, Niimi S, Miyakawa S*1, Jin L*1, Nakamura Y*1,2, Haishima Y: Regenerative medicine: biomaterials for control of tissue induction.
10th World Biomaterials Congress (2016.5)

＊1 Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo
＊2 Ribomic Inc.

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：二次粒子径の異なる酸化ニッケルナノ粒子に対するTHP-1細胞の細胞応答.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

Fukunaga J*1, Nomura Y, Tanaka Y*1, Torigoe H*2, Nakamura Y*3,4, Sakamoto T*5, Kozu T*1: Structure and properties of an RNA aptamer against MTG8 TAFH domain.
RNA2016 (2016.7)

＊1 Res. Inst. Clin. Oncol., Saitama Cancer Cente
＊2 Dept. of Appl. Chem., Tokyo University of Science
＊3 Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo
＊4 Ribomic Inc.
＊5 Dept. of Life and Env. Sci., Chiba Inst. Tech

櫻井美栄*2，藤巻日出夫*1，山村隼志*2，大村綾子*2，斎藤麻紀子*2，松尾健一*2，福井千恵，酡島由二，菊池裕：オゾン/過酸化水素混合ガス暴露による材料への影響.
日本防菌防黴学会第43回年次大会（2016.9）

＊1 民生科学協会
＊2 IHI

Miyajima-Tabata A, Komoriya K, Tanaka M, Hiruma H, Kato R, Haihsima Y: Comparison of the haemocompatibility biomarker for HEMA/MEA copolymer material.
EUROTOX 2016 (2016.9)

Kandarova H*1,4, Willoughby JA*2, De Jong WH*3, Bachelor MA*4, Letasiova S*1, Milasova T*1, Breyfogle B*4, De La Fonteyne L*3, Haishima Y, Coleman KP*5 : Development, optimization and validation of an in vitro skin irritation test for medical devices using the reconstructed human tissue model EpiDerm.
EUROTOX 2016 (2016.9)

＊1 MatTek in Vitro Life Science Laboratories Inc.
＊2 Cyprotex US LLC
＊3 National Institute for Public Health and the Environment
＊4 MatTek Corporation
＊5 Medtronic

Pellevoisin C*1, Tornier C*1, Bremond C*1, Rollins B*2, Briotet D*3, Turley A*4, Lee M*4, Haishima Y, Seyler N*1: Skin irritation of medical devices: In vitro assay with EPISKIN reconstructed human epidermis (RHE).
EUROTOX 2016 (2016.9)

＊1 EPISKIN Academy
＊2 Arthrex Inc
＊3 NAMSA
＊4 Nelson Laboratories

野村祐介，福井千恵，伊藤雅彦*1，橘田久美子*2，坂口圭介*3，新藤智子*4，鳥越直彦*5，中山拓生*6，松田仁美*7，宮崎智成*8，森建一*9，森下裕貴，酡島由二：国内ラウンドロビンテストによる簡易溶血性試験法の性能評価.
日本薬学会第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

＊1 ボゾリサーチセンター
＊2 シミックバイオリサーチセンター
＊3 テルモ
＊4 食品薬品安全センター
＊5 新日本科学

*6 化合物安全性研究所
*7 日精バイリス
*8 LSIメディエンス
*9 川澄化学工業

森下裕貴，福井千恵，柚場俊康*，野村祐介，葩島由二：医用材料の血液適合性スクリーニング試験法の開発に関する研究.
日本薬学会第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

---

* 川澄化学工業

植松美幸，青見茂之*1，山崎健二*1，中岡竜介，葩島由二，鈴木孝司*1，村垣善浩*1，伊関洋*2，岩﨑清隆*2，梅津光生*2：ユーザにやさしい手術ナビゲーションシステムの開発 -人工血管置換術を対象として-.
LIFE2016（2016.9）

---

*1 東京女子医科大学
*2 早稲田大学

加藤玲子，佐藤正人*1，岡田恵里*1，豊田恵利子*1，阿久津英憲*2，宮島敦子，梅澤明弘*2，持田譲治*1，新見伸吾：多指症軟骨組織由来細胞シートが同種Tリンパ球細胞の増殖及び同種CD4+T細胞のサブセットプロファイルに及ぼす影響について.
第31回日本整形外科学会基礎学術集会（2016.10）

---

*1 東海大学医学部
*2 国立成育医療研究センター

迫田秀行，岡本吉弘，葩島由二，菅野伸彦*：抜去した人工関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントの力学強度分布.
第43回 日本臨床バイオメカニクス学会（2016.10）

---

* 大阪大学

小峯宏之*，横山敏郎*，塩田寛子*，稲葉涼太*，鈴仁*，守安貴子*，保坂三継*，葩島由二，戸井田瞳，福井千恵：コンタクトレンズ承認基準に基づく試験法の留意点.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

* 東京都健康安全研究センター

野村祐介，福井千恵，森下裕貴，中村義一*1,2，葩島由二：骨再生を促進する新規医用材料の開発に関する研究.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

*1 リボミック
*2 東京大学医科学研究所

藤澤彩乃*，福井千恵，野村祐介，鄭雄一*，葩島由二：医療用プラスチック製品の各種可塑剤に対する炎症惹起メカニズムの解析.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

* 東京大学

森下裕貴，野村祐介，福井千恵，中村義一*1,2，葩島由二：血管内皮細胞増殖因子を特異的に捕捉可能な材料開発に向けたRNAアプタマーの探索.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

*1 リボミック
*2 東京大学医科学研究所

張替貴志*，葩島由二，坂口圭介*：プラスチックに含まれる可塑剤の炎症惹起能in vitro評価法の開発.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

* テルモ

森下裕貴，河上強志，福井千恵，田上昭人*1，向井智和*2，柚場俊康*2，稲村健一*2，山岡久時*2，宮崎謙一*3，野村祐介，葩島由二：PVC製4連血液バッグ用代替可塑剤DL9THの特性評価.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

*1 国立成育医療センター研究所
*2 川澄化学工業
*3 新日本理科

藤巻日出夫*1，渡辺佳世*1，福井千恵，向井智和*2，柚場俊康*2，稲村健一*2，山岡久時*2，宮崎謙一*3，野村祐介，森下裕貴，河上強志，葩島由二：PVC製4連血液バッグ用新規基材の生物学的安全性評価.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

*1 民生科学協会
*2 川澄化学工業
*3 新日本理科

野村祐介，福井千恵，伊藤雅彦[*1]，橘田久美子[*2]，坂口圭介[*3]，新藤智子[*4]，鳥越直彦[*5]，中山拓生[*6]，松田仁美[*7]，宮崎智成[*8]，森建一[*9]，森下裕貴，蔵島由二：国内ラウンドロビンテストによる簡易溶血性試験法の性能評価.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

[*1] ボゾリサーチセンター
[*2] シミックバイオリサーチセンター
[*3] テルモ
[*4] 食品薬品安全センター
[*5] 新日本科学
[*6] 化合物安全性研究所
[*7] 日精バイリス
[*8] LSIメディエンス
[*9] 川澄化学工業

蔵島由二，福井千恵，戸井田瞳，野村祐介，森下裕貴，田中賢*：ELISAを利用した血液適合性評価マーカの性能検証.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

* 九州大学

蔵島由二，新藤智子[*1]，本橋寛子[*1]，山影康次[*1]，渡辺美香[*1]，松本太郎[*2]，福井千恵，野村祐介，森下裕貴：溶血性試験用陽性対照材料の領布へ向けた性能評価.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

[*1] 食品薬品安全センター
[*2] 昭和化成工業

加藤玲子，小森谷薫，宮島敦子，半田由希[*1]，金澤由基子[*2]，蔵島由二：ヒト三次元培養皮膚モデルを使用した医療機器の皮膚刺激性試験法の検証.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

[*1] 倉敷紡績株式会社　バイオメディカル部 バイオ開発製造課　細胞グループ
[*2] 一般財団法人食品薬品安全センター　秦野研究所 安全性事業部

中岡竜介：医療機器の承認審査に求められる生物学的安全性評価とその国際標準化状況.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

植松美幸，中岡竜介，蔵島由二：材料中の中間水存在評価のための分子動力学的シミュレーションによる水分子挙動解析.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

宮島敦子，小森谷薫，田中賢*，比留間瞳，加藤玲子，蔵島由二：HEMA/MEAランダム共重合体材料に対する血液適合性評価マーカの検証.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016（2016.11）

* 九州大学

中岡竜介，加藤玲子，蔵島由二：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生体由来材料審査WGの活動状況について.
第54回日本人工臓器学会大会（2016.11）

植松美幸，青見茂之[*1]，山崎健二[*1]，中岡竜介，蔵島由二，鈴木孝司[*1]，村垣善浩[*1]，伊関洋[*2]，岩﨑清隆[*2]，梅津光生[*2]：新規大血管外科用手術ナビゲーションシステムの使用法の確立.
第54回日本人工臓器学会大会（2016.11）

[*1] 東京女子医科大学
[*2] 早稲田大学

植松美幸，青見茂之[*1]，山崎健二[*1]，中岡竜介，蔵島由二，鈴木孝司[*1]，村垣善浩[*1]，伊関洋[*1]，岩﨑清隆[*2]，梅津光生[*2]：人工血管置換術100症例の経験に基づくナビゲーションシステムの効果的使用法に関する検討.
第25回コンピュータ外科学会大会（2016.11）

[*1] 東京女子医科大学
[*2] 早稲田大学

岡本吉弘，迫田秀行，宮島敦子，蔵島由二：脳血管内治療機器の性能評価と次世代医療機器評価指標作成事業「血流解析シミュレーションソフトウェア」について.
第32回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会（2016.11）

岡本吉弘，迫田秀行，蔵島由二：Design, Development, Evaluation and Validation of Medical Devices and Implants.
日本生体医工学会専門部会非臨床ME研究会2016年度第3回研究会（2016.11）

迫田秀行，比留間瞳，相澤雅美，中岡竜介，宮島敦子，

蔵島由二：併用薬剤によるプラスチック製医療機器の破損を予測する簡易試験法の開発.
第29回バイオエンジニアリング講演会（2017.1）

山家弘雄*，寺田友昭*，岡本吉弘：NBCAの特性について.
第7回熱海脳血管内治療セミナー（2017.2）

---

* 昭和大学藤が丘病院

迫田秀行，岡本吉弘，蔵島由二，坂井孝司*：超高分子量ポリエチレンの摩耗量に対するウシ血清成分の影響.
第47回日本人工関節学会（2017.2）

---

* 大阪大学

迫田秀行，河上強志，岡本吉弘，蔵島由二，菅野伸彦*：抜去した超高分子量ポリエチレンコンポーネントに含まれるスクアレンの定量.
第47回日本人工関節学会（2017.2）

---

* 大阪大学

Uematsu M, Aomi S*[1], Yamazaki K*[1], Iimura H*[1], Iwasaki K*[2], Umezu M*[2], Nakaoka R, Haishima Y, Suzuki T*[1], Muragaki Y*[1], Iseki H*[2]: Design, development, implementation and evaluation of a surgical navigation system for aortic vascular surgery.
The 4th JSMBE Medical Engineering and Preclinical Studies Group Meeting（2017.2）

---

*[1] Tokyo Women's Medical University
*[2] Waseda University

迫田秀行，岡本吉弘，蔵島由二，坂井孝司*：エッジローディングによる人工股関節ライナーのリム破壊.
第37回バイオトライボロジシンポジウム（2017.3）

---

* 大阪大学

Sakoda H, Matsuoka A, Kono K, Takahashi H*, Nakashima Y*, Okamoto Y, Haishima Y: Cytotoxicity and genotoxicity of titanium alloy particles used for additive manufacturing of orthopaedic implants.
Orthopaedic Research Society, 63rd Annual Meeting（2017.3）

---

* 帝人ナカシマナカシマメディカル株式会社

Sakoda H, Okamoto Y, Haishima Y, Sugano N*: Localized degradation at the surface of ultra-high molecular weight polyethylene used for hip prostheses detected by the evaluation of mechanical strength.
Orthopaedic Research Society, 63rd Annual Meeting（2017.3）

---

* 大阪大学

中岡竜介，蔵島由二：再生医療等製品とそれに適用可能な国際標準化の現状.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

野村祐介，福井千恵，森下裕貴，中村義一*[1,2]，蔵島由二：新規骨再生促進医用材料の開発に関する研究.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

---

*[1] リボミック
*[2] 東京大学医科学研究所

森下裕貴，野村祐介，福井千恵，中村義一*[1,2]，蔵島由二：RNAアプタマーを利用した血管内皮細胞増殖因子を特異的に捕捉可能な医用材料開発.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

---

*[1] リボミック
*[2] 東京大学医科学研究所

蔵島由二，迫田秀行，戸井田瞳，相澤雅美，中岡竜介，宮島敦子：併用薬剤によるプラスチック製医療機器破損リスク評価法の開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

宮島敦子，小森谷薫，比留間瞳，加藤玲子，蔵島由二：血液適合性試験におけるMPC polymerに対する蛋白質マーカの挙動について
日本薬学会第137年会（2017.3）

De Jong WH*[1], Hoffmann S*[2], Lee M*[3], Kandarova H*[4], Letasiova S*[4], De La Fonteyne LJJ*[1], Pellevoisin C*[5], Tornier C*[5], Bremond C*[5], Haishima Y, Zdawczyk A*[6], Turley A*[3], Willoughby JA*[7], Bachelor M*[8], Rollins B*[9], Coleman KP*[10]: Round robin study to evaluate the reconstructed human epidermis（RhE）model as in vitro skin irritation test for detection of irritant activity

in medical device extracts.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting and ToxExpo (2017.3)

---

*1 National Institute for Public Health and the Environment
*2 SEH consulting + services
*3 Nelson Laboratories Inc.
*4 MatTek in Vitro Life Science Laboratories Inc.
*5 EpiSkin Academy
*6 NAMSA
*7 Cyprotex US LLC
*8 MatTek Corporation
*9 Arthrex Inc.
*10 Medtronic

三上優依*1, 仲川清隆*1, 伊藤隼哉*1, 鈴木優里*1, 内野正, 宮澤陽夫*2,3：ヒト肝癌細胞HepG2における ホスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）の与える影響.
第70回日本栄養・食糧学会大会（2016.5）

---

*1 東北大院農・機能分子解析
*2 東北大・未来科学技術共同研究センター
*3 東北大院農・食の健康科学ユニット

小林憲弘，塚本多矩*，堀池秀樹*，久保田領志，五十嵐良明：水道水の検査対象農薬のLC/MS/MS一斉分析法の検討.
第25回環境化学討論会（2016.6）

---

*（株）島津製作所

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に関する経年分析（平成17～26 年度）：無機物.
第25回環境化学討論会（2016.6）

榎本剛司*，奥野美帆*，秋山由華*，小林憲弘：塩化スズ（Ⅱ）を用いたジチオカルバメート系農薬の分析法の検討.
第25回環境化学討論会（2016.6）

---

* 日本電子（株）

阪間稔*1，武田晋作*1，北出崇*2，宮林武司*3，髙原玲華*3，小野壮登*3，松本絵里佳*4，久保田領志：三価及び六価クロムの分別定量法の開発②.
第25回環境化学討論会（2016.6）

---

*1 徳島大院・セルスバイオサイエンス研究部
*2 エムエス機器
*3 ジーエルサイエンス
*4 堀場製作所

河上強志，伊佐間和郎*1，香川聡子*2，神野透人*3：家庭用水性スプレー製品中のグリコール類等の実態と製品使用時の平均室内空気中濃度の推定.
第25回環境化学討論会（2016.6）

---

*1 現：帝京平成大学薬学部
*2 横浜薬科大学薬学部
*3 名城大学薬学部

河上強志，伊佐間和郎*，五十嵐良明：ポリウレタン製繊維製品に使用されたベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の簡易分析法の検討と実態調査.
第25回環境化学討論会（2016.6）

---

* 現：帝京平成大学薬学部

伊藤隼哉*1，三上優依*1，加藤俊治*1，内野正，宮澤陽夫*2,3，仲川清隆*1：ヒト肝臓癌細胞HepG2におけるホスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）の代謝と生理活性の評価.
第58回日本脂質生化学会（2016.6）

---

*1 東北大院農・機能分子解析
*2 東北大・未来科学技術共同研究センター
*3 東北大院農・食の健康科学ユニット

秋山卓美，清水久美子，伊藤祥輔*，内野正，最上(西巻)知子，五十嵐良明：Rhododendrolのシステイン含有ペプチドへのチロシナーゼ依存的な結合.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6・7）

---

* 藤田保健衛生大学

内野正，仲川清隆*1，伊藤隼哉*1，三上優依*1，宮澤陽夫*2,3，秋山卓美，五十嵐良明：ヒト肝癌由来細胞株（HepG2細胞）におけるホスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）の細胞毒性発現機構.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6・7）

---

*1 東北大院農・機能分子解析
*2 東北大・未来科学技術共同研究センター
*3 東北大院農・食の健康科学ユニット

大川舞*1，戸邊隆夫*1，青木明*1，岡本誉士典*1，植田康次*1，内野正，秋山卓美，五十嵐良明，香川（田中）聡子*2，神野透人*1：マクロファージ分化THP-1細胞に対する白金ナノ粒子の影響.
第62回日本薬学会東海支部総会・大会（2016.7）

---

*1 名城大学薬学部
*2 横浜薬科大学薬学部

内野正，仲川清隆*1，伊藤隼哉*1，三上優依*1，宮澤陽夫*2,3, 秋山卓美, 五十嵐良明：培養細胞におけるホスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）の細胞毒性とその発現機構.
日本過酸化脂質・抗酸化物質学会第24回年会（2016.8）

---

*1 東北大院農・機能分子解析
*2 東北大・未来科学技術共同研究センター
*3 東北大院農・食の健康科学ユニット

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Kubota R, Ikarashi Y: Formation of prothiofos-oxon by chlorination of prothiofos in tap water.
Water and Environment Technology Conference 2016（2016.8）

手島玲子，酒井信夫，中村政志*1，五十嵐良明，Tranquet Olivier*2，Denery-Papini Sandra*2，松永佳世子*1：小麦タンパク質加水分解の処理過程に伴う抗原性発現のエピトープ部位抗体を用いる解析.
第23回日本免疫毒性学会学術年会（2016.9）

---

*1 藤田保健衛生大
*2 フランス国立農学研究所

酒井信夫，田原麻衣子，遠山友紀，五十嵐良明：シックハウス（室内空気汚染）問題に係る規制状況調査 －低分子環状シロキサン－.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

河上強志，秋山卓美，五十嵐良明：酸化染毛剤による皮膚障害の防止方策に関する研究.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム2016（2016.9）

Tranquet O*, Pineau F*, Lupi R*, Sakai S, Larré C*, Denery S*: Relationship between deamidation intensity and allergenicity of acid Hydrolyzed Wheat Proteins preparations: from France to Japan.
The 30th Meeting of the working group on prolamin analysis and toxicity（2016.9）

---

* French National Institute for Agricultural Research

Tranquet O*1, Pineau F*1, Lupi R*1, Sakai S, Teshima R, Matsunaga K*2, Larré C*1, Denery S*1: Relationship between deamidation intensity and allergenicity of acid Hydrolyzed Wheat Proteins preparations: from France to Japan.
4th Food Allergy and Anaphylaxis Meeting（2016.10）

---

*1 French National Institute for Agricultural Research
*2 Fujita Health University

河上強志，伊佐間和郎*，五十嵐良明：繊維製品中のアレルギー性金属に関する調査.
第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会（2016.11）

---

* 現：帝京平成大学

竹原友貴*，角田佳純*，庄田裕紀子*，河上強志：弾性ストッキングに含まれる2-N-octyl-4-isothiazolin-3-oneによる接触皮膚炎の1例.
第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会（2016.11）

---

* 住友病院

Kobayashi N, Tsukamoto T*, Horiike H*, Kubota R, Ikarashi Y: Development of a simultaneous analytical method for agricultural chemicals in tap water using LC/MS/MS.
7th SETAC World Congress/37th SETAC North America Annual Meeting（2016. 11）

---

* Shimadzu Corporation

久保田領志，小林憲弘，五十嵐良明：平成27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.
平成28年度全国会議（水道研究発表会）（2016.11）

田原麻衣子，遠山友紀，酒井信夫，五十嵐良明：壁紙等の内装材から放散される揮発性有機化合物に関する研究.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

酒井信夫，田原麻衣子，遠山友紀，五十嵐良明，奥田晴宏，千葉真弘[*1]，高橋美保[*2]，竹熊美貴子[*3]，薗部真理奈[*4]，高梨嘉光[*5]，斎藤育江[*6]，上村仁[*7]，田中礼子[*8]，今井美紗子[*9]，高田博司[*10]，小林浩[*11]，鈴木光彰[*12]，青木梨絵[*13]，南真紀[*14]，中嶋智子[*15]，吉田俊明[*16]，八木正博[*17]，新井清[*18]，荒尾真砂[*19]，中島亜矢子[*20]，濱野晃[*21]，城間朝彰[*22]：平成27年度室内空気環境汚染に関する全国実態調査.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

[*1] 北海道立衛生研究所
[*2] 宮城県保健環境センター
[*3] 埼玉県衛生研究所
[*4] 千葉県衛生研究所
[*5] 千葉市環境保健研究所
[*6] 東京都健康安全研究センター
[*7] 神奈川県衛生研究所
[*8] 横浜市衛生研究所
[*9] 新潟県保健環境科学研究所
[*10] 富山県衛生研究所
[*11] 山梨県衛生環境研究所
[*12] 静岡県環境衛生科学研究所
[*13] 愛知県衛生研究所
[*14] 滋賀県衛生科学センター
[*15] 京都府保健環境研究所
[*16] 大阪府立公衆衛生研究所
[*17] 神戸市環境保健研究所
[*18] 広島県立総合技術研究所保健環境センター
[*19] 高知県衛生研究所
[*20] 福岡市保健環境研究所
[*21] 熊本市環境総合センター
[*22] 沖縄県衛生環境研究所

酒井信夫，田原麻衣子，遠山友紀，五十嵐良明：国際機関，諸外国における低分子環状シロキサンの規制状況調査.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

秋山卓美，清水久美子，河上強志，伊佐間和郎，五十嵐良明：グアニジン系加硫促進剤4種の感作性及び家庭用ゴム製品中の含有量.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

秋山卓美，五十嵐良明：加水分解コムギ末及び加水分解コムギたん白液の医薬部外品原料規格について.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

久保田領志，小林憲弘，五十嵐良明：水質検査精度管理のための統一試料調査：平成27年度の結果および留意点について.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

久保田領志，小林憲弘，五十嵐良明：水質検査精度管理のための統一試料調査：無機物に関する経年分析（平成17～26年度）.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

小林憲弘，久保田領志，五十嵐良明：水道水の検査対象農薬のLC/MS/MS一斉分析法の開発と妥当性評価.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

土屋裕子，小林憲弘，久保田領志，五十嵐良明：水道水中プロチオホスの塩素処理によるオキソン体の生成.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

河上強志，宮澤法政[*]，小濱とも子，五十嵐良明：ジエタノールアミンのGC-MS分析法の妥当性評価.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

[*] 埼玉県衛生研究所

河上強志，伊佐間和郎[*]，五十嵐良明：家庭用品規制法における多環芳香族炭化水素類（PAHs）分析時のカラム選択に関する検討
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

[*] 現：帝京平成大学

河上強志，伊佐間和郎[*]，五十嵐良明：ポリウレタン繊維製品におけるベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の使用傾向.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

[*] 現：帝京平成大学

河上強志，伊佐間和郎[*1]，香川聡子[*2]，神野透人[*3]：室内空気中グリコール類濃度に対する家庭用水性スプレー

製品の寄与.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

*1 現：帝京平成大学
*2 横浜薬科大学
*3 名城大学

西以和貴*1，仲野富美*1，佐藤学*1，辻清美*1，上村仁*1，河上強志，伊佐間和郎*2，五十嵐良明：クレオソート油及びそれらで処理された木材中に含まれる未規制多環芳香族化合物類の実態調査.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

*1 神奈川県衛生研究所
*2 現：帝京平成大学

味村真弓*1，中島晴信，河上強志，伊佐間和郎*2：サロゲート物質を用いた繊維製品中の防炎加工剤トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）分析法の開発.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

*1 大阪府立公衆衛生研究所
*2 現：帝京平成大学

内野正，宮﨑洋*1，山下邦彦*2，竹澤俊明*3，小島肇，秋山卓美，五十嵐良明：改良型コラーゲンビトリゲル膜チャンバーでのTHP-1細胞の細胞接着性及びサイトカイン産生量.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

---

*1（株）ダイセル
*2 大阪大学大学院医学系研究科
*3 農業・食品産業技術総合研究機構

伊佐間和郎*，河上強志，葩島由二：蛋白質吸着を指標とした QCM 法による医用高分子材料の血液適合性評価に関する検討.
日本バイオマテリアルシンポジウム2016（2016.11）

---

* 帝京平成大学

Kobayashi N, Tanaka S*, Ikarashi Y, Hirose A: Developmental toxicity assessment of various sizes of multi-wall carbon nanotubes in mice after repeated intratracheal instillation to initiate grouping and read across.
Society for Risk Analysis 2016 Annual Meeting（2016.12）

---

* Biosafety Research Center

田原麻衣子，酒井信夫，香川(田中)聡子*1，神野透人*2，五十嵐良明：ウレタン製品から放散されるイソシアネート類の分析.
平成28年室内環境学会学術大会（2016.12）

---

*1 横浜薬科大学薬学部
*2 名城大学薬学部

小林憲弘，小松原由美*，江里口知己*，五十嵐良明：環境水中農薬の動態予測モデルの構築と適用.
第51回日本水環境学会年会（2017.3）

---

*（株）サイエンスアンドテクノロジー

五十嵐良明，河上強志，小濱とも子，宮澤法政*1，久世哲也*2，武知めぐみ*3，林正人*4，安田純子*5，高野勝弘*6，小島尚*7，坂口洋*8，藤井まき子*9：ジエタノールアミンのGC-MS分析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 埼玉県衛生研究所
*2（株）カネボウ化粧品
*3 ポーラ化成工業（株）
*4（株）資生堂
*5（株）コーセー
*6 日本化粧品工業連合会
*7 帝京科学大学
*8 日本毛髪科学協会
*9 日本大学

酒井信夫，田原麻衣子，中村里香，中村亮介，佐々木和実*1，西嶋桂子*1，安宅花子*1，Olivier Tranquet*2，Sandra Denery*2，佐藤奈由*3，中村政志*3，松永佳世子*3，手島玲子，安達玲子，五十嵐良明：酸加水分解コムギの脱アミド化エピトープを特異的に認識するモノクローナル抗体を用いた抗原性の解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1（独）製品評価技術基盤機構
*2 フランス国立農学研究所
*3 藤田保健衛生大学

田原麻衣子，神野透人*1，香川(田中)聡子*2，酒井信夫，

五十嵐良明：qNMRによるアルデヒド類のトレーサビリティの確保.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 名城大学薬学部
*2 横浜薬科大学薬学部

秋月真梨子*1，田原麻衣子，遠山友紀，青木明*1，岡本誉士典*1，植田康次*1，榎本孝紀*2，埴岡伸光*3，五十嵐良明，香川（田中）聡子*3，酒井信夫，神野透人*1：間欠サンプリング法による室内空気中総揮発性有機化合物測定法の開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 名城大学薬学部
*2 柴田科学株式会社
*3 横浜薬科大学薬学部

鳥羽陽*1，中島大介*2，遠藤治*3，香川（田中）聡子*4，神野透人*5，斎藤育江*6，杉田和俊*7，酒井信夫，星純也*8：衛生試験法・注解　空気試験法　多環芳香族炭化水素（新規）.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
*2 国立環境研究所
*3 麻布大学生命・環境科学部
*4 横浜薬科大学薬学部
*5 名城大学薬学部
*6 東京都健康安全研究センター
*7 麻布大学獣医学部
*8 東京都環境科学研究所

秋山卓美，清水久美子，富田由花*1，伊藤祥輔*2，最上（西巻）知子，五十嵐良明：Rhododendrol及び構造類似化合物のCys含有ペプチドへのチロシナーゼ依存的な結合.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 北里大学
*2 藤田保健衛生大学

内野正，仲川清隆*1，伊藤隼哉*1，三上優依*1，宮澤陽夫*2,3，秋山卓美，五十嵐良明：ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）におけるホスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）の細胞毒性及びその発現機構.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 東北大院農・機能分子解析
*2 東北大・未来科学技術共同研究センター
*3 東北大院農・食の健康科学ユニット

河上強志，伊佐間和郎*1，五十嵐良明，神野透人*2：DPRAによる揮発性及び準揮発性有機化合物類の感作性評価.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 帝京平成大学薬学部
*2 名城大学薬学部

西以和貴*，大森清美*，河上強志：クレオソート油を含有する防腐剤等で処理された木材の発がんプロモーション活性.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 神奈川県衛生研究所

小椋和彦*，渡邊文子*，岩田仁*，鳥海栄輔*，伊佐川聡*，坂井隆敏，根本了：LC-MS/MSによる畜水産物中のマラカイトグリーン分析法の検討.
日本食品衛生学会第111回学術講演会（2016.5）

---

*（一財）日本食品分析センター

小林麻紀*，酒井奈穂子*，上條恭子*，大谷陽範*，林真輝*，小池裕*，馬場糸子*，笹本剛生*，高野伊知郎*，根本了，新藤哲也*：LC-MS/MSを用いた畜水産物中フルオピコリド分析法の検討.
日本食品衛生学会第111回学術講演会（2016.5）

---

* 東京都健康安全研究センター

志田（齊藤）静夏：液体クロマトグラフィー質量分析法による食品中残留農薬試験法の確立に関する研究.
日本食品衛生学会第111回学術講演会（2016.5）

植草義徳：東日本大震災に起因した食品中の有害物質等の実態に関する研究.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

松田りえ子，林智子，穐山浩，渡邉敬浩：モンテカルロ法による魚類からのメチル水銀摂取量推定.
第25回環境化学討論会（2016.6）

安武大輔*，堀就英*，小木曽俊孝*，高橋浩司*，梶原淳睦*，渡邉敬浩：食品中のデクロランプラス類の摂取量調査.
第25回環境化学討論会（2016.6）

* 福岡県保健環境研究所

松田りえ子，林智子，穐山浩，渡邉敬浩：魚類からのメチル水銀摂取量の確率論的推定.
2016年AOAC INTERNATIONAL日本セクション年次大会（2016.7）

片岡洋平，渡邉敬浩，林智子，林恭子，穐山浩，手島玲子：輸入農産品に含有される有害元素の実態調査.
2016年AOAC INTERNATIONAL日本セクション年次大会（2016.7）

渡邉敬浩，林智子，松田りえ子，穐山浩：魚における総水銀及びメチル水銀濃度の実態調査.
2016年AOAC INTERNATIONAL日本セクション年次大会（2016.7）

Nabeshi H, Tsutsumi T, Uekusa Y, Hachisuka A, Matsuda R, Akiyama H, Teshima R: Estimation of Dietary Intake of Strontium-90 in Six Regions in Japan after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident.
Health Physics Society 61st Annual meeting (2016.7)

Tsutsumi T, Adachi R, Matsuda R, Akiyama H, Watanabe T: Estimation of dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons by duplicate diet method in Japan.
36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016) (2016.8)

Uekusa Y, Akiyama H, Takatsuki S, Maeda T, Tsutsumi T, Watanabe T, Matsuda R, Hachisuka A: Analysis of polychlorinated biphenyls in fish from tsunami-striken areas of Japan.
36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016) (2016.8)

Takahashi K*, Yasutake D*, Hori T*, Kogiso T*, Kajiwara J*, Watanabe T: Investigation of dietary exposure to Dechlorane Plus and related compounds in Kyushu district, Japan.
36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016) (2016.8)

* Fukuoka City Institute of Health and Environment

志田（齊藤）静夏，根本了，手島玲子，穐山浩：LC-TOF-MS法の食品中残留動物用医薬品一斉分析への適用性.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

Kikuchi H, Sakai T, Teshima R, Nemoto S, Akiyama H: Total determination of chloramphenicol and chloramphenicol glucuronide residues in foods by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
130th AOAC Annual Meeting and Exposition (2016.9)

志田（齊藤）静夏，濱坂友子*，根本了，手島玲子，穐山浩：液体クロマトグラフィー高分解能質量分析法による茶中の残留農薬一斉分析～ LC-Orbitrap™-MSとLC-TOF-MSの比較～.
第39回農薬残留分析研究会（2016.10）

* サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

渡邉敬浩，片岡洋平，三浦ななみ*，滝澤和宏*，穐山浩：アマニに含まれるシアン配糖体の分析.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

* （一財）日本冷凍食品検査協会

片岡洋平，渡邉敬浩，三浦ななみ*，滝澤和宏*，穐山浩：アマニに含まれるシアン配糖体分析法の検討.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

* （一財）日本冷凍食品検査協会

安武大輔*，小木曽俊孝*，堀就英*，高橋浩司*，梶原淳睦*，渡邉敬浩：食品中のハロゲン系難燃剤の摂取量推定.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

* 福岡県保健環境研究所

坂井隆敏，根本了，穐山浩：ジエチルスチルベストロールの迅速分析法開発に関する基礎検討.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

青柳光敏*，岡部亮*，柿本洋一郎*，根本了：GC-MS（/MS）を用いた水産物中ジクロベニル分析法の検討.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

---

* 北海道立衛生研究所

北村真理子*，朝倉敬行*，石川孝明*，飯田智成*，中里光男*，安田和男*，根本了：畜産物中のジルパテロール分析法.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

---

*（一財）東京顕微鏡院　食と環境の科学センター

小椋和彦*，渡邊文子*，岩田仁*，鳥海栄輔*，伊佐川聡*，坂井隆敏，根本 了：LC-MS/MSによる畜水産物中のマラカイトグリーン分析法の検討（第二報）.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

---

*（一財）日本食品分析センター

堤智昭，植草義徳*，高附巧，松田りえ子，穐山浩：GC-MS/MSによる魚中のPCBs分析.
日本食品衛生学会第112会学術講演会（2016.10）

---

* 慶應義塾大学薬学部

渡邉敬浩，片岡洋平，林智子，林恭子，穐山浩，手島玲子：有害物質摂取量の推定に関する研究（2013～2015年）.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

片岡洋平，林恭子，渡邉敬浩，穐山浩：チョコレート・チョコレート飲料中のカドミウム含有実態調査.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

戸渡寛法*[1]，宮﨑悦子*[1]，赤木浩一*[2]，片岡洋平，宮本道彦*[1]，牟田朱美*[1]，穐山浩，渡邉敬浩：福岡市近海で漁獲される魚介類中のヒ素濃度について.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

*[1] 福岡県保健環境研究所
*[2] 福岡市水道局水道水質センター

松田りえ子，五十嵐敦子，鍋師裕美，林恭子，植草義徳，林智子，高附巧，前田朋美，片岡洋平，堤智昭，穐山浩，渡邉敬浩：幼児の元素類及びダイオキシン類の摂取量推定.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

菊地博之，坂井隆敏，根本了，穐山浩：LC-MS/MSによる畜水産物中のフルトラニル分析法の検討.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

今井浩一*，吉田栄充*，石井里枝*，根本了，穐山浩：LC-MS/MSによる農産物中のオキシン銅分析法の検討.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

* 埼玉県衛生研究所

志田（齊藤）静夏，根本了，手島玲子，穐山浩：LC-TOF-MSを用いた穀類・豆類中の残留農薬一斉分析.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

志田（齊藤）静夏，根本了，穐山浩：残留農薬分析における標準添加法を用いた精確な定量法の検討.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

坂井隆敏，菊地博之，根本了，穐山浩：安定同位体を用いた内標準法を残留農薬等分析に適用する際の留意点.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

堤智昭，足立利華，松田りえ子，穐山浩，渡邉敬浩：加熱調理方法が食品中の多環芳香族炭化水素濃度に及ぼす影響.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

高附巧，植草義徳，前田朋美，渡邉敬浩，穐山浩，堤智昭：市販ベビーフード中のダイオキシン類実態調査.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

柿本幸子*，吉光真人*，阿久津和彦*，渡邉敬浩，梶村計志*：メチル水銀分析法の妥当性確認とベニズワイガニ中の含有量について.
平成28年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部理化学部会研修会（2016.11）

---

* 大阪府立公衆衛生研究所

渡邉敬浩：魚におけるメチル水銀濃度の実態調査とその結果を利用した摂取量推定.
メチル水銀研究ミーティング（2016.12）

穐山浩：学術論文の読み方，書き方（基本編）Regulatory Scienceにおける論文の意味を踏まえて.
日本食品化学学会第2回食品科学研究のための基礎セミナー（2017.1）

穐山浩：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.
平成28年度日本食品衛生学会厚生労働科学研究（食品の安全確保推進研究）シンポジウム（2017.2）

永山敏廣[*1]，中島正博[*2]，三宅司郎[*3]，小木曽基樹[*4]，小島尚[*5]，高取聡[*6]，高野伊知郎[*7]，根本了，松木宏晃[*8]，宮下隆[*9]，望月直樹[*10]：衛生試験法・注解　高速液体クロマトグラフィーによるアフラトキシンM1の定性および定量並びにELISAによる農薬のスクリーニング試験.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 明治薬科大学
[*2] 名古屋市衛生研究所
[*3]（株）堀場製作所
[*4]（一財）日本食品分析センター
[*5] 帝京科学大学
[*6] 大阪府公衆衛生研究所
[*7] 東京都健康安全研究センター
[*8] サントリービジネスエキスパート（株）
[*9] キューピー（株）
[*10] 横浜薬科大学

佐藤恭子，古庄紀子，吉川宏*，山本隆志*，岡村弘之*，彌勒地義治*，関谷史子*：天然香料の使用量調査研究.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

* 日本香料工業会

久保田浩樹，関根百合子[*1]，田村志帆[*1]，杉木幹雄[*2]，宮川弘之[*2]，田原正一[*2]，山本純代[*2]，植松洋子[*2]，林千恵子[*3]，本郷猛[*4]，氏家あけみ[*5]，安永恵[*5]，中島安基江[*6]，安部かおり[*6]，小川尚孝[*7]，川原るみ子[*7]，仲間幸俊[*8]，古謝あゆ子[*8]，恵飛須則明[*8]，小金澤望[*9]，寺見祥子，熊井康人，多田敦子，佐藤恭子：平成27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53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

[*1] 仙台市衛生研究所
[*2] 東京都健康安全研究センター
[*3] 千葉県衛生研究所
[*4] 千葉県衛生研究所（現:千葉県市川健康福祉センター（市川保健所））
[*5] 香川県環境保健研究センター
[*6] 広島県立総合技術研究所保健環境センター
[*7] 長崎市保健環境試験所
[*8] 沖縄県衛生環境研究所
[*9] 札幌市衛生研究所

建部千絵，久保田浩樹，多田敦子，佐藤恭子：キレート樹脂固相カートリッジを用いた2価の陽イオンを含む食品添加物中の鉛試験法の開発.
日本食品化学学会 第22回総会・学術大会（2016.6）

建部千絵，久保田浩樹，多田敦子，佐藤恭子：食品添加物公定書における塩化物試験法に関する検討.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

建部千絵，久保田浩樹，多田敦子，佐藤恭子：鉄イオンを含む食品添加物中の鉛分析法の検討.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

古庄紀子，鐘熙寧，建部千絵，久保田浩樹，多田敦子，穐山浩，佐藤恭子：過酢酸製剤並びにその構成成分1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸及びオクタン酸の規格試験法の検討.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

鈴木一平，久保田浩樹，大槻崇，吉田充哉*，吉田美佳*，佐々木祐子*，建部千絵，多田敦子，穐山浩，佐藤恭子：食品中の過酢酸製剤実態調査.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

*（一財）日本食品分析センター

高橋未来[*1]，多田敦子，西﨑雄三，杉本直樹，竹内弘明[*2]，中川一弥[*2]，穐山浩，井之上浩一[*1]：高速向流クロマトグラフィーによるゴマ油不けん化物からの高純度セサミンおよびセサモリンの単離精製.
日本食品化学学会 第22回総会・学術大会（2016.6）

[*1] 立命館大学薬学部
[*2] 長岡香料株式会社

西﨑雄三，國井成則[*1]，小西良子[*1]，穐山浩，井原俊英[*2]，加藤尚志[*2]，多田敦子，杉本直樹，佐藤恭子：qNMR/LCから求めた相対感度係数を適用したカルミン酸定量分析法の検討.
日本食品化学学会 第22回総会・学術大会（2016.6）

[*1] 麻布大学生命・環境科学部
[*2]（国研）産業技術総合研究所

西﨑雄三，穐山浩，多田敦子，杉本直樹，佐藤恭子：定量NMRに基づく相対感度係数を用いた4-アミノカルミン酸定量分析法の検討
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

石附京子，西﨑雄三，多田敦子，箕川剛*，中島光一*，穐山浩，杉本直樹，佐藤恭子：既存添加物クチナシ青色素の色素生成メカニズムの解明：前駆体の構造決定.
日本食品化学学会 第22回総会・学術大会（2016.6）

---

* 三栄源エフ・エフ・アイ（株）

石附京子，西﨑雄三，杉本直樹，佐藤恭子：^{13}C-qNMRによる定量分析の検討.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

天倉吉章*, 吉田晴菜*, 杉脇秀美*, 好村守生*, 多田敦子, 西﨑雄三，杉本直樹，佐藤恭子，穐山浩:既存添加物「生コーヒー豆抽出物」の成分研究.
日本食品化学学会 第22回総会・学術大会（2016.6）

---

* 松山大学薬学部

藤原裕未*，水野舞*，永津明人*，杉本直樹，西﨑雄三，多田敦子，穐山浩：定量 NMR による生薬チョウジ中の eugenol の定量.
日本生薬学会第63回年会（2016.9）

---

* 金城学院大学薬学部

斎藤直樹*，北牧祐子*，大塚聡子*，西﨑雄三，杉本直樹，井原俊英*：定量NMR法における不純物の重なる信号に対するクロマトグラフィーを併用した新規評価法の確立.
日本分析化学会 第65年回（2016.9）

---

*（国研）産業技術総合研究所

黒江美穂*，山﨑太一*，斎藤直樹*，中村哲枝*，沼田雅彦*，西﨑雄三，杉本直樹，井原俊英*：新規定量法であるqNMR/LC法による非イオン界面活性剤標準液の濃度評価.
第55回NMR討論会（2016.11）

---

*（国研）産業技術総合研究所

芝﨑健悟*1，交久瀬綾香*1，石附京子，西﨑雄三，兎川忠靖*1，末松孝子*2，黒江美穂*3，山﨑太一*3，斎藤直樹*3，井原俊英*3，杉本直樹，佐藤恭子：qNMR/LCを用いたlycopeneの新規定量法の開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

*1 明治薬科大学薬学部
*2 日本電子株式会社
*3（国研）産業技術総合研究所

六鹿元雄，阿部孝*1，阿部智之*2，阿部裕，大野春香*3，大野浩之*4，大野雄一郎*5，尾崎麻子*6，柿原芳輝*7，小林尚*8，柴田博*9，関戸晴子*10，薗部博則*11，但馬吉保*12，田中葵*13，中西徹*1，野村千枝*14，羽石奈穂子*15，早川雅人*16，疋田晃典*17，三浦俊彦*18，山口未来，渡辺一成*16，穐山浩，佐藤恭子：器具・容器包装の溶出試験における試験溶液調製操作の試験室間共同試験.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

---

*1（一財）日本食品分析センター
*2（公社）日本食品衛生協会
*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（一財）食品分析開発センター SUNATEC
*9（一財）東京顕微鏡院
*10 神奈川県衛生研究所
*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 東京都健康安全研究センター
*16（一財）化学研究評価機構
*17 長野県環境保全研究所
*18（一財）日本冷凍食品検査協会

Mutsuga M, Abe Y, Yamaguchi M, Sato K: Interlaboratory study on migration test for food contact material.
6th International Symposium on Food Packaging（2016.11）

阿部裕，山口未来，六鹿元雄，穐山浩，佐藤恭子：DART-MS/MSを用いたポリ塩化ビニル中のフタル酸エステル類の迅速スクリーニング法の開発.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

阿部裕，山口未来，阿部智之[*1]，大野浩之[*2]，六鹿元雄，佐藤恭子：カプロラクタム試験におけるピーク形状改善のためのGC測定条件の検討.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*1]（公社）日本食品衛生協会
[*2] 名古屋市衛生研究所

Abe Y, Kobayashi N, Mutsuga M, Kishi E[*], Ozaki A[*], Sato K: Determination of formaldehyde and acetaldehyde levels in PET-bottled mineral water using a rapid and simple analytical method.
6th International Symposium on Food Packaging（2016.11）

[*] Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

山口未来，木嶋麻乃[*]，阿部裕，伊藤裕才[*]，六鹿元雄，佐藤恭子：ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態調査.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

[*] 共立女子大学家政学部

山口未来，阿部裕，六鹿元雄，佐藤恭子：フタル酸エステル類の溶出挙動に関する研究.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

大野浩之[*1]，六鹿元雄，阿部智之[*2]，阿部裕，天野保希[*3]，石原絹代[*4]，大坂郁恵[*5]，大野春香[*6]，大野雄一郎[*7]，尾崎麻子[*8]，柿原芳輝[*9]，小林尚[*10]，近藤貴英[*11]，櫻木大志[*1]，柴田博[*12]，城野克広[*13]，関戸晴子[*14]，高坂典子[*15]，竹中佑[*16]，但馬吉保[*17]，田中葵[*18]，田中秀幸[*13]，中西徹[*4]，野村千枝[*19]，羽石奈穂子[*20]，早川雅人[*21]，三浦俊彦[*22]，山口未来，渡辺一成[*21]，佐藤恭子：器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験（その1）.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*1] 名古屋市衛生研究所
[*2]（公社）日本食品衛生協会
[*3] 長野県環境保全研究所
[*4]（一財）日本食品分析センター
[*5] 埼玉県衛生研究所
[*6] 愛知県衛生研究所
[*7] 千葉県薬剤師会検査センター
[*8] 大阪市立環境科学研究所
[*9]（一財）日本穀物検定協会
[*10]（一財）食品分析開発センター SUNATEC
[*11] さいたま市健康科学研究センター
[*12]（一財）東京顕微鏡院
[*13]（国研）産業技術研究所
[*14] 神奈川県衛生研究所
[*15]（一財）食品薬品安全センター
[*16]（一財）日本文化用品安全試験所
[*17]（一財）食品環境検査協会
[*18]（一社）日本海事検定協会
[*19] 大阪府立公衆衛生研究所
[*20] 東京都健康安全研究センター
[*21]（一財）化学研究評価機構
[*22]（一財）日本冷凍食品検査協会

大野浩之[*1]，六鹿元雄，阿部智之[*2]，阿部裕，天野保希[*3]，石原絹代[*4]，大坂郁恵[*5]，大野春香[*6]，大野雄一郎[*7]，尾崎麻子[*8]，柿原芳輝[*9]，小林尚[*10]，近藤貴英[*11]，櫻木大志[*1]，柴田博[*12]，城野克広[*13]，関戸晴子[*14]，高坂典子[*15]，竹中佑[*16]，但馬吉保[*17]，田中葵[*18]，田中秀幸[*13]，中西徹[*4]，野村千枝[*19]，羽石奈穂子[*20]，早川雅人[*21]，三浦俊彦[*22]，山口未来，渡辺一成[*21]，佐藤恭子：器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験（その2）.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*1] 名古屋市衛生研究所
[*2]（公社）日本食品衛生協会
[*3] 長野県環境保全研究所
[*4]（一財）日本食品分析センター
[*5] 埼玉県衛生研究所
[*6] 愛知県衛生研究所
[*7] 千葉県薬剤師会検査センター
[*8] 大阪市立環境科学研究所
[*9]（一財）日本穀物検定協会
[*10]（一財）食品分析開発センター SUNATEC
[*11] さいたま市健康科学研究センター
[*12]（一財）東京顕微鏡院
[*13]（国研）産業技術研究所
[*14] 神奈川県衛生研究所
[*15]（一財）食品薬品安全センター
[*16]（一財）日本文化用品安全試験所
[*17]（一財）食品環境検査協会
[*18]（一社）日本海事検定協会
[*19] 大阪府立公衆衛生研究所
[*20] 東京都健康安全研究センター

*21（一財）化学研究評価機構
*22（一財）日本冷凍食品検査協会

中西徹*，河村葉子，阿部裕，六鹿元雄：植物油総溶出量試験法の改良　その5　改良試験法の試験室間共同試験.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*（一財）日本食品分析センター

阿部智之*1，阿部裕，山口未来，大野浩之*2，六鹿元雄，佐藤恭子：揮発性物質試験におけるスチレンメモリー現象に関する検討.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*1（公社）日本食品衛生協会
*2 名古屋市衛生研究所

尾崎麻子*，岸映里*，大嶋智子*，角谷直哉*，阿部裕，六鹿元雄，山野哲夫*：食品用ラミネートフィルムに含まれる残留有機溶剤の分析.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

* 大阪市立環境科学研究所

Ozaki A*, Kishi E*, Ooshima T*, Kakutani N*, Abe Y, Mutsuga M, Yamano T*: Determination of elements and residual solvents in laminated films used for food packaging.
6th International Symposium on Food Packaging (2016.11)

---

* Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

Kishi E*, Ozaki A*, Ooshima T*, Abe Y, Mutsuga M, Yamano T*: Multielements analysis in polyethylene terephthalate (PET) bottles used for beverages in Japan.
6th International Symposium on Food Packaging (2016.11)

---

* Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

Nakanishi T*, Kawamura Y, Sugimoto T*, Abe Y, Mutsuga M: Improvement of the test methods for overall migration into vegetable oil.
6th International Symposium on Food Packaging (2016.11)

---

* Japan Food Research Laboratories

Asakura H: Refrigeration temperature regulation in Japan.
The 30th Korean Society of Food Hygiene and Technology Annual meeting (2016.10)

朝倉宏，山崎栄樹*1，小西良子*2，五十君靜信*3，山本茂貴*4：細菌学領域における基礎と臨床のクロストークセッション-カンピロバクター・ジェジュニが顕す生存・生息のための環境応答.
第90回日本細菌学会学術総会（2017.3）

---

*1 帯広畜産大学
*2 麻布大学
*3 東京農業大学
*4 内閣府食品安全委員会

山本詩織，朝倉宏，岡田由美子，吉田麻利江，五十君靜信*：国内の市販鶏肉由来ESBL産生大腸菌が保有するIncI1プラスミドの分子疫学的傾向とその特性について.
第90回日本細菌学会学術総会（2017.3）

---

* 東京農業大学

山本詩織，須田貴之，吉村昌徳，岡田由美子，朝倉宏，五十君靜信*：国内の従来法とISO 4833-1:2013による一般生菌数試験法の比較評価-生菌数値及び菌種の差とそれに係る因子の調査.
第112回日本食品衛生学会（2016.5）

---

* 東京農業大学

朝倉宏：ゲノムデータに基づく，カンピロバクターの蔓延要因と宿主・環境適応機構の探知.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

澤谷守*1，本田三緒子*2，平健介*1，清水秀樹*3，朝倉宏，小林直樹*1，小西良子*1：鹿肉に寄生するサルコシスティスの保蔵・加工要因に関する感受性.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）.

---

*1 麻布大学
*2 ヤマサキ学園大学

*3 山梨県峡南保健所

朝倉宏，山本詩織，小西良子*1，山本茂貴*2，五十君靜信*3：*Campylobacter jejuni*が顕す，冷凍抵抗性関連因子の探索.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

---

*1 麻布大学
*2 東海大学
*3 東京農業大学

森篤志，安河内彩，小西良子*1，杉山広*2，五十君靜信*3，朝倉宏：市販ジビエ食肉の細菌汚染実態と構成菌叢に関する検討.
第43回日本防菌防黴学会年次大会（2016.9）

---

*1 麻布大学
*2 国立感染症研究所
*3 東京農業大学

山本詩織，吉田麻利江，岡田由美子，朝倉宏，五十君靜信*：市販鶏肉におけるESBL産生大腸菌及びVREの汚染実態と分離株の遺伝特性について.
第43回日本防菌防黴学会年次大会（2016.9）

---

* 東京農業大学

宮崎知佳*1，木次日向子*1，高鳥美奈子*1，太田利子*2，朝倉宏，高鳥浩介*1：漬物の衛生規範に関する実態調査－真菌調査－.
第43回日本防菌防黴学会年次大会（2016.9）

---

*1 NPO法人カビ相談センター
*2 相模女子大学

池原強*1，大城直雅，國吉杏子，安元健*2：酸化酵素によるシガトキシンの化学構造修飾.
第30回海洋生物活性談話会（2016.5）

---

*1（国研）水産研究・教育機構水産大学校
*2（一財）日本食品分析センター多摩研究所

富川拓海*1，國吉杏子，石川輝*2，長谷川晶子*3，佐久川さつき*4，仲間幸俊*4，小島尚*5，大城直雅：日本沿岸産藻食性動物におけるシガトキシン類の探索.
第111回日本食品衛生学会学術講演会（2016.5）

---

*1 帝京科学大学大学院理工学研究科
*2 三重大学大学院生物資源学研究科
*3 愛知県衛生研究所
*4 沖縄県衛生環境研究所
*5 帝京科学大学生命環境学部

鎗田孝*1，稲垣真輔*1，川口研*1，山﨑太一*1，内田肇*2，會澤弘城*3，大城直雅，小林まなみ*4，永江美加*5，長尾彰文*6，納谷隆行*7，林孝子*8，高津章子*1，鈴木敏之*2：下痢性貝毒の試験所間比較試験における標準添加法の適用.
2016年AOAC INTERNATIONAL日本セクション年次大会（2016.7）

---

*1（国研）産業技術総合研究所
*2（国研）水産研究・教育機構中央水産研究所
*3（一財）日本冷凍食品検査協会
*4（株）島津製作所
*5（一財）日本食品分析センター
*6（独）農林水産消費安全技術センター
*7（一社）青森県薬剤師会衛生検査センター
*8 神奈川県衛生研究所

Ikehara T*1, Kuniyoshi K, Oshiro N, Yasumoto T*2 : Verification of biooxidation of ciguatoxins leading species specific toxin profiles. First Workshop on Emerging Toxins (2016.9)

---

*1（国研）水産研究・教育機構水産大学校
*2（一財）日本食品分析センター多摩研究所

木下翼*1, 池原強*1, 前川公彦*2, 中島志穂子*3, 大城直雅, 安元健*4：ホタテガイ（*Patinopecten yessoensis*）可食部試料を用いたPP2A活性阻害法による下痢性貝毒簡易分析法の評価.
平成28年度日本水産学会秋季大会（2016.9）

---

*1（国研）水産研究・教育機構水産大学校
*2 サロマ湖養殖漁業協同組合
*3 福岡大学スポーツ科学部
*4（一財）日本食品分析センター多摩研究所

西村美桜*1，長沢寛弥*2，國吉杏子，小西良子*2，大城直雅，立原一憲*3：シガテラ毒魚オジロバラハタの年齢と成長，成熟，食性.
2015年度日本魚類学会年会（2016.9）

---

*1 琉球大学大学院理工学研究科
*2 麻布大学生命・環境科学部
*3 琉球大学理学部

木村圭介*1，大城直雅，永井宏史*2，浅倉弘幸*1，観公子*1，笹本剛生*1：東京都内で発生したオゴノリ喫食による有症事例.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*1 東京都健康安全研究センター
*2 東京海洋大学大学院海洋環境学部門

鎗田孝*1，稲垣真輔*1，内田肇*2，大城直雅，會澤弘城*3，赤星千絵*4，大泉由里*3，小野寺裕一*5，川西美穂*6，木村圭介*7，斎藤晃一郎*3，千葉美子*8，永江美加*9，長尾彰文*6，納谷隆行*10，藤井良昭*11，松本幸一郎*12，茂木久美子*13，安本三穂*14，吉津巌之*15，脇ますみ*16，高津章子*1，鈴木敏之*2：ホタテガイ中腸腺中のオカダ酸群分析に関する試験所間比較試験.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*1（国研）産業技術総合研究所
*2（国研）水産研究・教育機構中央水産研究所
*3（一財）日本冷凍食品検査協会
*4 川崎市健康安全研究
*5（一財）食品環境検査協会
*6（独）農林水産消費安全技術センター
*7 東京都健康安全研究センター
*8 宮城県保健環境センター
*9（一財）日本食品分析センター
*10（一社）青森県薬剤師会衛生検査センター
*11 北海道立衛生研究所
*12 横浜市中央卸売市場本場食品衛生検査所
*13（一財）宮城県公衆衛生協会
*14（一財）東京顕微鏡院
*15（公財）北九州生活科学センター
*16 神奈川県衛生研究所

國吉杏子，松田りえ子，大城直雅：下痢性貝毒オカダ酸群のLC-MS/MS分析法における前処理法検討.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

長沢寛弥*1，國吉杏子，谷川敏明*2，小林直樹*1，小西良子*1，安元健*3，大城直雅：小笠原諸島産バラハタのシガトキシン分析.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*1 麻布大学生命・環境科学部
*2 釣り船海賊
*3（一財）日本食品分析センター多摩研究所

富川拓海*1，國吉杏子，石川輝*2，佐久川さつき*3，小島尚*4，安元健*5，大城直雅：日本沿岸産イシガキダイのLC-MS/MSによるシガトキシン類分析.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*1 帝京科学大学大学院理工学研究科
*2 三重大学大学院生物資源学研究科
*3 沖縄県衛生環境研究所
*4 帝京科学大学生命環境学部
*5（一財）日本食品分析センター多摩研究所

大城直雅，國吉杏子，堀田彩乃*1，鈴木貴文*1，杉田典子*1，松浦啓一*2，中島安基江*3，安西洋一*4：コモンフグの毒性分析.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

*1 明治薬科大学
*2 国立科学博物館
*3 広島県立総合技術研究所保健環境センター
*4 広島市保健所

Toda M, Sakugawa S*1, Nakama Y*1, Takamine T*1, Toyofuku H*2, Oshiro N: Ciguatera Fish Poisoning in Japan.
7th ISAJ（Indian Scientists Association in Japan）Symposium: India-Japan Symposium on Science and Technology for Sustainability（2016.12）

---

*1 沖縄県衛生環境研究所
*2 山口大学連合獣医学部

Tomikawa T*1, Kuniyoshi K, Ishikawa A*2, Toyofuku H*3, Kojima T*4, Yasumoto T*5, Oshiro N: Detection of Ciguatoxins from Finfish Caught off the Tropical Sea.
7th ISAJ（Indian Scientists Association in Japan）Symposium: India-Japan Symposium on Science and Technology for Sustainability（2016.12）

---

*1 帝京科学大学大学院理工学研究科
*2 三重大学大学院生物資源学研究科
*3 山口大学連合獣医学部
*4 帝京科学大学生命環境学部
*5（一財）日本食品分析センター多摩研究所

長沢寛弥[*1]，大城直雅，國吉杏子，朝倉宏，小林直樹[*1]，小西良子[*1]，安元健[*2]：バラハタ*Variola louti*の部位別シガトキシン濃度.
平成29年度日本水産学会春季大会（2017.3）

[*1] 麻布大学生命・環境科学部
[*2]（一財）日本食品分析センター多摩研究所

佐藤繁[*]，藤田沙和衣[*]，森美貴[*]，犬童優華[*]，佐伯富貴[*]，高石鈴香[*]，大城直雅：デカルバモイルサキシトキシンの大量調製法.
平成29年度日本水産学会春季大会（2017.3）

[*] 北里大学海洋生命科学部

鈴木穂高：フグ毒のマウス・バイオアッセイの致死時間 - マウス単位換算表の検証 ―1マウス・ユニットとは―.
第159回日本獣医学会学術集会（2016.9）

Suzuki H: Mouse strain differences in the susceptibility to tetrodotoxin.
7th Asian Federation of Laboratory Animal Science Associations Congress 2016（2016.11）

Okada Y, Suzuki H, Yoshida M, Momose Y, Igimi S[*]: Comparison of pathogenicities of *Listeria monocytogenes* serotype 4b isolates.
19th International Symposium on Problems of Listeriosis.（2016.6）

[*] Tokyo University of Agriculture

Shimojima Y[*], Ida M[*], Nakama A[*], Nishino Y[*], Fukui R[*], Kuroda S[*], Yoshida M, Hirai A[*], Sadamasu K[*], Okada Y: Pulsed-field gel electrophoresis analysis of *Listeria monocytogenes* isolated in Japan.
19th International Symposium on Problems of Listeriosis.（2016.6）

[*] Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

荻原博和[*]，上村真理子[*]，吉川夏未[*]，岡田由美子：*Bacillus cereus*の選択培地における比較検討.
第112回日本食品衛生学会（2016.11）

[*] 日本大学

岡田由美子，下島優香子[*1]，吉田麻利江，井田美樹[*1]，百瀬愛佳，平井昭彦[*1]，泉谷秀昌[*2]：日本国内で分離された*Listeria monocytogenes*の分子疫学的解析.
第90回日本細菌学会（2017.3）

[*1] 東京都健康安全研究センター
[*2] 国立感染症研究所

斎藤博之[*]，秋野和華子[*]，野田衛：疫学的視点から見たノロウイルスGII.P17-GII.17型の病原性に関する一考察.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*] 秋田県健康環境センター

小菅大嗣[*]，三元昌美，上間匡，小林直樹[*]，小西良子，野田衛：低温加熱試験によるノロウイルスの不活化.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*] 麻布大学

鈴木達也[*]，渡辺卓穂[*]，中阪聡亮[*]，梅津麻実[*]，上間匡，野田衛：ノロウイルス検査の外部精度管理調査.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*]（一財）食品薬品安全センター

上間匡，三元昌美，古山祐輔[*]，野田衛：F-RNAファージの遺伝子型別法の検討および市販用カキから検出されたF-ファージの遺伝子型別.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

[*] 帝京科学大学

三元昌美，上間匡，野田衛：市販用カキのノロウイルス，F-ファージ，細菌（細菌数，E.coli最確数）の汚染状況の比較.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

芦塚由紀[*1]，吉冨秀亮[*1]，中村麻子[*1]，小林孝行[*1]，濱崎光宏[*1]，世良暢之[*1]，梶原淳睦[*1]，清水良平[*2]，岡本健太郎[*2]，友枝哲宏[*2]，森一也[*3]，松尾寿子[*3]，野田衛：飲用水からノロウイルスが検出された食中毒事例.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

[*1] 福岡県保健環境研究所
[*2] 福岡県保健医療介護部保健衛生課

*3 南筑後保健福祉環境事務所

斎藤博之*，秋野和華子*，野田衛：ノロウイルス遺伝子型別の効率化に関する検討.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

---

* 秋田県健康環境センター

上間匡，三元昌美，小菅大嗣，野田衛：感染性推定遺伝子検査法および次世代シークエンサーを用いたカキからのノロウイルス遺伝子の検出.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

小菅大嗣*，三元昌美，上間匡，小林直樹*，小西良子*，野田衛：各種負荷剤を用いた市販塩素系消毒剤のネコカリシウイルスに対する不活化効果の比較.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

---

* 麻布大学

三元昌美，上間匡，野田衛：プラーク法によるカキからのF-ファージ検出法の検討.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

秋野和華子*，斎藤博之*，野田衛：市販生カキからのノロウイルス・サポウイルスの検出と秋田県内における流行状況の推移.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

---

* 秋田県健康環境センター

谷澤由枝*，重本直樹*，高尾信一*，野田衛：ふき取り検体からのハイドロキシアパタイトによるノロウイルスの濃縮法の検討.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

---

* 広島県立総合技術研究所保健環境センター

Saito H*1, Toho M*2, Noda M, Tanaka T*3: Noroviruses RNA detection in contaminated foods by a PANtrap method.
The 11th Japan-China International Conference of Virology（2016.7）

---

*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

名古屋真弓*，板持雅恵*，稲崎倫子*，稲畑良*，佐賀由美子*，米田哲也*，野田衛，滝澤剛則*，小渕正次*：メタゲノム解析による下水からのノロウイルス・サポウイルス検索.
第64回日本ウイルス学会学術集会（2016.10）

---

* 富山県衛生研究所

寺嶋淳：EHECに関する食品の衛生管理基準の変遷について.
第20回腸管出血性大腸菌感染症研究会（2016.5）

森哲也*，長尾清香，岸野かなえ*，難波豊彦*，伊藤武*，工藤由起子：食品からの腸管出血性大腸菌検出におけるDNA抽出と遺伝子検出法の検討.
第111回日本食品衛生学会学術講演会（2016.5）

---

*（一財）東京顕微鏡院

大阪美紗*1，大塚佳代子*1，星野梢*1，門脇奈津子*1，榊田希*1，小西典子*2，甲斐明美*3，寺嶋淳，工藤由起子：食品での腸管毒素原性大腸菌検査法を確立するための基礎検討.
第112回日本食品衛生学会（2016.10）

---

*1 埼玉県衛生研究所
*2 東京都健康安全研究センター
*3（公社）日本食品衛生協会

小西典子*1，尾畑浩魅*1，平井昭彦*1，甲斐明美*2，大塚佳代子*3，寺嶋淳，工藤由起子：毒素原性大腸菌による集団および散発下痢症の特性解析.
第112回日本食品衛生学会（2016.10）

---

*1 東京都健康安全研究センター
*2（公社）日本食品衛生協会
*3 埼玉県衛生研究所

都丸亜希子，登田美桜，寺嶋淳，工藤由起子：ヒスタミン食中毒の原因となる魚種の傾向とヒスタミン生成菌の文献情報解析.
第112回日本食品衛生学会（2016.10）

西村秀郷*，都丸亜希子，吉成知也，後藤慶一*，寺嶋淳，

工藤由起子：赤身魚でのヒスタミン生成菌の分布および菌種同定.
第112回日本食品衛生学会（2016.10）

---

* 東海大学

Lee K*, Kobayashi N, Watanabe M, Sugita-Konishi Y, Tsubone H*, Kumagai S*, Hara-KudoY: Spread and change in stress resistance of shiga tosxin-producing *Escherichia coli* O157 on food-related fungal colonies.
International Symposium of Mycotoxicology（2016.12）

---

* The University of Tokyo

Kikuchi Y, Yusa S, Nakajima O, Terajima J, Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T: Expression of a splice variant of prion protein in human glioblastoma cell line T98G regulated by the overexpression of bHLH transcription factor DEC1.
Keystone symposia: Common Mechanisms of Neurodegeneration（2016.6）

菊池裕：日局17微生物試験法.
日本防菌防黴学会第43回年次大会（2016.9）

Kanayasu-Toyoda T, Tanaka T*, Kikuchi Y, Uchida E, Yamaguchi T: Effect of hyaluronidase on invasion of early endothelial progenitor cells derived from CD133+ cells.
第89回日本生化学会大会（2016.9）

---

* Nihon Pharmaceutical University

平谷寛樹*1，大内勇樹*1，山﨑朗子*1，福冨友馬*2，長井和哉*1，小林直樹*3，渡辺麻衣子，窪崎敦隆，知花博治*4，鎌田洋一*1：次世代シークエンシングデータを利用した*Aspergillus restrictus*アレルゲン候補エノラーゼの同定と解析.
第159回日本獣医学会学術集会（2016.9）

---

*1 岩手大学
*2（独）国立病院機構相模原病院
*3 麻布大学
*4 千葉大学真菌医学研究センター

平谷寛樹*1，大内勇樹*1，福冨友馬*2，長井和哉*1，小林直樹*3，渡辺麻衣子，窪崎敦隆，知花博治*4，鎌田洋一*1：*Aspergillus restrictus* エノラーゼ相同タンパク質のアレルゲン性の解析.
日本防菌防黴学会第43回年次大会（2016.9）

---

*1 岩手大学
*2（独）国立病院機構相模原病院
*3 麻布大学
*4 千葉大学真菌医学研究センター

釣木澤尚実*1，押方智也子*1，石田雅嗣*2，小林誠一*2，齋藤明美*3，窪崎敦隆，寺嶋淳，鎌田洋一*4，栗山進一*5，矢内勝*2，渡辺麻衣子：東日本大震災における応急仮設住宅住民を対象とした気管支喘息有症率.
第53回日本小児アレルギー学会（2016.10）

---

*1（独）国立病院機構埼玉病院
*2 石巻赤十字病院
*3（独）国立病院機構相模原病院
*4 岩手大学
*5 東北大学

窪崎敦隆，渡辺麻衣子，吉成知也，野地歩*1，小林直樹*1，小西良子*1，石毛太一郎*2，佐々木剛*3，寺嶋淳：細菌・真菌同時検出を目指す網羅解析法の検討.
第11回日本ゲノム微生物学会年会（2017.3）

---

*1 麻布大学
*2 東京農業大学生物資源ゲノム解析センター
*3 東京農業大学

小林直樹*1,2，渡辺麻衣子，吉成知也，矢内美幸*3，杉浦義紹*2，髙橋治男，寺嶋淳，小西良子*1,2：*Aspergillus* section *Versicolores*の系統分類とステリグマトシスチン産生能の検討.
日本進化学会第18回大会東京大会（2016.8）

---

*1 麻布大学　院環境保健
*2 麻布大学　生命環境
*3 一般財団法人日本食品分析センター

鈴木佑奈*1，宮原彩花*2，吉成知也，小林直樹*2，小西良子*2，寺嶋淳，後藤慶一*1，髙橋治男，渡辺麻衣子：発酵食品から分離された黒麹菌と近縁菌の系統分類学的研究.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

---

*1 東海大学海洋学部

*2 麻布大学生命環境科学部

渡辺麻衣子：カビの分類・同定方法.
日本防菌防黴学会第43回年次大会（2016.9）

Watanabe M: Evaluation of Molecular Markers for Identification of *Aspergillus* and *Fusarium* spp.
International Symposium of Mycotoxicology 2016 (2016.11)

Hashimoto R*1, Nakagawa H*2, Hashimoto K*3, Oda H*3, Kawakami Y*3, Onji Y*4, Kitaoka Y*4, Watanabe M, Takahashi H: Inoculation of Fumonisin-Producing *Fusarium fujikuroi* Isolates to Grape Berries and the Fumonisin Production on the Berries.
International Symposium of Mycotoxicology 2016 (2016.11)

*1 Chiba prefectural Institute of Public Health
*2 National Agriculture and Food Research Organization
*3 Laboratory of Envitonmental Science,FCG Research Institute, INC.
*4 Nara prefectural Institute of Heaith

Suzuki Y*1, Takahashi H, Yoshinari T, Kobayashi N*2, o Sugita-Konishi Y*2, Terajima J, Goto K*1, Watanabe M: Phylogenic Studies on Saccharifying Activity and Fumonisin Production in the Strains of Kuro-Koji Molds and Their Relatives Isolated from Fermented Foods.
International Symposium of Mycotoxicology 2016 (2016.11)

*1 School of Marine Science and Technology, Tokai University
*2 Department of Food and Life Science, Azabu University

Lee K*, Kobayashi N, Watanabe M, Sugita-Konishi Y, Tsubone H*, Kumagai S*, Hara-Kudo Y: Spread and Change in Stress Resistance of Shiga Toxin-Producing *Escherichia Coil* O157 on Food-Related Fungal Colonies.
International Symposium of Mycotoxicology 2016 (2016.11)

* Graduate School of Agricultural and Life Sciences, the University of Tokyo

Ohnishi T, Oyama R, Furusawa H, Ohba N*1, Kamata Y*2, Sugita-Konishi Y*3: *Kudoa septempunctata* was Recognized by Toll-like Receptor 2.
IAFP European Symposium on Food Safety (2016.5)

*1 Kyoritsu Women's University
*2 Iwate University
*3 Azabu University

大西貴弘，藤原真里奈*，都丸亜希子，吉成知也，小西良子*：ヒト腸管環境における*Kudoa septempunctata*の生存性.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

* 麻布大学

吉成知也：カビ毒汚染事例と規制―日本に流通する食品におけるカビ毒の汚染実態―.
第37回日本食品微生物学会学術総会（2016.9）

吉成知也，竹田名菜水*，寺嶋淳，小林直樹*，小西良子*：発がん性を有するカビ毒ステリグマトシスチンの我が国に流通する食品における汚染実態.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

* 麻布大学

Yoshinari T, Terajima J: Studies on the inhibitory activity of blasticidin S toward aflatoxin production.
International Symposium of Mycotoxicology 2016 (2016.12)

Demizu Y, Yamashita H, Misawa T, Oba M*, Tanaka M*, Kurihara M: Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides as an intracellular delivery tool.
34th European Peptide Symposium & 8th International Peptide Symposium (2016.9)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Tanaka M*1, Koba Y*1, Ueda A*1, Doi M*2, Demizu Y, Kurihara M, Oba M*1: Helical secondary structures of peptides having chiral five-membered ring amino acids with an acetal moiety.
34th European Peptide Symposium & 8th International

Peptide Symposium（2016.9）

---

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*2 大阪薬科大学

出水庸介，山下博子，三澤隆史，大庭誠*，田中正一*，栗原正明：ペプチド二次構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの開発.
第14回次世代を担う有機化学シンポジウム（2016.5）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

正田卓司，奥平桂一郎*，内藤幹彦，栗原正明：エストロゲン受容体分解誘導剤の分子デザイン.
第20回日本がん分子標的治療薬学会（2016.5）

---

* 徳島大学

出水庸介，山下博子，加藤巧馬*，大岡伸通，三澤隆史，服部隆行，田中正一*，内藤幹彦，大庭誠，栗原正明：ペプチド二次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11回年会（2016.6）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

三澤隆史，出水庸介，谷内出友美*1，大岡伸通，野尻久雄*2，橘高敦史*2，槇島誠*3，内藤幹彦，栗原正明：ビタミンD受容体（VDR）の活性を制御するノンセコステロイド型VDRリガンドの創製.
日本ビタミン学会第68回大会（2016.6）

---

*1 東京大学分子細胞生物学研究所
*2 帝京大学薬学部
*3 日本大学医学部

三澤隆史，山下博子，出水庸介，服部隆行，原屋佑樹，加藤巧馬*，大庭誠*，加藤くみ子，田中正一*，合田幸広，内藤幹彦，栗原正明：二次構造制御に基づく高膜透過性ペプチドの開発.
第32回日本DDS学会学術集会（2016.6）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

出水庸介：核内受容体を標的とした転写活性化阻害および分解誘導ペプチドの開発.
第48回若手ペプチド夏の勉強会（2016. 8）

小林寛幸，出水庸介，三澤隆史，栗原正明：二次構造制御を基軸とした膜透過ペプチドの開発.
第48回若手ペプチド夏の勉強会（2016.8）

沖津航陽，出水庸介，三澤隆史，栗原正明：Hisタグ融合タンパク質分解誘導分子の開発.
第48回若手ペプチド夏の勉強会（2016.8）

三澤隆史，山下博子，出水庸介，服部隆行，加藤巧馬*，大庭誠*，田中正一*，内藤幹彦，栗原正明：二次構造に着目した高膜透過性ペプチドの開発.
第10回バイオ関連化学シンポジウム（2016.9）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

正田卓司，藤里卓磨*，三澤隆史，出水庸介，井上英史*，内藤幹彦，栗原正明：長鎖アルキル基を利用した新規エストロゲン受容体分解誘導剤の創製.
第10回バイオ関連化学シンポジウム（2016.9）

---

* 東京薬科大学

沖津航陽，服部隆行，出水庸介，三澤隆史，正田卓司，内藤幹彦，栗原正明：Hisタグ融合タンパク質分解誘導分子の開発.
第60回日本薬学会関東支部大会（2016.9）

三澤隆史，山下博子，加藤巧馬*，大岡伸通，服部隆行，大庭誠*，田中正一*，内藤幹彦，出水庸介，栗原正明：ヘリカルテンプレート導入によるオリゴアルギニンの二次構造制御と膜透過能への効果.
第60回日本薬学会関東支部大会（2016.9）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

出水庸介，小林寛幸，山下博子，三澤隆史，大庭誠*1，田中正一*1，松野研司*2，栗原正明：側鎖にグアニジノ基を有するプロリン誘導体の合成と細胞膜透過性ペプチドへの応用.
第46回複素環化学討論会（2016.9）

---

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*2 工学院大学

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*1，橘高敦史*1：機能性分子を目指した修飾デアザグアニンのペプチド核酸への導入.

第46回複素環化学討論会（2016.9）

---

*1 帝京大学薬学部
*2 名古屋大学ITbM
*3 工学院大学

上田篤志*1，大庭誠*1，和泉有紀*1，末吉康人*1，土井光暢*2，出水庸介，栗原正明，田中正一*1：Enantioselective synthesis of isotope-labeled E-aminoisobutyric acids and the secondary structures of their homo-chiral homopeptides.
第53回ペプチド討論会（2016.10）

---

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*2 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*1，橘高敦史*1：New Fmoc 2-thiouracil monomer for the synthesis of pseudo-complementary PNA.
第53回ペプチド討論会（2016.10）

---

*1 帝京大学薬学部
*2 名古屋大学ITbM
*3 工学院大学

三澤隆史，出水庸介，山下博子，加藤巧馬*，大庭誠*，田中正一*，栗原正明：Development of helix-stabilized amphipathic cell-penetrating peptide using helical promoter.
第53回ペプチド討論会（2016.10）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

沖津航陽，服部隆行，出水庸介，三澤隆史，正田卓司，内藤幹彦，栗原正明：Design and synthesis of degradation of inducers targeted on His-tag fused proteins.
第53回ペプチド討論会（2016.10）

正田卓司，藤里卓磨*，三澤隆史，出水庸介，井上英史*，内藤幹彦，栗原正明：長鎖アルキル基を有する新規エストロゲン受容体分解誘導剤の合成と評価.
第42回反応と合成の進歩シンポジウム（2016.11）

---

* 東京薬科大学

出水庸介，沖津航陽，服部隆行，三澤隆史，内藤幹彦，栗原正明：Hisタグ融合タンパク質分解誘導分子の開発.
第42回反応と合成の進歩シンポジウム（2016.11）

三澤隆史，大岡伸通，山下博子，服部隆行，加藤巧馬*，大庭誠*，田中正一*，内藤幹彦，出水庸介，栗原正明：核酸医薬を志向した高膜透過性ペプチドの開発.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016（2016.11）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

杉山亨*1，長谷川元気*1，新倉千絵*1，桑田啓子*2，今村保忠*3，出水庸介，栗原正明，高野真史*1，橘高敦史*1：Fmoc法による擬似相補的PNAの合成.
第33回メディシナルケミストリーシンポジウム（2016.11）

---

*1 帝京大学薬学部
*2 名古屋大学ITbM
*3 工学院大学

出水庸介，三澤隆史，山下博子，大庭誠*，田中正一*，内藤幹彦，栗原正明：二次構造制御を基軸とした膜透過ペプチドの創製研究.
第33回メディシナルケミストリーシンポジウム（2016.11）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

藤里卓磨*，正田卓司，大岡伸通，井上英史*，内藤幹彦，栗原正明：芳香族炭化水素受容体を利用したプロテインノックダウン法のメカニズム解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 東京薬科大学

正田卓司，藤里卓磨*，三澤隆史，出水庸介，井上英史*，内藤幹彦，栗原正明：選択的エストロゲン受容体分解薬の分子設計.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 東京薬科大学

古場百合恵*，池田光生*，上田篤志*，大庭誠*，出水庸介，栗原正明，田中正一：3員環状ジ置換アミノ酸とその含有ペプチドの合成.
日本薬学会第137年会（2017.3）

---

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

酘島一史，出水庸介，三澤隆史，菊池裕，栗原正明：抗菌活性を有するヘリカルペプチドの設計と合成.
日本薬学会第137年会（2017.3）

三澤隆史，大岡伸通，山下博子，加藤巧馬*，大庭誠*，田中正一*，内藤幹彦，出水庸介，栗原正明：親水性分子の細胞内導入を志向した膜透過性ペプチドの開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

沖津航陽，服部隆行，出水庸介，三澤隆史，正田卓司，内藤幹彦，栗原正明：ユビキチンープロテアソーム系を介したHisタグタンパク質分解誘導分子の開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

小林寛幸，出水庸介，三澤隆史，山下博子，大庭誠*1，田中正一*1，松野研司*2，栗原正明：プロリンの二次構造特異性を生かした細胞膜透過性ペプチドの開発.
日本薬学会第137年会（2017.3）

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*2 工学院大学

曽我慶介，河村麻衣子，蜂須賀暁子，最上（西巻）知子，花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグ成分のAequorin/GPCRs cell-based Ca^{2+} functional assayを用いたセロトニン受容体活性評価.
日本法中毒学会第35年会（2016.7）

中島治，最上（西巻）知子，近藤一成：遺伝子組換え食品におけるCas9の分解性と熱安定性の研究.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

中島治，最上（西巻）知子，近藤一成：遺伝子組換え食品におけるCas9の免疫原性についての研究.
第112回 日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

中島治，最上（西巻）知子，近藤 一成：遺伝子組換え食品におけるCas9の免疫原性について.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

曽我慶介，亀井俊之，最上（西巻）知子，近藤一成，蜂須賀暁子：食品中自由水のトリチウム汚染に対する実用的な簡便検査法の検討.
平成28年度放射線安全取扱部会年次大会（2016.11）

曽我慶介，近藤一成，蜂須賀暁子：放射能測定におけるジオメトリー影響の検証.
日本薬学会第137年会（2017.03）

坂田こずえ，中村公亮，野口秋雄，石垣拓実，加藤怜子，近藤一成：ITS-RPB2領域を用いたクサウラベニタケ系統分類と中毒事例検体の分析.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

野口秋雄，中村公亮，坂田こずえ，石垣拓実，加藤怜子，真野潤一*，高畠令王奈*，橘田和美*，最上(西巻)知子，近藤一成:遺伝子組換えトウモロコシ粒検査法の簡易化.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

*（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，石垣拓実，野口秋雄，坂田こずえ，加藤怜子，高畠令王奈*, 岸根雅宏*, 真野潤一*, 橘田和美*, 最上(西巻）知子，近藤一成：アクリルアミド産生低減並びに打撲黒班低減を目的に開発された遺伝子組換えジャガイモ（J3，F10，E12系統）の検知法開発（第1報）.
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

*（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

野口秋雄，中村公亮，坂田こずえ，石垣拓実，加藤怜子，真野潤一*，高畠令王奈*，橘田和美*，最上(西巻)知子，近藤一成：遺伝子組換えトウモロコシの簡易粒検査法の開発（続報）.
第112回 日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

*（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，近藤一成，穐山浩，石垣拓実，野口秋雄，勝又啓史*1，高崎一人*1，布藤聡*1，坂田こずえ，福田のぞみ，真野潤一*2，橘田和美*2，田中秀典*3，明石良*3，最上（西巻）知子：安全性未審査の遺伝子組換えパパイヤ検知に向けた全ゲノムシークエンシング技術応用の検討について.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

*1 ファスマック
*2（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*3 宮崎大学

石垣拓実，中村公亮，布施谷実聡*，川上浩*，近藤一成：ドライフルーツ食品を例とした，標的遺伝子コピー数の差に伴う内在性遺伝子の検出感度の違いについて．
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

---

* 共立女子大学

三宅奈穂*，宮原平*，沢藤ことは*，中村公亮，近藤一成，小関良宏*：小麦加工食品におけるゲノムDNA断片化の評価．
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

---

* 東京農工大学

真野潤一*1，野間聡*2，菊池洋介*2，福留真一*2，川上裕之*2，栗本洋一*2，布藤聡*2，野口秋雄，中村公亮，近藤一成，最上（西巻）知子，高畠令王奈*1，橘田和美*1：デジタルPCRを用いた遺伝子組換えトウモロコシ簡易定量スクリーニング法の開発．
第111回日本食品衛生学会学術講演会（2016.5）

---

*1（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
*2 ファスマック

高畠令王奈*1，鍵屋ゆかり*2，峯岸恭孝*3，布藤聡*2，野口秋雄，近藤一成，最上（西巻）知子，真野潤一*1，橘田和美*1：LAMP法を用いた安全性審査済み遺伝子組換えダイズおよびトウモロコシのスクリーニング的定性検知法の開発．
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

---

*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

菅野陽平*，青塚圭二*，佐藤正幸*，鈴木智宏*，坂田こずえ，野口秋雄，中村公亮，近藤一成：Loop-Mediated Isothermal Amplification（LAMP）法を用いたツキヨタケの迅速判別法の検討．
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

* 北海道立衛生研究所

安達玲子，木村美恵，酒井信夫，崔紅艶，最上（西巻）知子：抗原感作に対する酸化チタンナノマテリアルの影響．
第43回日本毒性学会学術年会（2016.7）

木村美恵，安達玲子，近藤一成：マウスを用いるタンパク質経皮感作性試験における実験手法の簡便化．
第50回日本実験動物技術者協会総会（2016.9）

Adachi R, Tamehiro N, Nishimaki-Mogami T, Kondo K: Investigation of residual amounts of soybean and wheat proteins in Japanese traditional fermented food.
AOAC 130th Annual Meeting & Exposition（2016.9）

安達玲子，土切美穂*，板垣宏*，為広紀正，最上（西巻）知子，近藤一成：健康食品等の原材料となるキトサン・グルコサミン類の甲殻類タンパク質含有量に関する検討．
第53回全国衛生化学技術協議会年会（2016.11）

---

* 横浜国立大学大学院工学府

Tamehiro N, Adachi R, Kimura Y, Sakai S, Teshima R, Kondo K: Transcutaneous sensitization testing for food allergens.
米国毒性学会（2017.3）

青木良子，鈴木菜穂，天沼喜美子，前田初代，丸野有利子：海外規制機関が公開している副作用自発報告データを用いた市販後医薬品副作用データの収集 ― SGLT2阻害薬を例に．
第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2016.9）

前田初代，青木良子：国立衛研「医薬品安全性情報」から見えてくる海外医薬品規制機関のリスク管理動向とその効果．
日本薬学会第137年会（2017.3）

青木良子，鈴木菜穂，前田初代：EudraVigilanceのウェブ公開データの活用―糖尿病薬クラス別の副作用報告パターンの比較．
日本薬学会第137年会（2017.3）

Kubota K, Amanuma H, Tamai K*1, Shimojima M*2, Yamashita T*3, Sakurai Y*4, Komatsu M*4, Kasuga F: Comparison of the estimated burden of foodborne illness for Campylobacter, Salmonella and Vibrio

parahaemolyticus in Japan between two sets of differently sized active surveillance data for 2006-2013（異なるアクティブサーベイランスデータを用いたカンピロバクター，サルモネラおよび腸炎ビブリオの食品由来感染症被害実態推定の比較，2006-2013）.
Foodmicro2016（2016.7）

---

*1（株）ミロクメディカルラボラトリー
*2（株）ビー・エム・エル
*3 LSIメディエンス（株）
*4 宮城県医師会健康センター

Kubota K, Amanuma H, Tamai K*1, Shimojima M*2, Yamashita T*3, Sakurai Y*4, Komatsu M*4, Kasuga F: Estimating the Burden of Foodborne Illness for Campylobacter, Salmonella and Vibrio parahaemolyticus in Japan 2006-2013（日本におけるカンピロバクター，サルモネラおよび腸炎ビブリオの食品由来感染症被害実態の推定）.
International Association for Food Protection, 2016 Annual Meeting（2016.8）

---

*1（株）ミロクメディカルラボラトリー
*2（株）ビー・エム・エル
*3 LSIメディエンス（株）
*4 宮城県医師会健康センター

窪田邦宏，天沼宏，桜井芳明*1，小松真由美*1，玉井清子*2，坂上武文*2，滝将太*2，霜島正浩*3，山下知成*4，春日文子：カンピロバクター，サルモネラ，腸炎ビブリオに起因する食中毒被害実態の推定，2006～2013年.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

---

*1 宮城県医師会健康センター
*2（株）ミロクメディカルラボラトリー
*3（株）ビー・エム・エル
*4 LSIメディエンス（株）

登田美桜，畝山智香子：平成に発生したジャガイモ食中毒事例の傾向について.
第112回日本食品衛生学会学術講演会（2016.10）

Saito Y, Maekawa K, Nakamura R: Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenomic biomarkers: Current status and future prospects in Japan.
13th International Conference on Human Genetics（2016.4）

Sai K, Imatoh T, Nakamura R, Fukazawa C*, Hinomura Y*, Saito Y: Assessment of impact of infection on drug-induced severe cutaneous adverse reactions and rhabdomyolysis using the Japanese Adverse Drug Event Report database.
Drug Hypersensitivity Meeting 2016（2016.4）

---

* Japan Pharmaceutical Information Center

Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Okamoto-Uchida Y, Kajinami K*1, Matsunaga K*2, Aihara M*3, Saito Y: Effects of infection on incidence/ severity of SJS/ TEN and myopathy in Japanese cases analyzed by voluntary case reports.
Drug Hypersensitivity Meeting 2016（2016.4）

---

*1 Kanazawa Medical University
*2 Fujita Health University
*3 Yokohama City University

Saito K, Ishikawa M, Yamada H*, Nakatsu N*, Maekawa K, Saito Y: Liver lipid profiling of chemical-induced phospholipidosis.
Experimental Biology 2016（2016.4）

---

* National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Saito Y: Updates on ICH S3A Q&A on Microsampling.
10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis（2016.4）

斎藤嘉朗：蛋白質医薬品の免疫原性による臨床影響と機序解明.
第16回日本蛋白質科学年会（2016.6）

Saito Y: Biomarker regulation and regulatory sciences in Japan.
11th International ISSX Meeting 2016（2016.6）

Maekawa K, Komatsu H*, Takemoto K, Toyoshima K, Suzuki Y*, Kitta K*, Saito Y: Serum lipidomic analysis of an animal model of drug-induced acute kidney injury in rats.
11th International ISSX Meeting（2016.6）

---

* CMIC Pharma Science Co., Ltd.

Saito K, Ishikawa M, Yamada H*, Nakatsu N*, Maekawa K, Saito Y: Plasma lipid profiling of chemical-induced liver injuries.
11th International ISSX Meeting（2016.6）

---

* National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

小松弘幸*，鈴木慶幸*，橘田久美子*，池田元太*，江田景*，高尾みゆ*，久保田貴之*，門田利人*，秋江靖樹*，斎藤嘉朗，前川京子，三嶽秋久*：ラット28日間反復投与毒性試験における尿中腎障害バイオマーカーの評価.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6・7）

---

* シミックファーマサイエンス（株）

齊藤公亮, 合田圭佑*, 山田直人*, 小林章男*, 高橋統一*, 正田俊之*，公納秀幸*，菅井象一郎*，前川京子，斎藤嘉朗：脂質メタボロミクスを用いたタモキシフェンによる脂肪肝及びリン脂質症の血漿中バイオマーカー探索.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6・7）

---

*（株）日本たばこ

合田圭佑*，山田直人*，小林章男*，高橋統一*，正田俊之*，公納秀幸*，菅井象一郎*，齊藤公亮，前川京子，斎藤嘉朗：脂質メタボロミクスを用いたタモキシフェンによる脂肪肝及びリン脂質症のメカニズム解析.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6・7）

---

*（株）日本たばこ

瀬川雅博*, 齊藤公亮, 関根秀一*, 斎藤嘉朗, 伊藤晃成*：臓器特異的なミトコンドリア毒性とリン脂質解析.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6・7）

---

* 千葉大学

秋山晴代*1，渡邊裕子*1，政岡智佳*1，中村亮介，田中裕*1，甲斐茂美*1，栗原和幸*2，宮澤眞紀*1：各種大豆加工食品のアレルゲン性評価法II ～ EXiLE法を用いた大豆アレルゲンの加工に伴う抗原性の変化の解析～.
第65回日本アレルギー学会学術大会（2016.6）

---

*1 神奈川県衛生研究所
*2 神奈川県立こども医療センター

Saito Y, Maekawa K, Nakamura R: Use of PGx information for prediction of severe adverse drug reactions: Current status and future perspectives.
第14回日本臨床腫瘍学会学術年会（2016.7）

Sai K, Ichihahra M*, Segawa K, Hirasawa N*, Imatoh T, Saito Y: Evaluation of impact of a Japanese regulatory action against denosumab-induced hypocalcemia using the Japanese adverse reaction reporting database.
32nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management（2016.8）

---

* 東北大学大学院薬学研究科

Hori K*1, Kimura M*1, Ohe K*2, Nakajima N*3, Yokoi H*4, Tohkin M*5, Sai K, Imatoh T, Sato T*6, Ikeda S*7, Saito Y, Kawakami J*1: Review of the Pharmacoepidemiological Studies Using the Medical Information Databases in Japanese Hospitals.
32nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management（2016.8）

---

*1 浜松医科大学
*2 東京大学
*3 九州大学
*4 香川大学
*5 名古屋市立大学
*6 東京理科大学
*7 国際医療福祉大学

Imatoh T, Sai K, Hori K*, Segawa K, Kimura M*, Kawakami J*, Saito Y: Development of a detection algorithm for prednisolone-induced diabetes mellitus using a medical information database.
32nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management（2016.8）

---

* Hamamatsu University

齊藤公亮：Orbitrap Fusionを用いたLipidomics platformの構築.
研究開発者交流のための機器分析ユーザーズフォーラム2016（2016.8）

斎藤嘉朗：バイオマーカー開発の現状と課題.
第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2016.9）

中村亮介：重症薬疹の発症と関連するリスク因子の探索研究.
第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2016.9）

斎藤嘉朗，岡本（内田）好海，中村亮介，石井明子：タンパク質医薬品の免疫原性に関するリスクマネジメントプランの解析.
第23回日本免疫毒性学会学術年会（2016.9）

岡本（内田）好海，中村亮介，佐井君江，今任拓也，松永佳世子[*1]，相原道子[*2]，斎藤嘉朗：スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症における感染症併発の影響.
第23回日本免疫毒性学会学術年会（2016.9）

[*1] 藤田保健衛生大学
[*2] 横浜市立大学

岡本（内田）好海，中村亮介，佐井君江，今任拓也，松永佳世子[*1]，相原道子[*2]，斎藤嘉朗：スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の病態に対する感染症の影響.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

[*1] 藤田保健衛生大学
[*2] 横浜市立大学

斎藤嘉朗：ICH S3Aマイクロサンプリングに関するQ&Aについて.
日本薬物動態学会第31回年会（2016.10）

斎藤嘉朗：医薬品適正使用のためのバイオマーカーおよび薬剤疫学的情報の活用.
第66回日本薬学会近畿支部大会（2016.10）

河原崎正貴[*1]，前川京子，鎌田彰[*1]，千葉洋祐[*1]，白濱陽一郎[*1]，上原誉志夫[*2]，内尾こずえ[*3]，根本直[*4]，福岡秀興[*5]，齋藤嘉朗：食塩感受性Dahlラットに対する魚油の降圧効果と尿中脂質代謝物の変化.
第10回メタボロームシンポジウム（2016.10）

[*1] マルハニチロ（株）
[*2] 共立女子大学
[*3]（国研）医薬基盤・栄養・健康研究所
[*4]（国研）産業技術総合研究所
[*5] 早稲田大学

齊藤公亮：リピドミクス解析における質量分析計分解能の重要性.
第10回メタボロームシンポジウム（2016.10）

Maekawa K, Saito Y: Lipidomic analysis of brain tissues and plasma in a mouse model expressing mutated human amyloid precursor protein/tau for Alzheimer's disease.
2016 Annual Meeting of the Korean Societies for Anesthetic Pharmacology (2016.10)

Maekawa K, Adachi M[*1], Matsuzawa Y, Kuroki R[*1], Saito Y, Shah M[*2]: Crystal Structures of CYP2C9, CYP2C9*3 and CYP2C9*30 in Complex with Multiple Losartan Molecules Reveal a Peripheral Binding Site and Alternate Active Site Orientations.
21st International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (2016.10)

[*1] Japan Atomic Energy Agency
[*2] University of Connecticut

Segawa M[*], Sekine S[*], Sato T[*], Arakawa K[*], Ikeyama Y[*], Saito K, Saito Y, Ito K[*]: Relationship between increased drug sensitivity of mitochondria in type 2 diabetes and drug induced liver injury.
31st JSSX Annual Meeting (2016.10)

[*] Chiba University

斎藤嘉朗，前川京子，中村亮介：副作用予測のためのゲノムバイオマーカー探索とそのin vitro 評価.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

中村亮介：重篤副作用の発症と関連するゲノムバイオマーカー.
第4回個別化医療研究会（2016.11）

斎藤嘉朗，泉高司[*]，大野泰雄[*]：副作用バイオマーカーと有用性及び分析法に関するバリデーション.
第56回日本臨床化学会年次学術集会（2016.12）

[*] 木原記念横浜生命科学振興財団

佐井君江，今任拓也，望月淑恵，伊藤幸子，斎藤嘉朗：東及び東南アジア地域における薬物動態・薬力学関連ゲノムバイオマーカーの民族差.
第37回日本臨床薬理学会学術総会（2016.12）

中村亮介，斎藤嘉朗：重症薬疹の発症予測因子とその評価 ―HLAを中心に―.
第37回日本臨床薬理学会学術総会（2016.12）

Saito Y, Nakamura R: Genomic biomarkers and patients' background information for onset of SJS/TEN.
2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium（2017.1）

佐井君江，斎藤嘉朗：民族的要因に関する科学的知見.
PMDA-ATC Multi-Regional Clinical Trials（MRCT）Seminar 2017（2017.1）

今任拓也, 西巧[*1], 安井みどり[*2], 前田俊樹[*2], 斎藤嘉朗, 畝博[*3], 馬場園明[*2]：レセプトデータを用いた後期高齢者におけるDPP4阻害薬と尿路感染症発症の関連に関する後ろ向きコホート研究.
第36回日本疫学会学術総会（2017.1）

[*1] 福岡県保健環境研究所
[*2] 九州大学大学院
[*3] 天神クリニック

Saito K, Ueta M[*], Maekawa K, Sotozono C[*], Kinoshita S[*], Saito Y: Plasma lipid profiling of patients with chronic ocular complications caused by Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis.
2nd International Stevens-Johnson Syndrome Symposium（2017.1）

[*] Kyoto Prefectural University of Medicine

Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Matsunaga K[*1], Aihara M[*2], Saito Y: Effects of Infectious Diseases in the Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis.
2nd International Stevens-Johnson syndrome symposium（2017.1）

[*1] Fujita Health University
[*2] Yokohama City University

Saito Y: Similarity among East Asians on genetic factors and several examples on drug efficacy.
The 5th Annual Seoul-Kitasato Joint Symposium（2017.2）

斎藤嘉朗，石井明子：ICHにおけるバイオアナリシス関連の動向：S3AとM10.
第8回JBF（バイオアナリシスフォーラム）シンポジウム（2017.2）

Saito Y: Metabolomics investigation and current issues on safety biomarkers.
Japan Safety Biomarker Conference（2017.2）

河原﨑正貴[*1]，前川京子，鎌田彰[*1]，千葉洋祐[*1]，白濵陽一郎[*1]，上原誉志夫[*2]，内尾こずえ[*3]，根本直[*4]，福岡秀興[*5]，齋藤嘉朗：Dahl-Sラットに対する魚油の降圧効果と尿中代謝物の包括的解析.
LS-BT合同発表会（2017.2）

[*1] マルハニチロ（株）
[*2] 共立女子大学
[*3]（国研）医薬基盤・栄養・健康研究所
[*4]（国研）産業技術総合研究所
[*5] 早稲田大学

Saito Y: Introduction to the skin as a target for immune-mediated drug hypersensitivity.
Society of Toxicology, 56th Annual Meeting and ToxExpo（2017.3）

斎藤嘉朗，佐井君江，今任拓也，頭金正博[*]：日中韓の添付文書における分子標的抗腫瘍薬の薬物動態･有効性･副作用情報の比較.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*] 名古屋市立大学

佐井君江, 吉田顕臣[*1], 今任拓也, 竹内正弘[*1], 成川 衛[*1], 渡邉裕司[*2]，宇山佳明[*3]，斎藤嘉朗：国際共同治験データを用いた糖尿病治療薬の有効性に関するアジア諸国間の民族差解析.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*1] 北里大学
[*2] 浜松医科大学
[*3]（独）医薬品医療機器総合機構

虞若星*，岡本（内田）好海，仁科博史*：タンパク質ファルネシル化を介したメバロン酸経路による原始線条形成の制御機構の解明.
日本薬学会第137回年会（2017.3）

---

* 東京医科歯科大学

大岩亮介*，嶋倉邦嘉*，中村亮介，黒瀬光一*：培養細胞を用いたアレルゲン性評価法の開発.
平成29年度日本水産学会春季大会（2017.3）

---

* 東京海洋大学

平林容子，壷井功*1，倉本和直*2，楠洋一郎*3：全身照射後の末梢血の回復性増生における加齢影響：BUUV法による造血前駆細胞特異的細胞動態の解析.
第105回日本病理学会総会（2016.5）

---

*1 日本大学医学部
*2 東京都健康長寿医療センター
*3 放射線影響研究所

Hirabayashi Y, Tsuboi I*1, Kusunoki Y*2, Aizawa S*1 : Synergistic relationship of cell cycle parameters of hematopoietic stem/ progenitor cells between radiation-induced late effects and senescence
The 14th Annual meeting for the International Society for Stem Cell Research（ISSCR）（2016.6）

---

*1 Nihon University School of Medicine
*2 Radiation Effects Research Foundation

Kitajima S, Aisaki K, Kanno J*: Lung Percellome Project: Profile analysis of Sick-Building-Syndrome level inhalation and oral exposure data for prediction of lung toxicity.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

---

* 日本バイオアッセイ研究センター

菅野純*，相﨑健一，北嶋聡：Percellome Projectの進捗　－単回および新型反復曝露の比較による予測性向上－.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

---

* 日本バイオアッセイ研究センター

種村健太郎*1，古川佑介，北嶋聡，菅野純*2：キシレンの経気道吸入暴露によるマウス行動影響解析.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

---

*1 東北大学
*2 日本バイオアッセイ研究センター

高橋祐次，小川幸男，高木篤也，辻昌貴，森田紘一，今井田克己*1，菅野純*2：MWCNTのマウス全身暴露吸入における原末と高分散処理検体（Taquann法）の肺沈着量の比較.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

---

*1 香川大学
*2 日本バイオアッセイ研究センター

平林容子，壷井功*1，倉本和直*2，楠洋一郎*3：定常状態並びに2Gyの単回全身照射後の回復性増生における造血前駆細胞動態に対する加齢影響.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.7）

---

*1 日本大学医学部
*2 東京都健康長寿医療センター
*3 放射線影響研究所

Kanno J*, Kitajima S, Aisaki K: Percellome Toxicogenomics of Newly Designed Repeated Dose Study.
The 52nd Congress of EUROTOX（EUROTOX2016）（2016.9）

---

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

種村健太郎*1，古川佑介，北嶋聡，菅野純*2：キシレン吸入暴露によるマウスへの中枢機能影響解析.
第159回日本獣医学会学術集会（2016.9）

---

*1 東北大学
*2 日本バイオアッセイ研究センター

Kitajima S, Aisaki K, Kanno J*: Percellome Project on Sick-Building-Syndrome level inhalation for the prediction of lung and brain involvement.
14th International Congress of Toxicology 2016（ICT 2016）（2016.10）

---

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Taquahashi Y, Takagi A, Ogawa Y, Morita K, Tsuji M, Imaida K*1, Kanno J*2: Level of dispersion of MWCNT aerosol affects the lung burden and lung lesion in whole body inhalation study.
14th International Congress of Toxicology 2016（ICT 2016）(2016.10)

---

*1 Kagawa University
*2 Japan Organization of Occupational Health and Safety

Hirabayashi Y, Tsuboi I*1, Kusunoki Y*2: 2-Gy whole-body irradiation induced life-long perturbation of the cell cycle of hematopoietic stem/progenitor cells.
14th International Congress of Toxicology 2016（ICT 2016）(2016.10)

---

*1 Nihon University School of Medicine
*2 Radiation Effects Research Foundation

髙橋祐次：化粧品，医薬品の安全性試験代替法の動向 - 急性経口投与毒性試験の代替法とその適用限界 - .
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

Takahashi Y, Yasuhiko Y, Ikeno E, Kanno J, Hirabayashi Y: Proper regulation of Shh signaling is required for intervertebral disc/vertebral body patterning and resegmentation of neural arches in mouse vertebral column formation（Shhシグナルの適切な制御はマウスの脊椎骨形成における椎間板／椎体パターンと神経弓の再分節化に必要である）.
第39回日本分子生物学会年会（2016.12）

平林容子：核酸医薬品の非臨床安全性評価－既存ガイドラインの適用の可否からみた課題とガイドライン策定に向けた展望.
第37回日本臨床薬理学会学術総会（2016.12）

平林容子：既存ガイドラインの適用の可否からみた核酸医薬品の非臨床安全性評価における課題.
第19回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ「核酸医薬開発の最新動向と今後の展望－特許，DDSから安全性，製造まで－」(2016.12)

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki K, Hirabayashi Y, Kitajima S, Kanno J*: Double strand break repair by capture of unintentional sequences, an emerging new risk for the leading-edge technology.
Keystone Symposia Conference（2017.1）

---

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Hirabayashi Y, Tsuboi I*1, Kusunoki Y*2, Aizawa S*1: A Single 2-Gy Whole-body Irradiation Accelerate Aging Process and Cause Lifelong Perturbation of Hematopoiesis in Mice.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting & ToxExpo（2017.3）

---

*1 Nihon University School of Medicine
*2 Radiation Effects Research Foundation

佐藤薫：ヒトiPS細胞由来神経細胞の中枢神経系副作用リスク評価への応用可能性.
シンポジウム　培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用」(2016.5)

佐藤薫：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.
AMED「再生医療プログラム間連携のための情報交換会」(2016.5)

久保祐亮*1，山田茂，犬塚隆志*2，諫田泰成，関野祐子：Development of high-efficient differentiation protocols from human iPS cells to glutamatergic or GABAergic neural progenitor cells.
第14回幹細胞シンポジウム（2016.5）

---

*1 AMEDリサーチレジデント
*2 一般社団法人日本薬理評価機構

石田誠一：iPS細胞由来細胞の薬物代謝酵素等の誘導性の評価・品質基準の作成・性状解析.
再生医療プログラム間連携のための情報交換会(2016.5)

石田誠一，堀内新一郎，原詳子*1，黒田幸恵，内田翔子，石田里穂，金秀良，松浦知和*2，小嶋聡一*1，関野祐子：星細胞のVECELL培養器による脱活性化効果.
第23回HAB研究機構学術年会（2016.5）

---

*1 理化学研究所
*2 東京慈恵会医科大学

石田誠一：In vitro肝毒性試験法の開発.
第23回HAB研究機構学術年会（2016.5）

Kanda Y, Sekino Y: Toward a proposal of the revised ICH S7B: Update of the activities of Japan iPS cardiac safety assessment（JiCSA）and CiPA.
5th Chinese Safety Pharmacology Society（2016.5）

阿部浩幸*1, 岡村愛*2, 白川誉史*2, 白川敬一*3, 佐藤薫, 宮本憲優*4, 板野泰弘*5, 山本渉*5：ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた微小電極アレイシステムによる痙攣・てんかん評価法確立の試み－CSAHi神経チーム.
第43 回日本毒性学会学術年会（2016.6）

*1 日精バイリス
*2 アステラス
*3 アルファメッドサイエンス
*4 エーザイ
*5 帝人

諫田泰成：ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro発達神経毒性評価系の構築.
第15回生命科学研究会（2016.6）

高橋越史*1,3, 宮本香織*1,3, 森村馨*1,3, 森山友太*1,4, 前田早苗*1,5, 谷口智彦*1,2,5, 宮本憲優*1,2,5, 石村正和*1,6, 森田麻耶*1,7, 佐治大介*1,8, 大中浩貴*1,8, 田澁弘行*1,9, 小口正夫*1,9, 山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子, 北口隆*1,4：ヒトiPS細胞由来心筋細胞Cor.4Uを用いた多電極アレイシステムによる催不整脈作用評価系の検証－CSAHi・JiCSAの協働－.
第43回日本毒性学会（2016.6）

*1 CSAHi
*2 JiCSA
*3 富山化学工業
*4 持田製薬
*5 エーザイ
*6 科研製薬株
*7 武田薬品工業
*8 日精バイリス
*9 イナリサーチ

山本渉*1,2, 朝倉圭一*1,3, 安藤博之*1,4, 谷口智彦*1,5, 小島敦子*1,5, 宇田宗晃*1,4, 長田智治*1,6, 林誠治*1,3, 葛西智恵子*1,7, 宮本憲優*1,5, 田澁弘行*1,8, 吉永貴志*1,5, 山崎大樹, 杉山篤*9, 諫田泰成, 犬塚隆志*10, 澤田光平*1,5, 関野祐子：薬剤誘発性不整脈のリスク評価に関するヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の薬理学的検討：IKr阻害剤の逆頻度依存的なfield potential duration延長作用と催不整脈マーカーの探索.
第43回日本毒性学会（2016.6）

*1 JiCSA
*2 帝人ファーマ
*3 日本新薬株式会社
*4 小野薬品工業株式会社
*5 エーザイ株式会社
*6 LSIメディエンス
*7 アステラス製薬
*8 イナリサーチ
*9 東邦大学
*10 日本薬理評価機構

安藤博之*1,2, 吉永貴志*1,3, 山本渉*1,4, 朝倉圭一*1,5, 谷口智彦*1,3, 宇田宗晃*1,2, 小島敦子*1,3, 長田智治*1,6, 林誠治*1,5, 葛西智恵子*1,7, 宮本憲優*1,3, 田澁弘行*1,8, 山崎大樹, 杉山篤*9, 諫田泰成, 犬塚隆志*10, 澤田光平*1,3, 関野祐子：ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞及び多点平面電極法を用いたTdPリスク分類法の開発.
第43回日本毒性学会（2016.6）

*1 JiCSA
*2 小野薬品工業株式会社.
*3 エーザイ株式会社
*4 帝人ファーマ
*5 日本新薬株式会社
*6 LSIメディエンス
*7 アステラス製薬
*8 イナリサーチ
*9 東邦大学
*10 日本薬理評価機構

山崎大樹，井出吉紀*，諫田泰成，関野祐子：光学測定系による医薬品の催不整脈作用予測性の評価系構築.
第43回日本毒性学会（2016.6）

* 日本薬理評価機構

山田茂，久保祐亮*1，犬塚隆志*2，関野祐子，諫田泰成：ヒトiPS細胞のミトコンドリア機能による医薬品の毒性評価.

第43回日本毒性学会（2016.6）

---

*1 AMEDリサーチレジデント
*2 日本薬理評価機構

関野祐子，諫田泰成：ヒトiPS心筋細胞を利用した催不整脈性リスク評価とICHS7B改訂に関する国際動向について.
第43回日本毒性学会（2016.6）

黒川洵子*1，芦原貴司*2，諫田泰成，永森收志*3，古谷和春*3：*In silico* による心循環器毒性評価.
第43回日本毒性学会（2016.6）

---

*1 東京医科歯科大学
*2 滋賀医科大学
*3 大阪大学

宇佐見誠，満長克祥*1，奥田裕計*2，土井守*3：クロルピリホスが培養ラット神経堤細胞の遊走に及ぼす影響に関する研究.
第43回日本毒性学会（2016.6）

---

*1 東邦大学
*2 日本バイオアッセイ研究センター
*3 岐阜大学

笛田由紀子*1，関野祐子，吉田祥子*2，上野晋*1：胎生期トリブチルスズあるいは酢酸スズ単回投与による授乳期ラット行動と興奮・抑制系の変化.
第43回日本毒性学会（2016.6）

---

*1 産業医科大学
*2 豊橋技術科学大学

Pierson JB*1, Sekino Y, Colatsky T*2, Fermini B*3, Li Z*2, Sager P*4, Strauss D*2, Stockbridge N*2: CiPA: Focus on compound selection and anticipated impact on ICH E14 guidelines.
第43回日本毒性学会（2016.6）

---

*1 ILSI-HESI
*2 US FDA
*3 Pfizer
*4 Stanford University

石田誠一，堀内新一郎，黒田幸恵，内田翔子，石田里穂，金秀良，関野祐子：医薬品安全性評価に向けたヒトiPS細胞由来肝細胞の肝薬物代謝能評価.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.7）

Sekino Y: Histone deacetylase ingibitor attenuates amyloid beta toxicity in neurons.
Synaptic Function & Dysfuntion in Brain Diseases 7th ISN Special Neurochmistry Conference（2016.6）

Takahashi N*, Mabuchi H*, Shigemoto-Mogami Y, Sato K, Hozumi N*, Yoshida S*: Visualization of neurotransmitter release in the developing neurosphere cells using the enzyme-linked photo-assay.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

* 豊橋技術科学大学

Sato K, Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Shimizu H, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T, Sekino Y: Establishment of the quantitative evaluation system for inhibitory activities of the dissociative-analogues involved in law-evading drugs on NMDA-type glutamate receptors-a report about the effect of 3MeO-PCMO.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Shimizu H, Chujo K, Hoshikawa K, Okada Y*1, Okano H*2, Sekino Y, Sato K: Study about the sensitivities of human induced pluripotent stem cell-derived neurons to excitotoxicity and apoptosis.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

*1 愛知医科大学
*2 慶應義塾大学

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sekino Y, Sato K: Microglia participate in the formation of blood-brain barrier by regulating the cytokine/chemokine circumstances.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

Miyamoto N*, Sato K, Sawada K*: Epileptogenic response generation in induced human pluripotent stem cell-derived neurons by humoral factor from astrocytes-trial for drug-induced seizure risk assessment system.

第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

* エーザイ

Gao M*, Sato K, Ikegaya Y*: Preclinical *in vitro* prediction for the CNS adverse actions of drugs: a study in the iNCENS project.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

* 東京大学

Nishikawa C*, Takahashi N*, Tomida T*, Shigemoto-Mogami Y, Sato K, Sekino Y, Mabuchi H*, Hozumi N*, Yoshida S*: Interaction between neurosphere and cultured glial cell.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

* 豊橋技術科学大学

Yamazaki H*, Arayama Y*, Ishizuka Y*, Sato K, Sekino Y, Shirao T*: Thrombospondin-1 induces an axon formation in early developmental stage of human iPS cell-derived neuron.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

* 群馬大学

諫田泰成：脂質による癌幹細胞の増殖機構.
第41回内藤カンファレンス（2016.7）

諫田泰成，久保祐亮*1，犬塚隆志*2，関野祐子：Development of highly efficient differentiation protocols from human iPS cells to GABAergic neural progenitor cells.
第39回日本神経科学大会（2016.7）

---

*1 AMEDリサーチレジデント
*2 日本薬理評価機構

石田誠一，堀内新一郎，原詳子*1，黒田幸恵，内田翔子，金秀良，松浦知和*2，小嶋聡一*1，関野祐子：新規培養基材VECELL培養器による星細胞の脱活性化の促進.
第23回肝細胞研究会（2016.7）

---

*1 理化学研究所
*2 東京慈恵会医科大学

Kanda Y, Sekino Y: Development of cardiac safety assessment using human iPS cells: toward next generation testing method.
ISC2016（2016.7）

佐藤薫：アストロサイト由来因子によるヒトiPS細胞由来神経細胞における NMDA 受容体機能亢進.
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2016（2016.8）

石田誠一：In vitro酵素誘導試験の標準化に向けて―OECDの動向をふまえて.
第20回薬物動態談話会セミナー（2016.8）

Kanda Y: Practical application of human iPS cells for chemical toxicity assessment.
17th Annual Congress of European Society for Alternatives to Animal Testing（2016.8）

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Chujo K, Sekino Y: Astrocyte-derived factor enhances NMDA receptor functions in human induced pluripotent stem cell-derived neurons.
第59回日本神経化学大会（2016.9）

Shimizu H, Kohari A*1, Suchi Y*1, Sekiguchi T*1, Hanamura K*2, Shirao T*2, Tanabe M*1, Sekino Y, Sato K: An attempt to establish a synapse imaging-based *in vitro* evaluation system to predict adverse effects of new drugs on cognition of new drugs.
第59回日本神経化学大会（2016.9）

---

*1 北里大学
*2 群馬大学

Shigemoto-Mogami Y, Sato K, Hoshikawa K, Shimizu H, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T, Sekino Y: A new assay method for the pharmacological activities of N-methyl-D-aspartate-type receptor antagonists detected in illegal products.
第59回日本神経化学大会（2016.9）

山田茂，関野祐子，諫田泰成：ヒトiPS細胞のミトコンドリア機能を指標とした発達神経毒性評価の試み.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

堀内新一郎，金秀良，黒田幸恵，内田翔子，関野祐子，

石田誠一：ヒトiPS細胞由来肝細胞の現状とin vitro薬物動態試験への適用に向けた取り組みと課題..
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

Sekino Y: Activity of Japan iPS Cardiac Safety Assessment（JiCSA）Toward the New Strategy of the Safety Pharmacology.
4th Cardio Symposium（2016.9）

Kanda Y: Electrophysiology Studies of iPS-derived Cardiomyocytes as a Surrogate of QT Prolongation.
Safety Pharmacology Society Annual Meeting（2016.9）

Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Chujo K, Sekino Y: Astrocyte-derived factor increases the level of functional N-methyl-D-aspartate receptors in human induced pluripotent stem cell-derived neurons.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting（2016.9）

Matsuo J*, Arimura Y*, Suzuki A*, Yoshifuku T*, Kanda Y, Sekino Y, Uchiyama A*: Comparison of Pharmacological Responses to an IKr Inhibitor Between Action Potential and Field Potential in Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting（2016.9）

---

* Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd

Ide Y*1, Ichikawa M*2, Kobayashi Y, Tsubokura K*2, Yamazaki D, Kanda Y, Sekino Y: Cardiac Safety Assessment Methods for Human iPSC-Derived Cardiomyocytes: A Voltage Sensitive Dye Imaging with a High-speed CMOS Sensor and a Non-staining Imaging with Polarizers.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting（2016.9）

---

*1 Pharmacological Evaluation Institute of Japan（PEIJ）
*2 Brainvision Inc.

Yamazaki D, lde Y*, Kanda Y, Sekino Y: Drug-Induced Proarrhymic Testing Methods Using VSD and Calcium lndicator in FDSS/uCell.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting（2016.9）

---

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan（PEIJ）

Kitaguchi T*1,3, Moriyama Y*1,3, Maeda S*1,4, Taniguchi T*1,2,4, Ishimura M*1,5, Tashibu H*1,2,6, Oguchi M*1,6, Yamanishi A*1,7, Takahashi E*1,8, Miyamoto K*1,8, Morimura K*1,8, Saji D*1,9, Ohnaka H*1,9, Yamazaki D, Kanda Y, Sekino Y, Miyamoto N*1,2,4: Evaluation of Multi-electrode Array in Combination with Cor.4U Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes to Predict Drug-Induced QT Prolongation and Arrhythmia -Collaboration between CSAHi and JiCSA.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting（2016.9）

---

*1 CSAHi
*2 JiCSA
*3 Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.
*4 Eisai Co., Ltd.
*5 Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.
*6 Ina Research Inc.
*7 Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
*8 Toyama Chemical Co., Ltd.
*9 Nissei Bilis Co., Ltd.

Yamamoto W*1,2, Asakura K*1,3, Ando H*1,4, Taniguchi T*1,5, Ojima A*1,5, Uda T*1,4, Osada T*1,6, Hayashi S*1,3, Kasai C*1,7, Miyamoto N*1,5, Tashibu H*1,8, Yoshinaga T*1,5, Yamasaki D, Sugiyama A*9, Kanda Y, Sawada K*1,5, Sekino Y: Electrophysiological and Pharmacological Characterization of Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes As a Model for Predicting the Drug-Induced Arrhythmic Events in Human Hearts.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting（2016.9）

---

*1 JiCSA.
*2 Teijin Pharma Ltd.
*3 Nippon Shinyaku Co., Ltd.
*4 Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
*5 Eisai Co., Ltd.
*6 LSI Medience Co.
*7 Astellas Pharma Inc.
*8 Ina Research Inc.
*9 Toho University

Yoshinaga T*[1,2], Ando H*[1,3], Taniguchi T*[1,2], Uda T*[1,3], Yamamoto W*[1,4], Asakura K*[1,5], Ojima A*[1,2], Shinkyo R*[1,2], Kikuchi K*[1,2], Osada T*[1,6], Hayashi S*[1,5], Kasai C*[1,7], Tashibu H*[1,8], Miyamoto N*[1,2], Yamazaki D, Kanda Y, Sugiyama A*[9], Sawada K*[1,2], Sekino Y: Drug-Induced Torsadogenic Risk Prediction Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes and MEA System (II).
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting (2016.9)

---

* [1] JiCSA
* [2] Eisai Co., Ltd.
* [3] Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
* [4] Teijin Pharma Ltd.
* [5] Nippon Shinyaku Co., Ltd.
* [6] LSI Medience Co.
* [7] Astellas Pharma Inc.
* [8] Ina Research Inc.
* [9] Toho University

Ando H*[1,2], Yoshinaga T*[1,3], Yamamoto W*[1,4], Asakura K*[1,5], Taniguchi T*[1,3], Ojima A*[1,3], Uda T*[1,2], Shinkyo R*[1,3], Kikuchi K*[1,3], Osada T*[1,6], Hayashi S*[1,5], Kasai C*[1,7], Miyamoto N*[1,3], Tashibu H*[1,8], Yamazaki D, Sugiyama A*[9], Kanda Y, Sawada K*[1,3], Sekino Y: Drug-Induced Torsadogenic Risk Prediction Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes and MEA System (I).
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting (2016.9)

---

* [1] JiCSA
* [2] Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
* [3] Eisai Co., Ltd.
* [4] Teijin Pharma Ltd.
* [5] Nippon Shinyaku Co., Ltd.
* [6] LSI Medience Co.
* [7] Astellas Pharma Inc.
* [8] Ina Research Inc.
* [9] Toho University

Kurokawa J*, Kanda Y, Kodama M*, Sekino Y, Furukawa T*: Effects of anticancer drugs on contractile behaviors of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte monolayers evaluated with an image-based analysis using motion field imaging technique.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting (2016.9)

---

* Tokyo Medical and Dental University

Izumi-Nakaseko H*, Nakamura Y*, Wada T*, Ando K*, Kanda Y, Sekino Y, Sugiyama A*: Electrophysiological and Pharmacological Characterization of the Conduction Properties and Automaticity of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocyte Sheets.
Safety Pharmacology Society 16th Annual Meeting (2016.9)

---

* Toho University

Shirao T*, Ishizuka Y*, Hanamura K*, Kanda Y, Sekino Y: Quantitative imaging analysis of amyloid beta toxicity using cultured neurons.
5th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (2016.9)

---

* Gunma University

Kanda Y, Yamada S, Hirata N, Yamazaki D, Sekino Y: Role of mitochondrial dynamics in assessment of developmental neural toxicity using human iPS cells.
5th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (2016.9)

平田尚也，諫田泰成：タバコ特異的ニトロソアミンNNKによるWntシグナルを介した肺癌幹細胞の増殖.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

Ishida S, Horiuchi S, Kuroda Y, Uchida S, Kim S, Sekino Y: Informatic assessments of global gene expression data obtained from the analysis of hepatic stellate cell deactivation process.
CBI学会2016年大会（2016.10）

Satoh T*, Sugiura S*, Shin K*, Ishida S, Kanamori T*: Development of a Pneumatic Pressure-Driven Multi-Throughput Multi-Organs-On-a-Chip.
YABEC2016 (2016.10)

---

* 産総研

石田誠一：ヒト凍結肝細胞を代替する新しい細胞資源の機能評価とその活用法.
第30回日本薬物動態学会年会（2016.10）

Ishida S, Horiuchi S, Uchida S, Kuroda Y, Kim S, Sekino Y: Applicability of human iPS cell-derived hepatocyte to the safety test of drug candidate.
第30回日本薬物動態学会年会（2016.10）

Yamasaki C*, Yanagi A*, Yoshizane Y*, Kageyama Y*, Iwasaki Y*, Ishida Y*, Ishida S, Tateno C*: Investigating in vitro induction assay conditions for human cytochrome P450 isoforms using fresh human hepatocytes（PXB-cells）isolated from chimeric mice with humanized livers（PXB-mice）.
第30回日本薬物動態学会年会（2016.10）

---

* フェニックスバイオ

Komizu Y*, Ishida S, Ueoka R*, Matsumoto Y*, Matsushita T*: Inhibitory effect of hybrid liposomes on the growth of liver cancer stem cells.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

---

* 崇城大学

Satoh T*, Sugiura S*, Shin K*, Ishida S, Fujimoto T*, Miyamoto H*, Taneichi N*, Kanamori T*: A Pneumatic Pressure-Driven Multi-Throughput Multi-Organs-on-a-Chip.
MicroTAS 2016 Conference（2016.10）

---

* 産総研

Sekino Y: Assessment of concentration-development drug-induced repolarization delay and arrhythmias in an iPS cell-derived cardiomyocytes model.
Society of Toxicology Contemporary Concepts in Toxicology meeting（2016.10）

Sekino Y: Validation study for the possible usage of human iPS-derived cardiomyocytes for the safety pharmacology led by Japan iPS cardiac safety assessment（JiCSA）.
2016 Precision Medicine and Ion Channel Retreat（2016.11）

Sato K, Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sekino Y: Microglia participate in the functional maturation of blood-brain barrier by regulating cytokine/chemokine circumstances as members of neurovascular unit.
Society for Neuroscience2016（2016.11）

諫田泰成：ヒトiPS細胞を用いた新たな発達神経毒性評価系の構築.
第29回日本動物実験代替法学会シンポジウム（2016.11）

石田誠一，堀内新一郎，原詳子*1，黒田幸恵，内田翔子，石田里穂，金秀良，松浦知和*2，Fabrice Morel*3，Anne Corlu*3，小嶋聡一*1，関野祐子：肝実質細胞前駆細胞HepaRGと星細胞の共培養による生体を模倣したin vitro培養系構築（第二報）.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

---

*1 理化学研究所
*2 東京慈恵会医科大学
*3 INSERM

石田誠一：肝実質細胞前駆細胞HepaRGと星細胞の共培養による生体を模倣したin vitro培養系構築.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

山田茂，関野祐子，諫田泰成：ミトコンドリア機能を介した新規神経誘導メカニズム.
第39回日本分子生物学会年会（2016.12）

黒川洵子*1，児玉昌美*2，高橋健太郎*2，諫田泰成，酒徳航平*1，山崎泰広*1，古川哲史*2：ヒトiPS由来心筋細胞の動きベクトル解析による抗がん剤心毒性の評価法.
第26回日本循環薬理学会（2016.12）

---

*1 静岡県立大学
*2 東京医科歯科大学

山崎大樹，諫田泰成，関野祐子：ヒトiPS心筋とMEAシステムによる新規薬剤誘発性TdPリスク評価.
筋生理の集い（2016.12）

酒徳航平*1，児玉昌美*2，諫田泰成，山崎泰広*1，関野祐子*3，黒川洵子*1：セルモーションイメージングとヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の慢性毒性評価.
第8回日本安全性薬理研究会（2017.2）

*1 静岡県立大学
*2 東京医科歯科大学
*3 東京大学

関野祐子：ICHガイドラインS7B/E14の改訂に向けた国際協調.
第4回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2017合同公開シンポジウム（2017.2）

山本渉*1,2，朝倉圭一*1,3，安藤博之*1,4，谷口智彦*1,5，小島敦子*1,5，宇田宗晃*1,4，長田智治*1,6，林誠治*1,3，葛西智恵子*1,7，宮本憲優*1,5，田澁弘行*1,8，吉永貴志*1,5，山崎大樹，杉山篤*9，諫田泰成，澤田光平*1,5，関野祐子*10：薬剤誘発性不整脈のリスク評価に関するヒトiPS細胞由来心筋細胞の電気生理学的及び薬理学的特性.
第8回日本安全性薬理研究会（2017.2）

*1 JiCSA
*2 帝人ファーマ
*3 日本新薬株式会社
*4 小野薬品工業株式会社
*5 エーザイ株式会社
*6 LSIメディエンス
*7 アステラス製薬
*8 イナリサーチ
*9 東邦大学
*10 東京大学

安藤博之*1,2，吉永貴志*1,3，山本渉*1,4，朝倉圭一*1,5，宇田宗晃*1,2，谷口智彦*1,3，小島敦子*1,3，新京楽*1,3，菊池清美*1,3，長田智治*1,6，林誠治*1,5，葛西智恵子*1,7，宮本憲優*1,3，田澁弘行*1,8，山崎大樹，杉山篤*9，諫田泰成，澤田光平*1,3，関野祐子*10：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた薬剤誘発性TdPリスク分類評価.
第8回日本安全性薬理研究会（2017.2）

*1 JiCSA
*2 小野薬品工業株式会社
*3 エーザイ株式会社
*4 帝人ファーマ
*5 日本新薬株式会社
*6 LSIメディエンス
*7 アステラス製薬
*8 イナリサーチ
*9 東邦大学
*10 東京大学

佐藤薫：ヒトiPS神経細胞で薬の副作用を予測する.
再生医療の実用化に関するニーズ発表会（2017.2）

佐藤薫：ミクログリアは血液脳関門の成熟と崩壊のキープレイヤーである.
第90回日本薬理学会年会シンポジウム「恒常性維持機構の破綻としての中枢疾患とその新たな治療戦略」(2017.3)

清水英雄，小針彩奈*1，須知由未子*1，関口敬洋*1，花村健次*2，白尾智明*2，田辺光男*1，関野祐子，佐藤薫：ベンゾジアゼピン系薬剤の培養海馬神経細胞シナプス数に対する作用―医薬品の中枢神経系有害反応予測のための新規 *in vitro* 評価系確立の試み.
第90回日本薬理学会年会（2017.3）

*1 北里大学
*2 群馬大学

高橋華奈子，重本―最上由香里，中條かおり，干川和枝，関野祐子，佐藤薫：ヒトiPSC由来神経細胞標本におけるNMDA受容体由来興奮毒性感受性の評価について.
第90回日本薬理学会年会（2017.3）

中瀬古寛子*1，中村裕二*1，和田剛*1，安東賢太郎*1，諫田泰成，関野祐子*2，杉山篤*1：薬物性興奮伝導障害の検出手段としてのヒトiPS細胞由来心筋細胞シートの特徴付け.
第90回日本薬理学会（2017.3）

*1 東邦大学
*2 東京大学

平田尚也，関野祐子*，諫田泰成：リゾホスファチジン酸受容体LPA3を介した乳癌幹細胞の増殖.
第90回日本薬理学会（2017.3）

* 東京大学

久保祐亮*1，山田茂，犬塚隆志*2，諫田泰成，関野祐子*3：ヒトiPS細胞からGABA作動性ニューロン前駆細胞への高効率分化誘導法の開発.
第90回日本薬理学会（2017.3）

*1 AMEDリサーチレジデント
*2 一般社団法人日本薬理評価機構
*3 東京大学

山田茂，久保祐亮[*1]，山崎大樹，諫田泰成，関野祐子[*2]：ヒトiPS細胞の神経分化におけるミトコンドリア因子Mfn1の機能.
第90回日本薬理学会（2017.3）

[*1] AMEDリサーチレジデント
[*2] 東京大学

中瀬古寛子[*1]，中村裕二[*1]，和田剛[*1]，安東賢太郎[*1]，諫田泰成，関野祐子[*2]，杉山篤[*1]：ヒトiPS由来心筋細胞シートの伝導と自発活動におけるNa^+チャネル活性の制御.
第94回日本生理学会（2017.3）

[*1] 東邦大学
[*2] 東京大学

岩本早起[*1]，冨田達朗[*1]，笛田由紀子[*2]，上野晋[*2]，関野祐子[*3]，諫田泰成，Maev Roman[*4]，穂積直裕[*1]，吉田祥子[*1]：バルプロ酸誘発性自閉症モデルラットにおける小脳皮質の変性.
第94回日本生理学会（2017.3）

[*1] 豊橋技術科学大学
[*2] 産業医科大学
[*3] 東京大学
[*4] ウィンザー大学

猪飼航一郎[*1]，中嶋さりい[*1]，冨田達朗[*1]，笛田由紀子[*2]，上野晋[*2]，関野祐子[*3]，諫田泰成，穂積直裕[*1]，吉田祥子[*1]：オキシトシンまたはブメタニド投与によるバルプロ酸誘発性自閉症モデルの小脳変性からの回復.
第94回日本生理学会（2017.3）

[*1] 豊橋技術科学大学
[*2] 産業医科大学
[*3] 東京大学

重本－最上由香里，干川和枝，関野祐子，佐藤薫：ミクログリアの血液脳関門機能発達促進作用を介する因子の解明.
日本薬学会第137年会（2017.3）

黒田幸恵，金秀良，金木達郎[*]，堀川正人[*]，関野祐子，石田誠一：細胞の浮遊培養は凍結融解ダメージの改善しカドヘリンの発現を上昇させる.
日本薬学会第137年会（2017.3）

[*] 日産化学

簾内桃子，河村麻衣子，曽我慶介，蜂須賀暁子，最上知子，宇佐見誠，関野祐子，袴塚高志，花尻（木倉）瑠理：新規流通危険ドラッグ4-acethoxy-*N*,*N*-diethyltryptamineの代謝に関する研究.
日本薬学第137回会年会（2017.3）

佐藤薫：Opening remarks―神経系非臨床試験のヒト予測性向上への挑戦.
日本薬学会第137年会シンポジウム（2017.3）

諫田泰成：ヒトiPS細胞を用いた新たな発達神経毒性評価系の開発.
日本薬学会第137年会シンポジウム（2017.3）

Watari R[*1], Kakiki M[*1], Oshikata A[*2], Takezawa T[*2], Yamasaki C[*3], Ishida Y[*3], Tateno C[*3], Kuroda Y, Ishida S, Kusano K[*1]: A novel long-term culture method for activating cytochrome P450 and liver-specific function of hepatocytes utilizing a collagen vitrigel membrane chamber.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting and ToxExpo 2017（2017.3）

[*1] エーザイ
[*2] 農研機構
[*3] フェニックスバイオ

後藤啓介[*]，小川久美子：炭酸ランタン内服患者の胃粘膜には高頻度にランタン沈着が観察される.
第105回日本病理学会総会（2016.5）

[*] 海南病院

木島綾希，石井雄二，高須伸二，横尾諭，土屋卓磨，梅村隆志，小川久美子：食品用途香料である2,3-pentandioneのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験.
日本食品化学学会第22回総会・学術大会（2016.6）

Akagi J, Yokoi M[*1,2], Toyoda T, Cho YM, Ohmori H[*1], Hanaoka F[*1,2], Ogawa K: Triple knockout mouse cells defective for Polη, Polι, and Polκ exhibit hypersensitivity to various genotoxins and are useful for screening of chemical genotoxicity.
Gordon Research Seminar on Mutagenesis（2016.6）

*1 Gakushuin University
*2 Kobe University

梅村隆志：香料，栄養成分，加工助剤などの物質の特性を考慮した評価を行う食品添加物.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

小川久美子：前向き評価におけるがん原性評価文書（CAD）に対する中間報告.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

井上薫:農薬評価におけるマウス発がん性試験の必要性，II. マウス発がん性のヒトへの外挿性検討.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

高須伸二，石井雄二，木島綾希，土屋卓磨，西川秋佳，梅村隆志：*gpt* deltaマウスを用いたMeIQx誘発*in vivo*遺伝毒性に対する高脂肪食長期間摂取の影響.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

曽根瑞季，豊田武士，曺永晩，赤木純一，水田保子，西川秋佳，小川久美子：γH2AXを指標とした*in vivo*遺伝毒性評価系の構築－ラット肝臓における検討－.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

豊田武士，曺永晩，赤木純一，水田保子，西川秋佳，小川久美子：個体差に対する不確実係数の妥当性評価－高脂血症モデルラットによる検討.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

曺永晩，水田保子，豊田武士，赤木純一，曽根瑞季，安達玲子，木村美恵，最上（西巻）知子，小川久美子：マウス経皮曝露モデルにおけるコレラトキシンのアジュバント作用の検討.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

石井雄二，高須伸二，土屋卓磨，木島綾希，小川久美子，梅村隆志：硫酸転移酵素（SULT）により代謝化活性化される肝・腎発がん物質への肝SULT阻害剤の影響.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

梅村隆志：レポーター遺伝子導入動物を用いた発がん性予測のためのアプローチ.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

赤木純一，横井雅幸*1,2，豊田武士，曺永晩，西川秋佳，大森治夫*1，花岡文雄*1,2，小川久美子：損傷乗り越えDNAポリメラーゼη・ι・κ三重欠損細胞およびPolκ欠損マウスの遺伝毒性物質曝露に対する応答.
第31回発癌病理研究会（2016.8）

*1 学習院大学
*2 神戸大学

小川久美子，高須伸二：新規臭素系難燃剤の毒性影響について.
環境科学会2016年会（2016.9）

豊田武士，曺永晩，赤木純一，松下幸平，西川秋佳，小川久美子：化学物質の膀胱に対する*in vivo*遺伝毒性および発がん性の短期評価系開発.
第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2016.9）

Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: Molecular mechanisms of cell proliferation contributing to the mutagenicity of estragole, a hepatocarcinogen.
14th European Congress of Toxicologic Pathology (2016.9)

Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Yokoo Y, Tsuchiya T, Kodama Y, Ogawa K, Umemura T: *In vivo* reporter gene mutation and micronucleus assays in *gpt* delta mice treated with the flame retardant decabromodiphenyl ether.
14th European Congress of Toxicologic Pathology (2016.9)

Tamura K, Inoue K, Takahashi M, Matsuo S, Kodama Y, Yoshida M*: Imazalil induced constitutive androstane receptor (CAR)-dependent liver tumor development in mice.
14th International Congress of Toxicology (2016.10)

* Food Safety Commission

桐山諭和*，豊田武士，小川久美子，塚本徹哉*：ヒト胃癌におけるγ-H2AXとp53の免疫組織学的解析.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

* 藤田保健衛生大学

豊田武士，曺永晩，赤木純一，松下幸平，塚本徹哉*1，

立松正衞[*2]，小川久美子：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炎症関連因子の役割.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

[*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，横井雅幸[*1,2]，豊田武士，曺永晩，花岡文雄[*1,2]，小川久美子：Polη，Polι，およびPolκの欠損はさまざまな化学物質に対して異なる感受性を示し，遺伝毒性のスクリーニングに有用である.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

[*1] 学習院大学
[*2] 神戸大学

Akagi J, Yokoi M[*1,2], Toyoda T, Cho YM, Ohmori H[*1], Hanaoka F[*1,2], Ogawa K: Triple knockout mouse fibroblast cells defective for DNA polymerases η, ι, and κ exhibit hypersensitivity to various genotoxic agents and increased activation of DNA damage responses.
10th 3R Symposium in Matsue（2016.11）

[*1] Gakushuin University
[*2] Kobe University

石井雄二，高須伸二，木島綾希，能美健彦，小川久美子，梅村隆志：Benzo[a]pyreneによるマウス肺の突然変異誘発過程におけるDNA Polymeraseζの役割.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

赤木純一，横井雅幸[*1,2]，曺永晩，豊田武士，大森治夫[*1]，花岡文雄[*1,2]，小川久美子：損傷乗り越え型DNAポリメラーゼη・ι・κ三重欠損細胞は非代謝ベンゾ[a]ピレンに高感受性を示す.
第39回日本分子生物学会年会（2016.11）

[*1] 学習院大学
[*2] 神戸大学

時亮，石井雄二，高須伸二，土屋卓磨，木島綾希，能美健彦，小川久美子，西川秋佳，梅村隆志：Elemicinの短期遺伝毒性・発がん性包括的試験による評価.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

高須伸二，横尾諭，木島綾希，石井雄二，小川久美子，梅村隆志：Piperonyl butoxide誘発マウス結節性再生性肝細胞過形成の腫瘍性病変との分子病理学的差異.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

松下幸平，豊田武士，曽根瑞季，森川朋美，小川久美子：非アルコール性脂肪性肝疾患モデルマウスの病態進展に対するbenzo[a]pyreneの影響.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

豊田武士，鈴木周五*，加藤寛之*，曽根瑞季，松下幸平，曺永晩，赤木純一，井上薫，高橋智*，西川秋佳，小川久美子：遺伝毒性膀胱発がん物質によるラット膀胱粘膜におけるγH2AX発現.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

---

* 名古屋市立大学

曽根瑞季，豊田武士，松下幸平，森川朋美，曺永晩，赤木純一，水田保子，西川秋佳，小川久美子：γH2AXを指標とした*in vivo*遺伝毒性評価系の構築－ラット腎臓における検討－.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

曺永晩，赤木純一，水田保子，豊田武士，小川久美子：BALB/cマウスにおけるナノ銀の腹腔内投与による急性毒性はサイズによって異なる.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

赤木純一，水田保子，豊田武士，曺永晩，小川久美子：わさびの香気成分である5-ヘキセニルイソチオシアネートは13週間の経口投与によりF344ラットに膀胱上皮過形成を誘発する.
第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会（2017.1）

Toyoda T, Sone M, Cho YM, Akagi J, Matsushita K, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K：γH2AX expression is a biomarker of genotoxic carcinogen in the urinary bladder of rodents.
56th Annual Meeting of the Society of Toxicology（2017.3）

Sone M, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K: Detection of *in vivo* genotoxicity in rat liver and kidney using γH2AX expression.
56th Annual Meeting of the Society of Toxicology（2017.3）

Kuwata K, Inoue K, Ichimura R, Takahashi M, Kodama Y, Yoshida M: No involvement of β-catenin mutation in early stage in protox inhibitors-related hepatocarcinogenesis in mice.
56th Annual Meeting of the Society of Toxicology（2017.3）

Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Toyoda T, Ogawa K：Acute toxicity of intraperitoneally administered silver nanoparticles of varying sizes in mice.
56th Annual Meeting of the Society of Toxicology（2017.3）

増村健一：ゲノム解析による経世代突然変異の検出.
平成28年度日本環境変異原学会公開シンポジウム（2016.5）

堀端克良：*Pig-a* 試験.
JEMS・MMS研究会 第68回定例会（2016.6）

Honma M: AMES/QSAR International Collaborative Study.
17th International Conference on QSAR in Environmental and Health Sciences（2016.6）

本間正充，増村健一，森田健：遺伝毒性発がん物質のリスク評価.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.7）

Yamada M, Matsuda S*, Matsuda T*: Application of single-molecule real-time（SMRT）sequencing technology to mutation assay.
45th annual meeting of European Environmental Mutagenesis and Genomics Society（2016.8）

---

* Kyoto University

Sugiyama K, Furusawa H, Shimizu M, Grúz P, Honma M: Establishment of a universal detection system for epimutagen using yeast carrying human DNA methyltransferase genes.
45th annual meeting of European Environmental Mutagenesis and Genomics Society（2016.8）

Luan Y*, Cao YY*, Feng NN*, Shi OM*, Horibata K, Honma M: Human Erythrocyte *PIG-A* Assay in 218 General Subjects.
47th Annual Meeting of Environmental Mutagenesis and Genomics Society（2016.9）

---

* Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Honma M: Current Topics in Genotoxic Toxicology.
Symposium on Genetic Toxicology and Developmental Toxicology in Chinese Society of Toxicology（2016.8）

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Gondo Y*, Honma M, Nohmi T: Estimation of the frequency of inherited germline mujtations by whole-exome sequencing in ethylnitrosourea-treated *gpt* delta mice.
47th Annual Meeting of Environmental Mutagenesis and Genomics Society（2016.9）

---

* RIKEN BRC

Sugiyama K, Furusawa H, Honma M: Effect of epigenetic modifiers on the flocculation of human *DNMT* gene-transformed yeasts.
14th International Congress on Yeasts（2016.9）

佐々彰：DNA中の酸化リボヌクレオチドに対する損傷乗り越えDNA合成機構.
変異機構研究会第29回夏の学校（2016.9）

杉山圭一，古沢博子，清水雅富，グルーズピーター，本間正充：DNAメチル化酵素阻害剤応答性凝集酵母に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の影響.
第89回日本生化学会大会（2016.9）

杉山圭一，古沢博子，清水雅富，グルーズピーター，本間正充：酵母凝集反応をエンドポイントとしたエピ変異原検出系.
酵母遺伝学フォーラム第49回研究報告会（2016.9）

増村健一，本間正充：マウス肝発がん物質を用いた遺伝毒性および発がん性の定量的分析に関する研究.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

堀端克良，本間正充：Genotoxicity on the next generation and effect on the differences of both age and sex detected by the *Pig-a* assay.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

谷田貝文夫*，本間正充，堂前直*，石岡憲昭*：微小重

力環境下での宇宙放射線の生物影響研究：新たな展開への重要な視点.
日本宇宙生物学会第31回大会（2016.9）

---

* 宇宙航空研究開発機構（JAXA）

Suzuki A*, Bonaand A*, Sassa A, Yasui M, Miyamoto A*, Honma M: Theoretical Comparison of Conformational Affinity between hOOG1 DNA Repair Protein and DNA Holding Different Number of 8-OxoG.
CBI学会2016年大会（2016.11）

---

* 東北大学　未来科学技術共同研究センター

堀端克良：*Pig-a*アッセイ.
JEMS・MMS研究会 第69回定例会（2016.11）

本間正充：何故，今，変異原性*in silico*なのか？.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

山田雅巳，森田健：遺伝毒性評価における染色体異常試験の要否を問う.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

須井哉*, 川上久美子*, 根岸沙記*, 増渕恵美*, 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11.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

*（一財）食品薬品安全センター　秦野研究所

増村健一，鵜飼明子，豊田尚美，権藤洋一*，能美健彦，本間正充：全エキソーム解析を用いたENU 投与雄マウスの次世代個体における生殖細胞系列突然変異頻度の測定.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

* 理化学研究所 バイオリソースセンター

和田邦生*1，竹澤祐造*1，阿部美咲樹*1，田食里沙子*1，大杉直弘*2, 高木久宜*2, 鵜飼明子, 増村健一, 山田雅巳, 松元郷六*1：*Pig-a*，小核，遺伝子突然変異, コメットアッセイによるo -phenylenediamine 2HCl の*in vivo* 遺伝毒性の評価.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

*1 一般財団法人残留農薬研究所
*2 日本エスエルシー株式会社

青木康展*1，中島大介*1，松本みちよ*1，松本理*1，柳澤利枝*1，後藤純雄*2，増村健一，能美健彦：過去に都市大気から採取した浮遊粒子抽出物が*gpt* delta マウス肺で示す変異原性.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

*1 国立環境研究所
*2 麻布大学

堀端克良，鵜飼明子，本間正充：Mice mutagenicity on the next generation and effect on the differences of both age and sex detected by the *Pig-a* assay.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

Cao Y*, Luan Y*, Horibata K, Honma M: A population study using the human erythrocyte PIG-A assay.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

* Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

佐々彰，Caglayan M*，Beard WA*，Wilson SH*，能美健彦，本間正充，安井学：DNA中の酸化リボヌクレオチドがDNA複製及び修復機構に及ぼす影響.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

* NIEHS/NIH

鈴木愛*，Bonnaud P*，佐々彰，安井学，宮本明*，本間正充：8-oxoG付加数の異なるDNAに対する修復タンパクhOGG1の高速化量子分子動力学法による親和性評価.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

* 東北大学

杉山圭一，古沢博子，清水雅富*，グルーズピーター，本間正充：エピ変異原検出系としてのヒトDNMT酵母の有用性の検討.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

---

* 東京医療保健大学 医療保健学部

グルーズピーター，清水雅富*，山田雅巳，杉山圭一，本間正充：Amesテスター改変株を用いた過酸化脂質誘発性GC塩基置換に対するYファミリー DNAポリメラーゼの役割.
日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

＊ 東京医療保健大学 医療保健学部

佐々彰，Caglayan M＊，Beard WA，Wilson SH＊，能美健彦，本間正充，安井学：DNA中の酸化リボヌクレオチドにおける損傷乗り越えDNA合成と修復.
第39回日本分子生物学会年会（2016.12）

＊ NIEHS/NIH

Rathman JF＊[1,2], Benfenati E＊[3], Honma M, Kitazawa A, Raitano N＊[3], Yamada T, Yang C＊[1,2,4]: Models Combined by Decision Theory to Enhance Outcomes in DGM/NIHS Ames/QSAR International Collaborative Study.
56th Annual Meeting of Society of Toxicology（2017.3）

＊1 Altamira, Columbus, OH USA
＊2 Ohio State University, Columbus, OH USA
＊3 Mario-Negri Institute, Milan, Italy
＊4 MN-AM, Erlangen, Germany

本間正充：医薬品中に不純物として含まれる発がん性化学物質のリスク評価と管理.
日本薬学会第137年会（2017.3）

福地準一＊，北澤愛莉，平林啓司＊，本間正充：（Q）SARによる変異原性不純物の評価に対するエキスパートレビューに関する研究.
日本薬学会第137年会（2017.3）

＊ 医薬品医療機器総合機構

杉山圭一，古沢博子，グルーズピーター，本間正充：酵母凝集反応を利用した新規エピジェネティック変異原検出法の開発.
日本農芸化学会2017年度大会（2017.3）

Tanabe S, Aoyagi K＊[1], Kawabata T＊[2], Yamaguchi T＊[3], Yokozaki H＊[4], Sasaki H＊[1]: Gene expression and network analysis of PTCH1 and mesenchymal stem cell markers in cancer and mesenchymal stem cells.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting（2017.3）

＊1 National Cancer Center Research Institute
＊2 Institute for Protein Research, Osaka University
＊3 Tokushima University Graduate School
＊4 Kobe University Graduate School of Medicine

Furukawa M＊, Sakakibara T＊, Itoh Kouta＊, Kawamura K＊, Matsuura M＊, Kojima H: Special stain for detection of corneal histopathological changes in BCOP（Bovine Corneal Opacity and Permeability）assay.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting（2017.3）

＊ Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd

Igarashi T, Kobayashi K, Serizawa H＊, Kawamura T, Matsumoto M, Yamada T, Hirose A: Initial risk assessment of 4-benzylphenol: *In vitro* genotoxicity tests and a 28-day repeated dose toxicity study.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting（2017.3）

＊ BoZo Research Center Inc.

Hirose A, Takahashi M, Matsumoto M, Kawamura T, Yamada T, Ishii-Watabe A: Toxicity evaluation of chemical impurities as potential leachables from apparatuses used for parenteral products.
Society of Toxicology 56th Annual Meeting（2017.3）

Yamada T: Our recent experiences for development of read-across for chemical safety assessment.
56th annual meeting of the Society of Toxicology satellite meeting（2017.3）

小島肇：日本における動物実験代替法研究の胎動，シンポジウム「日本における動物実験代替法の新たなる技術展開」.
第90回日本薬理学会年会（2017.3）

田邊思帆里，青柳一彦＊[1]，川端 猛＊[2]，山口鉄生＊[3]，横崎宏＊[4]，佐々木博己＊[1]：がん及び間葉系幹細胞におけるPTCH1及び間葉系幹細胞マーカーの遺伝子発現・ネットワーク解析.
第16回日本再生医療学会総会（2017.3）

＊1 国立がん研究センター研究所
＊2 大阪大学蛋白質研究所
＊3 徳島大学総合科学部
＊4 神戸大学大学院医学研究科

Yamaguchi H, Matsumoto M, Kato H, Hirose, A: Uncertainty analysis with the assessment processes in the screening hazard assessment of human health

under Japan's Chemical Substances Control Law.
Society for Risk Analysis 2016 annual meeting (2016.12)

Yamaguchi H, Shintani K[*1], Hamada N[*2]: The chronological change of consumer anxieties and concerns related with radioactive contamination of foods in Japan: applying the text mining approach.
Society for Risk Analysis 2016 annual meeting (2016.12)

[*1] 東都生協
[*2] 東京海洋大学

藤田侑里香[*1]，本田大士[*1]，松村奨士[*1]，伊藤勇一[*1]，松田知成[*2]，森田健，森田修[*1]：各種遺伝毒性試験結果を用いた発がん性の統合的評価戦略.
第45回日本環境変異原学会（2016.11）

[*1] 花王
[*2] 京都大学

伊藤浩太[*]，榊原隆史[*]，古川正敏[*]，奥村宗平[*]，越田美[*]，河村公太郎[*]，松浦正男[*]，小島肇：牛摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験法（BCOP 法：眼刺激性代替法試験）における角膜の病理組織学的検査による弱刺激性物質の評価.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

---

[*]（株）化合物安全性研究所

小島肇：JaCVAM における3Rs 原則と動物実験代替法.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

萩原沙織[*1]，篠田伸介[*1]，仲原聡[*2]，小島肇，大森崇[*3]，遠藤麻衣[*4]，佐竹真悠子[*4]，池田英史[*5]，西浦英樹[*6]，笠原利彦[*7]，山本祐介[*7]，加藤雅一[*8]，菅原桂[*8]：培養角膜上皮モデルLabCyte CORNEA-MODEL24眼刺激性試験の多施設バリデーション研究.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

[*1]（株）薬物安全性試験センター
[*2] 丸石ラボ（株）
[*3] 神戸大学医学部
[*4] 同志社大学
[*5]（株）マンダム
[*6] 日本コルマー（株）
[*7] 富士フイルム（株）
[*8]（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

加藤義直[*1]，山本直樹[*2]，佐藤淳[*1]，中田悟[*1]，小島肇：不死化ヒト角膜細胞株（iHCE-NY）を用いて作製した三次元角膜再構築モデルの眼刺激性試験代替法　～再構築ヒト角膜様上皮（RhCE）試験法用性能標準の30物質（TG492PS）に対する回復性を取り入れた予測性～.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

[*1] 日本メナード化粧品（株）
[*2] 藤田保健衛生大学共同利用研究施設

藤田正晴[*1]，笠原利彦[*1]，山本裕介[*1]，渡辺真一[*2]，菅原経継[*2]，若林晃次[*3]，田原宥[*3]，堀江宣行[*4]，藤本恵一[*4]，高橋寛明[*5]，黒川嘉彦[*5]，小野敦[*6]，小島肇：CysおよびLys誘導体を用いた皮膚感作性試験代替法（ADRA法）のバリデーション研究のための技術移転結果報告.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

[*1] 富士フイルム（株）
[*2] ライオン（株）
[*3] 三井化学（株）
[*4] 住友化学（株）生物環境科学研究所
[*5] 日産化学工業（株）生物科学研究所
[*6] 岡山大学

松成夏美[*]，九十九英恵[*]，謝丹[*]，岡朱音[*]，小島肇，板垣宏[*]：タンパク質のアレルギー性を評価するin vitro試験法の開発.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

---

[*] 横浜国立大学

VO P.T.H[*], Narita K[*], Nakagawa F[*], Kojima H, Itagaki H[*]: Reducing false negative results in an in vitro skin sensitization test: The human cell line activation test.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

---

[*] Yokohama National University

田邊思帆里，青柳一彦[*1]，川端 猛[*2]，山口鉄生[*3]，横崎 宏[*4]，佐々木博己[*1]：がん細胞及び幹細胞におけるPTCH1の遺伝子発現及びシグナルパスウェイの解明.
第29回日本動物実験代替法学会（2016.11）

[*1] 国立がん研究センター研究所
[*2] 大阪大学蛋白質研究所

*3 徳島大学総合科学部
*4 神戸大学大学院医学研究科

山田隆志，福島隆*1，林真*2：我が国における化学物質のin silico評価の現状と活用推進のための方策.
日本動物実験代替法学会第29回大会（2016.11）

---

*1（独）製品評価技術基盤機構
*2 Makoto International Consulting

Kojima H: Guidance on use of alternative methods for testing in the safety assessment of cosmetics and quasi-drug.
Asian Congress 2016 on Alternatives and Animal Use in the Life Science（2016.11）

Yamada T, Hayashi M*, Hirose A: Development of read-across for chemical safety assessment.
Asian Congress 2016 on Alternatives and Animal Use in the Life Science（2016.11）

---

* Makoto International Consulting

広瀬明彦，平田睦子，小野敦，山田隆志，山口治子，西村哲治*：水道水汚染物質の亜急性評価値に関する研究
平成28年度全国会議（水道研究発表会　京都市）（2016.11）

---

* 帝京平成大学

山田隆志：化学物質の安全性評価のためのin silico手法の開発と活用推進のための方策.
情報計算科学生物学会2016年度大会（2016.10）

Morita T, Toda M, Inoue K*: Is necessary mouse carcinogenicity study for safety assessment of pesticide?.
14th International Conference of Toxicology（2016.10）

---

* Food Safety Commission Secretariat

Hirose A, Cui H, Ema M, Kanno J, Tsuda H*, Nishimaki-Mogami T: Comparison with the NLRP3 inflammasome activations in THP-1 cells by various nanomaterial.
14th International Conference of Toxicology（2016.10）

---

* Nagoya City University

田邊思帆里，青柳一彦*1，山口鉄生*2，横崎 宏*3，佐々木博己*1：がん及び幹細胞における上皮間葉転換関連分子の遺伝子発現及びパスウェイ解析.
第75回日本癌学会学術総会（2016.10）

---

*1 国立がん研究センター研究所
*2 徳島大学総合科学部
*3 神戸大学大学院医学研究科

Fujita Y*, Honda H*, Matsumura S*, Kawamoto T*, Ito Y*, Morita T, Morita O: Cytotoxicity-index transformation formulae and statistical-structural alerts for improvisation of current in silico clastogenicity evaluation.
2016 Environmental Mutagenesis and Genome Society 47th Annual Meeting（2016.9）

---

* Kao Corporation

Honda H*, Fujita Y*, Matsumura S*, Kawamoto T*, Ito Y*, Morita T, Morita O*: Cytotoxicity-index-transformation Formulae and statistical-structural alert enabling refinement of in silico evaluation of chromosomal damage.
2016 Environmental Mutagenesis and Genome Society 47th Annual Meeting（2016.9）

---

* Kao Corporation

Hamada S*1, Shigano M*1, Wakata A*2, Kawakami S*3, Uno F*4, Sui H*5, Yamada K*6, Hagio S*7, Momonami A*8, Maeda A*9, Terashima Y*10, Ohyama W*11, Morita T, Honma M, Hayashi M*4,12: Novel Liver Micronucleus Assay using Formalin-fixed Rodent Liver.
2016 Environmental Mutagenesis and Genome Society 47th Annual Meeting（2016.09）

---

*1 LSI Medience Corporation
*2 Astellas Pharma
*3 Asahi Kasei Pharma
*4 Biosafety Research Center
*5 Food and Drug Safety Center
*6 Mitsubishi Tanabe Pharma
*7 Nissan Chemical Industries
*8 Suntory Business Expert
*9 Toray Industries

*10 Kissei Pharmaceutical
*11 Yakult Honsha
*12 Makoto International Consulting

小島肇：AOPの考え方，OECDによるAOPプロジェクトの目的，経緯と最終的なゴール.
第23回日本免疫毒性学会学術年会（2016.9）

Kojima H: International validation study on Hand1-Luc Embryonic stem cell test（Hand1-Luc EST）: A reporter gene assay using engineered mouse ES cells evaluate embryotoxicity in vitro.
5th Annual meeting of American Society for Cellular and Computational Toxicology（2016.9）

Yamada T, Tanaka Y*1, Hasegawa R*1, Sakuratani Y*1, Yamada J*1, Kamata E, Ono A, Yamazoe Y*2, Mekenyan O*3, Hayashi M*4, Hirose A: Development of a case study on the read-across assessment of hepatotoxicity of allyl esters for OECD IATA case study project in 2015.
52th Congress of the European Societies of Toxicology（2016.9）

*1 National Institute of Technology and Evaluation
*2 Food Safety Commission Japan
*3 University “Prof. Assen Zlatarov”
*4 Makoto International Consulting

Hirose A, Kawamura T, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Ishii-Watabe A: Toxicity evaluation of extractables and leachables from apparatus used in the Single-Use System for manufacturing biologics.
52th Congress of the European Societies of Toxicology（2016.9）

Kojima H: Strategy on the OECD TG in Japan.
13th Annual meeting of Korean Society for Alternatives to Animal Experiments（2016.8）

Kojima H: The current status of non-animal test methods and prospects for Asian cooperation.
17th Annual Congress of European Society for Alternative to Animal Testing（2016.8）

Yamada T, Hirata-Koizumi M, Ise R*1, Kato H*1, Matsuyama T*1, Nishimaki-Mogami T, Takahashi M, Kawamura T, Ema M*2, Hirose A, Ono A: Transcriptome analysis of an ultraviolet absorber, 2-（2’-hydroxy-3’,5’-di-tert-butylphenyl）benzotriazole in rats.
36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants（2016.8）

*1 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
*2 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

山添康*，山田隆志，三森国敏*：メトキシ酢酸とその関連物質の胎児毒性と精巣毒性－メチル基転移とヒストン修飾の役割－.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.7）

* 内閣府食品安全委員会

広瀬明彦：低分子不純物の許容値の考え方.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

広瀬明彦：遺伝毒性発がん物質の有害性評価における推計学的手法の適用-アクリルアミドを例にして-.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

小島肇：医薬品に係わる新添加剤の安全性評価における諸課題.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

小島肇：経済産業省プロジェクト「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：Arch-Tox」の計画概要.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

伊藤浩太*，榊原隆史*，古川正敏*，奥村宗平*，越田美*，川村公太郎*，松浦正男*，小島肇：牛摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験（BCOP法：眼刺激性代替法試験）における角膜病理学的検査により弱刺激性物質の評価.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6-7）

*（株）化合物安全性研究所

Kojima H: Japanese activities for alternative to animal testing around the world.
6th Workshop & Training of Alternative Methods（2016.6）

森田健：農薬評価におけるマウス発がん性試験の必要性，I. ラット発がん性試験に追加の意義.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

五十嵐智女，小林克己，川村智子，松本真理子，長瀬孝彦[*1]，勝亦芳裕[*2]，小野敦，山田隆志，広瀬明彦：1,4-ジクロロブタンの反復投与毒性及び生殖発生毒性のスクリーニング評価.
第43回日本毒性学会学術年会（2016.6）

[*1] 日本バイオリサーチセンター
[*2] ボゾリサーチセンター

Yamada T, Honma M, Hayashi M[*]: Recent advances in Quantitative Structure-Activity Relationship（QSAR）and read-across for chemical safety assessment.
ICCA-LRI and NIHS Workshop（2016.6）

---

[*] Makoto International Consulting

Hirose A, Sakamoto Y[*1], Nishimaki-Mogami T, Taquahashi Y, Yamada T, Nishimura T[*2], Inomata A[*1], Nakae D[*3], Tsuda H[*4], Kanno J: Analysis of size-dependent carcinogenic potential of multiwalled carbon nanotubes. Global Cancer: Occurrence, Cause, and Avenues to Prevention. IARC 50th Anniversary Conference（2016.6）

[*1] Tokyo Metropolitan. Institute of Public Health
[*2] Teikyo Heisei University
[*3] Tokyo University of Agriculture
[*4] Nagoya City University

小島肇：国際機関で承認されているin vitro試験法.
日本組織培養学会第89回大会（2016.5）

山本直樹[*1]，平松範子[*1]，加藤義直[*2]，佐藤淳[*2]，中田悟[*2]，松井優子[*3]，真野陽介[*3]，原和宏[*3]，増蘭夕紀子[*3]，中村政志[*3]，小島肇：ヒト不死化角膜上皮細胞を用いた三次元角膜モデルの有用性.
日本組織培養学会第89回大会（2016.5）

[*1] 藤田保健衛生大学
[*2] 日本メナード（株）
[*3] ホーユー（株）

Kojima H: View and suggestion about how to promote progress and cooperation in Asia.
2016上海化粧品科学フォーラム（2016.4）

会議名：日米欧三薬局方検討会議
出席者：副所長　奥田晴宏
開催場所，時期：ストラスブルグ（フランス）2016年5月25日～26日
参加者内訳，人数：日本，欧州，米国等の専門家　約20名
会議内容：欧州薬局方（EP），日本薬局方（JP）並びに米国薬局方（USP）の試験法と医薬品添加物各条について，調和活動を行った．この結果，試験法については，製剤均一性試験法の改正案が，医薬品添加物に関してはヒドロキシエチルセルロースの新規各条とエチルセルロース他1品目の4品目の改正が合意，調和された．

会議名：医薬品規制調和国際会議Q11（「原薬の開発と製造ガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A））
出席者：副所長　奥田晴宏
開催場所，時期：リスボン（ポルトガル），2016年6月13日～16日
参加者内訳，人数：日米EU3極およびカナダ政府等の医薬品規制当局及び製薬団体関係者の品質担当者約25名
会議内容：日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の品質ガイドラインQ11「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）」に関して，原薬製造のための出発物質の選択と妥当性に関する質疑応答集（Q&A）の作成のための議論を行った．ドラフトを関係者に回覧，収集したコメントもとにQ&Aを改稿し，step2に向けた文書を作成した．

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
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），
第62回2016年4月12日～15日
第63回2016年10月18日～21日
参加者内訳，人数：約15名
会議内容：過去半年間に申請された化学薬品および生物薬品原薬に関し，名称の妥当性を検討し，国際一般名称（INN）を定めるとともに，継続審議品目に関しても検討を行った．両会議を合わせ，バイオ医薬品93品目を含め265個の新規INN申請品目に関して議論を行った．さらに，1NN委員会の運営方針，INN策定ルールに関して議論した．

会議名：医薬品規制調和国際会議　M10専門家作業部会
出席者：生物薬品部　石井明子，医薬安全科学部　齋藤嘉朗
開催場所，時期：大阪（日本），2016年11月7日～10日
参加者内訳，人数：MHLW/PMDA，FDA，EMA，Health Canada，Swiss Medic，JPMA，PhRMA，EFPIA，IGBA，WHOより，計17人
会議内容：ICH M10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）の専門家作業部会の第1回対面会合が開催された．生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する日米欧のガイドラインの背景と国際調和ガイドライン作成に向けた課題を議論し，M10ガイドラインの目次案，適用対象等の概略について合意した．

会議名：国際標準化機構TC249第7回全体会議
出席者：生薬部　袴塚高志
開催場所，時期：ローマ（イタリア），2016年6月6日～9日
参加者内訳，人数：250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物由来医薬品の製造工程に関する標準案が，委員会段階に進んだ．

会議名：2016年度生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（FHH）第2分科会
出席者：生薬部　袴塚高志，政田さやか
開催場所，時期：ロックビル（アメリカ），2016年7月13日～14日
参加者内訳，人数：25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2分科会に参加した．FHHの7つのメンバー国のうち4ヵ国（日本，韓国，中国，ベトナム）より12名の代表とオブザーバーとしてEP及びUSP関係者等が参加し，生薬標準品の確立及び植物薬不純物情報の扱い方，及びFHH websiteの改正について議論された．

会議名：2016年度生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（FHH）第3分科会
出席者：生薬部　袴塚高志
開催場所，時期：成都（中国），2016年9月27日～28日
参加者内訳，人数：20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3分科会に参加した．FHHの7つのメンバー国のうち4ヵ国･地域（日本，中国，香港，シンガポール）より10名の代表とオブザーバーとして中成薬企業関係者等が参加し，植物製剤の安全性評価について議論された．

会議名：第14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：生薬部　袴塚高志，政田さやか
開催場所，時期：南寧（中国），2016年12月6日～7日
参加者内訳，人数：25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14回常任委員会に参加した．7つのメンバー国・地域より20名を超える代表が参加し，生薬に関する局方比較，生薬標準品，FHH website改正，植物薬不純物情報，植物製剤の安全性評価について重点的に議論された．

会議名：国際標準化機構TC249第12回WG2会議
出席者：生薬部　袴塚高志，内山奈穂子
開催場所，時期：ベルリン（ドイツ），2017年2月21日～22日
参加者内訳，人数：15名
会議内容：国際標準化機構（ISO）TC249（中国伝統医学（仮題）専門委員会）のWorking Group 2（製品部門）会議に参加し，東アジア伝統医薬製品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物由来医薬品の製造工程に関する標準案が，委員会段階の投票段階を終了し，メンバー国への照会段階に入る条件について議論された．

会議名：WHO-国連麻薬犯罪事務所（UNODC）・第3回新規精神賦活化物質（危険ドラッグ）に関する専門家会議
出席者：生薬部　花尻瑠理
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2016年5月3日～17日
参加者内訳，人数：各国の危険ドラッグ専門家，国連薬物犯罪事務所（UNODC），欧州薬物・薬物依存監視センター（EMCDDA）及びWHO薬物依存に関する専門委員会（ECDD）等，約20名
会議内容：本会議では，2015年国連麻薬委員会決議58/11に対応するものとして，国際的な危険ドラッグの流通状況及び健康被害状況に関する情報収集・共有化法について，各国の取り組み法をふまえつつ話し合われた．

会議名：国連薬物犯罪事務所（UNODC）・法中毒と法規制に関する専門家委員会
出席者：生薬部　花尻瑠理
開催場所，時期：ウィーン（オーストリア），2016年6月28日～29日
参加者内訳，人数：各国の危険ドラッグ専門家，国連薬物犯罪事務所（UNODC），欧州薬物・薬物依存監視センター（EMCDDA），国連麻薬統制委員会（INCB）及び国際法中毒学会（TIAFT）等，約50名
会議内容：本会議では，2015年国連麻薬委員会決議58/11に対応するものとして，国際学会やアカデミア，国際機関，各国機関が協力した，国際的な危険ドラッグの健康被害情報，毒性データ等の集約システムに関する検討を行った．日本からは厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課及びウィーン国際機関日本政府代表部の関係者が出席した．

会議名：第60会期国連麻薬委員会
出席者：生薬部　花尻瑠理
開催場所，時期：ウィーン（オーストリア），2017年3月13日～17日
参加者内訳，人数：麻薬委員会の委員国53カ国（日本を含む）及びその他関係諸国・地域の代表者，約1,000名
会議内容：プレナリーや決議案審議（13課題が提出）が終日行われた．その他，麻薬，覚せい剤，大麻，危険ドラッグ等に関する100近いサイドイベントが開催された．日本からは4省庁7機関及びウィーン国際機関日本政府代表部の関係者が出席した．

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 7（再生医療機器），TC 194（医療機器の生物学的・臨床的評価）/SC 1（組織由来製品の安全性）合同会議
出席者：医療機器部　中岡竜介
開催場所，時期：シルバースプリング（米国），2016年9月15日～16日
参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，オランダ，中国5ヶ国，約30名
会議内容：FDAにて行われたTC 150/SC 7，TC 194/SC 1合同会議に参加し，医療機器用生物由来材料及び再生医療機器に関する国際標準化作業に携わった．会議は，昨今，ISO内の様々なTCで再生医療分野の標準化が検討されていることを受けて，予てからSC 7と作業範囲を住み分けながら活動を行っているISO/TC 194/SC 1「組織由来製品の安全性」との連携を再模索しお互いの活動を活発化させることを目的に開催された．合同会議としながらも，各々のSC会議を開催し，別SCのメンバーも自由に参加できる形をとったことから，連携は上手く取れなかったが，SC 1会議においてはBSEの現状に関する意見交換のためのworkshopが開催され，既存の標準を現状に合う形に改訂することが決議された．また，中岡が国際幹事として議長とともに取り仕切ったSC 7会議では，以下の4つの案件についての討議が行われ，各々の今後の取り扱いが確認された．

- 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（日本提案）：委員会文書（CD）からDraft International Standardに登録．

・ 染色による軟骨再生評価手法（日本提案）：英語を含め，内容の更なるブラッシュアップが必要と判断され，2nd CDとして投票を行うことに.
・ 一般的要求事項：投票の結果，Technical Specificationとしての発行を目指した正式案件として採択され，ワーキンググループでその討議を進めることに.
・ 用語集：予備登録を目指した原案作りを議長が検討する.

なお，会議終了翌日には，両SCの議長と打ち合わせを行い，今後の進め方に関して議論を行い，今後も適宜合同会議を開催する方向で調整することとなった.

会議名:ISO/TC 194(医療機器の生物学的･臨床的評価）総会
出席者：医療機器部　宮島敦子，中岡竜介，加藤玲子
開催場所，時期：アナポリス（米国），2016年6月8日～12日
参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国，韓国等13ヶ国以上，約150名
会議内容：会議は，米国主催でワシントンDC郊外のアナポリスにて開催された．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．一昨年度の三島会議，昨年度のルンド会議で決議された通り，全てのWGで担当する文書改訂を前提とした議論が行われた．WG 1では国内通知にも引用されているPart 1の改訂案に対する投票の結果，寄せられた100を超えるコメントに対する対応が2日間行われ，活発な討議が行われた．Part 1の改訂に連動する形で他のWGでも活発な議論が行われ，幾つかのWGでは改訂案が最終段階に入り，年度末までの発行が見込まれる成果を得た．また，現在の抽出方法では一部の医療機器リスクを検出できないことが示唆されたことを受け，WG 15で抽出方法の改良を検討するためのタスクフォースが結成され，情報収集を目的として中岡もそのメンバーとなった．その他の出席者も，参加したWG全てで，我が国の規制などを考慮した積極的な意見交換を行い，日本の考えを文書内に取り込んでもらえるよう活動を行った.

会議名：IEC TC87及びSC 62D/JWG 38（医用電子機器及び超音波治療機器）仙台会議
出席者：医療機器部　植松美幸
開催場所，時期：仙台（日本），2016年9月5日～10日
参加者内訳，人数：TC87（超音波計量に関する規格の審議）英，米，独，伊，豪，中，韓，ブラジル，チェコ，日　10ヶ国68名，SC62D /JWG38（超音波治療機器の個別安全規格の審議）英，米，独，中，ブラジル，日 6ヶ国17名
会議内容：今回は日本がホストとなり，東北大学で会議が開催された．強力超音波治療機器に関係する音場強度，パーワー測定技術，及び強力音場の物理特性評価手法規格等の審議がなされ，強力超音波を用いた治療機器の個別安全規格の改訂審議がなされた．日本より「強力音場の直接可視化」について，提案がなされ，「新しい強力音場評価手法の規格」に組み込み，早期成立を図ることが採択された．また，治療用の振動子内部の発熱によるアクチュエータ表面温度の影響が，深部で集束した強力超音波の焼灼効果，つまり本来の熱的作用による温度上昇と区別できるような温度評価手法について非常に活発に討議がなされた．日本より，強力超音波を用いた治療機器の施設における始業点検規格，評価事項の規格，点検結果の報告に関する規格の提案をすることに他国の同意を得た．11月に新規提案文書のドラフトを英，独，米の委員に回覧しWD策定に協力を得る旨を決めた.

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）総会
出席者：医療機器部　迫田秀行
開催場所，時期：シドニー（オーストラリア），2016年9月19日～23日
参加者内訳，人数：日本，米国，ドイツ，英国，韓国等27ヶ国，約160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．日本提案の文書のうち，人工関節骨頭衝撃試験法は，ドイツ提案手法も取り込み，FDIS投票に進むことになった．カスタムインプラントに関する標準化案は，DIS投票中であったため，事前に入手可能であったコメントについて，対応を討議した．皮質骨モデルの規格案は，FDIS投票に進むことが決議された．全体として，国際規格で規格値を定め，規制として活用しようとする意見があり，議論が続いている．また，アジア連携体制の構築に係る基礎調査を実施し，TC 150の議長及び中国，韓国，サウジアラビアの代表に，来年度開催予定のワークショップへの出席・講演を打診した.

会議名：第48回コーデックス残留農薬部会
出席者：食品部　根本了，渡邉敬浩
開催場所，時期：重慶（中華人民共和国），2016年4月25日～30日
参加者内訳，人数：49加盟国，EU及び9国際組織から225名
会議内容：食品中残留農薬の最大残留基準値（MRL）案，食品のコーデックス分類案，残留農薬基準設定の

コーデックス優先リストの策定及び国際短期摂取量推定（IESTI）の方法の見直し等に関して議論された．また，残留農薬分析法に関する性能規準に関するガイダンス原案の策定について議論され，内容については大筋で合意が得られた．

会議名：第23回コーデックス食品残留動物用医薬品部会
出席者：食品部　坂井隆敏
開催場所，時期：ヒューストン（米国），2016年10月16日～20日
参加者内訳，人数：62加盟国，EU及び8国際組織から196名
会議内容：ゲンチアナバイオレットのリスク管理に関する勧告の原案作成，食品に残留する動物用医薬品の最大残留基準値（MRL）案の作成，飼料へのキャリーオーバーの結果として非意図的に食品中に存在する動物用医薬品に関する討議文書の作成，JECFAによる評価又は再評価を必要とする動物用医薬品の優先順位リスト案の作成など，食品中残留動物用医薬品のリスク管理に関する種々の議題について議論した．

会議名：第49回コーデックス食品添加物部会
出席者：食品添加物部　佐藤恭子
開催場所，時期：澳門特別行政区（中華人民共和国），2017年3月20日～24日
参加者内訳，人数：50加盟国，EU及び32国際機関
会議内容：コーデックス委員会等から付託事項，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／改定，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）の食品添加物条項の新規／改定の提案，ブドウ酒の製造における食品添加物の使用に関する討議文書，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，CCFAの作業の管理に関する討議文書等が検討された．

会議名：第82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），2016年6月7日～16日
参加者内訳，人数：毒性等18名，規格等12名，事務局等5名の合計35名
会議内容：食品添加物ではアルラレッド，マリーゴールド色素，オクテニルコハク酸修飾アラビアゴム，キノリンイエロー，ローズマリー抽出物，ステビオール配糖体，タートラジンのほか，乳児用フォーミュラに添加されるカロブビーンガム，ペクチン，キサンタンガムの安全性評価が行われた．また，上記を含む添加物規格の新規作成や見直しが行われた．

会議名：第35回国際標準化機構技術委員会34分科会9（35th ISO/TC34/SC9）
出席者：食品衛生管理部　岡田由美子
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年5月9日～13日
参加者内訳，人数：フランス，オーストラリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，エジプト，フィンランド，ドイツ，アイルランド，イラン，日本，オランダ，スイス，イギリス，タイ，アメリカ　60人
会議内容：食品中の微生物検出のための国際標準法であるISO法の改正，バリデーション及び新規試験法に関する討議

会議名：欧州動物実験代替法評価センター科学諮問委員会　皮膚感作性ワーキンググループ会議
出席者：生化学部　安達玲子
開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2016年5月17日～19日
参加者内訳，人数：欧州各国，韓国，日本の専門家およびEURL ECVAM職員　約10名
会議内容：新規皮膚感作性試験法のバリデーション結果等の第三者評価に関する議論を行った．

会議名：第10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：ロッテルダム（オランダ），2016年4月4日～8日
参加者内訳，人数：54加盟国，1地域政府間機関，16国際機関
会議内容：「玄米中の無機ヒ素に関する最大基準値案」，「食品及び飼料中の汚染物質及び毒素に関する一般規格の中の特定の果実類及び野菜類（生鮮品及び加工品）中の鉛の最大基準値の改定原案」，「コメ中のヒ素汚染の防止及び低減に関する実施規範原案」，「カカオ及びカカオ由来製品中のカドミウムに関する最大基準値原案」，「香辛料中のかび毒に関する最大基準値の設定についての討議文書」，「魚類中のメチル水銀に関する最大基準値についての討議文書」などについて討議を行った．

会議名：第30回OECD GLP作業部会（OECD 30h Meeting of the Working Group on GLP）
出席者：毒性部　山本雅也
開催場所，時期：ニース（フランス），2016年4月26日～

27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：2014年現地評価訪問報告，2015年現地評価訪問計画，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：日米EU医薬品規制調和国際会議（S11）
出席者：毒性部　髙橋祐次
開催場所，時期：リスボン（ポルトガル），2016年6月12日～17日
参加者内訳，人数：EU，EFPIA，MHLW/PMDA，JPMA, FDA, PhRMA, Swissmedic, BIOなど17名（S11参加者のみ）
会議内容：S11のEWGではステップ1のためのテクニカルドキュメントのドラフトを作成している段階であり，本会議ではテクニカルドキュメントの記載方針を決める事を目標に会議を進めた．テクニカルドキュメントに資する情報として，FDAとEUのレギュラトリから幼若動物試験の結果が臨床試験に与える影響についての調査結果のアップデート，各国のインダストリーのアンケート調査の結果報告があった．これらの結果から，幼若動物試験は成獣を使用した試験では検出できない毒性が認められる場合があること，その試験デザインは一様ではないというコンセンサスが得られた．これらの情報を基に，幼若動物の非臨床試験が必要となる場合と，その試験デザインについて議論を行い，ドラフトの見直し作業を行った．

会議名：OECD吸入試験ガイドライン改定専門家会議
出席者：毒性部　髙橋祐次
開催場所，時期：アーリントン（米国），2016年10月31日～11月1日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，EC，US/EPA，関連利益団体等（ECETOC，BIAC，ICAPO，etc）など約40名
会議内容：吸入毒性試験のOECDガイドラン（TG412，TG413）に工業用ナノ材料（ENM）を含めることが議論された．肺に蓄積しない物質についてはOption Aとし，ENMのように肺に蓄積するものはOption Bとして試験に組み込み，動物数を削減する試験系について議論された．Option B では肺胞洗浄(BAL)，肺負荷量(Lung Burden，LB）の試験系への組み込み方について論議されたが，BAL，LBを必須化すると使用動物数が増加するため，回復群にも同様の測定を行うか否か，LBのデータをリスク評価でどのように活用するかが問題となり結論は持ち越された．

会議名：日米EU医薬品規制調和国際会議（S11）
出席者：毒性部　髙橋祐次
開催場所，時期：大阪（日本），2016年11月6日～10日
参加者内訳，人数：EU，EFPIA，MHLW/PMDA，JPMA, FDA, PhRMA, Swissmedic, BIOなど18名（S11参加者のみ）
会議内容：リスボン会議に引き続き，テクニカルドキュメントに資する情報として，FDAとEUのレギュラトリから幼若動物試験の結果が臨床試験に与える影響についての調査結果のアップデート，各国のインダストリーのアンケート調査の結果のアップデートの報告があった．ドラフトについては，全体を通して見直し，記述内容を適切なセクションへの配置，重複箇所の削除を行った．議論になった点としては，①幼若動物を用いた試験は定型的な試験系ではないが必須項目は組み込むということで合意したが，その具体的な測定項目をどう選択するかについては今後の課題とされた．また，②動物の発達段階とヒトの発達段階に関しての具体的な記述（ontogeny）は有用であるが，種毎，臓器毎に発達段階が異なるためガイドラインに組み込む事は困難という結論となった．

会議名：WHO化学物質固有調整係数（CSAF）プロジェクト専門家ピアレビュー会合
出席者：病理部　小川久美子
開催場所，時期：アナーバー（米国），2016年6月8日～9日
参加者内訳，人数：9か国より16名
会議内容：WHOの主催で，米国ミシガン州アナーバー市のNSFインターナショナルで開催され，2005年にWHOから発出されたガイダンスドキュメントに基づくCSAFあるいはPBPKの考え方を用いた評価方法について，実施状況および使用障壁ならびに今後の方針について議論した．

会議名：第83回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）
出席者：病理部　梅村隆志
開催場所，時期：ローマ（イタリア），2016年11月8日～17日
参加者内訳，人数：15か国より40名
会議内容：11月8日～17日，イタリア・ローマで開催された第83回JECFAに出席し，食品中の汚染物質の安全性評価を行った．

会議名：第2回非遺伝毒性発がん物質のIATAに関する専門家会議
出席者：病理部　小川久美子
開催場所，時期：パリ（フランス），2017年3月29日～30日
参加者内訳，人数：7か国より19名
会議内容：3月29日～30日，フランス・パリの経済協力開発機構（OECD）本部で開催された第2回非遺伝毒性発がん物質のIATAに関する専門家会議に出席し，非遺伝毒性発がん性の定義，新規*in vitro*試験法の紹介および現行の*in vivo*試験法における不確実性の分析などについて議論した．

会議名：OECD小型エイムス試験専門家会議
出席者：変異遺伝部　本間正充，杉山圭一
開催場所，時期：パリ（フランス），2017年2月28日～3月1日
参加者内訳，人数：米国，フランス，ベルギー，日本，カナダ，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スイス，英国，EU，BIAC，OECD から計31名
会議内容：小型エイムス試験のOECDガイドライン化を目的として，Draft Review Paperの策定作業を開始した．各種小型エイムス試験の特徴について情報を共有した上で有効な小型エイムス試験を整理・分類し，当該試験法について今後バリデーションを実施するとされた．

会議名：第31回OECD GLP作業部会
出席者：変異遺伝部　杉山圭一
開催場所，時期：パリ（フランス），2017年3月28日～30日
参加者内訳，人数：約50名
会議内容：2016年GLP査察現地評価，2017年現地評価訪問の準備，GLP原則ならびに同原則に関連する規定等に基づき検討されている課題に関する意見調整，2017年OECD GLPトレーニングコースの準備状況等について議論を行った．最後に今後の業務（2017，18年のWG活動計画）を確認し部会を終了した．

会議名：第17回QSAR2016国際会議
出席者：安全性予測評価部　小野敦
開催場所，時期：マイアミ（米国），2016年6月12日～19日
参加者内訳，人数：QSAR専門家，50名
会議内容：第17回QSAR2016国際会議に参加し，厚生労働科研費「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」において検討を進めている反復投与毒性の毒性クラス分類のための構造活性相関手法について発表を行ない，スクリーニング評価における優先順位付けに有用であるとの意見を得た．また，各国専門家と化学物質によるヒト健康影響評価における様々なエンドポイントを対象とした構造活性相関手法の開発の現状や将来の課題について議論を行った．今回の会議では，ICH M7において変異原性評価への構造活性相関の利用が認められたことがトピックスとして，実際の申請における具体的な評価報告書の案などが示された．一方，変異原性以外のヒト健康影響評価を化学構造から評価するためには，毒性メカニズムに立脚したモデル構築が必要であり，AOPに基づく評価は有用であるとの議論がなされた．特に皮膚感作性に関しては，AOPとともにキーイベントを検出するOECDガイドラインが成立しており，それらの組み合わせにより，信頼性の高い評価が可能であるとの報告があった．一方，その他のヒト健康影響エンドポイントに対しては，カテゴリーアプローチは現状でも有用であるとされているが，妥当でかつ受け入れ可能な評価のためには，単に構造が似ているというだけでなく，トキシコキネティックやトキシコダイナミックの類似を含む構造群をカテゴリーとする必要があるとの議論がなされた．

会議名：第9回OECDハザードタスクフォース会合
出席者：安全性予測評価部　広瀬明彦，山田隆志
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年6月20日～21日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，産業界，欧州化学物質庁，約50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ハザードタスクフォース会議に参加し，加盟各国で行っている化学物質共同評価プログラムの中で今年から始まった包括的試験及び評価手法（IATA）におけるケーススタディプロジェクト活動において日本の新規提案を行い，メンバー国から賛同と協力の申し出が得られた．

会議名：OECD第9回分子スクリーニング及びトキシコゲノミクス諮問委員会会議
出席者：安全性予測評価部　小島肇，山田隆志
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年6月22～23日
参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員約30名
会議内容：日本から提案した方法も含む種々の試験法に関するAOP（有害性作用機構）について，各国の研究者と意見交換及び情報収集した．

会議名：第2回OECD IATAケーススタディプロジェクト会議
出席者：安全性予測評価部　広瀬明彦，山田隆志
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年11月28日～29日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，産業界，欧州化学物質庁，約20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第2回IATAケーススタディプロジェクト会議に参加し，日本が担当したIATAケーススタディレポート1報と米国，ICAPO，JRCが担当したレポート計4報について，加盟国の専門家からのコメントに対応した修正案を検討し，最終化を行うと共に，IATAの国際的なガイダンスの必要性やその検討事項並びに不確実性を加味した評価の重要性と不確実性の記述について検討が行われた．今後も引き続き，ケーススタディによる事例の蓄積を行って行くため，次年度に加盟国から提案されるケーススタディの紹介が行われた．

会議名：第13回QSARツールボックス・マネジメント・グループ会議
出席者：安全性予測評価部　山田隆志
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年11月30日～12月1日
参加者内訳，人数：OECD加盟国，欧州化学物質庁，50名
会議内容：OECD QSARツールボックスの今後の開発方針や現在の開発状況について議論を行った．QSAR Toolbox 4.0.のベータ版の基本機能のデモが行われた．次期バージョンにおけるデータベースやプロファイラーの信頼性スコアの付与，ADME情報の強化，リードアクロスのワークフローを自動化する計画について，紹介がなされた．さらに次期フェーズ3（2017年-2018年）における開発計画が策定された．また，OECDよりAOP作成ツールとしてEffectopediaの概要紹介，イタリアよりToolboxへ対応し，EFSAとの契約により構築した農薬のデータベースとプロファイラーの提案があった．さらに，ECHAより反復投与毒性のデータについて当面は内部利用とし，Toolboxへのデータ搭載を今後検討していくことが示された．また，これに関連して，反復投与毒性の2つのデータベースRepDoseとHESSについて，データベースの統合についての検討がなされた．

会議名：IPCS国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議
出席者：安全性予測評価部　森田健
開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2016年10月31日～11月3日
参加者内訳，人数:ICSC作成担当機関，WHO，ILO等，24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40物質のICSCが最終化された．

会議名：第28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-28）
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年4月19～22日
参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約30名
会議内容：日本から提案していたin vitro skin sensitisation: human Cell Line Activation Test（h-CLAT）およびa Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activityが承認された．

会議名：ICCA-LRI and NIHS 国際ワークショップ“環境および人健康リスク評価のための新科学方法を用いた国際的挑戦”（ICCA-LRI and NIHS workshop Meeting "the Global Challenge of Applying New Scientific Methods to Improve Environmental and Human Health Risk Assessment"）
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：兵庫（日本），2016年6月14～16日
参加者内訳，人数：日米欧の化学品企業の代表等　約150名
会議内容：参加者は環境および人健康リスク評価のための4セッションのいずれかに参加し，シンポジストの発表を聴講後，パネルディスカッションがなされた．セッション本会議全体の座長を務め，この会議の進行を担った．

会議名：KoCVAM-JaCVAM合同会議
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：VABIEN II（Seoul，韓国），2016年8月18日
参加者内訳，人数：KoCVAM関係者等　約10名
会議内容：韓国，日本で取り組んでいる試験法バリデーションおよび第三者評価の現状を確認し，協力体制について意見交換した．

会議名：化粧品規制協力国際会議　統合安全性評価ワーキンググループ（ICCR: International Cooperation on Cosmetics Regulations, Joint Working Group on

Integrated Safety Assessment）
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：ブリュッセル（ベルギー），2016年9月1日～2日
参加者内訳，人数：日米欧の化粧品企業の専門家等　約10名
会議内容：ICCRのワーキンググループで取り組んでいる動物実験代替法を用いた安全性評価の見解書の骨組みについて議論した．

会議名：代替毒性試験に関する科学諮問委員会（SACATM: Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods）
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：リサーチトライアングル（米国），2016年9月27日～28日
参加者内訳，人数：米国各省庁の代表等，約30名
会議内容：米国ICCVAM（動物実験代替に関する代替法省庁間連絡会議）の年次報告および来年度計画について米国専門家間で議論がなされた．

会議名：代替法国際協調会議ワークショップ（ICATM: International Cooperation on Alternative Test Method）
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2016年10月4日～6日
参加者内訳，人数:欧米の行政機関代表，各国のバリデーションセンター代表等　約30名
会議内容：皮膚感作性試験の行政的な受け入れに関する国際ワークショップが開催された．欧米加韓中日の専門家および行政官が集い，in vitro試験の行政的な利用について議論を交わした．

会議名：OECD皮膚感作性専門家会議および眼刺激性/腐食性専門家会議
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：パリ（フランス）2016年11月2日～4日
参加者内訳，人数：OECD加盟国の専門家，OECD職員約30名
会議内容：日本から提案している皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc assayの試験法ガイドライン（TG）案について説明し，各国の代表と質疑応答を行った．引き続き，日本から提案している光安全性試験ROSアッセイのTG案の概要を説明した．

会議名：OECD非動物試験バリデーションマネージメント会議
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：パリ（フランス）2016年11月29日～30日
参加者内訳，人数：OECD加盟国の専門家，OECD職員約30名
会議内容：日本から申請して承認された「ガイダンスNo.231　Bhas42細胞形質転換試験」に用いるBhas42細胞が他の細胞とコンタミして，その起源が異なっていたことが最近発見された事情を説明した．

会議名：JaCVAM顧問会議
出席者：安全性予測評価部　小島肇
開催場所，時期：東京（日本），2017年2月7日
参加者内訳，人数：JaCVAM顧問委員，運営委員　約20名
会議内容：平成28年度のJaCVAMの活動を顧問会議で報告し，意見および助言を頂いた．

会議名：産業用ナノマテリアルの有害性評価におけるグループ及びカテゴリー評価に関するOECD専門家会合
出席者：安全性予測評価部　広瀬明彦，小林憲弘
開催場所，時期：ブリュッセル（ベルギー）2016年4月13日～14日
参加者内訳，人数：OECD加盟国の専門家，OECD職員約70名
会議内容：本会議では，様々なナノマテリアルを物理化学的性状や毒性反応などを指標としてグループ化し，類似のナノマテリアルについて，同様の評価指標を用いるというリードアクロスの手法の適用に関してOECD加盟国の専門間での意見交換と討論を行うことが目的となっている．本会議では，日本からリードアクロス評価研究を行った事例を紹介した．本会議で行われたプレゼンの概要や討議された議論の結果等はOECDのホームページで情報共有が行われる．また，本会議の成果に基づいてOECDの有害性評価タスクフォースに対して化学物質のグループ評価ガイダンスを修正するという提案が合意された．

会議名：OECD 第16回工業用ナノ材料作業部会会議会議
出席者：安全性予測評価部　広瀬明彦
開催場所，時期：パリ（フランス），2016年9月14日～16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：本作業会合ではOECD加盟国で行われている研究，規制状況やワークショップ開催などの案内が報告

された後，4月に開催された，カテゴリーアプローチのワークショップレポートと曝露リスク評価関係のいくつかのレポートについて公表に向けた合意が得られた．また，今後のワークプランとして，AOPの開発に関するプロジェクトが承認された．次回の会議（17回）は2017年6月6-9日に，その次（18回）は2018年2月12日の週になることが決まった．

会議名：ベンチマークドーズEFSAワークショップ
出席者：安全性予測評価部　広瀬明彦
開催場所，時期：ブリュッセル（ベルギー），2017年3月1日～2日
参加者内訳，人数：欧州のリスク評価の専門家，米国EPA，食品安全委員会，EFSA職員，約80名
会議内容：EFSA（欧州食品安全機関）が本年1月に公表した「リスク評価におけるベンチマークドーズ法の活用（更新版）」のガイダンス文書の概要の周知と，EFSAが開発中のウェッブ上のBMD解析ツールに関する情報提供および，欧州の内外でのBMD法適用のハーモナイゼーションを目的として開催された．BMD解析に用いる数理モデルについて，実際の用量反応データへの適合の良さを判断する指標として，対数尤度に代わってAIC（Akaike information criterion）を導入したことなどやモデル平均化法とこれらの手法用いたフローチャートが紹介された．

会議名：WHO飲料水水質ガイドライン専門家会議
出席者：安全性予測評価部　広瀬明彦
開催場所，時期：ベルリン（ドイツ），2017年3月28日～30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：本会議はWHOの飲料水水質ガイドラインの第4版の第2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，各国からの専門家と事務局の合計約25名で討議が行われた．第2版追補に向けてマンガン，クロム，有機スズ，PFOS/PFOA，銀，ヨウ素，臭素，ニッケル，臭素酸，シアノトキシンなどの議論が行われた．そのうち，前回の会議以降にパブコメが行われた有機スズについて，提出された2つの意見に対応する修正を行い，会議後に改定文書の最終化を行うこととなった．また，EFSAのニッケルの新評価を受けてガイドライン値の再検討を行った．

会議名：European Food Safety Authority-内閣府食品安全委員会新規安全性評価手法に係る会議
出席者：安全性予測評価部　山田隆志
開催場所，時期：パルマ（イタリア），2017年2月8～2月15日
参加者内訳，人数：EFSA職員15名，食品安全委員会職員　3名
会議内容：毒性データベース，in silico安全性評価手法，ベンチマークドース法等食品安全に係る新規評価手法に関する意見交換並びに情報収集を行った．

○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

医薬品第一部会：奥田晴宏，内藤幹彦

血液事業部会安全技術調査会：内田恵理子

医療機器・体外診断薬部会：葩島由二，石井明子

再生医療等製品・生物由来技術部会：佐藤陽治，中岡竜介

動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会：石井明子

要指導・一般用医薬品部会：阿曽幸男

化粧品・医薬部外品部会：栗原正明，西川秋佳，佐藤薫

医薬品等安全対策部会：石井明子，佐藤薫

安全性対策調査会員：佐藤薫

医療機器・再生医療等製品安全対策部会：内田恵理子，澤田留美，葩島由二

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，平林容子

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，髙橋祐次，石田誠一

化学物質安全対策部会：平林容子

化学物質調査会:西川秋佳，平林容子，高木篤也，髙橋祐次，小川久美子

PRTR対象物質調査会：森田健

家庭用品安全対策調査会：畝山智香子，北嶋聡，高木篤也

動物用医薬品等部会：袴塚高志，西川秋佳，小川久美子

動物用一般用医薬品調査会：袴塚高志，平林容子

動物用医薬品残留問題調査会：穐山浩，根本了

動物用医薬品再評価調査会：根本了

食品衛生分科会：川西徹，穐山浩

食品規格部会:寺嶋淳，渡辺麻衣子，畝山智香子，小川久美子

食中毒部会：朝倉宏，野田衛，寺嶋淳

乳肉水産食品部会：野田衛，寺嶋淳，渡辺麻衣子

添加物部会：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

新開発食品調査部会：北嶋聡

放射性物質対策部会：川西徹，穐山浩

厚生科学審議会

再生医療等評価部会

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会：内田恵理子

平成28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：朝倉宏，寺嶋淳，大西貴弘，工藤由起子，窪田邦宏，北嶋聡，髙橋祐次

皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：香取典子，坂本知昭

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：広瀬明彦，小林憲弘

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構成員：石田誠一，梅村隆志，安井学，杉山圭一，増村健一，広瀬明彦，小野敦，山田隆志

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会委員：安彦行人，山本雅也，石田誠一，梅村隆志，本間正充，山田雅巳，杉山圭一，増村健一，堀端克良，広瀬明彦，小野敦，山田隆志

家庭用品専門家会議：五十嵐良明，高木篤也，森田健

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

化審法施行状況検討会：本間正充，広瀬明彦

化審法GLP査察官:松下幸平，山本雅也，増村健一，杉山圭一，山田雅巳，安井学，堀端克良，小野敦

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員：合田幸広，西川秋佳

次世代医療機器評価指標検討会：佐藤陽治，葩島由二

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成審査ワーキンググループ事務局：佐藤陽治，澤田留美，河野健，葩島由二，植松美幸，宮島敦子，中岡竜介，迫田秀行，加藤玲子，野村祐介，岡本吉弘

医薬部外品原料規格検討委員会委員：五十嵐良明，坂本知昭

依存性薬物検討会：花尻（木倉）瑠理，関野祐子

放射性医薬品基準改正検討委員会：阿曽幸男，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委員：阿曽幸男，宮崎玉樹，坂本知昭，五十嵐良明

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
食品添加物安全性評価検討会:佐藤恭子，西川秋佳，平林容子，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：穐山浩，根本了，坂井隆敏
残留農薬等分析法検討会：穐山浩，根本了，坂井隆敏，志田（齊藤）静夏，菊地博之
加工食品中の残留農薬等分析法検討会：根本了，坂井隆敏
食品用器具及び容器包装の規制に関する検討会：六鹿元雄
労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有害皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：香取典子，坂本知昭
家庭用品専門家会議委員：五十嵐良明，森田健，高木篤也
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
殺虫剤指針等検討委員会：坂本知昭，秋山卓美，西川秋桂，小川幸男
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
発がん性評価ワーキンググループ：西川秋佳，小川久美子
シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会委員：酒井信夫，西川秋佳，広瀬明彦
健康危機管理調整会議：畝山智香子
厚生労働省東京オリンピック・パラリンピック健康危機管理連絡会議：畝山智香子
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，曺永晩，山田雅巳
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：葭島由二
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：葭島由二
国立保健医療科学院薬事衛生管理研修運営委員会委員：坂本知昭，小出達夫，香取典子，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委員：朝倉宏，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委員：大城直雅，野田衛，百瀬愛佳，上間匡，寺嶋淳
国立保健医療科学院健康危機管理情報支援事業運営委員会委員：奥田晴宏
国立保健医療科学院健康危機管理情報支援事業運営実行委員会：窪田邦宏
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
変異原性試験等結果検討委員候補者：西川秋佳，本間正充，山田雅巳，杉山圭一
がん原性試験指針検討委員候補者：西川秋佳
吸入に係る家庭用品の安全性評価検討会構成員：森田健
内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討準備委員会構成員：小野敦
後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会委員：伊豆津健一
重篤副作用総合対策検討会：齋藤嘉朗
食品衛生管理に関する技術検討会構成員：朝倉宏，畝山智香子

○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
国家公務員採用Ⅰ種試験（薬学）試験専門委員：諫田泰成

○内閣府

日本学術会議連携会員：関野祐子
食品安全委員会
添加物専門調査会:梅村隆志，山田雅巳，宇佐見誠，佐藤恭子，高須伸二
栄養成分関連添加物WG：合田幸広，梅村隆志，高須伸二
農薬専門調査会：森田健，西川秋佳，平林容子，髙橋祐次，高木篤也，豊田武士，石井雄二，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
汚染物質等専門調査会：増村健一，齋藤嘉朗
加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ：増村健一
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，吉成知也，杉山圭一
遺伝子組換え食品等専門調査会：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
清涼飲料水等に関するワーキンググループ：穐山浩
評価技術企画ワーキンググループ：広瀬明彦，山田隆志
消費者委員会
食品表示部会：安達玲子
新開発食品調査部会
新開発食品評価第一調査会：佐藤恭子
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：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：平林容子
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
研究・調査企画会議プログラム評価部会：川西徹

○消費者庁

機能性表示食品制度における機能性関与成分の取扱い等に関する検討会：合田幸広

○環境省

中央環境審議会
環境保健部会：西川秋佳
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
平成28年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：平林容子
平成28年度ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会：堤智昭
平成28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
大気経由農薬暴露吸入毒性部会委員：小川久美子
平成28年度新規POPs等研究会：広瀬明彦
平成28年度POPs廃棄物適正処理推進に関する検討会委員：小川久美子
ナノ材料の環境影響評価に関する検討委員会：広瀬明彦
環境測定分析検討会 統一精度管理調査部会：小林憲弘
水環境におけるリスク管理に関する検討会：小林憲弘
EXTEND2016化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会：広瀬明彦
第五次環境基本計画（化学物質分野）の検討に関する研究会：広瀬明彦
PPCPsによる生態系への影響把握研究班会議：広瀬明彦

○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
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：石井明子，新見伸吾
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：石井明子，新見伸吾
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
農業と生物機能の高度利用による新価値創造に関する研究会：石井明子
動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業検討委員会委員：佐藤陽治
安全な農林水産物安定供給のためのレギュラトリーサイエンス研究委託事業審査委員会：合田幸弘，大城直雅

○経済産業省

日本工業標準調査会標準部会医療用具技術専門委員会：酘島由二
日本工業標準調査会医療機器技術専門委員会臨時委員：植松美幸
試薬JIS改正原案作成委員会：坂本知昭，多田敦子
分析化学用語（分析機器部門）改正原案作成委員会：坂本知昭
JIS K 0138定量核磁気共鳴分光法通則（qNMR通則）原案作成委員会：合田幸広，杉本直樹

JIS K 0138定量核磁気共鳴分光法通則（qNMR通則）
原案作成分科会：杉本直樹
JIS K 0117赤外分光分析方法通則改正原案作成委員会：坂本知昭
分解度試験において残留した変化物に関する検討委員会：山本雅也，山田隆志
ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発事後評価検討委員会委員：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
化審法のスクリーニング評価に関する検討会：広瀬明彦，小野敦
平成28年度化学物質安全対策（化学物質管理に関する科学的知見の充実に向けた調査研究）に係る事業者選定のための第三者審査委員会委員：小島肇

○文部科学省

学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査研究協力者：寺嶋淳

○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

運営評議会委員：川西徹
　審査・安全業務委員会構成員：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，香取典子，袴塚高志，菊池裕，栗原正明
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，袴塚高志，栗原正明
日本薬局方原案審議委員会標準品委員会：奥田晴宏，坂本知昭，香取典子，加藤くみ子，石井明子
化学薬品委員会⑴:合田幸広，香取典子，加藤くみ子，小出達夫，出水庸介
化学薬品委員会⑵:合田幸広，坂本知昭，花尻(木倉)瑠理
製法問題小委員会：奥田晴宏，合田幸広，阿曽幸男，香取典子，石井明子，袴塚高志
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：袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子
生薬等B委員会：合田幸広，袴塚高志，政田さやか
製剤委員会：川西徹，伊豆津健一，柴田寛子，加藤くみ子
製剤WG：伊豆津健一，吉田寛幸
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
理化学試験法委員会ラマン分光法検討WG：加藤くみ子，小出達夫
生物薬品委員会：石井明子，日向昌司，原園景，橋井則貴，柴田寛子，多田稔
医薬品添加物委員会：阿曽幸男，宮崎玉樹，五十嵐良明，佐藤恭子
医薬品名称委員会：奥田晴宏，合田幸広，栗原正明，出水庸介，正田卓司，中野達也，橋井則貴，志田（齊藤）静夏
生物試験法委員会：菊池裕，窪崎敦隆
無菌製剤関連情報WG：伊豆津健一，柴田寛子
無菌医薬品包装の完全性評価WG：菊池裕，窪崎敦隆
物性試験法委員会：阿曽幸男，宮崎玉樹
医薬品一般名称に係る専門協議:奥田晴宏，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
医療機器承認基準等審議委員会：鈴木孝昌，酘島由二
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，合田幸広，香取典子，阿曽幸男，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，石井明子，橋井則貴，鈴木琢雄，原園景，多田稔，日向昌司，袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，花尻（木倉）瑠理，佐藤陽治，三浦巧，安田智，内田恵理子，鈴木孝昌，新見伸吾，酘島由二，中岡竜介，五十嵐良明，志田(齊藤)静夏，佐藤恭子，杉本直樹，菊池裕，栗原正明，大野彰子，出水庸介，正田卓司，蜂須賀暁子，齋藤嘉朗，中野達也，西川秋佳，平林容子，小川幸男，高木篤也，小川久美子，梅村隆志，関野祐子，本間正充，山田雅巳，小島肇，小野敦，森田健
科学委員会委員：西川秋佳
科学委員会専門部会：合田幸広，酘島由二

○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

革新的技術創造促進事業（異分野融合共同研究）工学との連携による農林水産物由来の物質を用いた高機能性素材等の開発専門委員：広瀬明彦
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：葩島由二
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
科学技術振興機構先産学共同実用化開発事業評価委員会専門委員：松田りえ子
日本学術振興会科学研究費委員会専門委員:石井明子，内山奈穂子，内藤幹彦，内田恵理子，植松美幸，岡田由美子，工藤由起子，中村亮介，関野祐子，諫田泰成
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
日本学術振興会産学協力研究委員会第182委員会：坂本知昭
大学評価・学位授与機構国立大学教育評価委員会専門委員：関野祐子
日本スポーツ振興センター平成28年度食中毒防止に関する実態調査委員会：寺嶋淳
医薬基盤・健康・栄養研究所運営評議会：川西徹
医薬基盤・健康・栄養研究所人事委員会外部委員：川西徹
医薬基盤・健康・栄養研究所基盤的研究等外部評価委員：川西徹
医薬基盤・健康・栄養研究所医薬品等研究開発評価に係る専門委員：奥田晴宏，佐藤陽治，鈴木孝昌，内田恵理子
医薬基盤・健康・栄養研究所成果管理委員会専門委員：奥田晴宏，佐藤陽治，内田恵理子
医薬基盤・健康・栄養研究所医薬推進研究評価委員会：川西徹，葩島由二
医薬基盤・健康・栄養研究所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」プロジェクトマネージャー会議におけるオブザーバー：佐藤陽治
産業技術総合研究所NEDO技術委員：関野祐子
産業技術総合研究所「平成28年度戦略的国際標準化加速事業（政府戦略分野に係る国際標準開発活動）」「発光計測管理・発光培養細胞品質検定方法の国際標準開発委員会」委員：小島肇
産業技術総合研究所平成28年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会委員：佐藤陽治，葩島由二
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・計測技術の開発のプロジェクトリーダー：関野祐子
新エネルギー・産業技術総合開発機構分野横断的公募事業に係る事前書面審査員（ピアレビュア）：小島肇
新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO「非可食性植物由来化学品製造プロセス技術開発」技術委員：髙橋祐次
日本医療研究開発機構医薬推進研究評価委員会委員：川西徹
日本医療研究開発機構再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム）運営委員会委員：佐藤陽治
日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業「人口多能性幹細胞（iPS細胞）作製・制御等の医療基盤技術」研究開発領域評価委員：関野祐子
日本医療研究開発機構再生医療臨床研究促進基盤整備事業及びiPS細胞等臨床研究推進モデル事業課題評価委員会委員：関野祐子
日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業課題プログラムスーパーバイザー：川西徹
日本医療研究開発機構未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業プログラムオフィサー：佐藤陽治
日本医療研究開発機構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
日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム（幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム）研究開発課題評価委員会委員：関野祐子
日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム研究開発課題評価委員会外部専門家：佐藤陽治
日本医療研究開発機構医療機器開発推進研究事業専門委員：佐藤陽治
国立環境研究所平成28年度環境リスク評価委員会曝露評価分科会委員：堤智昭
国立環境研究所平成28年度有害大気汚染物質健康リスク評価手法等に関する検討会委員：広瀬明彦
日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業「培養細胞を用いた基礎研究ならびに創薬研究開発のための細胞培養ガイダンス案（GCCP）」の作成についてのワーキンググループ有識者委員:関野祐子，諫田泰成，

小島肇

○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）：佐藤恭子
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）：渡邉敬浩
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，河村葉子
OECD: Expert group on biotransformation assays：石田誠一
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: Expert group on miniaturized Ames assay：本間正充，杉山圭一
OECD: Expert group on good in vitro method practice：諫田泰成
OECD Working Group of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme：北嶋聡，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：山田隆志
OECD: Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics：広瀬明彦，小島肇，小野敦，山田隆志
OECD: Expert Group on Integrated Approaches to Testing and Assessment of Non-genotoxic Carcinogens: 西川秋佳，小川久美子
OCED IATA Case Studies Project：広瀬明彦，山田隆志
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
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」R6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 S11「小児用医薬品開発の非臨床試験」専門作業部会：髙橋祐次
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，阿曽幸男
ICH M9「BCSに基づくバイオウェーバー」吉田寛幸
ICH M10「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」専門作業部会：石井明子，齋藤嘉朗
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 Microbial Contaminants Working Group：菊池裕
OECD Nano experts to the WNT Nano projects TG for Inhalation Toxicity：髙橋祐次
FHH Standing Committee：袴塚高志
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
OECD AOP external expert review “Binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) during brain development induces impairment of learning and memory abilities”：佐藤薫

○都道府県

東京都食品安全審議会：畝山智香子
東京都食品安全情報評価委員会：穐山浩，寺嶋淳，広瀬明彦
東京都情報選定専門委員会：穐山浩
東京都薬物情報評価委員会委員：合田幸広
東京都健康安全研究センター研究評価会議委員：川西徹，穐山浩
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・安心審議会委員：登田美桜
大阪府薬物指定審査会委員：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：岡田由美子
ISO/TC34/SC16一般分子生物指標規格専門分科会委員：近藤一成
ISO/TC106国際規格作成委員：蔟島由二
ISO/TC106日本委員会・分科会委員：蔟島由二
ISO/TC146/SC6国内対策委員：酒井信夫
ISO/TC150/SC7国際幹事：中岡竜介
ISO/TC150/SC7に関する委員会委員：蔟島由二，中岡竜介
ISO/TC150 国内委員：中岡竜介，迫田秀行，岡本吉弘
ISO/TC194 国内委員：蔟島由二，中岡竜介，加藤玲子，宮島敦子，菊池裕
ISO/TC198 国内委員：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，内山奈穂子
ISO上層対応委員会：中岡竜介
標準化調査研究企画委員会：穐山浩
国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会：蔟島由二
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：朝倉宏，寺嶋淳，渡辺麻衣子
IEC SC62D/PT 60601-2-62国内対応委員会：植松美幸
IEC TC62/SC 62D/JWG 38：植松美幸
SCOT国際標準化検討委員会：植松美幸
ISO化粧品審議委員会：五十嵐良明

1．講　義

川西徹,「化学薬品の品質評価」, 星薬科大学薬学部（2016.5）

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」, 大阪大学大学院薬学研究科（2016.7）

川西徹,「先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品開発に向けたレギュラトリーサイエンス研究」, 神戸大学大学院科学技術イノベーション科（2016.7）

合田幸広,「医薬品の品質保証とジェネリック医薬品」, 保健医療科学院地域保健臨床研修（2016.10）

合田幸広,「国立衛研薬品部の仕事と研究」, 昭和薬科大学（2016.10）

合田幸広,「国立衛研薬品部の仕事と研究」, 昭和薬科大学（2016.11）

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（2016.12）

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（2016.6）

阿曽幸男,「医薬品の安定性」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修（2016.5）

坂本知昭,「品質管理概論（1）」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修（2016.5）

坂本知昭,「品質管理概論（2）」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修（2016.5）

香取典子,「試験規格と工程管理の科学的背景」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修（2016.5）

小出達夫,「理化学試験法概論」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修（2016.5）

香取典子,「レギュラトリーサイエンスII・レギュラトリーサイエンスと科学的根拠」, 星薬科大学（2016.6）

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（2016.11）

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（2016.7）

日向昌司,「抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究」, 明治薬科大学薬学部健康薬学コース（2016.5）

袴塚高志,「薬局方の生薬規格－日本薬局方の改正点を中心に－」, 平成28年度漢方薬・生薬研修会（2016.4）

袴塚高志,「生薬及び漢方製剤等の品質確保について」, 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修（2016.5）

花尻（木倉）瑠理,「指定薬物の現状」, 平成28年度指定薬物分析研修会議（2016.10）

田中理恵,「指定薬物と危険ドラッグ製品の分析・同定について」, 平成28年度指定薬物分析研修会議（2016.10）

緒方潤,「植物系違法ドラッグ製品の基原植物のDN分析による識別法について」, 平成28年度指定薬物分析研修会議（2016.10）

袴塚高志,「漢方製剤の品質確保に資する標準化と製造管理」, 国立保健医療科学院院外研修プログラム（2016.11）

花尻（木倉）瑠理,「法規制薬物及び麻薬原料植物」, 漢方薬・生薬研修会（2016.11）

花尻（木倉）瑠理,「危険ドラッグ－他人事ではない身近な危険－」, 北海道医療大学薬物乱用防止に関するセミナー（2016.11）

佐藤陽治,「再生医療・細胞治療に用いられる細胞加工製品（再生医療等製品）の品質確保」, 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（2016.5）

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」, 大阪大学大学院薬学系研究科レギュラトリーサイエンス連携講義（2016.6）

佐藤陽治,「再生医療等製品の造腫瘍性関連試験法」, 第22回GLP研修会（大阪）（2016.9）

安田智,「再生医療等製品の造腫瘍性関連試験法」, 第22回GLP研修会（東京）（2016.9）

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講座講義（2016.9）

佐藤陽治，「再生医療等製品の実用化のための課題と試験法開発」，平成28年度国立保健医療科学院院外研修プログラム（2016.11）

佐藤陽治，「再生医療に用いる細胞の安全性と品質の確保のためのレギュラトリーサイエンス」，再生医療分野の産業化を目指した実用セミナー（2016.11）

澤田留美，「再生医療等製品の開発の現状と間葉系幹細胞の品質及び安全性評価法の確立」，九州大学先導物質化学研究所研究セミナー（2016.12）

Sato Y, “Japan’s regulatory framework for expedited clinical application of cell-based therapeutic products”, ISSCR Connect Webinar（2016.12）

佐藤陽治，「ヒトES/iPS細胞加工製品の安全性と品質の評価」，理化学研究所バイオリソースセンターヒトES細胞に関する教育研修（2016.12）

佐藤陽治，「再生医療・細胞治療に使用する細胞加工製品（再生医療等製品）の品質・安全性評価」，横浜市立大学大学院生命医科学研究科生命医科学専攻特別講義Ⅱ『レギュラトリーサイエンス』（2016.12）

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（2016.12）

佐藤陽治，「再生医療等製品（細胞加工製品）の品質・非臨床安全性の評価」，先端創薬科学講座セミナーコース2017（2017.1）

佐藤陽治，「再生医療・細胞治療に用いられるヒト細胞加工物の造腫瘍性リスクの評価と管理」，JMAC 第96回ワーキンググループ会議（2017.1）

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28年度慶応大学薬学部　バイオと医療・ゲノム医学（2016.5）

内藤幹彦，「標的医薬品の創製」，平成28年度昭和薬科大学講義（2016.6）

内田恵理子，「遺伝子治療概論ー遺伝子治療用製品開発の現状と展望」，横浜市立大学大学院特別講義(2016.11)

内田恵理子，「ゲノム編集と遺伝子治療」，横浜市立大学大学院特別講義（2016.11）

酘島由二，「医療機器概論」，大阪大学大学院薬学研究科（2016.7）

植松美幸，「臓器工学特論」，早稲田大学大学院先進理工学研究科（2016.10）

小林憲弘，「水道水質検査におけるMS の活用」，公益社団法人日本水環境学会MS 分析技術基礎講習会(2016.6)

内野正，「職業講話―輝きを求めて―」，神奈川県立希望ケ丘高等学校職業ワークショップ（2016.10）

五十嵐良明，「生活環境化学物質の安全対策」，横浜市立大学大学院（2016.10）

小林憲弘，「機器分析～理論（IC・原子吸光・ICP・ICP/MS）～」，平成28年度水道技術者専門別研修会（水質管理部門）(2017.1)

小林憲弘，「機器分析～理論（GC・GC/MS・HPLC・LC/MS）～」，平成28年度水道技術者専門別研修会（水質管理部門）(2017.1).

渡邉敬浩，「検査におけるサンプリングと分析そして品質保証」，平成28年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会（2016.5）

穐山浩，「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」，東京農業大学大学院（2016.5）

穐山浩，「食品香粧機能学：食のレギュラトリーサイエンス」，松山大学薬学部（2016.5）

根本了，「食品中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28年度短期研修食肉衛生検査研修（2016.6）

渡邉敬浩，「国際対応に必要な分析の基礎知識」，平成28年度食品安全行政の国際化研修（2016.6）

渡邉敬浩，「分析の目的と実行－サンプリング－」，平成

28年度食品安全行政の国際化研修（2016.6）

渡邉敬浩,「分析の目的と実行－分析法への要求と分析結果の品質保証－」, 平成28年度食品安全行政の国際化研修（2016.6）

穐山浩,「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 大阪大学大学院薬学研究科（2016.7）

渡邉敬浩,「サンプリングと分析」, 第1回残留農薬データ評価研修（2016.8）

坂井隆敏,「食品中残留動物用医薬品等試験法に関する話題」, 第34回全国食肉衛生検査所協議会理化学部会研修会（2016.10）

穐山浩,「先端研究成果からの事業化」, 三重大学大学院地域イノベーション学科（2016.10）

穐山浩,「食品部の紹介」, 昭和薬科大学生の早期体験学習としての研究機関見学（2016.10）

渡邉敬浩,「検査におけるサンプリングと分析そして品質保証」, 福岡県保健環境研究所第415回集談会（2016.11）

穐山浩,「食品中アレルゲンのリスク評価」, 東京農工大学工学部（2016.12）

根本了,「食品中の残留農薬等公示試験法開発の最近の動向について」,（一社）食品衛生登録検査機関協会平成28年度残留農薬等研修会（2017.1）

坂井隆敏,「食品中の残留動物用医薬品等に関する話題について」,（一社）食品衛生登録検査機関協会平成28年度残留農薬等研修会（2017.1）

穐山浩,「食品分野のレギュラトリーサイエンス」, 東京大学農学部（2017.1）

穐山浩,「食物アレルゲンの検査法について」, 麻布大学生命・環境科学部（2017.1）

渡邉敬浩,「分析の目的に応じた品質保証のあり方」,（一社）食品衛生登録検査機関協会平成28年度業務管理研修会・東京（2017.2）

渡邉敬浩,「分析の目的に応じた品質保証のあり方」,（一社）食品衛生登録検査機関協会平成28年度業務管理研修会・大阪（2017.2）

佐藤恭子,「添加物の規格I」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会（2016.8）

佐藤恭子,「食品添加物の開発と規制」, 東京農工大学大学院工学府講義（2016.10）

佐藤恭子,「食品添加物」, 千葉大学薬学部講義（2017.1）

佐藤恭子,「食品添加物のリスク評価とリスク管理」, 千葉大学大学院講義（2017.2）

多田敦子,「添加物の規格II」,（一財）日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会（2016.8）

久保田浩樹,「分析法概論I」,（一財）日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会（2016.8）

建部千絵,「分析法概論II」,（一財）日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会（2016.8）

杉本直樹,「天然有機化合物の機器分析法に関する研究」, 明治薬科大学（2016.5）

杉本直樹,「食品添加物と分析化学の関係」, 麻布大学（2016.7）

杉本直樹,「qNMRの可能性と限界, その応用について」,（一財）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所研究会（2016.7）

杉本直樹,「添加物の規格III」,（一財）日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会（2016.8）

六鹿元雄,「添加物の規格IV」,（一財）日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会（2016.8）

六鹿元雄,「食品用器具・容器包装における法規制」, 東京農工大学（2016.10）

六鹿元雄,「食品用器具・容器包装の材質とその特性」, 実践女子大学（2017.1）

朝倉宏,「食品衛生」, 国立感染症研究所平成28年度実地

疫学専門家養成コース初期導入研修（2016.4）

朝倉宏,「カンピロバクター食中毒の発生状況と想定される汚染低減手法について」，国立保健医療科学院平成28年度食肉衛生検査研修（2016.6）

朝倉宏,「ジビエ関連施設における衛生管理実態と今後の課題について」，国立保健医療科学院平成28年度食肉衛生検査研修（2016.6）

朝倉宏,「カンピロバクター・マリントキシンによる食中毒とノロウイルスの消毒効果について」，国立保健医療科学院平成28年度院外研修プログラム（2016.11）

朝倉宏,「レギュラトリーサイエンス：食品有害微生物の危害管理」，東京農工大学（2016.11）

朝倉宏,「獣医学実践実習：Molecular Epidemiology of Foodborne Bacterial Infection」，岐阜大学大学院（2016.12）

朝倉宏,「カンピロバクター食中毒の疫学実態と想定される汚染低減手法について」，国立保健医療科学院平成28年度食品衛生危機管理研修（2017.1）

大城直雅,「マリントキシンによる食中毒」，明治薬科大学（2016.4）

大城直雅,「食中毒化学」，麻布大学（2016.10）

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28年度食品衛生危機管理研修（2017.2）

岡田由美子,「微生物試験法の国際整合性」，国立保健医療科学院平成28年度食肉衛生検査研修（2016.7）

岡田由美子,「リステリア・モノサイトゲネスの微生物基準策定と試験法」，国立保健医療科学院平成28年度食品衛生危機管理研修（2017.2）

野田衛,「食品からのウイルス検査法の開発，標準化に関する研究」，明治薬科大学（2016.4）

上間匡,「ノロウイルスは制御できるのか？」，東京大学獣医学専攻大学院獣医学特論（2016.7）

寺嶋淳,「食中毒原因病原体に関する最近のトピックスについて」，麻布大学特別講義（2016.7）

寺嶋淳,「食中毒菌の遺伝学的解析とその食中毒調査への応用」，山梨大学（2016.5）

寺嶋淳,「腸管出血性大腸菌感染症」，岐阜大学大学院獣医学特別実験Ⅲ実践実習（2016.12）

寺嶋淳,「腸管出血性大腸菌の解析とその食中毒調査への活用」，国立保健医療科学院平成28年度食品衛生危機管理研修（2017.1）

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（2016.4）

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（2016.6）

工藤由起子,「腸管出血大腸菌についての国内外の話題」，神奈川県衛生研究所第一回病原細菌遺伝学的解析法研修（2016.8）

渡辺麻衣子,「食品・環境に分布する真菌とその検査」，岩手大学農学部獣医学科食品衛生学実習（2016.8）

渡辺麻衣子,「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平成28年度短期研修食品衛生危機管理研修（2017.2）

渡辺麻衣子,「カビについて」，平成28年度第1回サイエンスカフェ（さいたま市保健福祉局）（2016.4）

大西貴弘,「寄生虫による新しい食中毒」，岐阜大学・獣医学特別実験Ⅲ 実績実習（2016.12）

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29年度食品衛生危機管理研修会（2017.2）

大西貴弘,「*Unicapsula seriolae*検査法」，山梨県衛生環境研究所（2016.4）

大西貴弘,「粘液胞子虫検査に関する技術研修」，岡山県備前保健所（2016.5）

大西貴弘,「*Unicapsula seriolae*検査に関する技術研修」，千葉県衛生研究所（2016.9）

大西貴弘,「厚生労働省通知*Kudoa septempunctata*の検査法実習」,（公社）日本食品衛生協会・食品衛生研究所（2017.2）

近藤一成,「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院 平成28年度短期研修食品衛生危機管理研修（2017.1）

近藤一成,「次世代遺伝子組換え技術」, 国立保健医療科学院 平成28年度短期研修食品衛生危機管理研修(2017.1)

近藤一成,「遺伝子組換え食品分析能力向上」,
JICA 国別研修モンゴル（2017.3）

蜂須賀暁子,「放射線を正しく怖がるには？放射線の基礎とトピックス」, 平成28年度横浜市立大学生命科学研究科特別講義Ⅱ（2016.11）

安達玲子,「基礎から学ぶ特定原材料表示　～導入の背景から新しい表示法における取扱いまで～」, 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（2016.7）

青木良子,「医薬品の安全使用のために, 海外の副作用情報を活用する」,東北大学薬学部感染症学講義(2016.11)

畝山智香子,「リスク分析と様々なリスク」, 千葉大学園芸学部（2016.4）

畝山智香子,「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学（2016.4）

畝山智香子,「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部(2016.6)

畝山智香子,「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 第43・44期食品保健指導士養成講習会（2016.10,2017.2）

畝山智香子,「ほんとうの『食の安全』を考える」, えひめサイエンスリーダースキルアッププログラム(2016.11)

畝山智香子,「ほんとうの『食の安全』を考える」, 宮城大学食産業学部（2016.12）

畝山智香子,「ほんとうの『食の安全』を考える」, 愛媛大学教育学部（2016.12）

畝山智香子,「食品中化学物質のリスク評価」, 国立保健医療科学院平成28年度　短期研修　食品衛生危機管理研修（2017.2）

窪田邦宏,「安全情報部」, 厚生労働省　医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部　獣医系職員研修（2016.4）

窪田邦宏,「安全情報部」, 国立保健医療科学院　平成28年度地域保健臨床研修　院外研修プログラム（2016.11）

窪田邦宏,「食品安全情報と食品媒介感染症被害実態の推定」, 国立保健医療科学院　平成28年度食品衛生危機管理研修（2017.1）

登田美桜,「食品汚染物質の基礎知識」, 医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部 食品安全行政の国際化研修（2016.7）

齋藤嘉朗,「ゲノム薬理学による医薬品の有効性・安全性予測」, 福島医科大学（2016.7）

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（2016.7）

齋藤嘉朗,「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院（2016.12）

中村亮介,「医薬品開発と重篤副作用～ 皮膚毒性を中心に ～」, 東北大学（2016.12）

中村亮介,「医薬品開発における肝毒性評価」, 東北大学（2017.1）

中村亮介,「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（2017.1）

北嶋聡,「最先端毒性研究の紹介」, 東京大学農学部獣医学科「毒性学実習」特別講義（2016.5）

髙橋祐次,「S11:幼若動物を用いた非臨床安全性試験」, 第34回ICH即時報告会（2016.7）

髙橋祐次,「S11：小児用医薬品開発のための非臨床試験」, 第35回ICH即時報告会（2016.12）

諫田泰成,「癌幹細胞の新たな増殖制御メカニズムと創薬応用」, 徳島大学薬学部講義（2016.12）

佐藤薫，「薬はどのように創られるか」，群馬大学医学部応用基礎医学講義（2016.9）

山崎大樹，「医薬品の新規安全性薬理評価系の開発 －ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞を用いて－」，福島県立医科大学薬理学講義（2016.6）

杉山圭一，「栄養保健」，東京医科歯科大学（2016.6）

広瀬明彦，「化学物質リスク評価学」，北里大学獣医学部（2016.5）

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（2016.7）

広瀬明彦，「微量曝露化学物質のリスク評価手法とその実例」，東京理科大学薬学部（2017.1）

２．講 演

川西徹，「局方改正：今後の課題について」，東薬工/大薬協局方研修講演会（2016.4）

川西徹，「国立医薬品食品衛生研究所の向かうところ」，地方衛生研究所全国協議会近畿支部理化学部会研修会（2016.11）

川西徹，「食とくらしの安全にむけた試験研究 -国立医薬品食品衛生研究所の役割-」，日本食品工業倶楽部講演会（2016.11）

川西徹，「国立医薬品食品衛生研究所の川崎移転とこれから」，大阪府公衆衛生研究所講演会（2016.9）

川西徹，「国立医薬品食品衛生研究所の移転とこれから」，キングスカイフロント交流会（2016.12）

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」，健康機能表示食品開発検討会（2016.6）

合田幸広，「生薬の標準化とNMRの利用」，理化学研究所NMR天然物関連シンポジウム（2016.7）

合田幸広，「機能性表示食品の品質に関する課題」，農水省食品安全に係る科学セミナー（2016.9）

合田幸広，「機能性表示食品制度，進化への課題」，緊迫討論機能性表示食品全員集合祭（2016.9）

合田幸広，「日局17における生薬関係の改正内容について」，第16回日本薬局方に関する研修会（2016.10）

Goda Y, “Implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia（JP）”, qNMR Summit 2016, US Pharmacopeial Convention, Rockville MD,（2016. 10）

合田幸広，「医薬品の品質保証と生薬及び漢方製剤における課題」，漢方将来ビジョン研究会Ⅲ（2016.11）

合田幸広，「日本薬局方における定量NMRと今後の展望」，和光presents定量NMRセミナー「医薬品・食品・化学品の新しい定量法とその展望」（2016.11）

合田幸広，「日本薬局方における定量NMRと今後の展望及び有害試薬排除に関するお願い」，東京医薬品工業協会局方委員会講演（2017.1）

合田幸広，「日本薬局方における定量NMRと今後の展望及び有害試薬排除に関するお願い」，大阪医薬品協会技術委員会講演会（2017.1）

合田幸広，「機能性表示食品に望まれる品質」，健康食品認証制度協議会セミナー（2017.3）

伊豆津健一，「製剤処方等の変更と生物学的同等性試験の動き」，第19回 医薬品品質フォーラム（2017.2）

吉田寛幸，「吸入剤の規格試験法と生物学的同等性試験の現状」，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事業所職員研修会（2016.8）

坂本知昭，「リスクに基づいた品質管理のあり方とGMP－QC運用におけるリスクの考え方とリスクに基づく品質試験の実施－」，平成28年度医薬品・化粧品等品質管理研修会（2016.10）

香取典子，「バイオマーカー測定における分析法バリデーションの必要性」，第20回 薬物動態談話会セミナー（2016.8）

香取典子，「局方の試験規格とRTRT-含量均一性試験の場合」，大阪医薬品協会 技術研究委員会（2017.1）

坂本知昭，「先端的分析評価法を用いた製剤開発及び製

造工程管理に関する研究」，平成28年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会（2017.2）

坂本知昭，「規格および試験法の合理化（１）」，第19回医薬品品質フォーラム（2017.2）

加藤くみ子，「リポソーム製剤等の製法変更―Comparability評価の考え方―」，第18 回医薬品品質フォーラムシンポジウム（2017.2）

加藤くみ子，「核酸医薬の送達技術に関連したガイドライン等の概要」，日本核酸医薬学会第2回年会（2016.11）

加藤くみ子，「ブロック共重合体ミセル医薬品の特性と評価」，第6回DDS製剤臨床応用FG合宿討論会（2016.10）

加藤くみ子，「ナノテクノロジーを応用した先端的DDS製剤のレギュラトリーサイエンス」，日本化学会　コロイドおよび界面化学部会　コロイド先端技術講座（2016.10）

Sakai-Kato K, “Japanese Regulatory Science and Standards Perspective on Nanotechnology”, Global Summit on Regulatory Science（GSRS16）（2016.9）

Sakai-Kato K, “The Japanese liposome guideline and related regulatory science activities”, Global Summit on Regulatory Science（GSRS16）（2016.9）

加藤くみ子，「リポソーム製剤ガイドライン案の作成」，第32回日本DDS学会学術集会（2016.7）

Sakai-Kato K, “Regulatory science research on nanomedicines in Japan”, The European Summit for clinical nanomedicines（2016.6）

石井明子，「M10生体試料中薬物濃度分析法」，ICH日本シンポジウム2016（第35回ICH即時報告会）（2016.12）

石井明子，「バイオ医薬品の品質に関する今後の展望～Qカルテット　その次へ～」，レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会，専門コース　医薬品の研究開発・製造・品質分野で働く人のためのエッセンシャル研修会（2016. 12）

石井明子，「バイオシミラー開発における同等性／同質性評価の課題」，東薬工セミナー「バイオシミラーの現状」～動向と課題～（2017.2）

Masada S, “Authentication of the botanical origin of western herbal products: as the examples on Cimicifuga and Vitex products”, 9th CSP-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy（2016.5）

Kikura-Hanajiri R, “Practical ways of prioritizing the most prevalent, persistent and harmful new psychoactive substances at the national level”, 3rd WHO - UNODC Expert Consultation on New Psychoactive Substances（2016.5）

花尻（木倉）瑠理，「危険ドラッグ流通実態の変化」，日本学術会議トキシコロジー分科会シンポジウム“危険ドラッグの正体，現状と今後”（2016.5）

袴塚高志，「第17改正日本薬局方のポイント」，第7回タケダガーデンシンポジウム（2016.6）

花尻（木倉）瑠理，「危険ドラッグの流通実態の変化」，平成28年度全国地方衛生研究所長会議（2016.6）

Kikura-Hanajiri R, “Toxicology-related data collection”, UNODC Expert Consultation on Forensic Toxicology and Drug Control（2016.6）

Hakamatsuka T, “Case Report on Quality Control of Herbal Reference Materials in Japan”, Sub-committee II Meeting of Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）（2016.7）

Hakamatsuka T, “Species Adulteration and Authentication in Japan -Authentication of the Botanical Origin of Cimicifuga Products in Japanese Market-”, Sub-committee II Meeting of Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）（2016.7）

Hakamatsuka T, “Pre and Post-marketing Safety Evaluation of Herbal Medicines in Japan”, Sub-committee III Meeting of Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）（2016.9）

袴塚高志，「日本薬局方における生薬・漢方製剤の標

準化」，レギュラトリーサイエンス学会第6回学術大会（2016.9）

花尻（木倉）瑠理，「危険ドラッグの分析体制と指定薬物の指定状況」，全国税関分析担当者による意見交換会（2016.9）

Kikura-Hanajiri R, “Trends of Analysis of Novel Psychoactive Substances（NPS）-Synthetic Cannabinoids-”, 12th INPALMS Congress 2016（2016.9）

花尻（木倉）瑠理，「危険ドラッグの流通はどう変わったか」，第51回日本アルコール・アディクション医学会学術総会シンポジウム“ポスト「危険ドラッグ」－薬物乱用状況はどう変わったか－”（2016.10）

花尻（木倉）瑠理，「危険ドラッグの流行はどう変わったか」，第53回全国薬事指導協議会総会特別講演（2016.10）

Hakamatsuka T, “Systems for Quality Assurance of Kampo Medicine in Japan”, The 5th International Conference on the Modernization of Traditional Chinese Medicine（2016.10）

袴塚高志，「生薬・漢方製剤に関する最近の話題」，第45回生薬分析シンポジウム（2016.11）

Hakamatsuka T, “Topics in the Revision of Japanese Pharmacopoeia 17th Edition”, 14th Standing Committee Meeting of Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines（FHH）（2016.12）

袴塚高志，「局方生薬に関する最近の話題と食薬区分について」，第32回生薬に関する懇談会（2016.12）

袴塚高志，「食薬区分リストの意義とその見直しについて」，「健康・機能性食品の基原植物事典」出版記念講演会（2016.12）

袴塚高志，「天然物医薬品の品質確保に資する公定規格と承認基準・ガイドラインについて」，第36回家庭薬開発研究シンポジウム（2017.2）

佐藤陽治，「再生医療等製品（細胞加工物）の品質とその確保のための規制」，神戸医療産業都市クラスター交流会（2016.4）

佐藤陽治，「再生医療用細胞加工物の品質・安全性確保のための科学的課題」，AMED再生医療プログラム間連携のための情報交換会（2016.5）

佐藤陽治，「再生医療の安全性評価のための科学―新しい医療製品のリスクの発生源をどう測るか―」，「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム再生医療・遺伝子治療の未来へ ～リスクとベネフィットを考える～（2016.7（大阪），2016.12（東京））

佐藤陽治，「ヒト細胞加工製品の造腫瘍性試験及び造腫瘍性細胞検出試験―関連ガイドラインの作成状況―」，第43回日本毒性学会学術年会（2016.7）

Sato Y, “Update on Japan’s regulation of cell-based therapeutic products”, Stem Cell & Regenerative Medicine Global Congress 2016（2016.8）

Sato Y, “Scientific challenges for the safety, efficacy and quality of cell-based therapeutic products”, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-Asia Pacific Meeting 2016（2016.9）

佐藤陽治，「遺伝子治療の安全性評価―ゲノム編集技術の応用における留意点―」，第68回日本生物工学会大会（2016.9）

佐藤陽治，「再生医療等製品（細胞加工製品）の品質・安全性と規制」，第26回日本医療薬学会年会（2016.9）

佐藤陽治，「再生・細胞医療製品の品質と安全性の評価について」，創薬薬理フォーラム第24回シンポジウム（2016.9）

Sato Y, “Current regulatory issues on tumorigenicity assessment of human pluripotent stem cell-derived products in Japan”, ISCI workshop: origins & implications of pluripotent stem cell（epi）genetic instability and a symposium: to honor the work of Leroy Stevens（2016.10）

佐藤陽治，「再生・細胞医療の実用化におけるレギュラトリーサイエンスの役割」，「かながわ再生・細胞治療産業化ネットワーク」キックオフフォーラム（2016.10）

Sato Y, “Recent developments in regulation for cell therapy in Japan”, 3rd International Alliance for

Biological Standardization Conference on Cell Therapy: Manufacturing & Testing（2016.11）

Sato Y, “Japanese guidance documents on the quality and risk assessment of raw materials for cell-based therapeutic products”, 3rd International Alliance for Biological Standardization Conference on Cell Therapy: Manufacturing & Testing（2016.11）

佐藤陽治,「細胞加工物とその原料の品質について」, 細胞治療･再生医療実用化に向けての最前線2016（2016.11）

佐藤陽治,「iPS細胞などに由来する細胞加工製品の造腫瘍性評価の課題」, 日本環境変異原学会第45回大会（2016.11）

Sato Y, “Challenges for the tumorigenicity assessment of cell-based therapeutic products”, 1st DIA Cell Therapy Products Symposium in Japan - Industry, Academia, and Government Challenges in Practical Use（2016.12）

遊佐敬介,「次世代シークエンサーによるウイルス安全性評価法について」, 第17回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム（2017.1）

佐藤陽治,「ガイドラインオーバービュー―ヒト細胞加工製品関連の規制について―」, バイオロジクスフォーラム第14回学術集会（2017.1）

佐藤陽治,「再生医療等製品（細胞加工製品）の実用化の背景にある現実と課題」, 医療産業イノベーションフォーラム（2017.1）

内田恵理子,「遺伝子治療について」, 大阪大学第二特定認定再生医療等委員会教育研修セミナー（2016.5）

内田恵理子,「遺伝子治療用製品の開発における国内と海外の規制動向ー5年間の進展ー」, ヒューマンサイエンス振興財団規制動向調査班勉強会（2016.6）

内田恵理子,「遺伝子治療等臨床研究に関する指針について」, 第2回JSGCT遺伝子治療臨床試験トレーニングコース（2016.7）

吉田徳幸,「核酸医薬における基礎と開発の現状」, R&D支援センター主催セミナー（2016.9）

吉田徳幸,「修飾型人工核酸の肝毒性評価」, 革新的バイオ研究開発シンポジウム（2017.1）

吉田徳幸,「開発中止品目の整理と考察-毒性発現の観点から-」, 第7回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム（2017.3）

酘島由二,「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業：活動機能回復装置に関する評価指標」, 第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2016.9）

植松美幸,「体幹骨格の特徴点をレジストレーションに用いた手術ナビゲーションシステムの開発～人工血管置換術100症例の経験に基づく効果的な使用法について～」, 第6回次世代医療システム産業化フォーラム2016（2016.11）

植松美幸,「手術ロボット・ナビゲーションシステムに関する評価指標の解説」, 医療機器ガイドライン活用セミナー #12 手術ロボットガイドライン解説（東京）（2016.12）

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）/SC 7（再生医療機器）を中心に」, 日本ファインセラミックス協会テクノフェスタ平成29年標準化講演会（2017.1）

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28年度第2回ISO国際標準化研修－上級編（2017.1）

植松美幸,「体幹骨格の特徴点をレジストレーションに用いた手術ナビゲーションシステムの開発と評価　～人工血管置換術100症例の経験から得たこと～」, 日本生体医工学会第13回RS研究会（2017.2）

植松美幸.「手術ロボット・ナビゲーションシステムに関する評価指標の解説」, 医療機器ガイドライン活用セミナー #14 手術ロボットガイドライン解説（大阪）（2017.2）

小林憲弘,「水質規制の最新動向と検査法のポイント」, 水質分析セミナー2016（2016.5）

小林憲弘,「水道質検査の最新情報と今後の動向」, 水道水質・環境分析セミナー2016（2016.6）

小林憲弘，「水道質検査の最新情報」，大阪府水道水質検査外部精度管理結果報告会（2016.7）

小林憲弘，「ナノ材料のリスク評価の国際動向」，第23回日本免疫毒性学会学術年会市民公開講座（2016.9）

小林憲弘，「水道水質検査の最新情報－妥当性評価ガイドラインの改正方針と新規検査法の開発状況－」，平成28年度飲料水検査技術研修会（2016.9）

小林憲弘，「微量有機化学物質によるヒト健康リスクの定量化に関する研究」，環境科学会2016年会（2016.9）

小林憲弘，「水道水質検査の最新情報－新規検査法の開発と妥当性評価ガイドラインの改正について－」，平成28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（2016.9）

酒井信夫，「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会の最新動向」，第53回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会　環境・家庭用品部門（2016.11）

小林憲弘，「水道水質検査方法の改正に関する最新情報」，第53回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門（2016.11）

田原麻衣子，「qNMRによる環境分析の信頼性確保のための純度評価」，定量NMRセミナー　医薬品，食品，化学品の新しい定量法とその展望（2016.11）

小林憲弘，「平成29年度水道水質検査精度管理のための統一試料調査について」，水道水質検査精度管理に関する研修会（2017.2）

小林憲弘，「水道水質検査に関する最新の話題」，平成28年度 飲料水検査精度管理調査に関する研修会（2017.3）

五十嵐良明，「化粧品の薬機法上の位置づけと役割」，日本薬学会第137年会シンポジウム（2017.3）

Akiyama H, “Japanese risk management for food additives”, 2016 Food Fraud Symposium（2016.9）

穐山浩，「機能性食品の安全性評価と機能性関与成分の考え方」，健康食品・保健機能食品の根拠ある期限設定と加速試験の進め方セミナー（2016.10）

穐山浩，「食品中の残留農薬等の安全性確保について」，衛研シンポジウム（2016.7）

佐藤恭子，「香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究」，食品安全委員会　平成28年度食品健康影響評価技術研究成果発表会（2016.10）

佐藤恭子，「食品添加物と国際調和」，日本食品化学学会第32回食品化学シンポジウム（2016.10）

佐藤恭子，「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」，（公社）日本食品衛生学会　平成28年度厚生労働科学研究（食品の安全確保推進研究）シンポジウム（2017.2）

佐藤恭子，「食品添加物の基礎知識」，茨城県土浦保健所平成28年度 食の安全・安心意見交換会（2017.2）

杉本直樹，「定量 NMR/LC を用いた天然有機化合物の定量分析法の開発」，日本生薬学会第63回年会（シンポジウムI「定量NMRから見えてくる世界」）（2016.9）

杉本直樹，「定量 NMRのJISへの導入」，定量NMRクラブ第5回会合（2016.12）

西﨑雄三，「qNMRとHPLCを併用した天然添加物の新規評価手法の確立」，医薬品・食品・化学品の新しい定量法とその展望 Wako presents定量NMRセミナー（2016.11）

六鹿元雄，「厚労科研「自主管理ガイドライン案の作成」について」，プラスチック衛生連絡会 定時総会（2016.6）

六鹿元雄，「器具・容器包装の試験法に関する注意点」，公益社団法人日本食品衛生協会 器具・容器包装研修会（2016.12）

朝倉宏，「カンピロバクターに係る家禽，家畜の最新の話題について」，新潟県平成28年度食肉衛生検査職員研修会（2016.6）

朝倉宏，「ジビエの衛生管理について」，千葉県平成28年度食品衛生等関係職員研修発表会（2016.6）

朝倉宏，「食肉，食鳥肉における細菌汚染実態と衛生管理対策等について～カンピロバクターを中心に～」，青森県平成28年度食肉衛生技術研修会（2016.10）

朝倉宏,「食肉，食鳥肉等におけるカンピロバクター汚染のリスク管理について」，平成28年度日本獣医師会獣医公衆衛生講習会（関東地区）（2016.11）

朝倉宏,「食鳥肉のカンピロバクター汚染のリスク管理及び野生鳥獣肉の衛生管理について」，千葉県平成28年度食肉衛生技術研修会（2016.11）

Asakura H, “Risk management strategies for cold chain”, Korean Society of Food Hygiene and Safety 2016 annual meeting（2016.10）

大城直雅,「魚類による食中毒『シガテラ』」，平成28年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム『食とくらしの安全』について（2016.7）

大城直雅,「自然毒食中毒－シガテラを中心に－」，第57回近畿食品衛生監視員研修会特別講演（2016.8）

大城直雅,「世界最大規模の魚類食中毒『シガテラ』」，明治薬科大学平成28年度市民大学講座「自然と健康を考える」（2016.9）

Oshiro N, “Risk Management for TTX, CTXs, and other marine biotoxins in Japan”, First Workshop on Emerging Toxins（2016.9）

大城直雅,「下痢性貝毒の規制と検査」，平成28年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会 マイコトキシン研修会」，（2016.9）

大城直雅,「マリントキシンによる食中毒の最新の知見」，東京都平成28年度第3回食品技術講習会（2016.11）

大城直雅,「マリントキシンによる食中毒の最新の知見」，平成28年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会特別講演（2016.11）

大城直雅,「海産生物毒による食中毒」，比嘉辰雄先生メモリアルシンポジウム（2016.12）

大城直雅,「海産生物毒による食中毒」，東芝病院研究部セミナー（2016.12）

大城直雅,「魚類による食中毒シガテラ」，平成28年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会　獣医公衆衛生学会－市民公開講座『気をつけよう！動物や植物が持つ毒による食中毒』（2017.2）

大城直雅,「コモンフグの毒性評価」，第 33 回マリントキシン研究会（2017.3）

野田衛,「ノロウイルスとその消毒」，感染症予防衛生隊研修会（2016.10）

野田衛,「冬の二大感染症　インフルエンザ，ノロウイルスから身を守ろう」，平成28年度明治薬科大学市民大学講座（2016.12）

野田衛,「ノロウイルス対策について」，平成28年度第二回「食の安全都民講座」（2016.11）

野田衛,「ノロウイルスによる食中毒・感染症対策について」，ノロウイルス講演会（2016.11）

野田衛,「冬こそ注意！食中毒～ノロウイルス対策最前線～」，平成28年度品川区講演会（2016.11）

野田衛,「ノロウイルス対策について」，郡山市平成28年度ノロウイルス対策講習会（2016.11）

野田衛,「ノロウイルスによる食中毒の予防のための対策」，沖縄県「ノロウイルス食中毒の予防と対策」講習会（2016.11）

野田衛,「ノロウイルスによる食中毒予防のための対策」，フードセーフティジャパン・フードファクトリー2016セミナー（2016.9）

野田衛,「ノロウイルス食中毒・感染症の制御及び調査に関する話題」，東北食中毒研究会第29回全体会議及び研修会（2016.9）

野田衛,「学校給食施設におけるノロウイルス対応について」，第28回秋田県学校給食調理員研修会（2016.7）

野田衛,「ノロウイルス感染症・食中毒の現状と対策」，第20回関西感染症フォーラム（2016.8）

野田衛,「ノロウイルスによる食中毒・感染症対策について」，愛知県平成28年度栄養教諭・学校栄養職員管理等研修会（2016.7）

野田衛,「ノロウイルス食中毒・感染症の現状と対策」，

第25回山形県食品衛生推進大会食の安全フォーラム（2016.7）

野田衛，「ノロウイルス食中毒の現状と対策」，第57回公益社団法人日本食品衛生協会中・四国ブロック大会（2016.7）

野田衛，「ノロウイルスによる食中毒・感染症対策について」，平成28年度岩手県食の安全安心リスクコミュニケーション第2回「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」（2016.10）

上間匡，「ノロウイルスの不活化条件等について」，さいたま市食品衛生監視員等の専門技術研修会（2016.10）

菊池裕，「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－オゾン過酸化水素混合ガス滅菌法とエンドトキシン等発熱性物質不活化に関する研究－」，平成28年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会（2017.2）

工藤由起子，「腸管出血性大腸菌およびその検査法について」，第58回食品微生物技術懇話会（2016.6）

大西貴弘，「鮮魚介類が原因と疑われた食中毒様事例における寄生虫検索の動向」，山梨県職員等薬剤師会学術研修会（2017.1）

大西貴弘，「クドア食中毒に対する行政上の取り組みと*Unicapsula seriolae*の関与を疑う有症事例」，衛生微生物技術協議会第37回研究会（2016.7）

大西貴弘，「魚の生食に関連する有症苦情事例」，兵庫県食品衛生監視員研修会（2016.6）

蜂須賀暁子，「放射性医薬品基準解説書刊行によせて」，日本放射性医薬品協会講演会（2017.1）

畝山智香子，「トランス脂肪酸及びアクリルアミドの現状について」，平成28年度厚生労働省食品安全行政講習会（2016.5）

畝山智香子，「食品中化学物質のリスク評価について」，群馬県食品工業協会年次総会（2016.7）

畝山智香子，「「ほんとうの『食の安全』を考える」～食品中に含まれる様々な発がん物質のリスクについて～」，「食と放射能に関する説明会」（2016.7・8・9）

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 』（2016.7）

畝山智香子，「「ほんとうの『食の安全』を考える」~食品中に含まれる様々な発がん物質のリスクについて～」，東北エネルギー懇談会技術小委員会（2016.8）

畝山智香子，「赤肉と食肉加工品の発がん性」，食肉学術フォーラム（2016.8）

畝山智香子，「国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部の食品安全情報の利用のススメ」，食品安全委員会報道関係者との意見交換会（2016.10）

畝山智香子，「食品安全リスク分析からみた健康食品」，埼玉県リスクコミュニケーター研修会（2016.10）

畝山智香子，「健康食品について」，フードアナリスト協会特別研究会（2017.1）

畝山智香子，「安全な食品って何だろう」，仙台市　食品の安全性に関する講演会（2017.1）

畝山智香子，「安全な食べものって何だろう―食品のリスクを考える」，放射線照射利用促進協議会（JAPI）平成28年度第二回講演会（2017.1）

畝山智香子，「食品安全リスク分析からみた健康食品」，あすか倶楽部第190回　定例会（2017.3）

畝山智香子，「安全な食品ってなんだろう？～リスクのものさしで考える～」，4府省庁合同食品に関するリスクコミュニケーション「食品の安全を守る取組～農場から食卓まで～（2017.3）

窪田邦宏，「シンポジウム：食中毒をめぐる最近の話題，我が国の食中毒被害実態の推定」，平成28年度日本獣医師会　獣医学術学会年次大会（2017.2）

登田美桜，「有毒植物による食中毒について」，平成28年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム（2016.7）

登田美桜，「有毒植物による食中毒の最近の傾向について」，平成28年度地方衛生研究所東海北陸ブロック専門

家会議（2016.9）

登田美桜,「有毒植物による食中毒の最近の傾向について」, 平成28年度茨城県衛生研究所調査研究業績発表会（2017.3）

佐井君江, 齋藤嘉朗, “Scientific insights about ethnic factors”, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2017（2017.1）

齋藤嘉朗, “Similarity among East Asians on genetic factors and several examples on drug efficacy”, 第5回ソウル-北里シンポジウム（2017.2）

齋藤嘉朗,「副作用バイオマーカーの臨床研究と適格性評価に向けた取組・課題」, 第2回AMED レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム（2017.2）

小川久美子,「げっ歯類のがん原性試験の将来展望と課題－がん原性RNDとCAD－」, 第4回浜松毒性試験フォーラム（2016.10）

梅村隆志,「食品香料の安全性評価に関する国際動向と日本の新しい指針」, 第14回食品安全フォーラム（2016.11）

高須伸二,「栄養成分及び加工助剤の安全性評価に関する指針案」, 第14回食品安全フォーラム（2016.11）

森田健,「GHSによる化学物質のハザード分類と行政への適用」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団（2016.4）

小島肇,「皮膚毒性評価に関する最近の話題, 評価方法」, 第17回日本毒性学会生涯教育講習会テキスト（2016.7）

小島肇,「代替法試験の基礎から最新知見まで」, マツモト交商　安全性試験セミナー（2016.7）

小島肇,「動物実験代替法の国内外の動向」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム第11回教育セミナー（2016.7）

小島肇,「医薬品食品領域での動物愛護管理法の現在と未来」, NPO法人動物実験関係者連絡協議会　第5回シンポジウム　「動物愛護管理法」の過去・現在・未来（2016.12）

小島肇,「動物実験代替法の現状と展望」, バイオインダストリー協会（2017.1）

山田隆志,「OECD IATA ケーススタディプロジェクトの概要」, 日本化学工業協会 化学品管理のためのQSAR/in silico セミナー（2017.1）

特別講演会 Special Seminars

平成28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
Ronald P. Taylor	Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Virginia	Cytotoxic Mechanisms of Immunotherapy: Harnessing Complement in the Action of Anti-Tumor Monoclonal Antibodies	平成28年8月29日	生物薬品部
中島　美紀	金沢大学医薬保健学域薬学類・創薬科学類教授	薬物応答性・医薬品副作用とmicroRNA	平成28年9月16日	医薬安全科学部

2．退職者講演会

講師名	所属	講演名	講演日
関野　祐子	薬理部長	国衛研での7年間が私にくれた宝物	平成29年3月23日
栗原　正明	有機化学部長	30年を振り返って	

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. 日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究（生物）
   Studies on purity test of heparin products in JP monographs
4. 生薬製剤の規格整備に係る研究（生薬）
   Studies on improvement in standard for crude drug products
5. 次世代医療機器・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 and cellular and tissue-based products
6. 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
7. 化粧品･医薬部外品成分の分析法に関する調査（生活）
   Studies on the analytical methods for ingredients of cosmetics and quasi drugs
8. 医薬部外品原料の規格に関する調査（生活）
   Studies on standards for ingredients of 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斉収去試験（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（衛微）
    Studies on 3rd international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
11. 医薬品使用実態調査（医安）
    Drug utilization study
12. 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
13. タール色素等毒性試験法に関する調査研究（毒性）
    Studies on safety evaluation for artificial colours by using toxicogenomics technology and related basic research
14. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発(評価)
    Development of quantitative structure activity relationship（QSAR）-based hazard assessment methodologies
15. 急性毒性試験代替法に関する調査（評価）
    Study on alternative to acute toxicity testing
16. 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（評価）
    Studies on the toxicological information and evaluation of chemicals for designation of poisonous and deleterious substances

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. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品）
   Estimation of dietary intake of radionuclides
4. 環境汚染物質検査（食品）
   Studies on environmental contaminants
5. 食品中の放射性物質実態調査等事業（食品）
   Survey of radioactive materials in foods
6. 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
7. 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
8. 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
9. チョコレート製品中のカドミウム実態調査事業(食品)
   Survey of cadmium in chocolate products
10. コメにおける無機ヒ素濃度の実態調査事業（食品）
    Survey of inorganic arsenic concentration in Rice
11. ばれいしょへの放射線照射に係るマニュアルの検討（食品）
    Studies of the manual for potato irradiation
12. 放射線照射された食品の検知法開発（食品）

Development of detection methods for irradiated foods

13. 食品中の食品添加物分析法の検討（食添）
Studies of analytical methods for food additives in foods
14. 食品添加物一日摂取量調査（食添）
Estimation of daily intake of food additives
15. 既存添加物の成分規格の設定（食添）
Research on specifications of natural food additives
16. 添加物の指定に向けた研究（食添）
Research on specifications and standards of food additives toward the designation
17. 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
18. 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
19. 器具・容器包装の規格試験へのTOC試験の導入に関する研究（食添）
Study for introduction of TOC test into official test method for the utensils and packages
20. 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査（食添）
Survey for the manufacturing management and quality management of the manufacturing process for the plastic utensils and packages
21. フタル酸エステル類の溶出挙動に関する研究（食添）
Research on the migration of phthalic acid esters
22. 食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務(食添)
Consultation for application for designation of food additives and revision of use standards
23. 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
24. 食品中の微生物検査における衛生験検査（食管）
Studies on Indicator Microbes for microbiological examination of foods
25. 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）
26. 豆腐中の微生物に関する試験検査（食管）
Studies on the Microbiological assessment at manufacturing processes of Tofu
27. 清涼飲料水の製造基準（除菌）に関する文献等の調査（食管）
Studies on the standards for filter-sterilization process during manufacture of soft drink
28. 牛の肝臓の危害に関する試験等調査（食管）
Hazard analysis on bovine liver
29. 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
30. 平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査（食管）
Virological investigation of a food poisoning outbreak in schools of Wakayama Prefecture, 2017
31. 乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査（食管）
Studies on indicator bacterial standard in milk at manufacture
32. 冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査（食管）
Studies on microbiological standards for frozen foods
33. 冷凍挽肉製品の加熱調理殺菌条件調査（衛微）
Inactivation of bacteria in frozen meat products by cooking
34. 水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査(衛微)
Studies on histamine-producing bacteria in seafood
35. 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
36. 食品中のかび毒に係る試験検査（衛微）
Development of a naly tical met hod for determination of mycotoxins in food
37. 安全性未承認GM食品監視対策（生化）
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
38. 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
39. 食中毒関連情報調査（情報，食管）
Studies on food poisoning information
40. 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
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. 諸外国における食品微生物の規格基準に関する調査（情報）

Studies on microbial standards in food in other countries

43. 亜麻の実中のシアン化合物に関する調査（情報）
Studies on safety data of cyanide in linseeds
44. 指定添加物（L－システイン塩酸塩，パントテン酸ナトリウム，ジベンゾイルチアミン塩酸塩，ジベンゾイルチアミン，ビスベンチアミン，チアミンナフタレン－1,5－ジスルホン酸塩）の安全性に関する調査検討（毒性）
Studies on safety evaluation of designated food additives, L-cysteine, Sodium pantothenate, Dibenzoylthiamine・hydrochloride, Dibenzoylthiamine, Bisbentiamine, Thiamine naphthalene-1, 5-disulfonate
45. 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
46. 農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業（毒性，病理）
Studies on toxicological testing information of pesticides
47. 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7品目：5-ヘキセニルイソチオシアネート，2-フランメタンチオール，イソオイゲニルメチルエーテル，バニリンプロピレングリコールアセタール，フルフラールプロピレングリコールアセタール，2-（4-メチル-5-チアゾリル）エタノール，5-メチル-3-フェニル-2-ヘキセナール）（病理）
Safety evaluation of food additives（90-day repeated dose toxicity studies of 5-hexenyl isothiocyanate, 2-furanmethanthiol, isoeugenyl methyl ether, vanillin propylene glycol acetal, furfural propylene glycol acetal, 2-（4-methyl-5-thiazolyl）ethanol, 5-methyl-3-phenyl-2-hexenal）
48. 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
49. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査（評価，食添）
Studies on toxicity information of the leachable chemicals in the positive list operation for the food plastic, utensils and packages

家庭用品等試験検査費（厚生労働省）

1. 有害物質含有家庭用品の規制基準に関する試験検査（生活）
Studies for the control of household products containing harmful substances
2. 家庭用品による健康被害防止に関する試験検査（生活）
Studies on the prevention of health hazards due to household products
3. 家庭用品からの揮発性有機化合物（VOC）放散に関する研究（生活）
Studies on the emission of volatile organic compounds from household products
4. 室内環境汚染全国実態調査（生活）
Survey of indoor air pollution in Japan
5. 家庭用品による製品事故の原因究明に関する調査（生活）
Investigation on the cause of the accident with household products
6. 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（毒性）
Enhancement of Percellome toxicogenomics comprehensive analysis by introducing Next-generation sequencer
7. 新たな毒性指標としてのエクソソームの有用性に関する調査研究（毒性）
Studies on evaluation of exosome as a new toxicity biomarker
8. Good in vitro Test Method Practice（GIVTMP）のdraftingに必要な文献検索等の調査研究（薬理）
Studies of draft guideline on Good in vitro Test Method Practice（GIVTMP）
9. 化審法等に係る化学物質リスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集（評価）
Update of the latest toxicity information necessary for improving chemical risk assessment under the Chemical Substances Control Law

化学物質安全対策費（厚生労働省）

1. Good *in vitro* Method Practice（GIVMP）のdrafting に必要な論点整理のための調査研究（再細）
Investigative research for sorting out issues necessary for drafting for Good *in vitro* Method Practice（GIVMP）
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. 化審法試験ガイドライン（併合試験，簡易生殖試験）

の改定に関する調査（毒性）
Studies for revision of Chemical Substances Control Law guideline for testing of chemicals（Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test, Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test）

5. 化審法における変異原性の試験法に係わる調査（変異）
Studies on mutagenicity tests under Chemical Substance Control Law

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. 食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究（食添）
Estimation of dietary intake of chemical substances eluted from PET bottles
2. 農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言－イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について－（評価，情報）
An investigation for the proposal of a new tiered approach for the pesticide hazard evaluation by considering the species differences of “toxicity profile” and “toxic dose”.
3. インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究（評価）
Research on the construction of database for the in vivo toxicity studies and on application of the database for the in silico analysis and assessment

消費者政策調査費（内閣府消費者庁）

1. 即時型食物アレルギーによる健康被害防止のための資料改訂及び各種食物アレルゲンに関する解析並びにアレルギー物質を含む食品の検査法の開発及び改良（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）

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

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省）

1. 室内濃度指針値見直しスキーム・曝露情報の収集に資する室内空気中化学物質測定方法の開発（副所長，生活）
Development of the analytical methods used to collect the exposure information of indoor chemicals and to revise indoor concentration guideline values
2. GMP，QMS，GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究（薬品）
Studies on international harmonization of GMP, QMS, GTP guidelines
3. 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生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究（生薬）
Studies on reevaluation of risk category of chemical synthetic drugs and on safe use of crude drug products and Kampo products
4. 無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究（生薬，薬品，センター長，病理）
Studies on monitoring and analysis of unapproved/unlicensed drugs and on the regulations of the raw materials exclusively used as pharmaceuticals with the quantitative viewpoints
5. 危険ドラッグ等の乱用薬物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 new psychoactive substances/plants and estimation of their harmful effects on the central nervous system
6. 麻薬・向精神薬，法規制植物等の規制薬物の鑑別等に関する研究（生薬，有機）
Studies on the method for distinguishing of narcotics, psychotropics and regulated plants
7. 危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する特別研究（生薬）
Study on effective enlightenment methods for prevention of drug abuse
8. 新規in vitro 評価系とマーカーの開発によるナノマ

テリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究（医療，生活）
Study on the new in vitro evaluation system and development of new markers for the the risk assessment and risk reduction of nanomaterials

9. 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究（生活，評価）
Studies on the principal component analysis and carcinogenic properties of rubber crumb for artificial turf field
10. 水道水質の評価及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
11. 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究（生活）
Studies on the development of risk assessment method of environmental chemicals in living air by respiratory disorder as indicator
12. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究（食品，情報）
Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use
13. 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（食品，食添）
Study on the establishment of specification and standards for safety assurance of existing natural food additive
14. 食品中残留農薬等の分析法に関する研究（食品）
Studies on the analytical method of agricultural chemical residues in foods
15. 食品に残留する農薬の管理手法の精密化と国際的整合性に関する研究（食品，情報）
Studies on harmonization of the regulatory measure for the pesticide residues in food
16. 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
17. 食品用器具・容器包装等に使用される化学物質に関する研究（食添）
Study of chemical substances used in food contact utensils and packages
18. 食品添加物の安全性確保のための研究（食添，変異）
Study for the safety of food additives
19. 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究（食管）
Studies on the development of risk control for Campylobacter in poultry meat
20. 畜産食品の生物学的ハザードとその低減手法に関する研究（食管）
Studies on the biological hazards and their reduction in meats and offals
21. ウイルスを原因とする食品媒介性疾患の制御に関する研究（食管）
Studies on control of foodborne diseases caused by viruses
22. 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
23. 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
24. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究（食管）
Studies on the hygienic management of game meats
25. マリントキシンのリスク管理に関する研究（食管）
Studies for risk management of marine biotoxins
26. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の試験法の研究（衛微）
tudies on the methods for the analysis of milk and milk products based on international trend of analysis
27. 食品での新たな病原大腸菌のリスク管理に関する研究（衛微）
Studies on risk management of pathogenic *Escherichia coli* newly categorized in food
28. 国際的に問題となる食品中のかび毒の安全性確保に関する研究（衛微）
Studies on safety assuarrance of mycotoxins in foods based on international trend
29. 東日本大震災後に発生した小児の健康被害への対応に関する研究（衛微）
Studies on the supports for health hazards of children after the Great East Japan Earthquake
30. 透明性を確保した化学物質の新規なインシリコ毒性予測法の開発（有機，変異）
A new approach to in silico prediction of Ames

mutagenicity

31. 危険ドラッグおよび関連代謝物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究（有機）
Studies on establishment of prediction method for law-evading drugs and their actual situation
32. 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
33. 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，生活，評価）
Evaluation of the effect of nanomaterials on immune response to transdermal exposure to allergenic materials
34. 我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究（生化，食管）
Investigation of biologically hazardous materials and safety control measures
35. 発芽前後におけるGMダイズの遺伝子発現プロファイリングに関する基盤研究（生化）
Studies on gene expression profile of GM maize at germination
36. バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究（生化）
Studies on risk management and public acceptance of genetically modified foods
37. 遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の確立と香料の安全性評価への応用に関する研究（センター長，病理）
Development of integrated and comprehensive testing methods for genotoxicity and carcinogenicity and application to safety evaluation of perfume materials
38. AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立（センター長，病理，変異，評価）
Development of international standard for safety evaluation based on AOP and IATA
39. 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，評価）
Studies on the development and improvement of inhalation toxicity methods
40. 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）
Eavluation study of the risk of phthalates in embryonic culture medium to the fertilized eggs and offsprings
41. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する研究－全身暴露吸入による毒性評価研究－（毒性）
Comprehensive studies for establishment of human health risk assessment methodology for nanomaterials-induced toxicities,with a whole-body inhalation exposure
42. 発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と，その毒性学的評価系構築に資する研究（毒性，評価）
Studies of the risk assessment for neuro-behavioral toxicity induced by low-dosed chemical exposure at the developmental stage
43. 発達期における統合的な遅発性神経毒性試験法の開発（薬理）
Development of comprehensive in vitro delayed neurotoxicity
44. 食品中遺伝毒性物質の「事実上の閾値」形成におけるDNAポリメラーゼζ（ゼータ）の関与（病理）
Possible involvement of polymerase zeta in the “ractical threshold”of genotoxic substances in food
45. Polk 欠損マウスを用いた高感度なCYP非依存的ベンゾ【a】ピレン誘発遺伝毒性の評価（病理）
Evaluation of CYP-independent genotoxicity of benzo[a]pyrene by using Polk deficient mice
46. ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索（病理）
Searching for promising biomarkers of hepatocarcinogenesis based on the biological characterization of rat preneoplastic lesions
47. 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
48. 芳香族アミンの膀胱に対する*in vivo*遺伝毒性および細胞動態の短期解析（病理）
Short-term analysis of *in vivo* genotoxicity and cell kinetics in urinary bladders of rats treated with aromatic amines
49. 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
50. 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

51. 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，評価）
A study on applying（Q）SAR and category approaches to risk assessment of industrial chemicals
52. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価のための新戦略法に関する研究（変異）
A study of the development of strategy for carcinogenic risk assessment with genotoxic mode of action
53. 化審法で規定された変異原性検出試験（チミジンキナーゼ試験）を改善する手法の開発（変異）
Improvement of Thymidine Kinase（TK）gene mutation assay according to Chemical Substance Control Law
54. ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法に関する研究（評価，生活，毒性，変異）
Studies on the evaluation methodology for chronic and delayed health effects by exposure of nanomaterials
55. 機能性化粧品成分の個体差等に基づく安全性評価法の策定に関する研究（評価，生活）
Studies on evaluation of safety for functional cosmetics ingredients focusing on individual sensitivities
56. 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－新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築－（評価，毒性）
A study on acceleration and refinement of the chemical risk assessment - A comprehensive and quantitative gene-expression data analysis of single dose studies and newly designed repeated dose studies for the refinement of toxicity predication and the technical development of the practical toxicity-prediction/risk-assessment system -
57. 免疫毒性評価試験法Multi-Immuno Toxicity assayの国際validationへ向けての検討（評価）
International validation study on Multi- Immuno Toxicity assay as an immunotoxicity screening
58. カーボンナノチューブ等の肺，胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの新規高効率評価手法の開発（評価）
Development of new efficient carcinogenic risk assessment methods for lung, pleural and systemic toxicity exposed with carbon nanotubes

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（再細，遺医）
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（遺医）
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. 革新的医療機器実用化のためのEngineering Based Medicineに基づく非臨床評価系と評価法の確立（医療）

Establish of non-clinical evaluation methods based on “Engineering Based Medicine” for development of innovative medical devices

医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構）

（創薬基盤推進研究事業）

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，再細，遺医，衛微）
   Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products
2. 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，薬理，変異，評価）
   Strategic development of evaluation methods for accelerating novel pharmaceuticals and medical devices
3. 多層的オミックス解析による，がん，精神疾患，腎疾患を対象とした医療技術開発（医安）
   Medical technology development of target cancer, mental illness and kidney disease by multi-layered omics analysis

（医薬品等規制調和・評価研究事業）

1. 核酸・遺伝子を用いた医薬品，ナノテクノロジーを応用したDDS 製剤等の品質及び安全性評価に関する研究（副所長，薬品，遺医）
   Studies on evaluation of quality and safety of oligonucleotide therapeutics, gene therapy products, and nanotechnology-based DDS formulations
2. 医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究（薬品，副所長）
   Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of pharmaceutical products
3. 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
4. 日本薬局方各条改正を指向した医薬品品質確保の為の研究（薬品）
   Studies for quality control of pharmaceuticals focusing on revision of monographs in the Japanese Pharmacopoeia
5. 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法に関する研究（薬品）
   Studies on Bioequivalence Evaluation of Ethical Pharmaceutical Products
6. 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
7. 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
8. バイオ医薬品の安全性評価・品質管理に関する研究（生物，再細）
   Studies on safety evaluation and quality control of biopharmaceuticals
9. 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保並びに国際調和等に関する研究（生薬，薬品）
   Studies on crude drugs and their products for their standardization and for assurance of their quality, efficacy and safety and for their international harmonization
10. 再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究（再細）
    Investigation on assessment of quality and safety in regenerative medicinal research
11. 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究（再細）
    Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products
12. 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
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. ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究（遺医，毒性）
    Study on the safety assessment of genome editing

technologies for human gene therapy

15. 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（遺医）
Study on testing and evaluation to ensure the viral safety of blood products
16. 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究（遺医）
Study on the point of view about regulations on Type I use of living modified organisms in the Cartagena Law applicable for gene therapy clinical trials in Japan
17. 革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究（医療）
Study on the safety evaluation methods of medical materials for medical devices with innovative technology
18. 医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する研究（医療）
Study on the interaction between pharmaceutics and plastic materials for medical devices
19. 医療機器規格の国際標準化を加速する環境整備に関する研究（医療）
Establishment of frameworks to accelerate international standardization of standards for medical devices
20. 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究（生活）
Study on the developments of test procedures and setting of standards for impurities and ingredients in cosmetics and quasi-drugs
21. 医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究（生化，生活）
Studies on improvement in standards for ingredients of cosmetics and quasi drugs for safety assurance
22. 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
23. 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究（医安）
Evaluation of ethnic/population differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases
24. 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
25. 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治験や医薬品使用の実態に関する調査研究（医安）
Ethic differences in drug-responses and status of clinical trials/drug utilization among East Asian countries
26. 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査･整理等に関する研究(医安)
Research for promoting implementation of international standards for individual case safety reports
27. 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発(医安)
Development of blood and urine biomarkers for severe adverse reactions.
28. 医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究（センター長，副所長，薬品，生物，医安，毒性，病理，変異，評価）
Studies on the acceleration of global harmonization for regulating safety and quality assurance of pharmaceuticals
29. 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
30. 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
31. ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究（薬理，遺医，評価）
The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology
32. 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 cardiomyoctes and human adult cardiomcyocytes
33. 医薬品等の安全性評価に関するin vitro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（評価）
Research into the development, international standardization, and promotion of in vitro alternative test methods for evaluating the safety of drugs and quasi-drugs

34. 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究（評価）
Development of evaluation methods for environmental risk assessment of human pharmaceuticals using quantitative structure activity relationship

（再生医療実用化研究事業）

1. 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（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
2. 細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究（再細）
Multisite evaluation study on analytical methods for non-clinical safety assessment of human-derived regenerative medicinal products
3. 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
4. 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
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（遺医）
Study on viral safety evaluation of the cell therapy products derived from human stem cells and development of new test methods
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（医療，再細）
Studies about quality control of specific cell processed products/products of regenerative medicine etc.
7. 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
8. iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究（薬理）
Research regarding standardization of human iPS cell culture: toward quality control and practical application

（感染症実用化研究事業）

1. 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

（医療機器開発推進研究事業）

1. 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

（革新的先端研究開発支援事業）

1. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発（再細）
Development of mechanobiomaterials those maintain the quality of mesenchymal stem cells for human stem cell-based products

（難治性疾患実用化研究事業）

1. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型に対する新規医薬品開発に向けた確定診断法の確立（医安）
Establishment of diagnostic method for development of new drugs for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1

（ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先端ゲノム研究開発））

1. 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究（医安）
Pharmacogenomics research on drugs for treating mental and neurological disorders and cancer therapeutics

（次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

1. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発（生物）
Project for utilizing glycans in the development of innovative drug discovery technologies
2. 性差に基づく薬物療法の有効性・安全性の評価研究（医安）
Efficacy and safety evaluation of pharmacotherapy based on gender difference

（次世代がん医療創生研究事業）

1. プロテインノックダウン法の特性を活かした新しい

がん分子標的薬の開発（遺医）
Development of new molecular target drugs with application of protein knockdown technology
2. がん特異的融合タンパク質の安定化機構を標的とした新規抗がん薬の開発（遺医）
Development of novel anti-tumor drugs targeting the stability of oncogenic fusion proteins

（次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

1. 性差に基づく薬物療法の有効性・安全性の評価研究（医安）
Evaluation study for efficacy and safety of drug therapy based on sex differences

政策創薬総合研究事業（ヒューマンサイエンス振興財団）

1. 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）

（基盤S）

1. ヒトゲノム編集細胞を使った，化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築（変異）
Development of an integrative assay system for detecting pharmacological and genotoxic agents using genome-edited mutant cells

（基盤B）

1. 低振動スペクトルに現れる有機分子結晶中不純物分子の影響解明とその利用（薬品）
Elucidation of the influence of impurity molecule in organic molecular crystal appearing in low vibration spectrum and its application
2. ゼブラフィッシュを用いた危険ドラッグの網羅的病態解析に関する研究（生薬）
Study on the pathomechanism of rhabdomyolysis caused by new psychoactive substances using zebrafish larvae
3. 人的ユビキチン化修飾による細胞機能の制御（遺医）
Modulation of cellular function by forced ubiquitylation
4. 過酸化脂質の生成機序，疾病への関与機構および食品成分による抑制効果の解明（生活）
Lipid peroxidation and diseases: their prevention by food constituents
5. 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
6. 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
7. EXiLEを用いた舌下免疫療法の機序解明と奏効性予測バイオマーカーの探索（医安）
Study of the mechanism and therapeutic biomarkers for sublingual immunotherapy by using the EXiLE method
8. 遺伝毒性発がん物質の閾値形成におけるDNAポリメラーゼζの役割に関する研究（センター長）
Studies on the role of DNA polymerase zeta in thresholds for genotoxic carcinogens
9. 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
10. コンディショナルTRIC-B欠損マウスの作製と機能解析（薬理）
Conditional TRIC-B knockout mice production and functional analysis
11. 薬物誘発性不整脈に関する機能解析および発症予測へ向けた統合的評価法の構築（薬理）
Development of integrated assessment of drug-induced proarrhythmia and its predictictability
12. 遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関する研究（変異）
Studies on quantitative evaluation of inherited germline mutations
13. 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

（基盤C）

1. リポタンパク質受容体を介したリポソームの細胞内動態の分子メカニズム（薬品）
Molecular mechanism of lipoprotein receptor-mediated intracellular trafficking of liposome
2. 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

3. 水素／重水素交換質量分析法による糖タンパク質－踏査複合体の相互作用解析技術の開発（生物）
Development of analytical method for glycoprotein-glycan interaction by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry
4. 抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究（生物）
Basic research on neonatal Fc receptor（FcRn）affinity to establish half-life extension technology of therapeutic antibodies
5. カンナビノイドの睡眠調節に及ぼす作用に関する研究（生薬）
Studies on the mechanism of cannabonids on sleep modulation
6. 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
7. 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
8. 志賀毒素による細胞死誘導機構の解析と治療薬の開発（遺医）
Mechanism of Shiga toxin-induced cell death and development of therapeutic agent
9. 核酸医薬品による肝毒性評価手法の構築に向けた基盤研究（遺医）
Evaluation of hepatotoxicity of oligonucleotide therapeutics
10. 都市河川・湖沼への抗生物質拡散と環境微生物生態系への影響を評価する（遺医）
Evaluation on the diffusion of antibiotics into urban rivers and lakes and their impact on environmental microbial ecosystem
11. 細胞治療薬としての幹細胞の分化再生免疫特性マーカー探索と細胞バリデーション（再細）
Exploration and validation of biomarkers for differentiation potential, regenerative activity and immunological characteristics of stem cells as cell therapy products
12. 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
13. 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築（医療，生活）
Development of clinical countermeasures against in-vivo degradation of biomaterials
14. 簡便かつ迅速な食物アレルゲン検知法の開発と外食・中食オンサイト分析への利用（生活）
Development of the simple and rapid detection method for food allergen
15. 水環境中汚染物質の常時監視・記録のための時間加重平均型サンプリング法の確立と適用（生活）
Establishment and application of time weighted average sampling method for continuous monitoring and recording of pollutants in water environment
16. 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（食品）
Study on the development of evaluation method for the sensitization of food additives
17. 乳児用粉乳汚染細菌*Cronobacter* spp.の新分類と病原機構に関する研究（食管）
Studies on the taxonomy and mechanism of virulence of *Cronobacter* spp.
18. ゲノムのゆらぎを基盤とするカンピロバクターの宿主適応及び病原性変動に関する研究（食管）
Studies on the genomic fluctuation-based host adaptation and virulence mimics in *Campylobacter*
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. 食物アレルギーにおけるアレルゲン経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索（生化）
Analysis of the mechanism for skin sensitization by food allergens and screening of biomarkers
21. 急性脳症解明のための細胞核とミトコンドリアにおける細胞死制御分子の機能解析（生化）
Mechanistic study of apoptotic molecules in the nucleus and mitochondria to investigate unknown encephalopathy caused by mushroom intake
22. 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
23. 芳香族炭化水素受容体のユビキチンリガーゼ活性によるプロテインノックダウン法の開発（有機）
Development of protein knockdown methods using

AhR as a E3 ligase

24. 新機序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用（医安）
The pharmacoepidemiological study on the adverse reaction of novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus and the application
25. 新規卵巣癌診断マーカー TFPI2の基礎的性状解析（医安）
Basic characterization of novel ovarian cancer diagnostic marker TFPI2
26. 新規卵巣癌バイオマーカー TFPI2の血中発現メカニズムと機能解析（医安）
Blood expression mechanism and function of TFPI2: a new biomarker for ovarian cancer
27. 医療ビッグデータを用いた免疫機序による重篤副作用の発症リスク要因の同定及び評価（医安）
Identification and evaluation of risk factors for severe immune-mediated adverse drug reactions using Big Data
28. 多発性骨髄腫における分子標的薬の効果を予測する血液中バイオマーカーの同定（医安）
Identification of biomarkers in blood for predicting the efficacy of molecular target drug for multiple myeloma
29. 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
30. ミトコンドリア内分子シャペロンを標的とした尿路上皮癌に対する新規癌治療戦略（毒性）
A new cancer treatment strategy the inner mitochondrial molecular chaperone for urothelial cancer that target
31. 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
32. 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
33. リアノジン受容体による，新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の総合的解明（薬理）
Modulation of neural firings by ryanodine receptor-mediated Ca^{2+} signaling
34. 心筋梗塞に対するエクソソーム投与による心筋再生誘導の検討（薬理）
Potential application of exosomes for myocardial infarction
35. 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*
36. 肝再生プログラミング破綻とNrf2の意義（病理）
Effects of Nrf2 on the disruption of liver regeneration process
37. 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
38. エピ変異可視化システムの創成（変異）
Development of visible detection system for epimutation

（挑戦的萌芽研究）

1. タンパク質相互作用に基づくペプチドリガンドの設計とプロテインノックダウンへの応用（遺医）
Design of peptide ligands based on the protein-protein interaction and its application to protein knockdown
2. 大動脈ステントグラフトを用いた治療目標達成度を評価する拍動流シミュレータ開発（医療）
Development of pulsatile flow simulator for evaluating outcomes of endovascular stent-graft placement
3. 薬物性筋障害発症へのHLAクラスⅡ分子関与に基づく新たな解析戦略・評価系の構築（医安）
Construction of novel MHC-class II based strategy and evaluation method for drug-induced myopathy

（若手研究B）

1. 抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析（生物）
Mechanisms of the immune responses related to adverse events of therapeutic mAbs
2. FcRLの分子認識機構に着目したリガンド抗体分子探索と機能解析（生物）
Elucidation of FcRL ligand based on recognition mechanism
3. さく葉標本を利用した，薬用植物のDNA鑑別のためのプラットフォーム構築（生薬）
Development of the DNA database of herbarium

specimen useful for identification of herbal plants

4. ヒトiPS細胞の均一性を評価するマーカーの探索（再細）
   Screening of markers for quality assessment of hiPSCs used for cell-based therapeutic products
5. 不死化RPE細胞マーカー IRM1の機能解析（再細）
   Functional characterization of the immortalized RPE cell marker IRM1
6. 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
7. 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
8. トランスレートーム解析による分子標的薬の効果予測因子の探索（遺医）
   Screening of a novel predictor for molecular targeting drugs through translatome analysis
9. 環境水中農薬の動態予測シミュレーションとモニタリングに関する研究（生活）
   Environmental behavior simulation and monitoring of agricultural chemicals in river water
10. 蛍光指紋を利用した非破壊的な生薬品質評価法の確立（食添）
    Study on non-destructive quality evaluation of natural products using fluorescence fingerprint
11. 水害被災地における真菌アレルギー患者の免疫血清学的検査の妥当性向上に関する研究（衛微）
    Development of immunoserological diagnostic methods for fungal-allergic patients inflood-damaged areas
12. 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
13. 多様な活性の付与を指向した安定化ヘリカルテンプレートペプチドの開発（有機）
    Development of stable helical peptides as template to alter its biological activities by post-modification
14. 選択的エストロゲン受容体分解薬の効率的分子デザイン法の開発（有機）
    Development of an efficient molecular design of selective estrogen receptor down-regulators
15. 食品に含まれる α / β 線放出核種の分析と哺乳動物における体内動態の解析（生化）
    Analysis of the alpha- or beta-emitters in foods and the biokinetics of the emitter in mammals
16. 官能基非依存性固定化ビーズを用いた重症薬疹の初期発症メカニズムの解明（医安）
    Analysis of molecular mechanisms involved in severe cutaneous drug adverse reactions using drug-immobilized beads
17. メタボロミクス解析を用いた薬剤性間質性肺炎の発症メカニズムの解析（医安）
    Analysis of the pathogenic mechanism of drug-induced interstitial pneumonia using a metabolomics analysis
18. 次世代インシリコ創薬のための高解像度相互作用エネルギー空間分割法の開発（医安）
    Development of high-resolution interaction-energy-space decomposition analysis for the next-generation in silico drug discovery
19. 突然変異誘発過程におけるPP2Aリン酸化の役割とその機序（病理）
    The role and mechanism of PP2A phosphorylation in the process of gene mutation
20. 細胞内損傷乗り越え複製アッセイを用いたアクリルアミド誘発遺伝毒性の分子機構の研究（病理）
    Analysis of the molecular mechanisms of acrylamide-induced mutagenesis by using intracellular translesion synthesis assay
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
22. 高エネルギーリン酸化合物が引き起こすゲノム不安定性に関する研究（変異）
    Study on genomic instability induced by high-energy phosphate compound

（特別研究員奨励費）

1. 天然物医薬品の日独双方向国際展開に資する薬用植物の化学的研究（生薬）
   Chemical study on medicinal plants for Japan-German bidirectional developments of herbal medicines
2. 機能性材料の開発を加速させる新規RNAアプタマー修飾医用材料の創出（医療）
   Development of functional biomaterials using RNA aptamer

精神・神経疾患研究開発費（(国研）国立精神・神経医療研究センター）

1. 大麻関連化合物を中心とした脱法ドラッグにおける精神薬理作用発現の機序解明に関する研究（有機）
   Intramural Research Grant (25-1) for Neurological and Psychiatric Disorders of NCNP

（財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金

1. 注射剤の不溶性微粒子測定法に関する検討－現状と課題：Flow Microscopy法について－（薬品）
   Study on insoluble particulate matter test for injections - Current situation and challenges: Flow imaging a new method
2. 宿主細胞由来タンパク質の試験法に関する研究(生物)
   Studies on host-cell protein assays
3. 日本薬局方　糖鎖試験法の国際調和に関する研究(生物)
   Studies for International harmonization of glycosylation analysis
4. 細菌と真菌の同時検出を達成する群衆構造解析条件とバリデーション標準品の検討（衛微）
   Development of a method of metagenomics survey of both bacteria and fungi
5. エンドトキシン試験法に用いる組換試薬の評価に関する研究（衛微）
   Collaborative study on the bacterial endotoxins test using recombinant Factor C-based procedure for detection of lipopolysaccharides

（財）喫煙科学研究財団研究助成金

1. 肺癌幹細胞の機能に対する喫煙の影響（薬理）
   Effect of Smoking on function of Lung Cancer Stem Cells

（公財）上原記念生命科学財団研究奨励金

1. メタボロミクスによる薬物性肝障害バイオマーカー探索（医安）
   Screening of predictive biomarker for drug induced liver injury by metabolomics

（公財）大下財団研究助成金

1. 冷凍野菜製品における腸管出血性大腸菌の凍結損傷と微生物検査の適正化に関する研究（衛微）
   Studies on freeze injured Shiga tokin-producing Eccerichia coli in freezed vegetable and the appropriate bacterial examination

（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
2. 香気成分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亢進機序の解明（病理）
   Induction mechanism of cell proliferation contribute to the mutagenicity of estragole
3. 自動前処理装置を用いた食品中のポリ塩化ビフェニル分析法の開発に関する研究（食品）
   Analysis of PCBs in foods using the PCB clean-up system
4. 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類分析のための標準試料作製検討（食管）
   Study on preparation of reference materials for analysis of ciguatoxins, principal toxins of ciguatera fish poisoning

（公財）発酵研究所平成28年度一般研究助成

1. 住宅室内真菌叢におけるアレルゲンの多様性に関与する真菌の系統分類学的検討（衛微）
   Phylognetic analysis among fungal species associated with allergic diversity in fungi in dwelling

（公財）臨床薬理研究振興財団研究奨励金

1. 解熱鎮痛薬誘発性スティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性壊死症の発症予測系の構築（医安）
   Development of estimation method for onset of antipyretic analgesic-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

（一社）日本化学工業協会LRI研究費

1. 遺伝子破壊細胞を使った，化学物質の生物効果をハイスループットに解析するシステム（変異）
   Establishment of high-throughput screening of toxic chemical compounds

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. オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究（遺医）
Analysis of intracellular transport of oligonucleotide therapeutics
5. アンチセンス医薬品の相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究（遺医）
Evaluation of Off-target Effects of Antisense Oligonucleotides
6. 食品中のアルファ線，ベータ線放出核種の分析に関する研究（食品）
Studies on analytical method of alpha and beta emitting radionuclides in foods
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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（評価）
Studies on information-based chemical safety with international collaboration
12. 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（評価）
Studies on knowledge platform to support countermeasure against emergent chemical safety hazards

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
安全性予測評価部……評価

平成28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	297
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	348
	高分子医薬製剤の安定性評価に係る研究	3
	日局各条ヘ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
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	11,945
	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	56
	危険ドラッグの麻薬指定調査について	52
	医薬品・医療機器一斉監視指導	72
	第１回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	50
	第２回輸入インド産生あへんのモルヒネ含有率試験	25
	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	5,478
	国内産あへんのモルヒネ含有率試験	6
	医薬品迅速分析法作成のための試験	3
	エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究	36
	水道水質検査	8,640
	水質基準等検査法検討調査	345
	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	7,468
	化粧品成分の分析法に関する研究	3
	化粧品及び医薬部外品の試験検査	20
食品関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	13,217
	食中毒関連情報調査等	24
	食品表示に関する試験検査等	199
	機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業	559
	放射線照射された食品の検知法開発事業	480
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	715
	化学物質に係る調査等	208
	急性毒性試験代替法に関する調査	66
行政依頼試験・検査（※２）		
医薬品・医療機器関係	違法ドラッグ製品分析	86,148
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	104
	指定薬物配布	24
	鑑識用麻薬標品配布	22

※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な経費等」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件数×選択培地数

平成28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26 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28 年度公的認定試験検査施設として認定された．実地査察は薬品部を対象として実施され，OOS処理記録の記載内容に関する軽微な指摘を受けて，現在，改善作業を行っている．

平成28年度は，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．後発品普及促進の国家目標達成のため，平成28年度は化学合成医薬品の試験数が急増した，

医薬品に関しては23種類，209件の試験検査を，医薬部外品・化粧品に関しては1種類，20件の試験検査を実施し，エルカトニン含有製剤を除き，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）．エルカトニン含有製剤は15品目について定量試験を実施し，うち1品目は有効期限が切れており判定不能，残る14品目中４品目に関しては，不適あるいは定められた手順に従い，追加実験中である，

表1　平成28年度一斉監視指導収去指定品目の試験検査一覧

試験担当部局	試　験　品　目	試験項目	試験数
薬品部	オンダンセトロンを含有する注射剤 ケトプロフェンを含有する注射剤 塩酸ジルチアゼムを含有する注射剤 ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムを含有する注射剤 ブプレノルフィンを含有する注射剤 フルマゼニルを含有する注射剤 プロポフォールを含有する注射剤 ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを含有する注射剤 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを含有する注射剤 ラタノプロストを含有する点眼剤 エルカトニンを含有する注射剤 ガベキサートメシル酸塩を含有する注射剤 カルテオロール塩酸塩を含有する点眼液） チモロールマレイン酸塩を含有する点眼液 リスペリドンを含有する内服液	定量試験	171
	ジクロフェナクナトリウムを含有する坐剤 シロスタゾールを含有する錠剤(OD錠) タクロリムスを含有する錠剤 タクロリムスを含有するカプセル タムスロシン塩酸塩を含有する錠剤（OD錠） チザニジン塩酸塩錠を含有する錠剤 リスペリドンを含有する錠剤（OD錠）	溶出試験	125
生薬部	サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）	重金属試験	12
生活衛生化学部	イソプロピルパラベン，プロピルパラベン，イソブチルパラベン，ブチルパラベンのうちいずれか１成分以上を含有する化粧水（基布含浸型を含む），乳液，クリーム又は口紅	定量	20

平成29年度衛研報告第135号　人名索引リスト

A

Abe, Yasuhiro（阿部康弘）118, 121, 122, 225, 240
Abe, Yutaka（阿部裕）143, 146, 147, 230, 263, 264, 265
Adachi, Reiko（安達玲子）164, 232, 258, 275, 290, 302, 310, 319
Adachi, Rika（足立利華）229, 260, 261
Aisaki, Ken-ichi（相崎健一）169, 280, 281
Aizawa, Masami（相澤雅美）253, 254
Akagi, Jun-ichi（赤木純一）178, 233, 289, 290, 291, 292
Akiko, Tomaru（都丸亜希子）154, 269, 271
Akiyama, Hiroshi（穐山浩）74, 129, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 161, 162, 164, 209, 210, 228, 229, 230, 245, 259, 260, 261, 262, 263, 274, 308, 309, 310, 314, 316, 317, 324
Akiyama, Takumi（秋山卓美）138, 197, 227, 228, 230, 255, 256, 257, 258, 259, 309, 313,
Amanuma, Hiroshi（天沼宏）275, 276
Amanuma, Kimiko（天沼喜美子）275
Aoki, Yoshiko（青木良子）275, 319
Asakura, Hiroshi（朝倉宏）13, 80, 148, 149, 211, 231, 232, 265, 266, 268, 308, 314, 317, 318, 324
Aso, Yukio（阿曽幸男）1, 225, 236, 237, 308, 311, 313, 315

C

Cho, Young-Man（曺永晩）177, 178, 233, 289, 290, 291, 292, 309
Chujo, Kaori（中條かおり）171, 284, 285, 288
Cui, Hongyan（崔紅艶）275, 296

D

Demizu, Yosuke（出水庸介）86, 135, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 271, 272, 273, 274, 250, 311

F

Fukuda, Nozomi（福田のぞみ）161, 162, 274
Fukui, Chie（福井千恵）135, 136, 153, 227, 251, 252, 253, 254
Furihata, Chie（降旗千恵）132, 249
Furusawa, Hiroko（古沢博子）190, 271, 292, 293, 294
Furusho, Noriko（古庄紀子）230, 262
Furuta, Birei（古田美玲）207, 222, 249, 250

G

Goda, Yukihiro（合田幸広）49, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 128, 198, 199, 200, 201, 202, 225, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 246, 272, 308, 309, 310, 311, 314, 315, 320
Goto, Yuto（後藤佑斗）244, 245
Grúz, Petr（ピーター　グルーズ）188, 190, 191, 224, 292, 293, 294

H

Hachisuka, Akiko（蜂須賀暁子）141, 161, 213, 223, 229, 260, 274, 289, 308, 311, 319, 326
Haishima, Yuji（葭島由二）68, 135, 136, 153, 207, 223, 227, 251, 252, 253, 254, 258, 308, 309, 310, 311, 312, 314, 316, 323
Hakamatsuka, Takashi（袴塚高志）57, 116, 125, 126, 127, 128, 222, 225, 226, 227, 241, 243, 244, 245, 246, 247,

283, 284, 289, 299, 300, 308, 311, 313, 314, 315, 321, 322
Hara-Kudo, Yukiko （工藤由起子） 13, 151, 152, 230, 231, 269, 270, 271, 308, 310, 312, 318, 326
Harazono, Akira （原園景） 123, 204, 205, 222, 241, 242, 243, 311
Hasegawa, Ryuichi （長谷川隆一） 166
Hashii, Noritaka （橋井則貴） 122, 222, 225, 241, 243, 250, 311
Hattori, Takayuki （服部隆行） 132, 134, 135, 156, 158, 159, 248, 249, 250, 272, 273, 274
Hayashi, Kyoko （林恭子） 229, 230, 260, 261
Hayashi, Tomoko （林智子） 142, 228, 229, 259, 260, 261
Hirabayashi, Yoko （平林容子） 95, 170, 232, 233, 280, 281, 308, 309, 310, 311
Hirata, Naoya （平田尚也） 172, 173, 286, 288
Hirata, Tadashi （平田直） 178
Hirata-Koizumi, Mutsuko （平田睦子） 197, 296, 297
Hirose, Akihiko （広瀬明彦） 39, 108, 171, 197, 202, 233, 234, 258, 294, 296, 297, 298, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 320
Hiruma, Hitomi （比留間瞳） 129, 251, 253, 254
Hiruta, Yoko （蛭田葉子） 225, 241
Honma, Masamitsu （本間正充） 105, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 196, 219, 233, 292, 293, 294, 296, 298, 304, 308, 309, 310, 311, 313
Horibata, Katsuyoshi （堀端克良） 184, 185, 186, 187, 190, 292, 293, 308
Horiuchi, Shinichiro （堀内新一郎） 177, 281, 283, 284, 286, 287
Hoshikawa, Kazue （干川和枝） 171, 283, 284, 287, 288, 289
Hosoe, Junko （細江潤子） 235, 245, 246
Hyuga, Masashi （日向昌司） 116, 125, 126, 222, 241, 243, 244, 246, 311, 315

I

Igarashi, Toshime （五十嵐智女） 39, 233, 294, 298
Ikarashi, Yoshiaki （五十嵐良明） 71, 138, 139, 197, 223, 227, 228, 255, 256, 257, 258, 259, 308, 309, 311, 313, 314, 316, 324
Imatoh, Takuya （今任拓也） 166, 232, 276, 277, 278, 279
Inoue, Kaoru （井上薫） 135, 178, 179, 180, 181, 182, 290, 291, 292
Isama, Kazuo （伊佐間和郎） 135, 223, 251, 257
Ishida, Riho （石田里穂） 281, 283, 287
Ishida, Seiichi （石田誠一） 138, 176, 177, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 308, 313
Ishigaki, Takumi （石垣拓実） 161, 162, 274, 275
Ishii-Watabe, Akiko （石井明子） 52, 123, 124, 125, 126, 169, 202, 203, 204, 222, 225, 240, 241, 242, 243, 250, 278, 279, 294, 297, 299, 308, 310, 311, 312, 313, 315, 321
Ishii, Yuji （石井雄二） 180, 181, 233, 289, 290, 291, 309
Ishikawa, Masaki （石川将己） 167, 168, 276, 277
Ishizuki, Kyoko （石附京子） 144, 230, 263
Iso, Takako （磯貴子） 39, 233
Itoh, Sachiko （伊藤幸子） 279
Izutsu, Kenichi （伊豆津健一） 116, 117, 118, 198, 199, 222, 225, 235, 236, 241, 309, 311, 315, 320

K

Kamakura, Hiroyuki （鎌倉浩之） 116, 126, 225, 243, 244, 245, 246
Kamei, Toshiyuki （亀井俊之） 161, 274
Kamoshita, Nagisa （鴨下渚） 189

Kanayasu-Toyoda, Toshie（豊田淑江） 153, 270
Kanda, Yasunari（諫田泰成） 99, 159, 172, 173, 174, 175, 216, 217, 218, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 309, 312, 313, 319
Kanemaru, Yuki（兼丸祐紀） 184, 189
Kanno, Jun（菅野純） 170, 281, 296, 298
Kasuga, Fumiko（春日文子） 275, 276
Kataoka, Yohei（片岡洋平） 142, 223, 229, 230, 260, 261
Kato, Hina（加藤日奈） 294
Kato, Reiko（加藤怜子） 274
Kato, Reiko（加藤玲子） 227, 251, 252, 253, 254, 301, 308, 314
Katori, Noriko（香取典子） 119, 120, 200, 225, 237, 238, 239, 242, 243, 308, 309, 311, 313, 315, 320
Kawakami, Tsuyoshi（河上強志） 135, 139, 208, 228, 251, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 259
Kawamura, Maiko（河村麻衣子） 244, 245, 246, 247, 274, 289
Kawamura, Tomoko（川村智子） 233, 294, 297, 298
Kawamura, Yoko（河村葉子） 146, 265, 302, 313
Kawanishi, Toru（川西徹） 45, 122, 198, 202, 235, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 320
Kawasaki, Hiromi（河﨑裕美） 146
Kijima, Aki（木島綾希） 180, 181, 233, 289, 290, 291
Kikuchi, Hiroyuki（菊地博之） 141, 229, 260, 261, 309
Kikuchi, Yutaka（菊池裕） 153, 223, 251, 270, 274, 311, 313, 314, 318, 326
Kikura-Hanajiri, Ruri（花尻(木倉)瑠理） 206, 226, 227, 244, 245, 246, 247, 274, 283, 284, 289, 300, 308, 309, 311, 315, 321, 322
Kim, Su-Ryang（金秀良） 177, 281, 283, 284, 286, 287, 289
Kimura, Yoshie（木村美恵） 275, 290
Kitajima, Satoshi（北嶋聡） 169, 233, 234, 280, 281, 308, 310, 313, 319
Kitazawa, Airi（北澤愛莉） 294
Kiyoshi, Masato（木吉真人） 222, 241, 242
Kobayashi, Katsumi（小林克己） 294, 298
Kobayashi, Mariko（小林真里子） 285
Kobayashi, Norihiro（小林憲弘） 137, 138, 139, 208, 228, 255, 256, 257, 258, 264, 306, 308, 310, 314, 316, 323, 324
Kobayashi, Tetsu（小林哲） 123, 124, 204, 242
Kodama, Yukio（児玉幸夫） 178, 181, 290, 292
Koide, Tatsuo（小出達夫） 119, 120, 198, 201, 202, 225, 237, 238, 239, 240, 309, 311, 315
Kojima, Hajime（小島肇） 138, 195, 220, 221, 224, 234, 258, 294, 295, 296, 297, 298, 304, 305, 306, 311, 312, 313, 314, 327
Komoriya, Kaoru（小森谷薫） 251, 253, 254
Kondo, Kazunari（近藤一成） 87, 161, 162, 163, 164, 231, 232, 274, 275, 310, 314, 319
Kono, Ken（河野健） 129, 130, 227, 247, 248, 254, 308
Kubo, Yusuke（久保祐亮） 175
Kubosaki, Atsutaka（窪崎敦隆） 270, 311
Kubota, Hiroki（久保田浩樹） 144, 230, 262, 317
Kubota, Kunihiro（窪田邦宏） 211, 232, 275, 276, 308, 309, 319, 326
Kubota, Reiji（久保田領志） 138, 139, 228, 255, 256, 257, 308
Kumai, Yasuhito（熊井康人） 262
Kuniyoshi, Kyoko（國吉杏子） 266, 267, 268
Kurihara, Masaaki（栗原正明） 86, 135, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 248, 249, 250, 271, 272, 273, 274, 308, 311
Kuroda, Takuya（黒田拓也） 129, 131, 132, 248
Kuroda, Yukie（黒田幸恵） 138, 177, 281, 283, 284, 286, 287, 289
Kurose, Koichi（黒瀬光一） 166

Kusakawa, Shinji （草川森士） 222, 248
Kuwana, Akemi （桑名明美） 118, 265, 236
Kuwata, Kazunori （桑田和倫） 181, 182, 292

M

Maeda, Hatsuyo （前田初代） 275
Maeda, Tomomi （前田朋美） 229, 260, 261
Maekawa, Keiko （前川京子） 165, 166, 167, 168, 232, 276, 277, 278, 279
Maruno, Yuriko （丸野有利子） 275
Maruyama, Takuro （丸山卓郎） 116, 126, 127, 222, 225, 241, 243, 244, 245, 246, 311
Masada, Sayaka （政田さやか） 128, 205, 244, 245, 246, 299, 300, 311, 321
Masumura, Kenichi （増村健一） 187, 192, 196, 219, 233, 292, 293, 308, 309, 310
Matsuda, Rieko （松田りえ子） 140, 141, 142, 209, 229, 230, 231, 259, 260, 261, 267, 312, 314
Matsumoto, Mariko （松本真理子） 39, 197, 233, 234, 294, 297, 298
Matsuoka, Atsuko （松岡厚子） 254
Matsushita, Kohei （松下幸平） 178, 179, 233, 290, 291, 308
Matsuyama, Satoko （松山さと子） 248
Matsuzawa, Yumiko （松澤由美子） 166, 169, 278
Misawa, Takashi （三澤隆史） 156, 157, 158, 159, 160, 271, 272, 273, 274
Mitsumoto, Masami （三元昌美） 268, 269
Miura, Takumi （三浦巧） 222, 227, 247, 311
Miyajima, Atsuko （宮島敦子） 223, 227, 251, 252, 253, 254, 301, 308, 310, 314
Miyama, Tizuru （宮間ちづる） 242
Miyazaki, Tamaki （宮崎玉樹） 199, 225, 236, 237, 308, 311
Mizuta, Yasuko （水田保子） 178, 233, 290, 291, 292
Mochizuki, Sumie （望月淑恵） 279
Momose, Yoshika （百瀬愛佳） 231, 268, 309
Morikawa, Tomomi （森川朋美） 135, 179, 180, 182, 233, 291
Morishita,Yuki （森下裕貴） 136, 251, 252, 253, 254
Morita, Takeshi （森田健） 185, 191, 196, 234, 292, 293, 295, 296, 298, 305, 308, 309, 311, 313, 314, 327
Mutsuga, Motoh （六鹿元雄） 143, 146, 147, 230, 263, 264, 265, 308, 309, 310, 317, 324

N

Nabeshi, Hiromi （鍋師裕美） 141, 229, 260, 261
Nagao, Nagisa （長尾なぎさ） 229
Nagao, Sayaka （長尾清香） 269
Naito, Mikihiko （内藤幹彦） 64, 132, 134, 135, 156, 158, 159, 160, 223, 248, 249, 250, 272, 273, 274, 308, 309, 312, 316
Nakajima, Osamu （中島治） 163, 270, 274
Nakamura, Kosuke （中村公亮） 161, 162, 231, 274, 275
Nakamura, Ryosuke （中村亮介） 169, 215, 232, 258, 276, 277, 278, 279, 280, 312, 319
Nakano, Tatsuya （中野達也） 245, 311
Nakaoka, Ryusuke （中岡竜介） 223, 227, 250, 252, 253, 254, 300, 301, 308, 309, 311, 314 323
Nakashima, Hiroyuki （中島啓行） 247, 248
Nanjo, Kunie （南條邦江） 240
Nemoto, Satoru （根本了） 140, 141, 228, 229, 259, 260, 261, 262, 263, 289, 301, 308, 309, 313, 316
Niimi, Shingo （新見伸吾） 129, 135, 136, 137, 205, 244, 250, 251, 252, 310, 311
Nishikawa, Akiyoshi （西川秋佳） 19, 94, 177, 178, 180, 183, 220, 290, 291, 308, 309, 310, 311, 313
Nishimaki-Mogami, Tomoko （最上(西巻)知子） 161, 162, 163, 169,

197, 255, 259, 274, 275, 289, 290, 296, 297, 298
Nishimura, Kazuko （西村和子） 242
Nishizaki, Yuzo （西﨑雄三） 144, 145, 230, 262, 263, 324
Noda, Mamoru （野田衛） 6, 150, 151, 212, 223, 231, 232, 268, 269, 308, 309, 310, 318, 325, 326
Noguchi, Akio （野口秋雄） 161, 162, 163, 164, 231, 274, 275
Nohmi, Takehiko （能美健彦） 180, 184, 187, 188, 189, 191, 192, 219, 291, 292, 293, 294
Nomura, Yusuke （野村祐介） 135, 223, 227, 250, 251, 252, 253, 254, 308

O

Obama, Tomoko （小濱とも子） 257, 258
Ogata, Jun （緒方潤） 226, 227, 245, 247, 315
Ogawa, Kumiko （小川久美子） 102, 135, 177, 178, 179, 233, 289, 290, 291, 292, 303, 304, 308, 309, 310, 311, 313, 327
Ogawa, Yukio （小川幸男） 280, 281, 309, 311
Ohnishi, Takahiro （大西貴弘） 153, 154, 155, 213, 231, 271, 308, 310, 318, 319, 326
Ohno, Akiko （大野彰子） 311
Ohoka, Nobumichi （大岡伸通） 134, 135, 156, 158, 159, 160, 248, 249, 250, 272, 273, 274
Ohtsuki, Takashi （大槻崇） 144, 223, 262
Okada, Yumiko （岡田由美子） 150, 211, 231, 265, 266, 268, 302, 309, 310, 312, 314, 318
Okamoto-Uchida, Yoshimi （内田(岡本)好海） 168, 169, 276, 278, 279, 280
Okamoto, Yoshihiro （岡本吉弘） 227, 252, 253, 254, 308, 314
Okemoto, Kazuo （桶本和男） 165
Okuda, Haruhiro （奥田晴宏） 80, 89, 99, 120, 121, 122, 199, 202, 240, 257, 299, 308, 309, 310, 311, 312, 313
Ono, Atsushi （小野敦） 197, 296, 297, 298, 304, 308, 309, 310, 311, 313
Ono, Ryuichi （小野竜一） 281
Oshiro, Naomasa （大城直雅） 211, 231, 266, 267, 268, 309, 310, 318, 325
Oyama, Rie （小山梨絵） 271

S

Sai, Kimie （佐井君江） 166, 215, 232, 276, 277, 278, 279, 327
Saisho, Kazuhiro （最所和宏） 226, 245, 246
Saito, Kosuke （齊藤公亮） 166, 167, 168, 276, 277, 278, 279
Saito, Yoshiro （齋藤嘉朗） 91, 165, 166, 167, 168, 169, 203, 204, 214, 215, 232, 242, 243, 245, 276, 277, 278, 279, 299, 309, 310, 311, 313, 319, 327
Saito-Shida, Shizuka （志田(齊藤)静夏） 140, 209, 228, 229, 259, 260, 261, 309, 311
Sakai, Shinobu （酒井信夫） 164, 227, 256, 257, 258, 259, 275, 309, 314, 324
Sakai, Takatoshi （坂井隆敏） 141, 228, 229, 259, 260, 261, 302, 309, 313, 317
Sakai-Kato, Kumiko （加藤くみ子） 121, 122, 202, 240, 272, 309, 311, 321
Sakamoto, Tomoaki （坂本知昭） 119, 199, 200, 201, 222, 225, 237, 238, 239, 308, 309, 310, 311, 312, 315, 320, 321
Sakata, Kozue （坂田こずえ） 161, 162, 274, 275
Sakoda, Hideyuki （迫田秀行） 137, 207, 223, 227, 252, 253, 254, 301, 308, 314

Sasaki, Kiyomi （佐々木澄美） 248, 249
Sasaki, Yoshimasa （佐々木貴正） 231
Sassa, Akira （佐々彰） 184, 189, 292, 293, 294
Sato, Kaoru （佐藤薫） 171, 217, 281, 282, 283, 284, 285, 287, 288, 289, 308, 313, 320
Sato, Kyoko （佐藤恭子） 78, 143, 144, 145, 146, 147, 171, 209, 223, 230, 231, 262, 263, 264, 265, 302, 308, 309, 310, 311, 313, 317, 324
Sato, Yoji （佐藤陽治） 61, 129, 130, 131, 132, 222, 227, 247, 248, 308, 310, 311, 312, 315, 316, 322, 323
Sato-Masumoto, Naoko （佐藤(増本)直子） 128, 245
Sawada, Rumi （澤田留美） 129, 130, 227, 247, 248, 308, 316
Segawa, Katsunori （瀬川勝智） 245, 277
Sekino, Yuko （関野祐子） 159, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 216, 217, 218, 223, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 308, 309, 310, 311, 312
Shi, Liang （時亮） 291
Shibata, Hiroko （柴田寛子） 116, 117, 118, 199, 235, 236, 241, 243, 311
Shibata, Norihito （柴田識人） 134, 135, 156, 159, 249, 250
Shigemoto-Mogami, Yukari （最上由香里） 171, 283, 284, 285, 287, 288, 289
Shigeta, Yoshiyuki （重田善之） 234
Shimizu, Hideo （清水英雄） 283, 284, 288
Shimizu, Kumiko （清水久美子） 138, 255, 257, 259
Shimizu, Masatomi （清水雅富） 292
Shoda, Takuji （正田卓司） 135, 156, 159, 248, 249, 272, 273, 274, 311
Soga, Keisuke （曽我慶介） 161, 274, 289
Sone, Mizuki （曽根瑞季） 179, 290, 291
Sugimoto, Naoki （杉本直樹） 129, 143, 144, 145, 223, 230, 231, 235, 245, 262, 263, 308, 310, 311, 317, 324
Sugiyama, Kei-ichi （杉山圭一） 143, 190, 194, 233, 292, 293, 294, 304, 308, 309, 310, 313, 320
Sunouchi, Momoko （簾内桃子） 289
Suzuki, Hodaka （鈴木穂高） 149, 268
Suzuki, Ippei （鈴木一平） 144, 230, 262
Suzuki, Isamu （鈴木勇） 178
Suzuki, Takayoshi （鈴木孝昌） 132, 207, 249, 250, 311, 312
Suzuki, Takuo （鈴木琢雄） 225, 241, 242, 311
Suzuki, Tetsuya （鈴木哲矢） 184, 188, 191

T

Tada, Atsuko （多田敦子） 143, 144, 223, 230, 231, 262, 263, 310, 317
Tada, Minoru （多田稔） 124, 125, 126, 242, 243, 311
Tahara, Maiko （田原麻衣子） 223, 256, 257, 258, 259, 324
Takagi, Atsuya （高木篤也） 280, 281, 308, 309, 311
Takahashi, Haruo （髙橋治男） 270, 271
Takahashi, Kanako （高橋華奈子） 171, 283, 284, 285, 288
Takahashi, Mika （高橋美加） 197, 294, 297
Takahashi, Yu （高橋雄） 281
Takakura, Michiko （高倉美智子） 126, 243
Takasu, Shinji （高須伸二） 177, 181, 233, 290, 289, 290, 291, 309, 327
Takatsuki, Satoshi （高附巧） 141, 229, 260, 261
Takechi-Haraya, Yuki （原矢佑樹） 122, 240
Takemoto, Kazuhisa （嶽本和久） 276
Tamehiro, Norimasa （為広紀正） 232, 275
Tamura, Masaru （田村克） 232
Tanabe, Shihori （田邊思帆里） 194, 219, 294, 295, 296
Tanaka, Kazusa （田中和沙） 247, 248
Tanaka, Rie （田中理恵） 129, 226, 227, 245, 246, 315

Tano, Keiko （田埜慶子） 222
Taquahashi, Yuhji （髙橋祐次） 216, 232, 280, 281, 298, 303, 308, 309, 312, 313, 319
Tatebe-Sasaki, Chiye （建部(佐々木)千絵） 143, 144, 230 262, 317
Terajima, Jun （寺嶋淳） 13, 82, 151, 155, 231, 269, 270, 271, 308, 309, 311, 312, 314, 318
Terami, Shoko （寺見祥子） 144, 262
Toda, Miou （登田美桜） 31, 214, 232, 267, 269, 276, 296, 302, 313, 314, 319, 326, 327
Tokumoto, Hiroko （徳本廣子） 127, 246
Toyoda, Naomi （豊田尚美） 187, 192, 219, 293
Toyoda, Takeshi （豊田武士） 177, 178, 179, 180, 223, 289, 290, 291, 292, 309
Toyoshima, Katsuko （豊島克子） 276
Tsuchiya, Takuma （土屋卓磨） 181, 289, 290, 291
Tsujimoto, Takashi （辻本恭） 246
Tsukumo, Yoshinori （築茂由則） 133, 207, 249, 250
Tsutsumi, Tomoaki （堤智昭） 141, 209, 229, 260, 261, 310, 312

U

Uchida, Eriko （内田恵理子） 153, 207, 222, 223, 248, 249, 250, 270, 308, 311, 312, 316, 323
Uchida, Shoko （内田翔子） 281, 283, 284, 286, 287
Uchino, Tadashi （内野正） 138, 228, 255, 256, 258, 259, 316
Uchiyama, Nahoko （内山奈穂子） 127, 128, 206, 243, 244, 245, 246, 300, 311, 312, 314
Uekusa, Yoshinori （植草義徳） 141, 259, 260, 261
Uema, Masashi （上間匡） 151, 212, 213, 231, 232, 268, 269, 309, 318, 326
Uematsu, Miyuki （植松美幸） 223, 227, 250, 252, 253, 254, 301, 308, 309, 310, 312, 314, 316, 323
Ukai, Akiko （鵜飼明子） 184, 185, 187, 192, 292, 293
Umemura, Takashi （梅村隆志） 29, 180, 181, 183, 233, 289, 290, 291, 302, 303, 308, 309, 310, 311, 313, 327
Uneyama, Chikako （畝山智香子） 31, 89, 196, 214, 223, 232, 276, 308, 309, 314, 319, 326
Usami, Makoto （宇佐見誠） 283, 289, 308, 309

W

Watanabe, Maiko （渡辺麻衣子） 270, 271, 308, 310, 314, 318
Watanabe, Takahiro （渡邉敬浩） 141, 142, 223, 229, 230, 259, 260, 261, 301, 313, 316, 317

Y

Yamada, Masami （山田雅巳） 185, 233, 292, 293, 308, 309, 310, 311
Yamada, Shigeru （山田茂） 172, 173, 175, 281, 282, 284, 286, 287, 288, 289
Yamada, Takashi （山田隆志） 39, 221, 233, 294, 296, 297, 298, 304, 305, 307, 308, 310, 311, 313, 327
Yamaguchi, Haruko （山口治子） 39, 233, 294, 295, 296
Yamaguchi, Miku （山口未来） 146, 147, 230, 263, 264, 265
Yamaguchi, Teruhide （山口照英） 153, 222, 270
Yamamoto, Masaya （山本雅也） 232, 233, 302, 308, 311
Yamamoto, Shiori （山本詩織） 148, 149, 265, 266
Yamazaki, Daiju （山崎大樹） 172, 174, 175, 176, 216, 217, 218, 282, 285, 286, 287, 288, 289, 320
Yasuda, Satoshi （安田智） 129, 130, 131, 132, 222, 227, 247, 248, 311, 315
Yasuhiko, Yukuto （安彦行人） 170, 281, 308

Yasui, Manabu	（安井学）	188, 189, 293, 294, 308
Yomota, Chikako	（四方田千佳子）	199
Yoshida, Hiroyuki	（吉田寛幸）	116, 117, 118, 199, 225, 235, 236, 311, 313, 320
Yoshida, Tokuyuki	（吉田徳幸）	134, 207, 248, 249, 250, 323
Yoshinari, Tomoya	（吉成知也）	153, 154, 155, 231, 269, 270, 271, 310
Yoshitomi, Taichi	（吉冨太一）	127, 244, 246
Yuan, Yuzhe	（苑宇哲）	247, 248
Yusa, Keisuke	（遊佐敬介）	227, 247, 248, 323

Z

Zhong Xining	（鐘熙寧）	230, 262

国立医薬品食品衛生研究所報告第135号キーワード索引（アルファベット順）

A

acceptable daily intake 210
acetaldehyde 139
acid-stable carmine 145
acifluorfen 181
acrylamide 186
acteoside 129
Adam-Gibbs-Vogel equation 1
adhesive test 199
aflatoxin 155
allelopathy 145
allergen immobilization 169
allergy test 169
alternatives to animals 216
AMED 198
Ames mutagenicity 191
amorphous nifedipine 1
AMPA 138
analytical technique 201
angiogenesis 153
animal welfare 220
anthocyanin 128
antifouling effect 145
antimicrobial resistance 152
anti-tumor activity 125
antitumor therapy 125
apoptosis 132
aromatic azo compounds 191
artificial intelligence 171
artificial joint 208
aryl hydrocarbon receptor 183
asbesto 185
assay 214
atomic force microscopy 122
attenuated total reflection method 200, 201
autoimmune regulator 158

B

background factor 166
bamboo leaf 127
basiphyte 145
behavioral battery test 170
benchmark dose 186
benzo[*a*]pyrene diol epoxide 191
benzotriazole UV-stabilizer 197
bestatin 159
bicarbonate buffer 118
bilberry 128
bioanalysis 203, 204
biocompatible polymers 130
bioconcentration factor 192
biological assay 118
biologics 203
biomarker 203, 214
biomaterial 136
biosimilar 124, 203
blood container 136
Bloom syndrome 188
bone regeneration 136
Bortezomib 134
bovine serum albumin 122
breast milk 136
broiler chicken 149
bulky DNA adduct 189

C

C/EBP β 134
Caco-2 137
Campylobacter 149
cancer 133
cancer mechanisms 209
capsaicin 178
carbon nanofibers 209
carbon nanotube 172, 185, 208, 209
carcinogenic heterocyclic amine 183
carcinogenicity 197
carcinogenicity assessment 19
cardiac safety 217
cardiac safety assessment 219
cardiac safety pharmacology 172
cardiomyocyte 129, 131, 132
Carica papaya L. 162
cartap 139
Cas9 163
CD133 153
CD14 positive monocyte 122
cell cycle 172

cell death 156
cell penetrating peptide 156, 160
cell therapy 131, 153
cellular uptake 122
chemoprevention 179
chemotherapy 187
chirality 157
CHL/IU 187
chloramphenicol 141
chloramphenicol glucuronide 141
chlorpyrifos 175
chopped seaweed 6
CHO-WBL 187
cigarette smoking 173
claudin-1 125
claudin-4 125
climate 149
CMC 199
c-Met 126
cocrystal 199
Codex committee 214
collagen vitrigel membrane 138
compound heterozygosity 171
concordance 176
conformation 156, 159
congenital scoliosis 171
constitutive androstane receptor 178, 181
contaminant 214
copper chlorophyll 144
copper chlorophyllin 144
corneal epithelium 195
cosmetics 221
CRABP-II 135
CRM 211
cryopreservation-induced damage suppression. 177
crystal form 117
crystallization 1, 117, 121
CTNNB1 signaling 220
CT-P13 205
cutting-edge pharmaceuticals 198
cyclic amino acid 156
cyclooxygenase-2 182
CYP1A 183
cytokine 119
cytotoxicity index 196

D

Daf1 176
daily intake 210
deamination 190
definitive endoderm marker 176
delayed effect 181, 182
deoxynivalenol 194
dermal absorption 197
designated substances 206, 207
detection 212
detection method 152
DFT calculation 119
differentiation 176
diffuse outbreak 6
diphenylmethane skeleton 160
direct OTC drug 128
dissolution 118
dissolution testing 118
distribution 136
DNA 164
DNA fragmentation 162
DNA polymerase ζ 189, 191
DNA polymerase κ 184
docking analysis 161
dossier 39
draft genome sequence 148
drinking water 139
drug delivery 158
drug development 198
drug release test 199
drug-induced QT prolongation 217
duplex stability 157

E

early afterdepolarization 176
east asia 165
EFE 198
ELISA 164
embryonic carcinoma cell 172
embryonic cell 173
embryonic stem cell 133
embryotoxicity 169
emulsifier 144
endocrine-disrupting chemicals 183
endometrial adenocarcinoma 180

endothelialization 130
endotoxin limit 136
enniatin 155
enteric-coated tablets 118
enterohemorrhagic *Escherichia coli* 13
enteropathogenic *Escherichia coli* 152
Ephedra Herb 116, 125, 126
Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract 116
epigenetic mutagen 190
epilepsy 171
epithelial cell barrier 137
epithelial-mesenchymal transition 195
erlotinib 168
ER-positive breast cancer 159
erythrocyte-based *PIG-A* assay 190
esophageal cancer 179
estrogen receptor 156, 159, 160
estrogen receptor positive breast cancer 157
estrogenic activity 184
estrous cycle 182
ether-phosphatidylcholine 166
ethylene glycol monomethyl ether 180
event-specific 163, 164
excipient 117
EXiLE 169, 215
Expert Committee on Quality of Generic Drug Products 199
extrapolation to human 19
eye irritation 195

F

far-infrared spectroscopy 200
FCGR signaling 126
Fc γ receptor 127
ferimzone 139
field potential duration 176
fish 141
FLO1 190
flow-through cell system 118
fluorescence 201
fluoro-edinite 208
food 152, 210, 214
food additive 144, 146, 210
food allergen analysis 164
food chemical 31
food colorant 144
food hygiene 13
food safety 163
Food safety information 31
food sample 212
food standard 13
food-borne disease 154, 155, 213
foods with functional claims 128
formaldehyde 139
formulation 199
FP001 177
fragmentation 164
freeze-drying 117
FSH 123, 205
fulvestrant 159
fundamental information 201
furan 180

G

GII.17 6
GII.2 151
GII.4 150
GABA receptor signal 170
galacturoglycyrrhizic acid 116
gastric cancer 180, 220
gastroenteritis viruses 151
GC-MS/MS 141
G-CSF 124
gel permeation chromatography 140
gelatinization 119
gemcitabine 168
gene expression 170
gene mutation 190
gene therapy 131
generic drugs 199
genetic polymorphism 166
genetically modified 162
genetically modified (GM) 163, 164
genetically modified maize 161
genetically modified organism 163
geniposidic acid 129
genome 190
genome sequence 162
genotoxic carcinogenicity 192
genotoxicity assay 184
genotoxicity *in vivo* 196
germline mutation 188, 193
glufosinate 138

glycoproteomics 123
Glycyrrhiza 116
Glycyrrhiza uralensis 143
Glycyrrhizic acid 143
glycyrrhizic acid reference standard 116
glyphosate 138
glypican 6 171
Good Cell Culture Practices 216
gpt delta mouse 188, 193
gpt delta rat 180, 219
granulation 119

H

HACCP 210, 212, 213
hazard assessment 39
health food product 128
helical peptide 156, 157
helical structure 160
Helicobacter pylori 178, 180
helix 156, 159
hemolysis 136
HepaRG cells 177
heparinoid 120
hepatic zonation 168
hepatocarcinogen 133
hepatocarcinogenesis 180, 181
herbacetin 116
herbal product 206
high-speed countercurrent chromatography 146
hiPSC-CM 175
hiPSCs 129
HIV 126
HLA 166
HLA analysis 168
homologous recombination 188
HPLC 128
Human disease glycomics/proteome initiative (HGPI) 123
human health 39
human induced pluripotent stem cell 171
human iPS cell 172, 217, 219
human monitoring 187
human *PIG-A* assay 187, 190
human populations 190
Human proteome organization (HUPO) 123
human urine 166
humanized RBL 215
Hybrid LBA/LCMS 204
hydrodynamic 118, 174
hydroquinone 197
hygienic control 149

I

ICH M7 193, 194
imaging 201
imatinib 159
imazalil 178
immune cell activation 127
immunogenicity 203
in silico model 221
in vitro chromosomal aberration test 196
in vitro model 195
in vitro methods 216
in vivo genotoxicity 185
in vivo mutation 219
induced pluripotent stem cells 173, 175
infarcted adenoma 179
influenza virus 126
infrared spectroscopy 200, 201
integrated approach to testing and assessment 192
interlaboratory reproducibility 186
international specification 143
intratracheal instillation 137
IUCLID 39

J

JaCVAM 221
Japanese Pharmacopoeia 207
Japanese populations 167
JECDB 39
JECFA 214
JiCSA 172
joint prosthesis 137

K

kiss1 181
kisspeptin 182
Kizami-nori 6
Kudoa 154, 213

L

lac dye 145
large sample size 202
law enforcement 206
LC/MS 206
LCL161 135
LC-MS/MS 140, 209, 211
LC-TOF-MS 209
LH 123, 205
Licorice 143
light pickles 149
lipid-induced degradation 137
lipidomics 166, 167, 168
lipopolysaccharides 170
liposomal membrane rigidity 122
liposome 122
liquid chromatography–tandem mass spectrometry 140
Listeria monocytogenes 149, 150
liver damage 142
liver fibrosis 168
liver hypertrophy 178
localization 135
long alkyl chain 161
Lophatherum Herb 127
low frequency 121
low-frequency 120, 201

M

magnesium stearate 120
maladaptive cardiac remodeling 131, 132
malignant lymphoma 124
mammary gland 179, 184
M-COPA 132
MEA 175
medullary thymic epithelial cell 158
mesenchymal stem cell 195
metabolome analyses 129
metabolomics 166, 167
methylation 180
microcrystalline cellulose 143
microglia 172
microphysiological systems 195
micro-recirculation zone 174
micro-rotational flow 174
microscopic morphology 128
milk 155
mitochondrial fission 173
mitofusin 173
mitomycin C 184
MNV-1 151
molecular evolution 150
molecular mobility 1
MON87701 164
monoclonal antibody 125, 127
mouse 150
Moutan cortex 129
mRNA translation 133
mTORC1 133, 207
multi substituted 160
multi-locus variable-number tandem repeat analysis 152
multiplex RT-PCR 151
multi-walled carbon nanotube 137
mutagenic impurities 194
mutagenicity 192
Mycobacterium tuberculosis 136
mycoplasma 207
mycotoxin 155
MyD88 194
myopathy 166

N

nanoparticle 136, 137
nanoparticle formulation 121
NAT 207
neonatal exposure 182
neural induction 175
neuron 171
new chimera virus 151
new psychoactive substances 206, 207
NF-κB 134
Nicotiana tabacum 128
nicotine 128, 173
non-contact 174
non-genotoxic carcinogenicity 192
nonhomologous end joining 188
norovirus 6, 150, 151, 212
NRF2 182
nuclear receptor 156, 157

O

obese Zucker rat 178
obesity 178
OECD 220, 221
oligomer migration 146
organ-on-a-chip 195
osteoblast 176
osteogenesis imperfecta 176
outbreak 13
ovary 183
oxidative damage 189

P

paeonol 129
pain 125
parasite 154, 155, 213
paste method 200
PCR 161
pediatric patients 151
peptide 158, 159
peptide nuclear acid 158
peracetic acid 144
peripheral blood mononuclear cell 122
permeation coefficients 197
peroxisome proliferator-activated receptor α 197
perspective 19
phage display 119
phagocytosis 172
pharmaceutical impurities 193
pharmaceuticals 198
pharmacokinetics 165
phase separation 117
PIC/S 202
Pig-a assay 185, 186
Pig-a gene mutation assay 186
Pigment Orange 13 140
PIGRET assay 185
piperine 178
plasmid DNA delivery 156, 160
plate method 201
poly（lactic-co-glycolic acid）（PLGA） 121
polyamide 146
polychlorinated biphenyls 141
population difference 165
potassium bromate 182
predictive toxicology 195
prevalence of drugs of abuse 206
primary aromatic amine 140
primitive streak 169
processed food 164
progenitor cell maintenance 177
protein knockdown 156, 157, 159, 160
Pueraria mirifica 184
pulmonary clearance 137
PVC medical device 136
pyraclonil 139

Q

QSAR 191
（Q）SAR 193, 194
qualitative analysis 200
qualitative PCR 162
quality 199, 203
quality assessment 130
quality by design（QbD） 121
quality control 206
quality risk management 203
quantitative ^{1}H-NMR 129

R

raloxifene 157
Raman spectroscopy 120, 121, 201
rapamycin 207
reactive oxygen species 131, 132
read-across 192
real-time PCR 162
receptor activator of nuclear factor KB 158
red vine leaf extract 128
regenerative medicine 130
regulation 131, 214
regulatory science 198, 210
renal cancer 167
reporting odds ratio 124
retest 202
reticulocyte 185, 186
retrospective evaluation 196
rheumatoid arthritis 124
ribonucleotide 189
ribosome maturation 136
risk analysis 210

risk assessment 197
rodenticide 140, 141
RS-ATL8 215

S

safety 203
safety assessment 142, 221
salt concentration 151
Sarcocystis fayeri 155
screening 161
selective estrogen receptor down-regulator 157, 159
selective estrogen receptor modulator 182
sensitivity 196
serum metabolite 167
sesamin 146
sever ocular complications 166
shiga toxin 132
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* 152
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) 148
side effect 171
silicon carbide 208
single crystal growth 119
single-use systems 203
sleep-inducing drug 170
SNIPER 135
SNIPER (TACC3) 134
solubility 143, 144
specificity 196
stability 120, 202
stability prediction 1
statin 169
stem cell 220
steroidal preparation 120
strain 150
stromal cell 170
sucrose fatty acid ester 144
sulpiride 180
surface-modification 142
suspension culture 177

T

tablet method 200
tamoxifen 159
TBX6 171
TdP 175, 218
terahertz spectroscopy 119, 200
tetramethylenedisulfotetramine 141
tetrodotoxin 150
textile 140
TG 220
the Great East Japan Earthquake 141
THP-1 138
three-dimensional microfluidic platform 174
threshold 19
time to onset 124
TIME-GFP 130
TK6 187
TLC 127, 128
TLR9 134
TNFR2 118, 119
Toll-like receptor 194
topic 31
toxicogenomics 133
trans fatty acid 214
transdermal patch 199
transgenic rodent gene mutation assays 219
translation 133
translesion DNA polymerases 191
translesion DNA synthesis 189
transmission measurement 200, 201
transmission Raman spectroscopy 202
transomics 167
tribology 208
tributyltin 172
TRIC-B 176
TRPV1 125
tumor necrosis factor-alpha 118
tumorigenicity 130

U

UHMWPE 137
ultra-high molecular weight polyethylene 208
uniformity 202
unnatural amino acid 156

V

vaccine 136
validation 214
VECELL Insert 177
verification 205

vertical rotation 174
veterinary medical 220
VICH 220
viremic controller 126
vitamin D receptor 161
voltage-sensitive dye imaging 219

W

water temperature 151
wheat 155
wheat processed food 162
whole exome sequencing 193
whole-exome sequencing 188
wild deer 148
Wistar Hannover GALAS rat 179

X

XIAP 134, 135

Y

yeast 190

1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid 144
2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole 197
3D-culture 177
3-monochloropropane-1,2-diol 178
3Rs 19
4-aminolaccaoc acid 145
4E-BP 207
4E-BPs 133
4-Methylimidazole 197
4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate 179
17alpha-ethynylestradiol 181, 183
3272 163

DNA付加体 219
ESBL産生菌 149
HACCP食品汚染細菌標準試験法 212
*in silico*解析 219
OA群 211
QT延長 218
TATAM法 219
β2-integrin 138
β-catenin 195
β-Glucuronidase 141

浅漬け 211
アゾ化合物 208
アレルギー 220
安全対策 216
遺伝子多型 215
遺伝毒性 219
医薬品 220
医薬部外品 220
医療情報データベース 216
液体シンチレーション 161
エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス 198
エンドトキシン 207
エンドトキシン試験法 153
おもちゃ 146
温度管理 147
開発 199
開発動向 207
改良検査法 213
核酸医薬品 207
下垂体性性腺刺激ホルモン製剤 123, 205
課題 213
家庭用品規制法 208
カプロラクタム試験 148
簡易検査法 211
カンピロバクター 211
漢方薬抽出自動包装機 198
規格基準 210
規格値 207
危機管理 210
器具・容器包装 147, 148
危険ドラッグ 206
規制動向 207
揮発性物質 147
行政施策 216
組換え試薬 153
蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ 141
化粧品トラブル 220
検査指針 211
検査法 207, 212, 213
元素類 142
合成カンナビノイド 206
国際共同治験 215

国際動向　211
コンパニオン診断薬　207
再生医療等製品　205
魚　142
三次元培養皮膚　221
残留農薬　209
試験室間共同試験　147, 148
試験法　218
実態調査　142
質量分析　204
指定薬物　206
ジフェニルアミン　141
承認審査　199
食中毒　211
食鳥肉　211
食品衛生　212, 213
食品衛生管理　211
食品汚染実態　149
食品添加物　210
食品添加物公定書　210
食品媒介ウイルス　212
食品微生物試験法　211
食品有害微生物　211
神経新生　217
審査報告書　205
心臓安全性評価　218
シンポジウム　210
成熟化　218
成人腸管定着型　211
制度化　212, 213
煎剤　198
全身ばく露吸入　216
第一級芳香族アミン類　146
ダイオキシン類摂取量　209
大量調理施設衛生管理マニュアル　212
単味生薬エキス製剤　128
畜水産物　140
着色料　146
低温　150
摘出皮膚　221
テストガイドライン　220, 221
テトロドトキシン　211
添加物　220
天然物医薬品開発　198
伝播経路　149
糖鎖試験法　205
動物実験代替法　220
トータルダイエット調査　209
特性解析　204
トリチウム　161
トリフェニル及びトリブチル錫化合物　208
ナノテクノロジー　202
ナノマテリアル　216
日本薬局方　205
二枚貝　212
農産物　141
脳室下帯　217
ノロウイルス　212, 213
バイオ医薬品　204, 205
バイオ後続品　205
培養法　212
発がん性　219
発達神経毒性　218
東アジア　215
非加熱喫食調理済み食品　150
ヒトiPS細胞　218
品質保証　198
フグ　211
不確かさ　214
フルオピコリド　140
ブロック共重合体ミセル医薬品　202
分散方法　216
ベンチマークドーズ法　219
放射性物質汚染食品　161
放射線測定　214
放射能分析　214
ボツリヌス　211
ボツリヌス症　211
ミクログリア　217
ミネラルウォーター類　142
メチル水銀　142
モンテカルロシミュレーション　209
容器包装　147
溶出試験　147
予防法　212
ライセート試薬　153
リスク管理　211
リフレクションペーパー　202
レギュラトリーサイエンス　207

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，研究に関する資料，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．書式及び枚数は下記の規定に従う．（刷り上がり1ページは2段組で1段は25文字×47行である）．

（論文）

用紙　用紙サイズ：A4・縦
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．

（報告）

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　業務報告：各部刷り上がり4ページ以内．

4．原稿の提出：

⑴　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．

⑵　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Keyword，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，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－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)」などとしない．

4．句読点：「,」，「．」を用い，「､」，「。」としない．

5．数字：算用数字（アラビア数字）を用いる．千（，百万，…）の単位にコンマを付ける．また，必要に応じてローマ数字を用いることができ，慣用語などについては和数字を用いる．（例：一般，二酸化イオウ）

6．繰り返し符号：「々」，「ゝ」，「ゞ」は，原則として用いない．ただし，慣用語は用いても差し支えない．（例：徐々，各々）

7．字体指定：イタリック体等を分かるように記す．

イタリック体　例：学名など　*Papaver somniferum L.*

8．特論，総説，研究論文，ノート，研究に関する資料，ステートメントの記載要領：

8．1．記載順序：8.2～8.8の順に書く．

8．2．題名，著者名：次の例に従い，表紙（用紙1枚全部）をこれに当てる．なお，所外の共著者の所属は著者名の右に*印（複数のときは*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, 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．Keyword：Keywordは英語（必要に応じ，ラテン語）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Keywordを記載する．固有名詞，略語を除き，小文字で記す．各Keyword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回レギュラトリサイエンスフォーラム学術集会（2010.12，東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える．

10．誌上発表などの記載要領：誌上発表，単行本，行政報告，学会発表については，別に定める記載要領及び例示に従う．

校　　正

初校は著者が行う．人名，化学名，数値，文献などは特に綿密に校正する．内容の追加，行数の増加は認めない．

平成29年4月24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
ア	あかるい	明るい	明い
	あきらかに	明らかに	明かに
	あげる	上げる	上る
	あたためる	→加温する	
	あたらしい	新しい	新□らしい
	あたる	当たる	当る
	あつかう	扱う	扱□かう
	あつめる	集める	集る
	あてる	当てる	当る
	あらかじめ	あらかじめ	予め
	あらたに	新たに	新□らたに
	あらためる	改める	
	あらゆる	あらゆる	全る
	あらわす	表（現）す	表（現）わす
			表→表面に出し示す．著わす
			現→かくさずに示す
	ある	ある	在る，有る
	あるいは	あるいは	或は
	あわ	あわ	泡
	あわす	合わす	合す
イ	いう	いう	言う
	いくぶん	いくぶん	幾分
	いずれ	いずれ	何れ
	いちじるしい	著しい	著□しい
	いっかねん	一カ年	１箇年，一ヶ年
	いっそう	一層	いっそう
	いったん	一端	いったん
	いって	いって	行って
	いる	いる	居る
	いる	入る	
	いれる	入れる	入る
	いわゆる	いわゆる	所請
ウ	うしなう	失う	
	うすい（物）	薄い	薄□すい
	うすい（色）	うすい	
	うすめる	→希釈する	薄める
	うちに	うちに	内に，中に
	うながす	促す	促□がす
	うる	うる	得る（can or may）→える
	うるおす	潤す	潤□おす
エ	えがく	描く	画く
	えらぶ	選ぶ	
	える	得る	（get）→うる
オ	おいて	おいて	於いて
	おおう	覆う	被う
	おおきい	大きい	大い
	おおむね	おおむね	概ね
	おこなう	行う	行□なう
	おこる	起こる	起る

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
オ	おそらく	恐らく	
	おそれ	おそれ	恐れ，畏れ
	おだやかに	穏やかに	おだやかに
	おとし	落とし	落し
	おのおの	各々	おのおの
	おのずから	おのずから	自ら
	おびる	帯びる	
	おもな	主な	おもな
	およそ	およそ	凡そ
	および	及び	
	おわる	終わる	終る
カ	かえす	返す	返□えす
	かえって	かえって	却て
	かかわらず	かかわらず	拘らず
	かける	欠ける	欠る
	かさねる	重ねる	
	かつ	かつ	且つ
	かっしょく	褐色	かっ色
	かならず	必ず	必らず
	かねる	兼ねる	兼る
	～から	○○から作る．△△から再結晶よりは使わない	
	がらす	ガラス	硝子
	かわる	代わる	代る（代理・代人など）
	かわる	変わる	変る（うつりかわる，変化）
	カ月	カ月	箇月
	10カ所	10カ所	10ヶ所，10箇所
キ	きしゃく	希釈	
	きめる	決める	決る
	きりあげ	切上げ	切りあげ
	きわめて	極めて	きわめて
ク	くふう	工夫	くふう
	くみあわせ	組合せ（名詞）組み合せ（動詞）	
	くらい（助詞）	くらい	位
	くらべる	比べる	比る
	くりかえす	繰り返す	繰返えす
ケ	けんだく	懸濁	けんだく
コ	こえる	超える	越える
	こげる	焦げる	焦る
	ここ	ここ	此処
	こころみる	試みる	試る
	こたえ	答え	答（表中）
	こたえる	こたえる	応える
	こと	こと	事*
	ごと	ごと	毎
	ことなる	異なる	異る
	ことに	殊に	
	この	この	此の

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
コ	こまかい	細かい	細い
	（洗い）こむ	（洗い）込む	
	これ	これ	之
	これら	これら	此等，これ等
サ	さきに	先に	さきに
	さける	避ける	避る
	さげる	下げる	下る
	さしこむ	さし込む	挿し込む（挿入）
	さしつかえない	差し支えない	差支えない
	さまざま	様々	
	さら	皿	さら
	さらに	更に	
シ	しかし	しかし	然し，併し，而し
	しがたい	し難い	
	しげき	刺激	刺戟
	したがう	従う	したがう
	したがって	したがって（接　続詞）	
		従って（動詞）	
	したのち（に）	した後（に）	
	しばしば	しばしば	屡々
	しぶい	渋い	しぶい
	しまう	しまう	終う，了う
	しめす	示す	
	しめる	湿る	湿める
	しゃこう	遮光	しゃ光
	しやすい	しやすい	し易い，仕易い
	じゅうぶん	充分，十分	じゅうぶん
	しゅうまつてん	→終点	終末点
	しょうじる	生じる	生ずる
	じょうりゅう	蒸留	蒸溜
	じょじょに	徐々に	
	しらべる	調べる	調る
ス	すくない	少ない	少い
	ずつ	ずつ	宛
	すでに	既に	すでに
	すてる	捨てる	捨る
	すなわち	すなわち	即ち
	すべて	すべて	総て，凡て，全て
	すみやかに	速やかに	すみやかに
セ	せん	栓	せん，セン
	せんじょう	洗浄	洗滌
ソ	そう	沿う	
	そうにゅう	挿入	そう入
	そこ	そこ	其処
	その	その	其の
	そのほか	そのほか	其の他
	それぞれ	それぞれ	夫々
タ	だいたい	大体	だいたい
	たいてい	大抵	たいてい
	たえず	絶えず	絶ず
	たがいに	互いに	たがいに
	たしかめる	確かめる	確める
	だす	だす	出す
	ただ	ただ	唯，只
	ただし	ただし	但し
	ただちに	直ちに	直に
	たとえば	例えば	たとえば
	ために	ために	為に
チ	ちいさい	小さい	小い
	ちかづく	近づく	近付く，近ずく

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
チ	ちょうど	ちょうど	丁度
	ちょっと	ちょっと	一寸
ツ	ついて	ついて	就いて，付いて
	ついで	次いで	
	つぎに	次に	つぎに
	つくる	作る	
	つける	付ける	
	づつ	ずつ	宛
	つねに	常に	
	つめる	詰める	
テ	ていする	呈する	
	できる	できる	出来る
ト	とおり	とおり	通り
	とき	とき	時*
	ときどき	時々	ときどき
	とくに	特に	
	どこ	どこ	何処
	ところ	ところ	所*
	ともせん	共栓	共せん
	ともなう	伴う	伴なう
	ともに	共に	
	とりあつかい	取扱い（名詞） 取り扱い（動詞）	
ナ	ないし	ないし	乃至
	なお	なお	尚
	なかば	半ば	中ば
	ながら	ながら	乍ら
	なづける	名付ける	名づける
	など	など	等
	ならびに	並びに	
	なるべく	なるべく	成べく，成る可く
ニ	にかわじょう	にかわ状	膠状
	にごる	濁る	
	にそう	二層	2層
	にゅうばち	乳鉢	乳ばち
ヌ	ぬぐう	ぬぐう	拭う
	ぬらす	ぬらす	濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく	除く	
	のちに	後に	のちに
	のべる	述べる	述る
	のり	のり	糊
ハ	はかり	はかり	秤
	はかる	量る	測る，計る→当用漢字
	はじめて	初めて	初て
	はじめの	初めの	
	はじめる	始める	
	はやい	速い	
ヒ	ひとしい	等しい	
	ひとつ	一つ	
	ひとつづつ	一つずつ	
フ	ふきん	付近	附近
	ふくざつ	複雑	
	ふたたび	再び	
	ふりまぜる	振り混ぜる	振混ぜる
	ふれる	触れる	触る
ホ	ほか	ほか	他，外
	ほど	ほど	程

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
ホ	ほとんど ほぼ	ほとんど ほぼ	殆んど 略々，略ぼ
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 侭
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 結ㇲぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍い
モ	もうしこみ もえる もし もしくは もちいる もちろん もって もっとも もっぱら もどす もとづく もとに もの もる	申し込み （申込み，申込） 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す（もどす） 基づく 下に もの 漏る	 燃る 若し 用る 勿論 以て もっぱら 基く 許に 物*，者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い，軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい よういに 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 比較するときに用いる． 例：○○より△△が大きい よる	好い，良い ようす 様だ（に） 漸く 熔融 余程 依る，因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんぱ	留分 リンパ	溜分 淋巴，りんぱ
ロ	ろう ろうと ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蝋（正名はロウ）

分類	用　語	使う字	使わない字　備考
ワ	わかる わける わずかに わたって	わかる 分ける わずかに わたって	分る，判る，解る 分る 僅かに 亙って

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）

1. SI基本単位の名称と記号

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位記号
長　さ	メートル	m	熱力学温度	ケルビン	K
質　量	キログラム	kg	物質量	モル	mol
時　間	秒	s	光　度	カンデラ	cd
電　流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる．

2. SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる．それらの名称と記号は次のとおりである．

倍　数	接頭語	記　号	倍　数	接頭語	記　号
10	デ　カ(deca)	da	10^{-1}	デ　シ(deci)	d
10^{2}	ヘクト(hecto)	h	10^{-2}	センチ(centi)	c
10^{3}	キ　ロ(kilo)	k	10^{-3}	ミ　リ(milli)	m
10^{6}	メ　ガ(mega)	M	10^{-6}	マイクロ(micro)	μ
10^{9}	ギ　ガ(giga)	G	10^{-9}	ナ　ノ(nano)	n
10^{12}	テ　ラ(tera)	T	10^{-12}	ピ　コ(pico)	p
10^{15}	ペ　タ(peta)	P	10^{-15}	フェムト(femto)	f
10^{18}	エクサ(exa)	E	10^{-18}	ア　ト(atto)	a

例えば，長さの単位mの10^{3}倍はkm，10^{-2}倍はcm，10^{-3}倍はmm，10^{-6}倍はμm，10^{-9}倍はnmとなる．ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する．例えば，mgはμkgと記さない．

3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周 波 数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンス	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	℃
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	ルックス	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	°

圧力はSI単位ではパスカルであるが，血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため，mmHgを使用できる．

5. その他よく用いられる量と単位記号の例

面　積	m^2，cm^2	体積	m^3，cm^3，l，ml	速さ	m/s
加速度	m/s^2	波数	cm^{-1}	密度	kg/m^3，g/cm^3，g/ml
電流密度	A/m^2	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝　度	cd/m^2	粘度	Pa・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29年度図書委員

奥田晴宏	畝山智香子	*穐山浩	宮崎玉樹
*木吉真人	*緒方潤	*河野健	吉田徳幸
岡本吉弘	小林憲弘	*坂井隆敏	*西﨑雄三
大城直雅	*渡辺麻衣子	*三澤隆史	曽我慶介
青木良子	*今任拓也	*髙橋祐次	山崎大樹
豊田武士	*堀端克良	田邊思帆里	

（*印は編集委員）

国立医薬品食品衛生研究所報告　第135号

平成29年12月11日　印　刷
平成29年12月15日　発　行

発　行　所　国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

印　刷　所　株式会社　弘 文 社

○ Copyright, 2017, by National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa , Japan
○ 本紙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。