

平成7年度業務概要

所長 寺尾 允 男

平成7年度は昨年示された厚生省試験研究機関の組織再編案に基づいた組織および業務の検討が厚生科学課を中心に進められている。衛生試験所も当所に直接関係のある、国立保健医療福祉研究所（仮称）に設置される研修センターおよび情報科学センターのあり方に関する討議に参加してきた。厚生省試験研究機関の再編は着実に動いている。平成7年度は衛生試験所の将来にとってきわめて重要な年であったといえる。

試験研究業務

衛生試験所の現在の業務目的は医薬品、食品、医療用具、生活環境中の化学物質などの品質、有効性、安全性を適切に評価するための研究、調査、および行政試験を行うことにある。

このような業務目的に基づき、平成7年度に行った研究の成果として発表した論文は本誌211～263ページにまとめてある。誌上発表した論文数は327編である。また、平成7年度に行った主要研究テーマは300～305ページにまとめてある。

情報化時代を迎え、平成7年度には所内コンピュータネットワークをほぼ完成し、所内各部からインターネットを通じて外部の機関との情報交換が可能となった。

国際共同研究

当所は多くの国際機関と連携し、国際共同研究を進めている。以下に主な研究を示した。

1. OECD（経済協力機構）化学品プログラム
2. IPCS（国際化学物質安全性計画）
3. IFCS（国際化学物質安全盛フォーラム）
4. ICH（日米欧医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議）
5. エンドトキシン WHO 標準品と各国標準品の力価比較試験
6. 中国天津医薬品検査所技術プログラム

国際交流

国際交流としては、厚生省に関係する技術行政関連の国際会議への専門家の参加および外国人研修生の受け入れが主である。

本年度は海外派遣は延べ124名であったが、内訳は留学7名、2国間共同研究あるいは学会への招聘または参加、延べ63ならびにJICA等のプロジェクトによる途上国への技術援助10名のほか、延べ44名が行政に関連する国際

会議への出席者であった。その中にはICH14名、IPCS9名、IFCS3名、OECD10名、CODEX（食品規格計画）3名、JMP（農薬合同会議）1名、JECFA（食品添加物評価会議）1名、INN（WHO国際一般名）1名、ISQA（国際品質確保会議）1名およびDRSP（医薬品規格支援プログラム）1名が含まれる。

外国人研究員、留学生の受け入れは24名であった。

関連集会

7月12日につくば国際交流センターで、薬用植物栽培技術の向上と当所の薬用植物栽培試験場における研究成果を、広く研究者および栽培者に還元することおよび人的交流を目的とした、第5回薬用植物栽培技術フォーラムを開催した。

全国衛生化学技術協議会は11月16～17日、秋田県衛生科学研究所・森田盛大所長を年会長として秋田県総合保健センターで開催された。情報に関するワークショップと食品、環境、薬事および家庭用品の分科会における会員の研究発表のほか、それぞれの分野で自由集會がもたれた。

人事異動

平成7年度における部長以上の人事異動は次の通りである。

平成8年3月1日付けで武田 寧大阪支所長が退任し、小川義之生物試験部部長が昇任した。なお、小川支所長は引き続き生物試験部長を併任する。

また、平成8年3月1日付けで豊田正武食品部第3室長が食品部長に昇任した。

総 務 部

部長 清 水 義 勝

1. 定 員

平成6年度末の定員は266名であったが、平成7年度は、遺伝子治療薬の試験体制の強化に伴う生物薬品部の定員として1名（6カ月）増員、第8次定員削減計画に基づき研究職1名、ならびに行政職(二)2名 計3名の定員削減により、平成7年度末の定員は、指定職2名、行政職(一)43名、行政職(二)19名、研究職200名、計264名となった。

2. 予 算

平成7年度の子算の概要は次のとおりである。

(1) 一般子算

予算額は、3,765,704千円で前年度に比較して3.13%の増額が図られた。

増額、減額の主な項目としては、

- ① 増員に伴う経費の増 3,361 千円
- ② 研究費の増 (研究員当積算庁費単価アップに伴う増) 1,755 千円
- ③ 標準品製造費の増 (2 品目追加に伴う増 4,350 千円, 3 品目委譲に伴う減 △ 1,865 千円額, その他の増 22 千円) 2,507 千円
- ④ 施設管理事務経費の増 (庁舎管理費に係るペア UP 分および自動車運転手業務委託 1 名増に伴う増 7,658 千円, 自動車交換差金 2 台の増 3,400 千円, 5 試験場庁舎等警備委託新規増 2,324 千円) 13,382 千円
- ⑤ がん克服新 10 年戦略経費の減 △ 58,544 千円
- ⑥ 受託研究費の増 31,525 千円
- ⑦ 研究情報ネットワークシステム整備費の増 (新規) 42,310 千円
- ⑧ 培養生物資源保存管理基盤整備費の増 (新規) 30,668 千円
- ⑨ 血清等製造及び検定費の増 (3 品目追加に伴う増) 7,771 千円
- ⑩ 施設整備費の増 13,458 千円

等が挙げられる。

(2) 移替予算

予算額は、165,735 千円で前年度に比較して 4.27% の増額となった。

新規課題としては、国立機関原子力試験研究費において 5 課題 (照射冷凍食品等の検知法に関する研究 10,824 千円, アシアロ糖タンパク質受容体の消長を指標とした肝疾患の診断法の確立 10,481 千円, γ 線照射により誘起される食品包装材料の化学的および物理的変動と食品との相互作用に関する研究 10,983 千円, 新しい標識化合物を活用した乳癌の診断法の探索とその治療法に関する基礎的研究 8,577 千円, γ 線照射による生分解性高分子ドラッグデリバリーシステムの薬物放出性の制御に関する研究 8,295 千円) 国立機関公害防止等試験研究費において 1 課題 (人を取り巻く生活環境におけるダイオキシン等およびその前駆物質の潜在的リスクアセスメント 16,622 千円) が認められた。

なお、平成 7 年度事項別予算額は別紙のとおりである。

3. 施設整備状況

平成 7 年度の施設整備については、以下のとおり整備を行った。

(1) 予算関係

- ① 筑波試験場環境制御実験棟屋根等防水工事 (施設整備費 10,300 千円)
- ② 北海道試験場第一温室灌水設備設置他 4 件 (施設整備費 35,637 千円)
- ③ 伊豆試験場第一温室灌水設備設置他 5 件 (施設整備費 24,724 千円)

- ③ 和歌山試験場温室灌水設備設置他 2 件 (施設整備費 15,207 千円)
- ④ 種子島試験場温室灌水設備設置他 2 件 (施設整備費 19,247 千円)
- ⑤ 大阪支所本館梁補強工事 (各所修繕費 (特別修繕) 4,893 千円)

4. 国家検定品目等の改正

(1) 国家検定品目の追加

薬事法第 43 条第 1 項等の規定による検定を受けるべき医薬品に、新たに「生合成ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液」「生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液」「生合成ヒト結晶性イソフェンインスリン水性懸濁注射液」の 3 品目が追加された。

この結果、当所の試験に係る国家検定品目は、5 品目から 8 品目となった。

(2) 国立衛生試験所標準品交付規程の一部改正

医薬品等試験用標準品「下垂体性性腺刺激ホルモン標準品」ならびに「センノシド標準品」を追加した。

これにより、当所が製造し、交付している標準品は医薬品等試験用標準品 100 品目、色素試験用標準品 38 品目、計 138 品目となった。

5. 移転関係

(1) 本所

昭和 63 年 7 月の閣議決定 (多極分散型国土形成促進法に基づく 79 行政機関等の移転) に基づき、府中市の米軍基地跡地 (現在留保地) への移転に向けて関係省庁 (大蔵省、建設省)、東京都および府中市との折衝を進めてきたが、府中市の市民斎場建設についての住民との調整が進まず、国有財産地方審議会での留保地解除のための全体の利用計画の策定に着手できなかったことから、当初計画した平成 8 年度の移転は断念せざるを得ない状況となった。

しかしながら、平成 4 年 12 月に市民参加の「市民斎場検討協議会」からの答申が出され、市民斎場問題が決着を見たことにより、平成 10 年度の特定期有財産整備特別会計要求に向けて留保地の全体利用計画策定 (東京都、府中市および当所の三者協議) に着手している。

(2) 支所 (大阪)

平成 2 年 8 月の近畿財務局による「行政財産等の使用状況」の実態調査の結果、国有地の非効率利用との指摘があり、集約整備について、別地移転を含め検討が必要とされており、

当所としては、

- ① 現在地が、埋蔵文化財包蔵地であることにより、高層建築が不可能であること。
- ② 現在地が、大阪市の中心地にあり、自動車等による振動、騒音および大気汚染等のため、研究業務を行う上で適切な環境条件にないこと。

別表	平成7年度予算額				備考
	平成6年度 (A)	平成7年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	備	
	(千円)	(千円)	(千円)		
(組織)厚生本省試験研究機関	3,651,467	3,765,704	114,237		
(項)厚生本省試験研究所	3,449,093	3,542,101	93,006		
国立衛生試験所に必要な経費	3,449,093	3,542,101	93,006		
既定定員に伴う経費	2,251,678	2,281,659	29,961		
人件費	2,251,678	2,281,659	29,961		
増員要求に伴う経費	0	3,361	3,361		
人件費	0	2,606	2,606		
人当経費	0	52	52		
研究費	0	703	703		
経常事務費	300,158	300,959	801		
人当経費	7,675	7,612	△ 63		
一般事務経費	46,178	45,825	△ 353		
研究費	237,669	239,424	1,755		
官庁会計事務データ通信システムに必要な経費	8,636	8,096	△ 538		
特別研究費	16,364	16,396	32		1. 安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究 (9,130千円) 2. 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する研究 (7,266千円)
標準品製造費	45,736	48,243	2,507		
安全性生物試験研究センター運営費	204,448	204,507	59		
薬用植物栽培試験場運営費	103,598	103,423	△ 175		
情報活動運営費	42,196	42,237	41		
施設管理事務経費	69,964	82,880	12,916		
対ガン新10カ年総合戦略経費	58,544	0	△ 58,544		
受託研究費	135,929	167,454	31,525		1. バイオテクノロジー応用医薬品の評価技術の開発 (7,000千円) 2. バイオテクノロジーを利用した食品の開発と安全性評価技術の開発 (12,500千円) 3. バイオテクノロジーを応用した毒性・薬効の新評価技術の開発 (27,700千円) 4. 糖鎖関与疾患の発症機構の解明 (3,000千円) 5. 糖鎖含有タンパク製剤における糖鎖の機能解明と評価技術の開発 (15,000千円) 6. 遺伝子治療用ベクターの開発と評価技術の確立 (5,250千円) 7. 新医薬品製剤の有用性確保技術の開発と評価技術の確立 (13,870千円) 8. 高機能を有する医用材料の創製・改良・修飾・及び周辺技術に関する研究 (8,000千円) 9. 医用材料と生体の相互作用の総合化技術の開発 (4,000千円) 10. 薬用植物の科学的研究 (13,850千円) 11. 免疫系による生体防御機構の解明と新規生体調節物質の開発 (26,000千円) 12. 神経系の機能・病態の解析と医療への応用 (14,000千円)

事 項	平成6年度	平成7年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	備 考
	(A)	(B)		
	(千円)	(千円)	(千円)	
				13. レセプターなどの細胞膜を介した生体調節機構の解明と医療への応用 (14,000千円)
				14. 代謝調節機構に及ぼす環境要因の解析 (2,060千円)
				15. 医療用具の滅菌保証の評価の基礎に関する研究 (1,224千円)
乱用薬物基礎研究費	19,023	19,067	44	薬物乱用,特に市販配合剤乱用時の依存性形成能とその薬物動態ならびに生体に及ぼす影響に関する研究 (19,067千円)
総合化学物質安全性研究費	99,277	99,365	88	1. 安全性点検体制支援システム経費 (70,657千円) 2. 安全性試験法開発等研究費 (28,708千円)
移 転 調 査 検 討 費	2,673	2,673	0	
共 同 利 用 型 高 額 研 究 機 器 整 備 費	99,505	99,505	0	
研 究 情 報 ネットワーク システム 整 備 費	0	42,310	42,310	
培 養 生 物 資 源 保 存 管 理 基 盤 整 備 費	0	30,668	30,668	
(項)血清等製造及び検定費	109,514	117,285	7,771	
医 薬 品 の 国 家 検 定 お よ び 検 査 等 に 必 要 な 経 費	109,514	117,285	7,771	
一 般 事 務 経 費	12,896	12,907	11	
事 業 費	96,618	104,378	7,760	
(項)厚生本省試験研究所施設費	92,860	106,318	13,458	1. 筑波試験場環境制御実験棟屋根等防水工事 (10,418千円)
国立衛生試験所施設整備経費	92,860	106,318	13,458	2. 北海道試験場第一温室灌水設備設置他4件 (36,045千円) 3. 伊豆試験場第一温室灌水設備設置他5件 (25,007千円) 4. 和歌山試験場温室灌水設備設置他2件 (15,381千円) 5. 種子島試験場温室灌水設備設置他2件 (19,467千円)
(移替予算)				
(組織)厚生本省試験研究機関	158,823	165,735	6,781	
(項)国立機関原子力試験研究費	93,350	108,328	14,978	
(項)国立機関公害防止等試験研究費	65,473	57,407	△ 8,066	
計	3,810,421	3,931,439	121,018	

* 予算額については両年度とも当初予算額

③ さらに、組織再編計画の一環として大阪支所を『国立厚生科学基盤技術開発研究所 (仮称)』に拡充改組する方針であること。

等の諸状況から、大阪府茨木市所在の「国際文化公園都市西部地区ライフサイエンスパーク」を候補地の1つとして、当該地域の開発事業の進行に並行して具体的な検討を進めることとしている。

薬 品 部

部 長 小 嶋 茂 雄

概 要

平成7年度も、昨年度に引き続いて、医薬品の品質規格に関する研究、製剤評価に関する研究、ならびに麻薬および依存性薬物に関する研究を中心に試験・研究を実施したが、厚生省試験研究機関の組織再編が進められている中で、

薬品部の業務も見直す時期に来ていると思われる。

医薬品の品質規格に関する研究では、医薬品の分析法に関する研究、ならびに日本薬局方の規格および試験方法に関する研究を行った。

製剤評価に関する研究では、経口徐放製剤や非経口製剤のバイオアベイラビリティに影響を与える生体内の諸因子を解明して、インビボの結果とよく相関するインビトロの試験系や動物を用いた試験系を確立するための研究、製剤中における医薬品の安定性を支配する因子を明らかにすることにより、その安定性を正しく予測しうる試験法を確立するための研究、ならびに添加剤による医薬品の安定化効果に関する研究などを行った。

麻薬および依存性薬物に関する研究では、尿、血液、毛髪などの生体試料中の乱用薬物の分析法に関する研究、毛髪や尿の分析による薬物使用の鑑定法の研究、ならびに毛髪への薬物の移行に関与する因子に関する研究などを行った。

長期の海外出張では、伊豆津技官は、HS財団の外国への日本人研究者派遣事業により、平成7年9月15日～平成8年3月14日まで、米国コロラド大学薬学部に留学し、カーペンター教授の下でタンパク質含有医薬品の安定性評価法および安定化に関する研究を行った。なお、同技官は、同教授の招請により、引き続いて平成9年秋まで、同大学において研究を続ける予定となっている。

また、短期の海外出張については、次のとおりである。

小嶋部長は、ICH3準備会合ならびに日米欧三薬局方会議に出席するため、ベルギーおよびフランスに出張した(平成7年7月15日～24日)。

青柳室長は、大韓薬学会の第44年会(平成7年10月27～28日)において招待講演を行うため、韓国に出張した。

吉岡室長は、米国化学会主催の製剤設計とドラッグデリバリーに関する会議(平成7年10月10日～13日)において研究発表を行うため、米国に出張した。また、阿曾幸男主任研究官は、生理活性物質の放出制御に関する国際シンポジウム(平成7年7月30日～8月4日)において研究発表を行うため、米国に出張した。

石橋室長は、国際厚生事業団の不正/不良医薬品対策事業に係る海外調査団の一員として、タイおよびベトナムに出張し、現地の状況を調査するとともに、両国の行政当局や試験機関の関係者と意見交換を行った(平成7年8月27日～9月9日)。

中原室長は、法中毒学における毛髪分析に関する国際会議(平成7年11月19～23日)において招待講演を行うため、アラブ首長国連邦に出張した。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬49件、かぜ薬等1件の合わせて50件について試験した。

2. 一斉取締試験

ピンドロール徐放錠および徐放カプセル8件、ならびにニトログリセリンを含有する外用の血管拡張剤7件について試験を行った。

3. 特別行政試験

あへん中のモルヒネの含量について試験を行った(国産あへん32件、輸入あへん84件、合計116件)。

4. 標準品の製造

GC-MS分析用として、次の4種の重水素化体の標準品を製造した：

フェンシクリジン-d5 (5g)、メチレンジオキシアンフェタミン-d3 (5g)、メチレンジオキシメタンフェタミン-d3 (5g)、リゼルギン酸ジエチルアミド-d10 (1g)。

5. 国際協力

国際厚生事業団の第6回必須医薬品製造管理研修に協力し、アジア諸国の医薬品製造管理者に対する研修を行った。

国際協力事業団の中国天津医薬品検査技術協力プロジェクトの第3年度(平成7年度)の研修員として平成7年6月26日に来日した天津市薬品検査所の唐素芳薬師は、国立衛生試験所(薬品部)における6ヵ月間の医薬品安定性に関する研修を終えて、平成7年12月24日帰国した。

青柳室長は、同プロジェクトの短期派遣専門家として、平成7年6月1日～7月31日まで同薬品検査所に出張し、バイオアベイラビリティに関する現地指導に当たった。また、石橋室長は、同プロジェクトの第2回中日薬品分析セミナーの講師として、平成7年11月5日～12日まで同薬品検査所に出張し、不正医薬品の鑑別試験法について講演を行うとともに、中国の医薬品分析の関係者と意見交換を行った。

6. その他

日本薬局方の改正作業(薬務局研究開発振興課)、日本薬局方外医薬品規格および医薬品添加物規格の改正作業(薬務局審査課)、地方衛生研究所技術者講習会(薬務局監視指導課)、麻薬および乱用薬物に関する情報収集(薬務局麻薬課)ならびにJISの改正作業(通商産業省)などに協力した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

カルシウム拮抗薬の迅速分析法を作成した(薬務局監視指導課委託研究費)。

キャピラリー電気泳動を用いた生薬配合感冒薬中の有効成分の分析法を確立した。

熱帯病治療薬の開発のため、抗マラリア作用を有する物質の検索を行った。また、抗マラリア薬および駆虫薬の規格基準の作成、ならびにこの規格基準に基づいた製剤の品

質試験を行った(厚生科学研究費補助金)。

薬事法指定検査機関精度管理要項(案)ならびに試験検査実施に関する管理運営の規準(案)を作成した(薬務局監視指導課委託研究費)。

平成7年度は、駆虫薬について、薄層クロマトグラフ法を用いた不正医薬品の鑑別試験法を開発した(国際厚生事業団技術移転振興対策事業費)。

2. 日本薬局方の規格および試験方法に関する研究

日本薬局方の中で用いる試薬・試液の名称を、IUPACの化合物命名法に準拠した名称に改めるための検討を行った。この名称の変更は、急いで行くと混乱を起こすおそれがあるので、第十三改正〔試薬・試液の中だけの変更〕と第十四改正〔日本薬局方全体にわたる変更〕の2段階で実行されることになっている(厚生科学研究費補助金)。

第十三改正日本薬局方において新たに赤外吸収スペクトルによる確認試験(参照スペクトル法)が採用された82の各条品目について、赤外吸収スペクトルを測定し、参照スペクトルを作成した。

「液体クロマトグラフ法」ならびに「ガスクロマトグラフ法」の改正案を作成した。また、「ケトン・イソプロパノール・第三ブタノール試験法」を有害試薬である水銀を用いないクリーンな試験法に改めるため、ガスクロマトグラフ法に基づく「エタノール中の揮発性混在物試験法」を作成した。これらの改正案は、日本薬局方調査会一般試験法委員会において審議の結果、第十三改正日本薬局方に収載された。

日本薬局方において用いられる計量単位を国際単位系(SI単位系)に基づくものに改めるための検討を行った。第十三改正においては、この検討の結果に基づいて、SI単位系への全面的移行が行われた。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

水に浸漬したときの湿潤強度が異なる2種のアセトアミノフェン徐放顆粒を調製し、これを試料に用いて、徐放性顆粒からの薬物の放出に及ぼすヒト消化管内の機械的破壊力の影響について検討した。その結果、消化管内の破壊力は食事によって増大し、空腹時の投与では消化管内で壊れない顆粒が、食後の投与では破壊され、放出速度が増大することを明らかにした(HS財団受託研究費)。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

マトリキシング法によって推定される医薬品製剤の有効期間の特徴をシミュレーションを行って明らかにするとともに、包装および処方間の変動について有意差検定を行った場合の検出力と有意水準との関係を明らかにした(HS財団国際共同研究費)。

凍結乾燥製剤中のタンパク質分子の運動性が、スピンスピン緩和時間を指標として測定できることを、牛血清アルブミンおよび γ -グロブリンをモデルとして明らかにし

た。また、その測定結果から、タンパク質の変性速度が分子の運動性と強く関連していることが示唆された(創薬科学総合研究費)。

乳酸脱水素酵素を凍結乾燥する際に、ショ糖などの糖類とポリエチレングリコールなどの両親媒性物質とを組み合わせることで添加することによって、構成成分の結晶化が抑制されて、安定性が著しく増大することが明らかとなった。

ポリビニルアルコール、ゼラチン誘導体などの高分子から調製したハイドロゲルについて、ゲル中での水分子の拡散速度をNMRスピネコー法によって測定できることを明らかにした(HS財団受託研究費)。

γ 線を照射したポリ乳酸マイクロスフェアは、低照射量では二相性の薬物放出パターンを示すが、高照射量では一相性のパターンを示すことが分かった。また、 γ 線の照射量を調節することによって、初期の薬物放出速度を制御できることが明らかとなった(国立機関原子力試験研究費)。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

トリアゾラムを投与したラットから得られた毛髪を試料に用い、毛髪中のトリアゾラムとその主代謝物の定量法を確立した。また、この定量法を用いて、トリアゾラムを服用したヒトの頭髪から親化合物や主代謝物を検出し、診断に役立てることができた(厚生科学研究費補助金)。

32種の覚せい剤系薬物の毛髪への取り込みに及ぼす化学構造因子の影響について検討した結果、毛髪への取り込みにプラスに働く構造因子は、①窒素の炭素側鎖の長さ、②ベンゼン環やフラン環などの芳香環、③芳香環上のメチレンジオキシ基やメトキシ基などであり、マイナスに働く構造因子は、①フェノール性およびアルコール性の水酸基、②シアノ基、③窒素-アシル結合などであることを明らかにした。

バルビツール酸系向精神薬など8種の薬物について、呈色反応ならびにTLC、GC、HPLCおよびGC-MSにより分析し、それらの測定結果に基づいて、分析マニュアルを作成した(薬務局麻薬課委託研究費)。

覚せい剤による急性中毒の診断に役立てるため、動物に中毒量の覚せい剤を投与して、その尿、血液、毛髪中の覚せい剤およびその代謝物を定量し、中毒状態における薬物動態について検討した。

生物薬品部

部長 早川 堯 夫

概要

遺伝子治療に関連して、臨床研究の開始、拡大、治療薬の実用化など大きな動きが始まった。さらに新たな課題として細胞治療薬の実用化も視野におさめる必要が生じてき

た。10 数年前のバイオ医薬品登場時点にみられたような事態の進展と広がり大きさが予感される。遺伝子治療薬、細胞治療薬いずれも、遺伝子操作、細胞操作、細胞培養といったバイオ医薬品の場合にも必須であった基本的要素を基礎にさらに複雑に、緻密かつ高度に組み上げて得られる医薬品である。したがってまずは、この10 数年間のバイオ医薬品の特性・品質・安全性評価に関連して培い蓄積してきたコンセプトやデータを貴重な礎として、これらをいかに多面的、多重的に組み合わせ活用するかが事態への当面の対応策の鍵となると考えられる。しかし同時に、新局面への本格的対応を早急に開始する必要にも迫られている。これには先端科学に関する能力と社会科学的発想の融合が必要であろう。バイオ医薬品の品質確保に関する国際調和も順調に進んだ。その中でわが国の生物薬品評価の中核的な立場として仮に得た「名」が、「実」を伴うものであるための努力の継続とさらなる飛躍が今後の課題である。生命科学研究が医薬品に直結する、そうした時代が求める研究内容は、高度化と多様化という、一つの研究機能が同時に果たすには容易ではない、相異なるベクトルをもつものである。しかしそうであっても、将来への展望を切り拓き、前に進むためには、相異なるベクトルを両立、共存させる在り方を模索するしかないのかも知れない。質の高い基礎研究の遂行能力を含めた研究機能の構築と研究活動の一層の充実をどのように図っていくのか、課題は少なくない。

平成8年度の主な研究業務としては、生物薬品の特性・品質評価技術の開発に関する研究、医薬品の有効性・安全性に関する生物化学的研究、生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究、先端技術を利用した生体成分関連医薬品の有用性確保に関する基礎的研究、診断用医薬品の評価技術および関連基礎研究、などを行った。

人事面では、平成8年4月1日付けで渡部明子さんが採用され第三室に配置された。山本雅幸氏が平成8年4月1日付けでHS財団流動研究員として新たに派遣された。協力研究員として韓国国立保健院生物工学科長の閔 洪基 (Min Hongki) 氏を平成7年11月1日～平成8年1月31日の間受け入れた。国際協力事業団の天津医薬品検査技術協力プロジェクト中期研修生として天津市薬品検査所生化学室主任の李海生氏を平成7年5月より、同所主管薬師の黄 哲蘇氏を平成8年2月よりそれぞれ約3カ月受け入れた。

短期海外出張は以下の通りであった。早川部長：ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合および生物薬品のウイルス安全性とウイルスクリアランスの評価に関する国際科学会議出席 (米国, 平成7年6月11日～6月21日), ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合出席 (フランス, 平成7年9月8日～9

月16日); 山口室長：ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合および生物薬品のウイルス安全性とウイルスクリアランスの評価に関する国際科学会議出席 (米国, 平成7年6月11日～6月21日); 川西室長, ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合出席 (フランス, 平成7年9月8日～9月16日)。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬14件について試験した。

2. その他

第13日本薬局方改正に伴う業務 (薬務局研究開発振興課), 中央薬事審議会各種調査会・部会 (薬務局審査課, 研究開発振興課), 日本薬局方外医薬品成分規格検討委員会, 原体・添加物小委員会 (薬務局審査課), 治験薬GMP, 生物製剤と生物薬品GMP検討会 (薬務局監視指導課), 食品添加物公定書第七版作成検討会 (生活衛生局食品化学課), 厚生省HIV遺伝子治療研究作業部会/文部省遺伝子治療臨床研究 (HIV) 審査ワーキンググループ (厚生科学課/文部省研究助成課), 生物薬品の品質の評価等に関する啓蒙活動 (公定書協会講演会等), 各種国際協力事業などに協力した。

研究業績

1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

i) 合成基質を用いたトロンピン定量法を市販製剤に適用し、従来の日局定量法に代わりうる、簡便で信頼性の高い活性測定法であることを明らかにした。

ii) シアル酸含量の異なる組換え型ヒトエリスロポエチン (r-hEPO) を用いて、生物活性とシアル酸含量の関係について検討したところ、至適シアル酸含量は、12.1～12.4 mol/mol EPO 付近であることがわかった。シアル酸含量の低い分画では、 $\alpha 2,6$ -sialyltransferase により最大1.2 mol/mol のシアル酸の導入と生物活性の上昇が認められた (HS財団受託研究費)。

iii) r-hEPO 製剤の糖鎖部分の品質評価法の確立を目的として、8-aminonaphthalene-1,3,6-trisulphonic acid (ANTS) 標識糖鎖の蛍光体支援糖質電気泳動法 (FACE法) および高性能強アルカリ性イオン交換クロマトグラフィー (HPAEC) を用いて3種のEPOの糖鎖のパターンを解析し、FACE法はシアロ糖鎖とアシアロ糖鎖を同時に、HPAEC法はシアロ糖鎖について解析でき、いずれの方法もEPO糖鎖の分子多様性を解析する方法として有用であることがわかった (HS財団受託研究費)。

iv) 昨年度樹立したM-CSFレセプター高発現細胞株を用い、高発現細胞の増殖、細胞死、分化に対するM-CSFの影響および高発現細胞の特性を解析したところ、M-CSFは高発現細胞の増殖、分化をわずかに促進する傾向があること、高発現細胞は親株細胞に比べてTPAによ

る分化に強い感受性を示すことが明らかとなった (HS 財団受託研究費)。

v) バイオテクノロジー応用医薬品の評価技術の開発の一環として、トロンボモジュリンを取り上げ共通の力価測定法の設定に関する基礎的検討を行った。その結果、2つの測定法の候補が適用可能であること確認した (HS 財団受託研究費)。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) 血栓溶解剤による血小板活性化や血管再閉塞には、本剤により生成したプラスミンが関与しているが、このプラスミンの血小板膜上の作用部位は、トロンビンレセプターとは異なるプラスミン特異的なレセプターであることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

ii) 創薬研究の基盤技術として細胞内生化学現象の画像化法の開発を行い、初代培養肝細胞における細胞内貯蔵部位からのカルシウムイオンの遊離、心室筋細胞内で生じるカルシウムスパーク現象、血管壁組織中の血管内皮細胞内カルシウムイオンの画像化に成功した (HS 財団創薬科学総合研究事業)。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究

i) G タンパク質への作用を介してカルシウムイオン濃度上昇へ影響する物質の検索法を考案した (環境庁公害予算)。

ii) 初代培養肝細胞において、各種刺激で生じるカルシウムウェーブの空間的パターンとカルシウムイオン動態に関係する細胞内小器官、各種機能タンパク質等の細胞内局在との関係を明らかにした (文部省科学研究費)。

iii) ヒト赤白血病細胞 K562 株を用いて赤芽球分化過程におけるヘモグロビン合成調節機構および鉄動態について解析し、トランスフェリン鉄がヘム合成を調節していること、またヘムは、トランスフェリン受容体発現量を減少させることを介して Hb 合成を抑制することが示された (厚生科学研究費補助金)。

iv) 病態時における生理活性ペプチドの変動に関する研究として、病態ラットの心臓、腸、および神経におけるサブスタンス P の分布と変動を検討した。

v) 多形核白血球機能の分子機構ならびに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学研究の一環として、カリクリン A による活性酸素生成の阻害および阻害からの回復に伴い、リン酸化の状態が変化する 67 kDa リン酸化タンパク質の存在を明らかにした。

vi) ホルモン剤の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として、ハービマイシン A を用いた検討により、初代培養ラット肝細胞におけるグルココルチコイド受容体の消長にチロシンキナーゼが関与することを明らかにした。

vii) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明と機能分化に関わる因子についての研究の一環として、HL-60 細

胞の好中球への分化に対する G-CSF の促進作用について解析を行い、G-CSF 添加により活性酸素産生系の細胞質因子 p67 の発現が亢進することを見いだした (HS 財団受託研究費)。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品の有用性確保に関する基礎的研究

i) フォトニクス技術を用いて、神経細胞死に関わるとされる細胞内カルシウムイオン、pH を培養海馬ニューロンにおいて高分解能画像化し、虚血類似状態における変化を検討した (HS 財団受託研究費)。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

i) 精巣診断薬に関する研究として、赤血球からの鉄遊離の挙動とトランスフェリンおよびフェリチンとの相互作用を検討した。

ii) 安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究として、HGFmRNA のプローブの標識化を検討した。

iii) アシアロ糖タンパク質受容体の消長を指標とした肝疾患の診断法の開発とその応用に関する研究として、ラット肝臓よりアシアロ糖タンパク質受容体の分離を検討した (国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

生 薬 部

部 長 佐 竹 元 吉

概 要

昨年度に引き続き、主として生薬の規格・試験法の基礎研究および生薬成分、天然物有害物質の化学的試験および安全性の試験、生薬薬理学的研究および薬物動態学的研究を行った。13 改正薬局方に生薬の定量法が充実し、その測定用としても有用な国立衛生試験所グリチルリチン酸と塩酸ベルベリンの標準品が規格化された。生薬の生体応答の研究および立体異性体の理化学的および生物学的評価方法の研究を開始した。科学技術庁振興調整費によるエイズに関する治療薬の開発の基礎的な研究は、その成果を上げて終了した。中国で臨床使用されている生薬に関して薬理的検討を行ったところ、その使用の妥当性が証明された。病態動物の心筋細胞が異常な活動電位持続時間の延長を示したので、そのイオン機序を解析した。

国際的交流としてはブラジル湿潤熱帯研究センター、天津医薬品検査技術プロジェクトおよびフィリピン厚生省伝統薬局への技術援助を行った。

海外出張は JICA 天津医薬品検査技術プロジェクトの専門家として佐竹元吉部長が平成 7 年 10 月 26 日から 11 月 6 日および川原信夫研究員が平成 7 年 11 月 15 日から 11 月 30 日まで中国へ、関田節子主任研究官は、フィリピン

厚生省伝統薬局と JICA 共催による科学フォーラム「生薬の規格と品質管理」の招待講演のため平成 8 年 3 月 3 日から 3 月 12 日までマニラ市、グバオ市に出張した。川原信夫研究員はカナダのアルバータ大学での 1 年間の研究協力を終えて平成 7 年 10 月 6 日に帰国した。鈴木英世室長は平成 8 年 4 月 21 日から 27 日まで韓国保健省国立保健院との研究交流のため韓国に出張し、生薬分析に関する講演を行った。

筑波薬用植物栽培試験場主任研究官江崎勝司氏が平成 7 年 8 月 26 日から当部の併任となった。代田修氏を科学技術庁特別研究員として平成 6 年 9 月 1 日より、また、バンラデッシュの C. F. Hossain 氏をヒューマンサイエンス財団フェロー流動研究員として平成 6 年 3 月 29 日から、下村裕子氏を客員研究員として、ペルーから Dianna 氏を協力研究員として、引き続き受け入れた。ペルーの P. Bonilla Rivera 氏を科学技術庁流動研究員として、平成 8 年 1 月 15 日から平成 8 年 4 月 15 日まで受け入れた。

中国から天津医薬品検査技術プロジェクトで寿国香氏（平成 7 年 5 月 15 日から 9 か月間）、福建省中医学院の刑魯建氏（平成 7 年 4 月 1 日から 1 年間）、中国薬品生物製品検定所の肖新月氏（平成 7 年 9 月 9 日から 6 か月）およびインドから Vibha P. 氏（平成 7 年 5 月 15 日から 1 年間）を研究生として受け入れた。

業務成績

1. 特別審査

従来と同様、生薬または漢方エキス剤を含む製剤（かぜ薬 3 件）について審査を行った。

2. 調査に関する業務

生薬および生薬製剤の品質に関する調査

市場の日本薬局方生薬および製剤に関して、日本生薬連合会を中心に収集し、微生物限度値に関して調査を行った。

研究業績

1. 生薬および生薬製剤の規格試験の研究

i) 生薬の規格・試験法の基礎研究

オウゴン、オウバク、オウレン、カンゾウ、センナなど 8 生薬について、HPLC 法による定量法を確立した。

国立衛生試験所標準品の製造で、支所薬品試験部と、センシドの規格設定を行った。

ii) 生薬の化学的品質評価の研究

生薬の純度試験で、従来クロロホルムなど有害試薬を用いるものがあるが、それらを用いないクリーンアナリシスを検討し、アカメガシワ、オウゴンなど 4 生薬の試験法を確立した。

iii) 生薬製剤の評価技術に関する研究

生薬の立体異性体成分の分析および肉芽組織形成に対する作用を検討してきた。分析的研究ではサイコサポニン (a, c, d) の精製法と測定法を確立した。

紫根に含まれる光学異性体成分であるシコニンおよびアルカニンの局所投与での肉芽組織形成促進時の肉芽組織中の生化学的変化を比較検討した。

2. 植物資源の医薬的利用に関する研究

i) 有用な薬理活性をもつ新たな植物の探索とその利用
生殖内分泌系に作用する天然薬物の研究として、piri-piri, mikuri の各抽出エキスがエストロゲン存在下に強い LH 基礎分泌抑制作用を示すことを明らかにすると同時に、両植物ならびに ukiyagara の各抽出エキスが FSH の基礎分泌にかかわるエストロゲンの中枢へのフィードバック調節の過程に作用することを示唆した (HS 受託研究)。

ペルー産植物生薬 *Palo de sangre* の成分検索を行い、新規天然 Diels-Alder 型付加体 5 種を単離し、構造を決定した。また、*Hericampi* の CH_2Cl_2 エキスより 2 種のキサントン系化合物を単離し、構造を決定した (HS 受託研究, 科技庁)。

中草薬である草珊瑚 *Sarcandra glabra* の成分検索を行い、新規 quinolinone 配糖体等 3 種の化合物を単離し、構造を決定した。

Lespedeza bicolor, *Dalbergia cochichinensis* の成分検索を続行し、 5α -リダクターゼ、ジヒドロテストステロン受容体結合阻害活性成分として新規化合物を含む 14 種のフラボン化合物の構造解析を行った (HS 受託研究)。

ii) 繁用生薬の成分検索とその生物活性の研究

唐当帰の子宮平滑筋収縮抑制作用の活性成分の分離を行い、新規フタライドグイマー 1 種の構造を決定した。昨年度分離した活性成分 6 種とともに活性の強度を比較したところ、いずれも非特異的なパルペリン作用でフタライドモノマーの 10~30 倍の活性を示すことが明らかになった。

生薬の滋養強壯作用を評価する方法として、精子形成障害モデルを確立し、テストステロンを指標に同方法により伝統的な強壯薬 10 種について検討した結果、6 種に精子形成促進作用を認めた (以上 HS 受託研究)。

高コレステロール食を与えることにより、血清コレステロールの上昇が観察されたマウスに、七物降下湯を経口投与したところ、高コレステロール血症抑制および治療作用が認められた (厚生科学研究・長寿)。

中国において、炎症の治療に用いられている処方構成生薬の栝楼実の 50% エタノールエキスの抗炎症作用をマウスでの酢酸誘発色素透過性亢進に対する作用、ラットでのカラゲニン誘発浮腫および綿球誘発肉芽組織形成に対する作用および酢酸誘発 writhing に及ぼす作用を検討した。栝楼実およびこれに含まれる種子のエキスの経口投与で比較的強い抗炎症作用が認められた。この抗炎症作用は、炎症過程の早い相および比較的遅い相で発現しており、また、鎮痛作用も認められた。さらに、これらの薬理作用発現の

活性成分は種子に存在することが示唆された。

iii) 菌類生薬の活性成分検索と化学的分類に関する研究
植物病原菌に拮抗する真菌類の化学的研究：カナダの重要な木材資源であるアスペンに寄生する植物病原菌（青変菌）に拮抗する菌類のスクリーニングより得られた真菌 *Lecytophora hoffmannii* の抗真菌活性成分検索を行い、活性本体として lecytophorin と命名した新規化合物を単離、構造決定した。

微生物代謝産物の研究：5系統の *Cromoclestista malachitea* より得た EtOAc エキスについて HIV-Protease 活性阻害を確認した。大量培養された *Cromoclestista malachitea* のジクロロメタンエキスの成分精製を行い2種の化合物を単離し、その構造を明らかにするとともに、HIV-Protease 活性阻害を確認した（科技厅エイズ研究）。

中国産紫色馬勃 *Calvatia cyathiformis* の乾燥子実体 CH_2Cl_2 エキスより2種の新規ステロイド calvatiasterol A, B を単離し、構造を決定した。calvatiasterol B と前年度に構造決定した cyathisterol は RBL-2H3 細胞からの β -hexosaminidase 放出抑制（脱顆粒抑制）活性および DNP₇-BSA 刺激に伴う LTC₄ の遊離を完全に抑制した（厚生科学研究・長寿）。

iv) 生薬資源の薬理学および電気生理学的研究
心筋症ハムスターの心室筋細胞が刺激頻度に応じて異常な活動電位延長を起こすことを見出し、関与するイオン電流をパッチクランプ法を用いて解析した（HS 受託研究）。ウサギおよびモルモットの心筋ペースメーカー細胞（洞房結節細胞）の自発活動電位波形に対するエンドセリン受容体サブタイプ刺激の効果を解析し、それに関与する各イオン電流を解析した。エンドセリン受容体脱感作に著しい種差を発見し、受容体アミノ酸配列を決定し、原因を解析した（以上 HS 創薬研究，文部省科学研究費補助金）。

v) 漢方製剤の薬学的研究
臨床で高血圧の治療に用いられている漢方処方薬の七物降下湯およびその構成生薬の鉤藤鈎の腎臓血流に対する作用を麻酔下のラットを用いて検討した。両者は腎臓血流に対して顕著な作用を示さなかった。

vi) 生薬の薬物動態学的研究
マウ含有アルカロイドの一つである (-)-ノルエフェドリンおよびその光学異性体の肝および腎血流に与える影響を検討した。肝血流量に対しては、いずれも影響を及ぼさなかったが、腎血流量に対しては、ラセミ体において一過性の血流量の低下が認められた。

vii) 生薬資源の保存と保護に関する研究
ウコン、カノコソウ、サフラン、ホソバオケラ、ムラサキの5品目を収載した薬用植物栽培・品質評価指針 Part 4 を作成、出版した（厚生科学研究・品質評価）。

薬用生物資源の保存と保護を目的に局方、局外生薬規格

収載生薬の国内自生地の視認調査を行った。また、植物病原菌に拮抗作用を示す真菌 *Trichoderma* spp. の適正な保存条件を検討することを目的に代謝産物の検討を行い、菌株間の相違を TLC, HPLC により明らかにした（厚生科学研究・健康地球環境）。

viii) 生薬類の DNA 鑑定に関する研究

大麻のゲノム DNA を抽出し、RAPD 分析および RFLP 分析への適用を検討した（厚生科学研究・特別）。

3. 天然有害物質の化学的研究

i) マイコトキシンの検索・分離・同定・構造決定および生物活性の検討

生薬の微生物汚染について滅菌法による成分変動とマイコトキシン生産菌への影響を検討した（科技厅・原子力）。

療 品 部

部 長 中 村 晃 忠

概 要

科学技術庁フェローとして当部に勤務していた Russell B. Poe 博士（米国）は、1年間の研究生活を無事終了して、1995年7月末に帰国した。1996年4月1日付けて、中岡竜介君が採用された。

業務成績

1. 家庭用品関係

試験計画に従って、次の試験を実施した。なお、毒性部で実施する動物試験での試験物質の純度検定と安定性試験を当部が行っている。

分析法作成：2-mercaptomethylbenzimidazole, 2,5-di-tert-butyl-hydroquinone, N,N'-dimethylphenyl-p-phenylenediamine

細胞毒性試験：6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, poly-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, 2,5-di-tert-amyl-hydroquinone, 2-hydroxy-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatriene-1-one

2. 標準化と国際調和

i) 医療用具関係国際標準化機構委員会への参加：ISO/TC194「医療用具の生物学的評価」(Stockholm, 1996.4, 中村)；ISO/TC198「ヘルスケア製品の滅菌」(東京, 1995.10, 新谷)；ISO/TC198/WG4「バイオリジカル・インジケータ」(Delft, 1996.3, 新谷)。

ii) 医療用具関係 ISO 国内委員会への参加：次の TC 国内委員会に委員として参加している：TC194「医療用具の生物学的評価」；TC198「ヘルスケア製品の滅菌」；TC150「外科用インプラント」；TC157「避妊用具」；TC210「ヘルスケア製品に関する一般事項」。

iii) 厚生科学研究「国際性を配慮した医療用具基準策定

に関する研究」：日本の法律や施行規則，ガイドラインなどの構成をEU型のISO基準および米国型のISO基準と比較し，調和の方向性を探った。

iv) その他：第12改正薬局方・一般試験法「輸液用プラスチック容器試験法」を改めて，第13改正薬局方に一般情報「プラスチック製医薬品容器」と一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」を導入する作業を分担した。動物試験を削除し細胞毒性試験を導入するなど，大幅な改訂であった；JIS T9010「ゴム製品の衛生試験法」の改訂原案「ゴム製品の生物学的安全性に関わる試験方法」の作成を完了した。当部が中心となって作業したものである。平成8年度中に正式決定される予定である。

研究業績

1. ポリウレタンの生体内変化に関する研究

中断（人当研究費）。

2. 血液に接する医療用具に使用される放射線滅菌と揮発性物質に関する研究

トラップ・アンド・ページ法を用いたGC/MSによって，各種の透析膜材料をガンマ線照射した時に発生する揮発性物質を同定した。これらの断片を解析することで材料のポリマーを推定できることが分かった（国立機関原子力試験研究費）。

3. 天然ゴムラテックスによるI型アレルギーに関する研究

「植物の生体防御蛋白質がラテックスと植物性食品との交差抗原である」という仮説をたてて，ゴム手袋およびアンモニア・ラテックス中の分析を行った結果，リゾチム，キチナーゼ， β -1,3-グルカナーゼ，エステラーゼの活性を検出した。これらは植物生体防御に関係するものであり，仮説は妥当であると考えられる（厚生科学研究費補助金）。

4. 歯科用レジン等の安全性に関する研究

血液中の微量メチルメタクリレート（モノマー）を定量する方法を検討した。0.01 ppmレベルでも十分に定量可能な方法を開発した。この方法は骨セメントを使った人工関節挿入時のアナフィラキシーにモノマーが寄与しているかどうかを調べるために有用である（厚生科学研究費補助金）。

5. 医用材料の細胞毒性試験に関する研究

平成7年6月に正式に通知された「医療用具の生物試験ガイドライン」における細胞毒性試験の陰性および陽性標準対照材料を確立し，品質保証と頒布体制を整えた（人当研究費，民生科学協会研究所および食品薬品安全センターと協同）。

6. 金属材料による遅延型アレルギーに関する研究

昨年に引き続いて，金属材料の感作性リスクを評価した。チタン/ジルコニウム合金が長期間の体内埋植において，組織適合性の面でも非感作性面でも優れていることを明らか

にした。また，ピアスなどの装飾品からのニッケル溶出性の簡易検出法を追試し，その有用性を確かめた（厚生科学研究費補助金）。

7. 高分子材料によるMFHの素因の解析と短期検索法の開発

すでに，各種ポリウレタン，シリコンなどの長期皮下埋植によるmalignant fibrous histiocytoma (MFH)の発現率が，それらの材料上での細胞間連絡協同阻害活性（換言すれば，プロモーション活性）と相関することを明らかにしてきたが，この関係はポリエチレンおよびコラーゲン表面修飾ポリエチレンでも成立することを示した。また，コラーゲン表面修飾によるプロモーション活性の低下が単に細胞接着性の向上によるものではないことを明らかにした（HS受託研究）。

8. 家庭用品による事故の原因究明に関する研究（家庭用品等試験検査費）

皮膚科医等との協同で以下の製品の原因物質を明らかにした（原因製品：原因化学物質）。

1) 自動車用芳香剤：イソパラフィン（溶剤），化学熱傷

2) 白色ブラウス（肩パッド）：ポリエステル樹脂（樹脂加工剤），刺激性接触皮膚炎

3) 幼児用半ズボン：ノニオン系界面活性剤，刺激性接触皮膚炎

4) 枕カバー：ナフトールAS，アレルギー性接触皮膚炎

5) ゴルフ革製手袋：黒色染料（構造不明），アレルギー性接触皮膚炎

6) 防さびスプレー：シリコンオイル，呼吸器系障害

9. 化学物質の感作性強度および交差感作性と化学構造に関する研究

我々が確立したプロトコルによるguinea pig maximization testで評価した種々の物質の感作性強度と化学構造の関係（構造・活性相関）を調べ，その関係は数種のパラメータで良く表現できることを明らかにした。この関係式の子測性を検証する予定である。また，チオ尿素構造を有する各種化学物質の感作性強度や交差感作性を調べるために，誘導体を合成した（家庭用品等試験検査費，毒性部と協同）。

10. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報のデータベース化と情報提供に関する研究

1) 接触アレルギーに関するデータベース：日本接触皮膚炎学会により配布されている接触アレルギー解説書に関して，家庭用品に関連する化学物質のうち，ゴム添加剤（老化防止剤，加硫促進剤）について，日本語版の改訂とともに，英文版を作成した。

2) 抗菌防臭加工剤の安全性に関するデータベース：抗

菌防臭加工製品についての市場調査の結果をもとに、データの更新を行った。

3) インターネットを利用して、家庭用品の安全性に関する情報の提供を行った。

11. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性評価に関する研究

1) 防水スプレーによる急性中毒事故の防止に関する研究

防水スプレーにおいて、撥水剤としてフッ素樹脂以外にシリコン樹脂が使用される。そのため、シリコン樹脂を撥水剤として配合し、噴射粒子径、樹脂量を変化させた試作スプレーを作成した。それらの試作スプレーおよび1995年～1996年に購入した市販の防水スプレーについて、噴射粒子径（光学および空気力学的）、付着率を測定し、防水スプレーとしての安全性の評価を行う上での情報とした。

12. 医療用具の滅菌保証に関する研究

生物指標体作成に及ぼす種々の因子について検討している

13. 情報理論の応用に関する研究

医療機器（医用検体検査機器など）の出力の統計的信頼性の検証やヴァリデーションを行うための基礎として、一般的な分析機器の測定精度を予測するための理論の実験的証明を行った。この理論は既に我々が確立したもので、測定装置のベースライン揺らぎとシグナル強度から、繰り返し測定で得られる定量値の相対標準偏差を予測する。実験的証明は、液体クロマトグラフィ、キャピラリー電気泳動、蛍光分析に対して行った。

14. インプラント・データシステムの構築に関する研究

インプラント医療用具の長期成績を広くサーベイし、市販後調査に生かす体制の構築準備のために、内外の実態、試行、経験を調査した（厚生科学研究費補助金、東京女子医科大学、昭和大学、神戸海星病院と協同）。

環境衛生化学部

部長 安藤 正典

概要

植岡伸光主任研究官は平成7年10月1日から厚生省大臣官房厚生科学課に併任官として赴任し、平成8年3月31日にて併任が終了した。

平成8年3月31日付で木嶋敬二第二室長が定年退官され、その後任に4月1日付で徳永裕司主任研究官が昇格した。

生活環境分野のうち室内空気については、室内空気中の化学物質の安全性に関する関心が高まりつつあり、各種空

気汚染物質の分析方法の検討ならびに存在状況の調査の研究がなされた。さらに、室内空気質の汚染物質の暴露量の推定あるいは家庭用品を発生源とする化学物質の揮散量等の研究を行った。

また、飲料水の安全性に関しては、水質基準の改正や新たな農薬に対する規制に対処するための試験方法の確立と水中化学物質の生物評価手法の確立などの検討を行った。

化粧品・医薬部外品およびそれらの原料について品質確保に関する試験研究、有用性および安全性に関する基礎的研究を行った。品質確保に関しては、「化粧品原料基準」についてヒトおよび環境に有害な試薬を用いない試験方法の検討を行った。さらにタール色素に関する一斉取締試験を実施した。また有用性・安全性に関しては、赤血球の溶血を利用する紫外線吸収剤の評価などを初め、モルモットの剥離皮膚を用いる経皮吸収に関する研究も行った。

業務成績

1. 空気関係

1) 大気汚染の調査研究

前年度に引き続き、東京都内3ヵ所（霞ヶ関、北の丸公園、新宿御苑）の国設自動車排出ガス測定所において、各種自動計測器を用いて大気汚染物質（一酸化炭素、一酸化窒素、二酸化窒素、二酸化硫黄、オゾン、メタン、非メタン炭化水素および浮遊粒子状物質＝SPM）、ホルムアルデヒド（霞ヶ関、北の丸）ならびに自動車交通量（霞ヶ関のみ）の常時測定を実施した（環境庁大気保全局自動車環境対策第二課）。

2) 分析法の開発

壁紙等から揮散する有機化学物質の分析法の開発を行った（生活衛生局生活化学安全対策室）。

2. 化粧品・医薬部外品関係

化粧品原料基準外原料規格（「粧外規」）の追補の作成ならびに医薬品等に使用することのできるタール色素に関する省令の改定に伴う検討を行った（厚生省薬務局審査課化粧品審査室）。

3. 水道用薬品または水道用品に関する研究

1) 水道用薬品または水道用品中のヒ素に関する研究

水道用薬品または水道用品に含まれる可能性のあるヒ素について、水道水中での形態、存在量、由来等を実態調査し、その安全性を検討した。また、水道中への混入の防止策や、極微量に存在するヒ素の除去方法を検討した。さらに、存在形態による毒性の相違について検討し、安全性向上の基礎資料を得た（生活衛生局水道整備課）。

2) 水質汚染事故に対応する監視体制に関する研究

突発性水道原水水質汚染の実態調査の資料収集とその対応マニュアルを検討し、水質汚染に対応した水質の安全性向上のための今後の基礎資料を得た。さらに、自動計測システムに関して、実際に稼働している化学物質分析測定装

置と生物を用いたセンサーの情報を収集し、これからのシステム構築のための検討を行った。

3) 水道データベース構築のため、データベースの内容についての検討を行った。

4) 水道水質の分析技術に対する精度管理に関して検討し、水質の安全性の向上のための資料とした。

研究業績

1. 建築物内空気質の衛生管理基準の設定に関する研究

1) 居住環境内における総揮発性有機化合物 (TVOC) とホルムアルデヒド (HCHO) 濃度の調査研究

地方および首都圏に建立している 31 棟余りの一般住宅を対象として、新築および改築別の TVOC と HCHO 濃度の実態調査を行い、ガイドライン設定のための基礎資料の蓄積を図った (厚生省生活衛生局企画課)。

2. 喘息および発がん関連危険因子のヒト暴露量に関する調査研究

1) 居住環境内における酸性物質の調査研究

東京都内の一般住宅を対象に、亜硝酸、二酸化硫黄、硝酸およびギ酸等の呼吸器疾患関連の酸性ガスの実態を年間を通して調査した。

3. 空気中の汚染物質の分析法に関する研究

1) 室内空気中の揮発性有機化合物 (VOC) の定量法の検討

sick building syndrome に関連して、Tenax-GR および加熱脱着装置を用いて VOC の定量法を検討した。

2) 室内空気中のトリス (クロロプロピル) ホスフェート (TCPP) の定量法の検討

捕集剤に Sep-Pak C18 カートリッジを、溶出溶媒にアセトンを用いて、室内空気中の TCPP の定量法を確立した (家庭用品等試験検査費)。

空気中のクロロホルムの簡易測定を目的として、四フッ化エチレン樹脂製のチューブに捕集剤としてポラパック N を用いた拡散型サンプラーを作成し、比例定数の算出、環境因子の影響等の実用化のための基礎的検討を行った。

3) 拡散型サンプラーを用いた空気中のホルムアルデヒド濃度の測定法の検討

DPNH を含浸した市販のカートリッジが拡散型サンプラーとして実用性があるか否かについて、その基礎的検討を行った。

4) 拡散型検知管の開発

前年度開発した二酸化窒素の視覚的簡易サンプラーについて、妨害ガスの影響、保存期間、繰り返し精度を含めた評価試験を行い、実用性のあることが確認された。

4. 化粧品の品質試験法に関する研究

化粧品原料基準収載の原料の試験法のうち、四塩化炭素、ベンゼン、シアン化合物を用いない代替法について検討した (厚生科学研究補助金、東京都立衛生研究所、北里大学

理学部との共同研究)。

5. 化粧品品の安全性評価ガイドラインに関する研究

化粧品原料の一種である界面活性剤の剥離皮膚への影響を防腐剤であるメチルパラベン、エチルパラベンおよびサリチル酸の皮膚透過量にて評価する方法を検討すると同時に非イオン性界面活性剤のポリエチレンオキサイド鎖の影響についても検討した (厚生科学研究補助金)。

6. 紫外線日射の波長依存性による生物作用とその防御に関する研究

紫外線の生体影響に関する基礎研究として、赤血球および三次元ヒト皮膚モデル細胞を用いて生体影響の生化学的指標の検索や紫外線吸収剤の評価に関する研究を行った (HS 財団受託研究費)。

7. 化粧品色素の安全性に関する研究

赤色 201 号中の付随色素が原因と考えられる皮膚傷害の原因物質の究明に関する研究を行った。

8. 水道水の安全性評価に関する研究

1) 人を取り巻く生活環境におけるダイオキシン等およびその前駆物質の潜在的リスクアセスメントに関する研究
ダイオキシン前駆化合物である 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether (Irgasan DP300) が、ラット肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 系において誘導性 P450 分子種 (特に CYP2B サブファミリー) を強く阻害することを見出した。この阻害パターンは、塩素化ダイオキシン化合物とは異なっていた (国立機関公害防止等研究費、環境庁)。

2) 水道水源水域および利水過程における親水性利水障害物質の適正管理に関する研究

(a) ラット培養肝細胞を用いて、消毒副生成物であるクロロ酢酸類とブromo酢酸類の細胞毒性、ペルオキシソーム増殖作用およびシトクロム P 450 4A の誘導能を検討した。

(b) 種々のシトクロム P 450 誘導物質で処理したラット肝ミクロゾームを用いて、イソプロチオラン消毒副生成物であるクロロマロン酸ジイソプロピルによる脂質過酸化を検討した。その結果、シトクロム P 450 3A がクロロマロン酸ジイソプロピルの代謝活性化に関与していることが示唆された。

(c) イソプロチオラン消毒副生成物であるマロン酸ジイソプロピル、クロロマロン酸ジイソプロピルおよびジクロロマロン酸ジイソプロピルの変異原性をマウス・リンフォーマ試験により検討した。その結果、クロロマロン酸ジイソプロピルとジクロロマロン酸ジイソプロピルに変異原性を認めた (国立機関公害防止等研究費、環境庁)。

3) 発がん性物質による環境汚染と生体影響の定量的解析

ラット肝 P450 に及ぼすテトラクロロエチレンおよびトリクロロエチレンの影響について検討した。テトラクロロ

エチレンは CYP2B1 分子種 (誘導性) を, トリクロロエチレンは CYP2E1, CYP3A2 および CYP4A1 (常在性) 分子種を有意に誘導した. このことは, 同じ塩素化エチレン化合物でも塩素の数により変動させる P450 分子種は異なり, それぞれの毒性発現にこれら分子種が大きく関与している可能性を示唆している (厚生科学研究補助金, 厚生省).

9. 水質試験方法の開発に関する研究

1) 水道水・下水・排水のトリハロメタン生成能の測定法における妨害物質の影響を軽減する方法を検討した.

2) PFBOA 誘導体法を用いて GC/MS によるアルデヒド類の一斉分析法の開発を行った.

3) 水道水に含まれる可能性のある化学物質として, 無機物ではアルミニウム, ホウ素, 銅, 硝酸性窒素, 亜硝酸性窒素, ウラン, ニッケル, 鉛などの測定法, 有機物では 1,1-ジクロロエタン, 1,1,1-トリクロロエタン, トリクロロエチレン, エピクロロヒドリン, スチレン, 多環芳香族炭化水素類などの一斉分析法, 農薬としてエチレンジブロマイド, 1,2-ジクロロプロパン, アトラジン, シマジン, プロパジン, オキサジアゾン, 1,3-ジクロロプロパン等の分析方法を検討した.

4) 水質汚濁性農薬 69 農薬の固相抽出による回収率, 標準液の安定性, 検量線, 測定限界等, 分析方法策定のための基礎資料を得た.

食 品 部

部長 豊田正武
前部長(副所長) 斎藤行生

概 要

平成7年度の食品衛生分野において特記すべき事は, 9月から年末にかけて, 国内外製造のミネラルウォーターの一部に異物様固形物を含有する製品が全国的に発見されたことであった. 行政と共同で直ちに異物混入の原因究明と衛生対策に関し他の省庁および機関も含めた広範な研究班が設置され, 当部は異物の鑑別法の確立および結晶性無機物質の生成条件の究明を担当することとなった.

通常業務としては, 例年通り, 食品中の有害成分の農薬, 合成抗菌剤, ホルモン剤, 環境汚染物質, 天然有害物等に関する研究を行い, また有用成分として, 抗アレルギー成分, 発癌抑制成分等の検索および生化学的追求をつづけている.

人事面では平成7年4月1日付けで斎藤行生部長は副所長に任命され, 食品部長事務取扱となった. 平成8年3月1日付けで豊田正武第三室長が食品部長に任命された. 斎藤行生部長は, FAO/WHO 合同食品規格委員会, 分析法

およびサンプリング法検討部会に出席のためハンガリーブタベストに出張 (平成7年10月2~6日) した. またタイ国食品衛生強化プロジェクト巡回指導調査のためタイ国に出張 (平成7年11月26日~12月2日) した. 豊田正武第三室長は, バイオ食品・食品添加物行政管理について講義および技術指導のため台湾に出張 (平成8年2月25日~3月2日) した. ついで, FAO/WHO 合同食品規格計画の第23回食品添加物・食品汚染物規格部会に出席のためフィリピンに出張 (平成8年3月17日~23日) した. 根本厚生技官は米国農務省天然資源研究所へ農薬分析技術の修得のため6ヶ月の予定で出張 (平成8年3月1日より) した.

研究業績

1. 食品中の有害物質に関する事項

1) 食品中の残留農薬

ア) 残留農薬の簡易分析法の開発に関する研究

GC-MS による多成分分析, および超臨界流体抽出による分析の検討を行い, 農薬分析簡易化への道を開いた (厚生省生活衛生局食品化学課).

イ) 有機リン農薬の一斉分析法

有機リン農薬の残留, 加工による減衰について検討した (厚生省生活衛生局食品化学課).

ロ) 保存検体中の残留農薬調査

カプタホールおよびキャプタンの植物成分による分解の防止について検討した (厚生省生活衛生局食品化学課).

ハ) ジクロメジンおよびハルフェンプロックスの分析法

新規2種農薬について告示分析法を作成した (厚生省生活衛生局食品化学課).

ニ) 輸入農産物の分析法の評価に関する研究

機器分析による分析法のバリデーションについて検討した (厚生省生活衛生局食品保健課).

2) 雑豆中のシアン化合物

イ) 国内市販製あんについてシアン化合物の調査を行った (厚生省生活衛生局食品保健課).

3) 飲料水に関する研究

イ) ミネラルウォーターの衛生確保に関する研究

輸入ミネラルウォーターについて異物およびミネラル成分の検知を行った (厚生省生活衛生局食品保健課).

4) 輸入畜肉食品中の合成抗菌剤等に関する研究

イ) カルバドックス, スルファジミジンの試験法に関する研究

畜水産物中のカルバドックス, スルファジミジンの試験法を作成した (厚生省生活衛生局乳肉衛生課).

5) 食品中のダイオキシン類の汚染実態調査研究

輸入, 国内産の魚中のダイオキシン関連化合物の実態調査を行った (厚生省生活衛生局乳肉衛生課).

6) 必須アミノ酸等による健康影響に関する研究

トリプトファン製剤中の2種不純物の生体内影響を *in*

vivo および *in vitro* で調べた（厚生省生活衛生局食品保健課）。

7) かび毒のオクラトキシン、フモニシンの食品汚染と暴露に関する研究

イ) 数種食品中のオクラトキシンの汚染実態を調査した（厚生省生活衛生局食品保健課）。

ロ) 数種食品中のフモニシンの汚染実態を調査した（ガン克服戦略研究）。

8) 未経験食品の安全性に関する研究

諸外国の未経験食品について我が国としての対処法の検討を行った（厚生省生活衛生局食品保健課）。

2. 汚染物モニタリングと情報

イ) 全国から集められたモニタリングデータは約 185 万件に達した。これらのデータは衛生行政上の情報として全国自治研究機関に提供した（厚生省生活衛生局食品保健課）。

ロ) 全国 11 機関からのトータルダイエツト試料をもとに約 50 種の汚染物について摂取量調査を行った。またデータの一部は WHO に送付した（厚生省生活衛生局食品保健課）。

3. 新開発食品の評価

食品蛋白質の簡易的抗原性評価手法の開発を行った。また野菜や果実における抗アレルギー成分を検索し、評価した（HS 財団受託研究）。

4. 照射食品

照射冷凍肉について照射と非照射の鑑別法を検討した（国立機関原子力試験研究費）。

食品添加物部

部 長 山 田 隆

概 要

当部の主要業務は化学的合成添加物、化学的合成品以外の添加物、器具・容器包装等に関する試験、研究業務であるが、他に、第七版食品添加物公定書の作成や、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究として、遺伝子操作技術等を用いた食品添加物の開発とその化学的安全性評価に関する研究を行っている。本年度は、平成 7 年 5 月の食品衛生法の改正に伴う作業があり、「既存添加物名簿」、「既存添加物名簿収載品目リスト」作成や、既存天然添加物の安全性確保に関する研究への協力を行った。

合田幸広主任研究官は、ブラジルアマゾン農業研究協力計画の短期専門家として、ブラジル農牧研究公社附属東部アマゾン農林研究センターに出張した（平成 7 年 7 月 25 日～8 月 20 日）。また、第 2 回国際食用色素シンポジウムで発表のため、メキシコに出張した（平成 8 年 1 月 22 日

～29 日）。山田隆部長が FAO/WHO 合同国際食品規格委員会食品添加物汚染物質部会出席のため、フィリピンに出張した（平成 8 年 3 月 14 日～23 日）。

人事面では、合田幸広主任研究官が平成 8 年 4 月 1 日付で、食品部第 3 室長に昇任した。

業務成績

(1) 衛生研究所、厚生省指定検査機関の協力の下に、化学的合成品以外の食品添加物の食品中からの分析法の検討を行った（食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課）。

(2) 第七版食品添加物公定書作成の準備のため、第六版食品添加物公定書の一般試験法および各条について検討を加えた。

(3) 食品添加物公定書において、有害試薬の使用を行わないようにするための新試験法の作成を行った（規格作成費、生活衛生局食品化学課）。

(4) 鉄および銅クロロフィリンナトリウムの成分について検討を加えた（食品添加物安全性再評価費、生活衛生局食品化学課）。

(5) 既存添加物を第七版食品添加物公定書に収載する際に必要な一般試験法、および各条につき、原案および改正案を作成した。

(6) 「既存添加物名簿」作成、その英文版作成、告示後の訂正、追加の作業に協力した。

(7) 「既存添加物名簿収載品目リスト」作成のために、各既存添加物の別名・簡略名・類別名および基原・製法・本質について検討した。

(8) グレープフルーツ種子抽出物およびレモン果皮抽出物につき、その主成分および混入物質の分析を実施した（食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課）。

(9) 市販の三種のカラギナン類の硫酸基含量と酸不溶性物質含量を分析した（食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課）。

(10) 赤貝に不正に使用された天然着色料の分析法について検討した。

(11) 医薬品添加剤規格の国際調和（薬務局研究開発振興課、審査課）、日本薬局方調査会（医薬品添加剤委、名称委、薬務局研究開発振興課）、医薬品添加物規格 1996 の作成（薬務局審査課）、環境測定分析統一精度管理調査（環境庁企画調整局環境研究技術課）、水質環境基準検討調査（日本水環境学会）等に協力した。

(12) 共同利用型 NMR の実務面での管理を行った。

研究業績

1. 食品添加物等の規格基準設定に関する研究

(1) 全国自治体の行政検査を基にした食品添加物の使用実態調査と摂取量の推定方法について検討を行った（厚生科学研究費、生活衛生局食品化学課）。

(2) 市販食用黄色5号中付随色素2種, 食用赤色102号中付随色素2種, 食用赤色2号中付随色素2種, 食用青色1号中付随色素1種の構造を決定した(一部, 三栄源食品化学研究振興財団研究費)。

(3) 食品添加物公定書中の溶媒について, クロロホルムの代替え有機溶媒の検討を行った(規格作成費, 生活衛生局食品化学課)。

(4) パプリカ色素成分の光安定性について検討し, 使用溶媒の差が安定性に大きな影響を与えること, およびシス体からトランス体への変化が見かけの安定性に影響を与えていることを示した(三栄源食品化学研究振興財団研究費)。

(5) 市販ベニコウジ色素の色素成分が各製品で異なることを明らかにし, 分析用標品を設定することが困難であることを示した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(6) 傾斜磁場NMR等を用い, 市販ベニコウジ色素の主要色素成分の構造を研究した結果, D型アミノ酸を構造中に有する色素を見いだした(厚生科学研究費, 大臣官房厚生科学課)。

(7) マリーゴールド色素の色素成分を分析した結果, そのほとんどがジエステル化体として存在することを明らかにした(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(8) ビートレッドの規格の国際的整合性を目的として, 硝酸根の分析方法, 色素分解産物等について検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

2. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 食肉が一酸化炭素処理されているか否かの判定法について検討を加えた。

(2) 不許可添加物であるポリソルベートのプレカラムHPLC分析法の開発を行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

(3) GC-MS法によりチューインガム中の不許可添加物であるターシャリーブチルヒドロキノン(THQ)の測定を可能とした(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

(4) アルギン酸ナトリウムの構成糖のグルロン酸を単離精製し, 各構成糖における呈色度を検討した(食品添加物安全性再評価費, 生活衛生局食品化学課)。

(5) 鉄および銅クロロフィリンナトリウムのHPLCによる同時分析法を検討した。市販製品中には, 複数の指標成分があり, 純度に大きな差がみられた。光過敏症誘引物質のフェオホルバイドは検出しなかった(食品添加物安全性再評価費, 生活衛生局食品化学課)。

(6) 食品添加物の1日摂取量調査研究の一環として, 硝酸塩の食品中の存在量について文献調査を行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(7) ステンレス製器具について新品および使用中の製品からの金属の溶出を明らかにした(食品等規格基準設定費,

生活衛生局食品保健課)。

(8) ポリエチレン中の酸化防止剤および紫外線吸収剤のHPLCによる一斉分析法を開発した(食品添加物安全性再評価等試験検査費, 生活衛生局食品化学課)。

(9) ポリスチレン製容器からの揮発性物質の溶出についてオリーブ油による溶出試験を行った。またインスタント食品用発泡ポリスチレンから食品への揮発性物質の移行を明らかにした。

(10) 木製器具中の過酸化水素について試験法の検討および市販品の調査を行い, その由来についても検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

(11) 保冷剤含有プラスチック製品の材質, 生産国, 保冷剤の成分等を調査するとともに, 落下, 凍結等に対する物理的強度を検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

(12) ミネラルウォーター用容器の衛生性を調べ, また混入したプラスチック様異物の主な混入原因を明らかにした(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

(13) 再生プラスチックの海外における利用状況, 法規制等について調査を行うとともに, 国内における利用者の意識調査を行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

3. 遺伝子操作技術等を用いた食品添加物の開発とその化学的安全性評価技術に関する研究

(1) 植物組織培養法により産生されるビートレッドの色素成分の天然添加物との相同性を調べるため, 培養細胞(カルスおよび毛状根)の培養を開始した(HS財団受託研究費)。

(2) 色素産生細胞の培地中に重金属とともに γ ECGと γ ECを添加したときの, 誘導されるフィトケラチン類の種類について検討した(HS財団受託研究費)。

(3) ハマボウフウ培養細胞の産生するアントシアニン色素の構造を決定した(HS財団受託研究費)。

(4) パプリカ色素のモノエステル化体について検討した結果, 6員環側のみエステル化されたものも, 少量存在することを明らかにした(HS財団受託研究費)。

有機化学部

部長 宮田直樹

概要

平成7年度の研究業務として, 1) 有用生理活性物質の合成および化学反応性に関する研究, 2) 有害物質の構造決定およ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, 等を行った。平成5年度から継続中の文部省科学研究費補助金重点領域研

究「炭素クラスター」が、平成7年度で終了した。本プロジェクトにおいて有機化学部は、炭素クラスターの生物影響に関する研究を担当し、末吉祥子第2室長および中島(山越)葉子技官らが中心となり、新素材として注目されているフラーレン C60 の光増感作用に起因する赤血球溶血作用や DNA 切断作用等を明らかにした。

人事面では、科学技術庁 STA フェローとして招聘したインド医薬品中央研究所の A. パサク博士が、引き続き栗原正明室長の指導の下に生理活性物質の立体選択的合成研究を行っている。また、協力研究員として、日本大学生物資源学部農芸化学科講師西尾俊幸博士と昭和薬科大学薬学部講師小林茂樹博士を受け入れ、核磁気共鳴装置および化学計算コンピュータを利用した生理活性糖誘導体およびペプチド誘導体の合成・構造・機能解析に関する研究を行っている。

海外出張は、末吉祥子第2室長と丹野雅幸主任研究官が、平成7年12月17日より24日まで米国に出張し、ハワイ州ホノルル市で開かれた環太平洋国際化学会議に出席し、芳香族 N-ニトロソウレアの熱分解における NO とトリアゼンの選択的生成に関する研究成果を発表した。また、宮田が、平成8年2月20日より24日までスイスに出張し、ジュネーブの WHO で開かれた医薬品構造式のデータベース作成に関する検討会に出席した。また、宮田は、平成8年4月23日より28日までスイスに出張し、ジュネーブの WHO で開かれた医薬品国際一般名 (INN) 策定委員会に出席した。また、福原潔技官は、引き続き米国バージニア州のバージニア大学理学部化学科 S. ヘクト教授の下で、特別研究員として DNA に作用する薬物の作用発現機構に関する研究を行っている。

栗原正明第1室長は、厚生省試験研究機関共同利用大型機器(傾斜磁場型 600 MHz 核磁気共鳴装置)および所内共同利用機器(400 MHz および 300 MHz 核磁気共鳴装置)の管理を行った。なお、共同利用機器運用業務は、佐藤由紀子非常勤職員が行った。

平成7年度有機化学部特別講演会として、「スルフィニルエテン類の不斉環化付加反応を利用した生物活性物質のキラル合成(富山医科薬科大学薬学部教授:小泉徹博士)」、および、「免疫システムを利用した機能性タンパク質の創製(蛋白質工学研究所主任研究官:藤井郁雄博士)」を開催した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成および化学反応性に関する研究

1) 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する基礎研究:鎖状のアリルアルコール誘導体のジオキシランによるエポキシ化反応を検討し、立体選択的にエリスロ体が得られることを明らかにした(特別研究費)。

2) 活性分子種を用いた高効率の合成技術の開発:一電子酸化剤として光学活性なバナジウム試薬を用いた炭素-炭素結合形成反応を行い、不斉誘起が起こることを明らかにした(科学技術振興調整費)。

3) 生理活性物質におけるラジカル活性種の生成と反応に関する研究:生体内 NO 産生型アミジン誘導体の合成を行い、化学構造と酸化的 NO 発生量の相関性を調べた(一般研究費)。

4) 分子力場計算による反応メカニズムの解析に関する研究:光学活性ジオールを用いた不斉アセタール化反応における遷移状態モデルを考案し、分子力場計算とモンテカルロ法により最安定構造を検索した。その結果、エナンチオ選択性との間に良い相関があることが明らかとなった(一般研究費)。

5) 生理活性を有する一酸化窒素遊離化合物の合成と機能解析:合成した N-ニトロソ尿素および N-ニトロソアミドの NO 発生量を測定し、その生成過程を明らかにした(文部省科学研究費)。

2. 有害物質の構造決定および毒性評価に関する有機化学的研究

1) NO 遊離化合物を活用した環境汚染窒素酸化物に関する研究:通気性フィルムを用いた簡易型 NO 定量装置を試作し、NO 供与化合物の NO 発生能を調べた(環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

2) 過酸化脂質の立体選択的合成と化学的性質に関する研究:脂質の過酸化により生成する 4-ヒドロキシ-2-ノネナールの合成を行った(一般研究費)。

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) 生体制御反応の設計と機能解析への応用: C_{2v} 対称性を有する新規オリゴペプチドを設計、合成し、これらが DNA と強い親和性を有することを明らかにした(科学技術振興調整費)。

2) フラーレンの生体に及ぼす影響に関する研究:界面活性剤により水溶化した C60 を用いて可視光照射下における C60 の溶血作用を明らかにした(文部省科学研究費)。

以上の研究は、林多恵子学士(日本大学生物資源学部農芸化学科:奥忠武教授)、亀田まり、および、山崎恵美子学士(東京理科大学薬学部衛生化学教室:鈴木潤三助教授)、世良暢之博士(福岡県保健環境研究所)、常盤寛教授(九州女子大)、大森清美学士(神奈川県衛生研究所)、および、所内関連各部の協力を得て行った。また、研究の成果は、日本薬学会第116年会(金沢)、第21回反応と合成の進歩シンポジウム(京都)、1995環太平洋国際化学会議(ハワイ)、第9回および第10回フラーレン総合シンポジウム(横浜、豊橋)、日本環境変異原学会第24回大会(大阪)、第7回生体フリーラジカル実験交流会(千葉)、第18回磁気共鳴医学会(福岡)、第27回放医研シンポジウ

ム, 12th Clinical Conference on Free Radicals (京都) 等で発表するとともに, Heterocycles, 磁気共鳴と医学, J. Adhesion Sci. and Technol., 等の学会誌や専門誌, および, 環境庁総合研究プロジェクト別環境保全研究成果集「環境汚染物質の影響評価に関する総合研究」, 科学技術庁科学技術振興調整費(総合研究)成果報告書, 文部省科学研究費(重点領域, 一般C)報告書, 等に公表した。

機能生化学部

部長 澤田 純一

概要

平成7年度の研究業務として, 免疫担当細胞の機能に関する研究, 薬物受容体等の構造と機能に関する研究, 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発, モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究, イムノアッセイ等を用いる微量検出法の開発等を行った。また, 池淵第二室長を中心に RI 管理に関する業務を行った。人事面では, 平成7年4月1日をもって赤坂玲子博士が, HS 振興財団流動研究員として採用され, 平成8年3月31日まで, 研究に従事した。

研究業績

1. 免疫担当細胞の機能に関する研究
 - i) 免疫毒性試験法および薬物等による免疫毒性に関する調査研究を継続した。
 - ii) 即時型アレルギー発症機構を解明する目的で, 画像処理装置を用いて好塩基球細胞内情報伝達物質の動態に関する研究を行った (HS 振興財団創薬科学研究費)。また, 薬物過敏症の安全性評価への応用を目的として, 細胞から遊離される種々の因子の測定法の検討を行った (HS 振興財団受託研究費)。さらに, 好塩基球細胞 IgE 受容体遺伝子変換体を用いるシグナル伝達機構の解明も行った (文部省科学研究費)。
2. 薬物受容体等の構造と機能に関する研究
 - i) ヒトリンパ球培養細胞 IM-9 からのヒト成長ホルモン結合蛋白生成を, ホルポールエステルが促進することを見出し, その機構を解析した (HS 振興財団創薬科学研究費)。また, ヒト成長ホルモン結合蛋白生成における成長ホルモンの作用を解析した (文部省科学研究費)。
 - ii) オピオイド結合タンパクの遺伝子をクローニングし, 大腸菌中で組み換え蛋白を発現させた。これを精製しポリクローナル抗体を調製した (HS 振興財団受託研究費)。
3. 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発
 - i) アストロサイト (星状膠細胞) の IL-1 による活性化に対する真菌代謝産物の作用を検討した。

4. モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究
 - i) 抗体フラグメントと金属キレート蛋白との融合蛋白を大腸菌で発現させた (国立機関原子力試験研究費)。
 - ii) 抗モルヒネ抗体の立体構造の予測をホモロジーモデリング法により行った。
5. イムノアッセイ等を用いる微量検出法の開発
 - i) 前年度に引き続いて, 穀物中のセラレノンのイムノアッセイ法を検討し, 穀類の真菌汚染の評価を行った。
 - ii) 抗生剤であるスペクチノマイシンのイムノアッセイ法を開発し, その血中濃度測定への応用を検討した。
 - iii) 前年度に引き続いて, 真菌アレルギーの抗原検出法の開発を目的として, *Wallemia sebi* のアレルギー原因抗原の精製および抗原性に関する解析と, *A. Fumigatus* 抗原による血清学的検討を行った。
 - iv) エストロゲン受容体と異なる受容体が関与する乳癌の診断法を開発するため, 高比放射能標識化合物を合成した (国立機関原子力試験研究費)。

代謝生化学部

部長 高橋 惇

概要

既存化学物質等の代謝試験・研究, 生体における情報の受容・代謝変化に関する生化学的研究等を行った。また, 本年度から HS 財団受託研究「脂質代謝を介する生体機能調節機構の解明と薬効解析・薬物開発への応用」を開始した。

人事面では, 紅林秀雄主任研究官は, 平成7年12月1日付けで薬理部へ異動し, 薬理部第三室室長に就任した。昭和33年4月, 当所公定書外医薬品部に採用されて以来, 特殊薬品部, 生物化学部, 医化学部および代謝生化学部において38年の長期にわたり, 酵素製剤の生化学的研究, 食品添加物・既存化学物質等の代謝に関する研究で, 数々の業績を挙げられた高橋昭江主任研究官は, 平成8年3月31日付けで定年退職された。HS 振興財団の流動研究員大河内江里子博士は脂質代謝の生体機能調節機構に関する研究に従事し, 優れた業績を挙げ, 平成8年3月31日付けで退所した。また, 平成8年4月1日付けで赤坂玲子技官が新規採用され, 当部第1室に配属された。

短期海外出張では鈴木和博室長が, 米国ナシュビルで開催された第9回セカンドメッセンジャーとリン蛋白質に関する国際会議に出席し, コフィリンの脱リン酸化について発表し (10月27日~11月1日), 最上知子主任研究官は米国アナハイムで開催された米国心臓学会議に出席し (11月11日~18日), 紅林秀雄主任研究官は日米科学技術に関する研究の一環として米国に出張し, NIHS, CIIT,

FDA, NCTR, SPRI を訪問し、環境汚染化学物質の毒性に関する調査・討議を行った(11月11日~22日)。

研究業績

1. 化学物質の安全性に関する代謝生化学的研究

1) N-モノ(またはジ)メチルフェニル-N-モノ(またはジ)メチルフェニルパラフェニレンジアミン(DMPD)に関する研究(既存化学物質委託費, 生活衛生局生活化学安全対策室)

毒性部で実施しているDMPDの慢性毒性・発がん性試験に用いている飼料中のDMPD含量, DMPD投与ラットの糞・尿, 肝臓, 腎臓, 脂肪組織, 血液中のDMPDとその代謝物をGC/MSで定量した。24ヶ月の試料の測定を終了し, 現在, 26ヶ月の回復試験の試料の測定を実施している。

2) トリス(2-クロロエチル)ホスフェート(TCEP)に関する研究(既存化学物質委託費, 生活衛生局生活化学安全対策室)

TCEPの吸入暴露時の安全性評価の一環として, ラットに¹⁴C-TCEPを吸入暴露した場合の体内動態試験を実施し, その結果から, 薬物速度論的諸パラメータ値を算出した。また, 吸入暴露時の試験結果と比較するため, 発がん試験に用いられた用量の¹⁴C-TCEPをラットに経口投与して体内動態試験を行っている。本試験は第一化学薬品との共同研究として実施している。

3) 化学物質の代謝的活性化の種差を簡便に予測する方法の確立(特別研究費, 厚生省)

TCEPの代謝に関与するP450分子種を予測する目的で, 各種誘導剤(フェノバルビタール, デキサメサゾン, メチルコラントレン, アセトン, クロフィブレイト)で処理したラット肝のミクロソームを用いて検討した。フェノバルビタール処理したラット肝ミクロソームで誘導されるP450分子種で代謝されることが予測された。また, ラット肝上清における代謝では, TCEPがGSH存在下で代謝されることが判明した。

2. 生体における情報の受容, 代謝変化に関する生化学的研究

1) 白血球の活性化に関する研究(創薬基礎研究, HS財団研究費)

刺激応答性脱リン酸化蛋白はアクチン・PIP₂結合蛋白のコフィリンと同定されたが, それはオプソニン化ザイモザン, FMLP, アラキドン酸など種々の刺激に共通して, 細胞膜へ移行することが明らかになった。

2) NOの食細胞機能に対する効果に関する研究(国立機関公害防止等試験研究費, 環境庁)

食細胞の走化性(ケモタキシス)に対し, NO遊離試薬は比較的高濃度(1~10 μM)では阻害するが, 低濃度(1~100 nM)では促進する効果を持つことを見出した。

3) 脂質代謝を介する生体機能調節機構の解明と薬効解析・薬物開発への応用(HS財団受託研究費)

ホスファチジルエタノールアミンのメチル化の阻害は血漿超低密度リポ蛋白(VLDL)粒子の分泌自体には影響せず, 個々の粒子の脂質含量を低下させることを明らかにした。

衛生微生物部

部長 三瀬 勝利

概要

本年度は当部においては, 職員の移動はなかった。菊地裕研究員は平成7年9月, 米国・中西部農業利用研究センターのJ. L. Richard博士との共同研究を終え, 同年11月より, カナダ・アルバータ大学で有害真菌の迅速検出法の研究等に従事している。なお, 平成7年6月には三瀬が総会長となり, 約300名の出席者を得て, 日本細菌学会関東支部総会をとり行った。平成7年の後半から平成8年にかけて, 清涼飲料水中の微騒動があり, 当部, 特に第三室と第二室は非常に多忙であった。

業務成績

1. 特別審査

合計5件について特別審査を行った。

2. 行政検査

清涼飲料水合計231件について, 細菌と真菌の検査を行った。

3. 規格・基準など

MRSA等の耐性獲得メカニズムの研究, 迅速判定法およびワクチン開発可能性についての基礎研究(薬務局安全課・健康政策局指導課; 千葉大学, 北里大学との共同研究), エイズ医薬品候補物質スクリーニング研究(薬務局; HS財団), エイズの発症を促す抗酸菌感染防止のための基礎研究(HS財団; 長崎大学との共同研究), バイオテクノロジー応用食品などの安全性評価に関する研究(生活衛生局食品保健課), 動物性加工食品の品質保証システムに関する研究, と畜場の微生物制御法確立のための基礎的研究, 卵のサルモネラ汚染に関する研究, 自動販売機の衛生管理に関する研究, 魚肉すり身製造工場の微生物汚染実態調査(以上生活衛生局乳肉衛生課)等が行われた。

研究業績

1. エンドトキシンに関する研究

リポDの前駆体はサクシニル化, もしくはアセチル化によってすべてのエンドトキシン活性が十万分の一に低下した。不活化前駆体は活性型エンドトキシンによるB細胞マイトジェン活性, およびマウスマクロファージからのTNF産生活性に対してアンタゴニスト活性を示した。

リピド A 構造上、非還元末端グルコサミンの3-ヒドロキシ脂肪酸水酸基の置換基が内毒素活性/アンタゴニスト活性変換を支配している事が示唆された。また、腸内細菌科のリピド A とは明らかに異なる構造を持つ *Comamonas testosteroni* の詳細なリピド A 構造を NMR 等で解析した。

2. 制限酵素に関する研究

チフス菌から分離された制限酵素 *StyD4* 遺伝子がプラスミド上にあり、チフス菌のファージ型別に影響している事を示した。

3. 微生物学的衛生管理に関する研究

大豆や豆腐における *Bacillus thuringiensis* の汚染状況、鶏卵の *Salmonella* 汚染状況、市販カット野菜の微生物汚染などを調査した。

4. セレウス菌の毒素に関する研究

嘔吐型食中毒を起こす *Bacillus cereus* の嘔吐毒を部分精製し、精製した空胞化活性物質 (セレウリド) とともにアカゲザルに経口投与し以下の結果を得た; i) セレウリドと嘔吐毒はプロテアーゼによる消化、pH および熱に対し強い抵抗性を示した。ii) 両物質をそれぞれ経口投与されたアカゲザルは強い嘔吐を起こした。これらのことからセレウリドは嘔吐毒の本体と考えられる。

5. フラーレンの安全性研究

フラーレン C60/C70 は2段階形質転換試験の結果、イニシエーション、プロモーション作用ともに陰性であった。

6. 真菌に関する研究

食品製造施設と徹防止対策、真菌の定量試験法における塗抹法と混釈法の比較、発芽および発育度を指標とした抗菌性活性評価法の研究等衛生学的研究がなされた。また、蛍光色素 Fluorescein diacetate (FDA) を用い、*Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* 等の胞子に対する蛍光活性を測定した。NaClなどをFDAに添加したときに、*A. niger* 生菌胞子で著効を示した。

化学物質情報部

部長 神 沼 二 真

概 要

当部は、1) 図書・情報サービス、2) 化学物質の安全性に関する国際協力、3) 全所的な研究情報計算基盤の整備、4) それらを通じて開発、蓄積されたリソースを用いた基礎研究を、並行的に展開することを目指している。本年度は全所的な研究情報ネットワーク整備の予算が認められたため、基幹ネットワークおよびシステムの強化、再構築を行った。

人事面では、4月1日付けで図書係の藤井厚美氏が庶務課に転出、その後任に上沼陽子氏が転入してきた。

支援業務 (業務成績)

1. コンピュータ環境の整備

数年前より全所的な研究情報基盤の整備に取り組んできたが、昨年度は科技庁の省際ネットワーク (IMnet) 経由で、インターネットへ接続するとともに、各部の協力をえてインハウスのネットワークの構築を進めたが、8月に落雷などの被害があったため、一部の基幹を光ファイバーに変更し、サーバー群を大幅に強化し、全所的な1人1台体制への準備を終えた。また、このインターネット環境を利用して、WWWサーバーとデータベース管理ソフト (Sybase) を立ち上げ、IPCSなどで作成している安全性に関する評価文書や医薬品情報の発信実験を行った。

2. 化学物質の安全性に関する国際協力

(1) 国際有害化学物質登録制度 (IRPTC) 事業への協力

各国・各国際機関の化学物質に関する法令や規制データを収録した IRPTC 法規制データベース用として、今年度も日本の法規制 (化審法、食品衛生法の残留農薬、環境法令等) データの更新を行った。

(2) 国際化学物質安全性計画 (IPCS) への協力

1) 環境保健クライテリアの作成

「LASと関連物質」に関する環境保健クライテリアが出版された。「トリフェニル錫」に関するIPCSのCICAD (国際簡潔評価文書) の作成を開始した。

2) IPCSの国際化学物質安全性カードの作成

5名の所外国内委員の協力を得て、日本分担分16物質の安全性カード原案を作成し、1995年3月 (カーサルトン、英国)、10月 (ブリュッセル) の検討会議に山本主任研究官が出席した。また、日本語訳カードのインターネット (WWW) による提唱を開始した。

3) GINC (Global Information Network on Chemicals) プロジェクトの推進

1995年3月にジュネーブで神沼、中田らが現在のIOMCのメンバー機関の関係者とGINC推進を協議し、6月には山本 (都)、中野がIRPTCらとGINCホームページの開設など技術的な協力を行った。また7月には神沼らがGINCアジアの準備として、東南アジアの関係機関を訪問し、12月には昨年を引き続きGINCのための推進会合を開催した。

4) その他の活動

1996年3月 (キャンベラ) の国際化学物質安全性会議 (フォーラム) の中間会議に神沼が出席した。同時に行われた情報セミナー/ワークショップには中田、中野、大竹らが参加してNIHSおよびGINCのホームページのデモンストレーションを行った。

研究業績

1. 創薬と安全性研究を支援する基盤コンピュータシス

テムの研究

これまで開発してきた発がん物質のデータベースおよび医薬品の3次元構造を含むデータベースの開発を継続している。また、これまで開発した各種のデータベースをSybaseに移し、WWWを介して検索するシステムを開発し、安全性と創薬研究を支援する共通基盤をさらに充実した。

2. 生体分子の構造と機能に関する研究

多細胞生物の生体反応で重要な役割を果たしている、受容体のデータベースと細胞内信号伝達に関する知識ベースの開発を継続しているが、本年はこれらの知識データベースをWWWを介してインターネットで提供する実験を試みた。また、C.エレガンス由来のタンパク質キナーゼC類似タンパク質の3次元構造解析はこれまでに続き実験とコンピュータによる解析の双方から進めている。

3. 線虫とコンピュータを用いたスクリーニングシステムの開発

線虫の胚発生過程の再構成システムをパソコン（マック）上に移植している。また、実時間追尾、および線虫の匹数の計測と行動の追尾のためのコンピュータシステムの開発を継続している。

4. その他の研究

厚生科学研究費により、化学物質の安全性に関する情報の提供をテーマに、特にMSDSの作成に関連する用語集を作成した。

「残留農薬安全対策総合調査研究」を分担し、合成ピレスロイド系農薬の環境中における分解、代謝経路とその生成物の安全性について調査するとともに、各農薬の物性データをデータベースに入力した。さらに「医薬品等化学物質の毒性評価のための試験法と基準の整備に関する研究」を分担し、経口急性毒性データを調査し研究結果と比較検討した。

既存化学物質等試験検査費で指定化学物質である1,2-ジクロロエタンおよびクロロホルムに関する情報を収集・解析し、毒性、環境データ、人についての暴露予測等をまとめた。さらに、家庭用品等試験検査費により、海外の家庭用品に関わる表示制度について調査した。

農業の環境動態についてシュミレーションモデルによる予測の有効性について検討した。またPL法の施行をふまえて、化学品のリスクコミュニケーションのための「表示」のあり方と改善について検討した。

5. 図書・情報サービス

(1) 図書室の運営

本年度は雑誌10タイトルを中止、12タイトルを新規に購入し、単行本450冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は330タイトル、管理している単行本は10,067冊となった。文献の相互貸借については、外部から1,085件の依

頼があり、外部へは1,218件を依頼している。

(2) 図書情報検索サービス

所内LANの整備に伴い、図書雑誌の登録、検索を目的とした図書館システムの開発を開始した。またCD-ROMもインハウスからの検索ができるよう、大幅な機能強化を計った。さらにNetwareを用いた所内LANでCD-ROMベースのMEDLINEやChemical Abstracts: Collective Indexのサービスとサーバー上のCurrent Contents (Life Sciences)の利用を本格化した。外部の商用データベースのオンライン検索サービスも続けている。

(3) 衛生試験所報告編集業務

衛生試験所報告編集委員会に協力し、同報告第113号を作成し、所員ならびに所外に配布した。

安全性生物試験研究センター

センター長 黒川 雄二

平成8年5月現在当センターは、4部1省令室16室よりなり、構成人員はセンター長1、部長4、省令室長1、室長16、主任研究官27、研究員10、動物飼育長1で総計60名であり、さらに技術・事務補助員14名、客員・協力・流動研究員10名、研究・実習生16名がいる。薬理部小野田欽一室長におかれては、長らくご療養中のところ平成7年6月12日薬石効なく58歳で逝去された。ここに謹んで哀悼の意を表します。後任には12月付で代謝生化学部紅林秀雄主任研究官が採用された。変異遺伝部渡辺雅彦主任研究官、総合評価室会田喜崇主任研究官が辞職され、平成8年4月付で毒性部に鈴木容子主任研究官、変異遺伝部に増村健一研究員が採用された。併任官として、児玉幸夫毒性部主任研究官が生活衛生局生活化学安全対策室へ平成7年5月より1年間勤務した。後任には、紅林秀雄薬理部室長が任命された。

海外出張としてセンタースタッフが延べ約50回にわたり行政関連会議(ICH, OECD, JECFA, IPCS, ICCVAM等)および各種専門学会等に派遣された。昨年度に比して大きく増加したのは、今年度に科学技術庁の海外派遣補正予算が執行されたためである。黒川の海外出張は4カ所を下記の通り。①IPCSリスクアセスメントガイドライン策定会議、WHO本部、ジュネーブ、1995年6月12～15日、②国際毒科学会(IUTOX)およびICH専門家準備会合、シェラトンホテル、シアトル、1995年6月28日～7月8日、③11th OECD Hazard Assessment Advisory Body(HAAB)、OECD本部、パリ、1995年12月5～6日、④National Toxicology Program(NTP) Workshop on Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Toxicological Test Methods マリオットホテル、アーリ

ントン (米国), 1995年12月11~12日。

昭和56年度より開始された日米科学技術協力協定に基づく海外専門家との交流事業; 非エネルギー部門 (テーマA8 毒性学, 日本側コンタクトパーソン, 安全センター長) には, 津田充寿薬理部室長と宇佐見誠薬理部研究員がトキシコキネティクスに関して, 井上達毒性部長がバイオ医薬品の安全性に関して, それぞれ米国での現状を調査し専門家との討論を行なった。

ICH に関しては, 厚生科学研究: 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究の安全性部門において, 7名の研究協力者および8名の協力研究者として, 発がん性 (S1)・遺伝毒性 (S2)・単回および反復投与毒性 (S4)・生殖発生毒性 (S5)・バイオ医薬品安全性評価 (S6), さらには品質部門の原薬・製剤・残留溶媒の安全性評価 (Q5), 境界領域の非臨床試験と臨床試験開始のタイミング (M3) についてのガイドライン作成専門家会合に頻繁に参加・討論を行った。それらの成果は平成7年11月に横浜で開催されたICH3で発表された。今後も, 平成9年7月に予定されているICH4までに多くの討議が必要とされている。

OECD 高生産量化学物質の安全性点検作業に関しては, 厚生省生活衛生局が外部委託機関に依頼した試験データの評価を, センター各部の専門家等からなる毒性試験実施検討会および化学物質国際安全対策委員会で評価し, その結果をOECDに報告するとともに今後の試験物質についての情報整理, 試験計画作成をもセンター各部の協力の下に行っている。なおこれらの結果は, 「化学物質毒性試験報告」(化学物質点検推進委員会発行)として平成5年度から年1巻ずつ発行されている。センターへの予算としてOECDテストガイドラインなどの改訂・評価への応用を目指した総合化学物質安全性研究費がある。今年度からその運用は各部のテーマを考慮して重点的に配分した。それらの研究結果を積極的に学会・専門誌等に発表し, さらに数年毎に総括的報告を衛試報告に掲載することとした。一方, センターでは多くのOECDテストガイドラインについてのコメント対応を行ってきた。しかし多省庁が絡み合っておりその方法が余りに複雑化し非効率になってきたと思われるので, 基本的に個人ではなく国としてのコメントを作成することを重視した見直しを図ることとした。センターでのコメント対応は毒性関連テストガイドラインに限ることとし, 各分野の責任者を決めた。

化審法に基づく新規化学物質の審査は, 現在センターの室長および主任研究員で構成される「化学物質安全性評価委員会」で行われ, その後外部の専門家も加えた「化学物質専門委員会」で審議されている。しかし最近の届出資料の増大・複雑化が進みつつあることを考慮して, 評価文書の簡略化により審査の効率を高め, かつ両委員会における評価結果が必ずしも一致しない事例もあることから, セン

ターと生活化学安全対策室の関係者でその問題点を認識し討議するための会合「化審法による新規化学物質の審査に関する懇談会」を開始し3回討議を行った。

GLPの調査・査察には, 医薬品関係で34カ所, のべ42名, 化審法関係で6カ所, のべ9名が赴いた。なお, 今年度から調査に関連した問題点を検討するための会合「GLP適合性調査検討会」を開始し2回討議を行った。

本年度からセンターに関わる事項の審議・報告等は, 3週に1回定例的に開催されるセンター運営会議 (センター長, 各部長, 総合評価室長, 動物管理室長の7名よりなる) においてなされ議事録を作成後部長会議に報告されており, 各部・室からの最新情報の伝達が滞りなく行われている。

当センターの研究・業務の目的は一言にしていえば, 諸種化学物質の安全性評価であり, そのため各部において先端技術の導入による安全性評価手法の改善が常に積極的に試みられてきた。それらの蓄積をもととして, 数年来準備が続けられてきた「化学物質のリスクアセスメントガイダンス」(厚生科学研究; 大森班) がいよいよ本年末に完成予定となったことは, 極めて意義が大きい。

毒 性 部

部 長 井 上 達

概 要

平成7年6月, 総合評価室の会田主任研究員の転出に伴う異動により第三室の広瀬明彦技官の同室へ配置替えが発令された (6月1日付)。高木篤也主任研究員は平成7年4月から6ヶ月間の厚生科学課の併任を務めた後, 9月に解除となった。また児玉幸夫主任研究員は, 平成7年5月から生活衛生局生活化学安全対策室専門官を併任した (平成8年5月20日付をもって解除)。新年度を迎え平成8年4月1日, それまで協力研究員として研究に従事していた東京大学医科学研究所分子生物学研究部特別研究員・平林容子博士を第三室の主任研究員として採用した。また外部からは, (財)佐々木研究所病理部長前川昭彦博士に客員研究員として (自, 平成7年4月), (財)実験動物中央研究所前臨床研究部精神薬理学部室長若狭芳男博士に協力研究員として (自, 平成7年4月) 引き続き協力を願っている。また, 平林主任研究員の着任に伴って, 病理部への協力研究員に東京医科歯科大学部感染免疫病理学講座より講師の菅野純博士をあらたに招聘した。尚, 平成7年1月から6ヶ月間協力研究員として在籍し, さらに1年間病理部に在籍した(財)韓国化学研究所安全性研究センター前任研究員金亨津博士は, 平成8年3月末日付にて離任した。以上, 毒性部は6室の構成で, 技術補助員などを含めた総員は, 平成

8年5月31日現在、38名となっている。

研究業務関連海外出張には、井上部長のICH 専門家会議への出席（平成7年6月28日～7月8日、シアトル；10月14日～20日、ロンドン）、OECDの代替法に関するワークショップへの出席（平成8年1月20日～26日、ストックホルム）、および非エネルギー領域（毒性学）研究交流計画によるNIEHSなどの訪問（平成8年3月2日～11日、リサーチトライアングル・パークなど）、降矢 強室長および小川幸男主任研究官の韓国化学研究所安全性研究センターにおける招待講演と技術指導（平成7年10月16日～20日、韓国）、田中 悟動物管理室長のGLPならびにQAに関する米国視察（平成7年10月15日～27日、フェニックスなど）、長谷川隆一室長のICH 専門家会議への出席（平成7年7月15日～22日、ブラッセル）、OECDの試験法改訂に関する会議への出席（平成7年10月30日～11月6日、ローマ）、その他、科学技術振興調整費による、佐井君江ならびに北嶋 聡、両技官のキーストンシンポジウムへの出席と演題の発表（それぞれ平成8年1月8日～14日、ニューメキシコ、および2月9日～14日、レイク・タホエ）、梅村隆志主任研究官のアメリカがん研究協会の特別会議への出席と演題発表（平成8年2月19日～25日、キーストン）などがある。また、鈴木幸子主任研究官は、金属に関するCOMTOXシンポジウムに参加し演題を発表した（平成7年7月10日～13日、バンクーバー）。

なお、医薬品GLPの調査のため延べ14名が国内出張し、また、海外へも1名出張した。

研究業績

1. 厚生省厚生科学研究費補助金

1) 科学物質による健康リスク評価法に関する研究（生活衛生局生活化学安全対策室）化学物質による毒性発現と酸化ストレスに関する研究として、化学物質の投与による臓器毒性の発現と臓器中の酸化的ストレスの関連性に関する実験を行った。

2) 新規原料配合化粧品の安全性評価のための試験法の研究（薬務局審査課）

新規化粧品製造原料に対する安全性試験の中で眼刺激性試験の代替の可能性について検討する目的で、代替法とされるいくつかの試験について第3次 validation を行った。

3) 毒・劇物指定のための急性毒性試験（厚生省薬務局安全課）

アルミン酸ナトリウム、塩化アルミニウム水和物、過塩素酸カリウムの経口・経皮急性毒性試験および皮膚刺激性試験を行った。

4) 実験動物を用いる急性毒性試験等の簡易法の開発（厚生省薬務局安全課）

実験動物を用いる急性毒性試験等の簡易法に関してアン

モニア、フェノール、蟻酸等10検体について、経皮毒性試験を行った。

2. 厚生省生活衛生局生活化学安全対策室家庭用品試験検査費

1) 家庭用品

a) パラジクロルベンゼン

ラットにおける2年間の慢性吸入暴露を終了し、病理組織学的検討を継続中である。

b) グルタルアルデヒド

ラットにおける慢性毒性試験の為の2年間の経口投与を終了し、病理組織学的検討を継続中である。また、モルモットを用いるMaximization法による、皮膚感作性試験を終了した。

c) トリプトキシエチルホスフェート

ラットにおける90日間の混餌投与による亜慢性毒性試験を終了した。

d) *N,N*-ジエチルエタノールアミン

ラットにおける28日間強制経口による反復投与毒性試験を終了した。

e) *N*-1,3ジメチル-*N'*-フェニル-*p*-フェニレンジアミン

モルモットを用いるMaximization法による皮膚感作性試験を終了した。

f) α -メチルベンジルフェノール

ラットにおける急性毒性試験および、90日間の亜慢性毒性試験としての薬物投与を終了し、病理組織学的検査を実施中である。

g) トリアリルアミン

ラットにおける急性毒性および、28日間強制経口反復投与による毒性試験を終了し、病理組織学的検査を実施中である。

h) トリアリルフォスフェート

ラットにおける急性毒性試験および、混餌投与による90日間亜慢性毒性試験を終了し、病理組織学的検査を実施中である。

i) 3-メチル-4-イソプロピルフェノール

ラットにおける混餌投与による90日間亜慢性毒性試験を終了し、病理組織標本を作成中である。

j) *N*-ジメチル-*N'*-フェニル-*N'* (フルオロジクロロメチルチオ)-スルファミド

ラットにおける28日間強制経口反復投与を終了し、病理組織学的検査を実施中である。

k) 2,2'-ジクロロジエチルエーテル

ラットにおける2年間の慢性吸入毒性試験を開始した。

1) *N*-1,3-dimethylbutyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine (DMBPPD)

ラットにおける28日間の経口反復投与を終了し、病理

組織学的検査を実施中である。

m) 2,5-Di-*tert*-amyl-hydroquinone (DAHQ)

ラットにおける28日間の経口反復投与を終了し、病理組織学的検査を実施中である。

n) Zinc salt of 2-mercaptobenzimidazole (ZMBI)

ラットにおける28日間の経口反復投与を終了し、病理組織学的検査を実施中である。

o) エテルセルソルブの急性吸入毒性試験のための暴露装置を検討した。

p) 2,5-ジ-*tert*-ブチルヒドロキノン

ラットにおける28日間強制経口投与を終了し、病理組織学検討を継続中であり、また、モルモットを用いるM&K法による皮膚感作性試験を終了した。

q) 6-エトキシ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン

モルモットを用いるM&K法による皮膚感作性試験を実施する。

r) ポリ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン

モルモットを用いるM&K法による皮膚感作性試験を実施する。

2) 既存化学物質

a) ジペンテンダイマー

ラットにおける慢性毒性試験の投与を終了し、病理組織学的検査を継続中である。

b) 5-フッ化プロパノール

ラットにおける24ヵ月の慢性吸入暴露を終了し、病理組織学的検査を継続中である。

c) 1,1,2,2-テトラプロモエタン

ラットにおける亜急性毒性試験を終了した。

d) 2,2'-イソブチリデンビス(4,6-ジメチルフェノール)

ラットにおける慢性毒性試験を終了した。

e) *N*-モノ(orジ)メチルフェニル-*N'*-モノ(orジ)メチルフェニル-*P*-フェニレンジアミン

ラットにおける慢性・発癌性試験の投与を終了し、病理組織学的検査を継続中である。

f) サイクロシクロヘキサンのラットにおける28日間反復投与毒性試験を終了した。

3. 厚生省生活衛生局水質試験検査費

未規制物質基準化の検討の一環として、新規の消毒副生成物のうちジプロモクロロ酢酸について、急性毒性試験ならびに反復投与毒性予備試験を実施した。

4. 厚生省がんセンター企画調整室がん研究助成金

1) 環境化学物質による発がんの一次予防に関する研究
発癌抑制の評価法に関する研究として、緑茶浸出液を前投与し、肝発癌物質によるDNAの酸化的損傷ならびに細胞増殖の抑制について解析した。

5. 厚生省生活衛生局食品化学課

2,4,6-トリクロロフェニル-4'-ニトロフェニル エーテル(CNP)のイヌ肝臓での代謝と発癌との関連に関する研究

1) CNPをイヌに経口投与し、胆汁を経時的に採取し、検体と代謝を分析し、発癌の可能性を検討する。同時に、イヌ培養肝細胞による代謝試験を行う。CNPは肝腫瘍を発生させるニトロフェン類似の化合物である。イヌの肝臓において、CNPの代謝により、ニトロフェンを生成する可能性を検討した。

2) CNP関連の農薬(除草剤)のイヌを用いた亜慢性毒性試験

DNP, NIP, アラマイト, クロメトキシニルおよびフェノックスをイヌに90日間反復経口投与し、胆嚢および胆管とその上皮細胞への影響について、亜慢性毒性試験の手法により検討した。病理組織学的検査を実施中である。

6. 厚生省生活衛生局食品化学課健康食品対策室

1) 健康食品の安全性に関する研究

亜鉛を高濃度に含有する酵母食品について慢性毒性試験を開始する準備を進めていたが対策室で検体を入手することが不可能になったので、ギムネマに検体を変更して毒性試験を実施している。

7. 厚生省乱用薬物基礎研究費(薬務局麻薬課)

1) 薬物乱用、特に多剤乱用時の依存形成能とその薬物動態ならびに生体におよぼす影響に関する研究

薬物の強化効果におよぼす神経伝達物質の影響を調べる目的で、アザセトロン(5HT₂受容体アンタゴニスト)のコカイン摂取におよぼす影響について、サル静脈内薬物自己投与試験法を用いて検討した。

8. 厚生省医薬品審査等業務庁費(薬務局審査課)

タール色素毒性研究に関する試験

1) 赤色230の(1)号および青色204号について

赤色230の(1)号および青色204号について経皮刺激性および急性経皮毒性を調べた。

2) 赤色3号について

3) 赤色40号

モルモットを用いるM&K法による皮膚感作性試験を実施する。

4) だいたい色206号

モルモットを用いるM&K法による皮膚感作性試験を実施する。

9. ヒューマンサイエンス振興財団共同プロジェクト研究

1) ポリウレタン

組成を変えたポリウレタンのラットへの長期埋入実験を終了し、病理組織学的検討を継続中である。

2) トランスジェニックマウスを用いる発癌性短期試験

法に関する研究

ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入トランスジェニックマウスの発癌性試験における有用性を、本年度は non-genotoxic carcinogen として知られている ethylene thiourea および砒素を用いて検討した。両化合物とも、腫瘍の発生は認められなかったが、臓器特異性は非導入マウスとおなじ傾向を示した。これまでの結果から、本系統マウスは geno-toxic carcinogen のがん原性の短期検索に有用な試験系と考えられた。

10. 食品添加物安全性再評価等試験検査費（厚生省生活衛生局食品化学課）

1) アスコルビン酸ナトリウムと亜硝酸ナトリウムの相乗毒性

アスコルビン酸ナトリウムと亜硝酸ナトリウムの相乗毒性を調べる目的で亜急性毒性試験を終了し、病理組織的検査を継続中である。

2) ポリリン酸ナトリウムとソルビン酸の相乗毒性

ポリリン酸ナトリウムとソルビン酸の相乗毒性を調べる目的で急性毒性試験を終了し、亜慢性毒性試験を開始する。

3) 亜硝酸ナトリウムと赤色 3 号の相乗毒性

亜硝酸ナトリウムと赤色 3 号の相乗毒性を調べる目的で亜急性試験を開始した。

4) ペクチン分解物の発生毒性

ペクチン分解物の発生毒性を調べる目的で催奇形性試験を開始した。

11. 化学物質指定調査費（厚生省薬務局安全課）

医薬品等化学物質の急性毒性の分類と評価に関する研究の一環としてインドメタシン、カフェイン、アニリン等 10 検体についてラット、マウスを用いて急性経口毒性試験を行った。

12. 麻薬等総合研究事業費（厚生省薬務局麻薬課）

13. 制剤評価（財団法人日本公定書協会、財団法人ヒューマンサイエンス財団、厚生省薬務局安全課）

1) 抗悪性腫瘍剤

抗悪性腫瘍剤による骨髄抑制と白血病誘発の種差に関する研究として、ラットおよびイヌを用い、シクロフォスファミド、シスプラチン、エトポシド、およびシスプラチンとエトポシドの併用の各群について比較研究を行っている。

14. 特別研究「安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究」（平成 6 年度～平成 8 年度）

毒性指標としての生体内金属元素の無処置動物におけるデータベースを作製することを目標とする。

4 週齢の雌雄ラットを購入し、1 ヶ月毎に屠殺し、血清、肺、心、肝、腎、脾、精巣、および肝細胞分画中の金属元素濃度を測定し、6 ヶ月目、後 12 ヶ月までの正常値を集積した。

日本動物実験代替法学会第 9 回研究助成金眼粘膜刺激性

試験代替試験の評価基準となる Draize 評点の変動の解析と標準比較物質の選定について検討した。

薬 理 部

部 長 大 野 泰 雄

概 要

前年度に引き続き、神経科学および細胞機能に関する薬理学的研究、有効性・安全性評価のための試験法に関する研究、およびトキシコキネティクス (TK) に関する研究を、主に行った。行政協力の面では数多くの調査会に参画するとともに、ICH や OECD を通じた TK や毒性試験代替法等のハーモナイゼーションのための調査研究を行った。

人事面では、平成 7 年 4 月 1 日付けて 張宝旭博士がヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として継続採用され、初代培養肝細胞における gap junction を介した細胞間連絡に及ぼす化学物質の影響に関する研究に従事している。また、6 月 12 日に薬理部第 3 室の小野田欽一室長が死去し、12 月 1 日付けて 代謝生化学部の紅林秀雄主任研究官が後任の第 3 室長に就任した。また、10 月 1 日付けて 上野伸哉博士が科学技術特別研究員として採用され、薬理部第 1 室に配属された。

短期海外出張は大野泰雄部長がブラッセルで開催されたヨーロッパ化粧品工業界 (COLIPA) の会議に日本の行政サイドの代表として招請され、わが国における化粧品の安全性評価の現状、特に、眼刺激性試験代替法バリデーション結果について意見を述べた。途中、ロンドンの英国医薬品庁 (MCA) に立ち寄り、GLP に関わる諸問題について意見を交換した (11 月 27 日～12 月 2 日)。また、ストックホルムで開催された OECD の「毒性試験代替法ハーモナイゼーションおよびその受け入れ基準に関するワークショップ」に出席し、眼刺激性、皮膚腐食/刺激性、光毒性等の代替法を用いた評価ストラテジーの作成作業に参画した (平成 8 年 1 月 20 日～1 月 26 日)。また、スウェーデンのウプサラ市で開催された、ICH-M3 の専門家会議に出席し、臨床試験との関係において、どのようなタイミングで非臨床試験を行うべきであるかの問題について討議した (平成 8 年 3 月 31 日～4 月 6 日)。藤森親之助第 2 室長はジュネーブで開催された残留農薬の ADI 設定に関する FAO/WHO 合同会議に参画した (9 月 14 日～9 月 29 日)。新たに TK を担当することとなった後世代影響薬理室の津田充宥室長と宇佐見誠研究員は日米非エネルギー科学技術協力の一貫として米国 NIEHS, CIIT, FDA および NCTR を訪問し、医薬品の開発における毒性試験への TK 導入に関する情報交換を行った。また、それに対する GLP 適用の範囲に関する意見交換を行った。

国外の学会出張としては、井上和秀第1室長、中澤憲一主任研究官、および小泉修一技官はサンジェゴで開催された北米神経科学学会に参加し、ATP受容体の薬理に関する報告をおこなった。また、宮島敦子技官はトロントで開催されたKeystone Synpoiaに参加し、DNA複製および組み替えに関する分科会に出席した。また、国内で開催された第2回日英生理学シンポジウムと第15回国際神経化学会議において井上和秀室長が招待講演を行った。

なお、平成7年度は延べ5人が医薬品の国内GLP査察を行うとともに、新たに紅林秀雄室長、中澤憲一主任研究官、および籾内桃子主任研究官が延べ4回の査察研修を行った。

研究業績

1. 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

培養海馬神経ネットワークでのシナプス伝達に及ぼすATPの作用を検討し、海馬細胞でATPが神経伝達物質として働いていること、および、後シナプス細胞の細胞内Ca⁺⁺濃度を上昇させる事を明らかにした。また、神経機能を維持しているPC12細胞における諸種刺激による細胞内Ca⁺⁺濃度に及ぼすCa⁺⁺イオンや二価金属イオンの影響について検討し、PC12細胞において亜鉛イオンがUTP刺激によるP2u受容体反応を抑制し、ATP刺激によるP2×2受容体反応を増強する事を示した(委員長)。

2. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

癌奇形性を有する各種抗炎症薬が細胞毒性を現さない濃度でgap junctionを介した細胞間連絡を抑制する事を明らかにした(委員長)。また、細胞間連絡を抑制するインジウムとセレンが培養ラット胚において眼胞の異形成等の奇形を発生させることを示した。また、除草剤であるパラコートが細胞内Ca⁺⁺を上昇させ、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸放出させること、また、それに関連すると思われる行動異常が認められる事を示した(環公害)。また、ATP受容体を強制発現させた哺乳動物細胞を用いて、その機能について薬理学的検討を行い、C6BU-1細胞にP2×2受容体を強制発現させた系では、ATP刺激により著明な細胞内Ca⁺⁺上昇が認められ、P2×2自身にCa⁺⁺を通す特性があることが明らかにした。一方、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたニコチン受容体チャンネルをドパミン、セロトニン関連化合物が抑制すること、また、その抑制がサブユニットの組み合わせに依存していることを明らかにした。

3. 医薬品等の細胞機能におよぼす影響に関する薬理学的研究

色素性乾皮症のDNA修復異常に関与する酵素の役割と機能について検討し、DNA修復異常に関与するヒトATPase Q1の出芽酵母ホモログ遺伝子SGS1/TPS1破

壊株では減数分裂において組換え頻度の低下が観察され、この遺伝子は減数分裂組換えに関与している可能性が示唆された。また、遊離肝細胞および初代培養肝細胞に対する6種の尿素系農薬およびその分解・代謝物の作用を検討し、ヘキサフルムロンの代謝物に強い肝毒性があることを示した。また、ジフェニルエーテル系農薬はイヌ肝チトクローム450分子種を増加させる事、また、ニトロフェン、クロルニトロフェン、およびクロルメトキシフェンによってCYP2B11とCYP3Aが、ピフェノクスによりCYP1A分子種が強く誘導されることを示した(厚科研)。

4. トキシコキネティクス(TK)に関する研究

生殖毒性試験においてTK試験を行う際にどの程度まで採血が可能であるかの検討を行った。また、体内でのニトロソ化反応を検討するための手段としてD-チオプロリンを合成し、その血中濃度測定法を開発した。また、甲状腺障害発現能において大きな差の認められたメルカプトベンズイミダゾールとそのメチル化体の血中濃度における差を検討するためにその分析法を確立し、単回投与によるTK試験を実施した。また、ヒトと実験動物において血中濃度が比較してあるデータを検索し、その差と化学構造との関係についての検討を始めた。

5. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

化粧品および化粧品原料の眼粘膜刺激性評価において動物を用いない代替法がどこまで利用できるか明らかにするためのバリデーションを実施してきた。本年度はその三次バリデーションを終了し、1~3次にわたるバリデーション結果をまとめ、代替法としての有効性と限界について総合的に評価した(厚科研)。

霊長類に近いunksを安全性・有効性試験に利用するための研究の一環として肝のチトクロームP450 3A分子種のクロニングを行い、ラット、ハムスターと相違があることを示した。また、ラット全胚培養系を用いた試験系を確立するために、培養液中に存在する胚栄養因子を同定し、その定量法を確立した。また、最適なグルコース添加量を明らかにした(委員長)。

6. 医薬品等の後世代におよぼす影響に関する薬理学的研究

食品添加物の次世代に対する影響を検討する一環としてグリセリン脂肪酸エステルについて、ラットを用いた催奇形性試験を開始し、胎児検査を実施した。

7. その他

医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究として、臨床試験との関係において非臨床試験がどのようなタイミングで行われているかについての日米欧の実態を調査した。また、それらをもとにわが国としての方針を検討し、ICHの会議に対応した(厚科研)。また、ダイオキ

シン類の体内動態について文献調査を行い、消化管吸収ではあまり種差は無いが、体内からの消失にはヒトと齧歯類とでは10倍程度の差が存在することを明らかにした。

病 理 部

部 長 高 橋 道 人

概 要

平成6年5月より安原加寿雄主任研究官は生活衛生局生活化学安全対策室化学物質審査官を併任していたが、平成7年5月に併任解除となった。今沢孝喜主任研究官は順天堂大学から学位(医学)を取得した。協力研究員として平成7年4月より第一室において中期肝発癌モデルの研究に従事していた勸韓国化学研究所安全性研究センター前任研究員金亨津博士は十分な業績を上げ、平成8年3月に帰国した。また、平成7年12月より1年間の予定で韓国啓明大学助教授李仁善博士が来日し、胃癌に対する化学的予防に関する研究を行っている。

高橋道人部長は第12回毒性病理学会を平成7年1月24日、25日の2日間、東京メルパルクホールにて主催した。

短期海外出張は高橋道人部長が、米国・シアトルで開催されたICH安全性分野専門家ワーキンググループに出席し、癌原性試験実施が必要となる条件について討議を行った。さらに国際毒科学会に出席した(平成7年6月28日~7月8日)。イタリア・ローマで開催されたOECD主催の亜急性・慢性毒性に関する検討会議に出席し、討議を行った(平成7年10月30日~11月6日)。フランス・パリで開催されたOECDナショナル・コーディネーター会議に出席し、毒性試験法に関する討議を行った(平成7年12月3日~12月9日)。さらに英国・オックスフォードで開催された『1996年ヨーロッパ・トキシコロジー・フォーラム学術年会』に出席し、発表および討議を行った(平成7年3月24日~3月31日)。西川秋佳室長、高田幸一室長はNIEHS(米国)で開催されたNTP technical reportにおける癌原性試験の成績に関する会議に出席し討議した。さらにCIITを訪問しセミナーを行った(平成7年12月3日~12月7日)。三森国敏室長はスイス・ジュネーブでの『FAO/WHOの第45回合同食品添加物(動物用)専門家会議(JECFA)』に出席し、討議を行った(平成7年6月5日~6月16日)。また、ドイツにおいてOECD(経済協力開発機構)主催のGLP原則改訂のための第1回専門家会合に出席し、討議を行った(平成7年11月12日~11月18日)。小野寺博志主任研究官は米国・グラスで開催された「第14回環境の人体に及ぼす影響と予防」国際シンポジウムに出席し、討議を行った(平成8年2月21日~2月27日)。豊田和弘技官は米国・キーストンで開催

された米国癌学会主催の特別コンファレンスに出席し、討議を行った(平成8年2月18日~2月27日)。なお、医薬品GLP適合性調査には6人が延べ9ヶ所に出張した。

研究業績

1. 食品添加物、農薬、医薬品等の安全性、特に癌原性に関する研究(食品等試験検査費)

β -サイクロデキストリンおよびヒスチジンの慢性・発癌性試験の結果、明らかな毒性および発癌性は認められなかった。

ヨードカリ、パラオキシン安息香酸イソプロピル、流動パラフィン、乳酸鉄、クチナシ青色素、カロブ色素、クロロフィルおよびファフィア色素等の試験を継続中である。

2. 発癌過程に影響を及ぼす諸因子の研究(厚生省がん研究助成金、文部省科学研究費、HS財団受託研究費)

種々の医薬品、食品関連物質、環境化学物質を動物に投与し、様々な器官および組織の腫瘍発生過程に及ぼす要因について検討した。

1) ハムスターの肺および脾の発癌過程に対するイソチオシアネート系化合物の抑制機序には薬物代謝酵素系への影響が関与することを明らかにした。

2) ビタミンAとチオウレアの同時投与により誘発される甲状腺腫瘍の増殖活性増強のメカニズムを追究する実験を行った結果、肝のUDP-GT活性が著しく上昇する事を明らかにした。

3) ラット胃発癌モデルにおいて、ビタミンD₃活性体が腺胃腫瘍の発生を抑制した。

4) 喫煙負荷したハムスターおよびラットの諸臓器から調製したS₉を用いて、各種発癌物質の変異原性に及ぼす影響を検索する動物実験を開始した。

3. 動物発がんモデルの確立に関する研究(厚生科学研究補助金、文部省科学研究費)

1) BOP経胎盤投与による卵巣腫瘍モデルを用いてエストロジェンの影響について検討中である。

2) lac I 遺伝子を導入したBig BlueマウスにDMNを投与した結果、肝臓、腎臓および肺に変異原性、気管支上皮に細胞増殖活性亢進を認めた。

3) ラットにポリウレタンシートを皮下埋植し、誘発される間葉系腫瘍(異物発癌)の発生過程について検討した結果、これらの腫瘍が多分化能を持った間葉系幹細胞に由来し、腫瘍の進展に伴って複数の分化形態を示すことが示唆された。

4) ラットの二段階肝発癌モデルを用いて、MeIQxのリスク評価に関する動物実験を開始した。

4. 自然発生病変の診断の確立に関する研究

ラットの下垂体前葉の過形成と腺腫との鑑別診断の改善を目的として、自然発生病変について細胞活性を含めた種々の関連指標を用いて検討した結果、腫瘍と細胞増殖活

性との間に必ずしも相関性のない腫瘍も存在することを見いだした。

5. 化学物質による臓器障害に関する研究 (喫煙財団研究助成金, 厚生科学研究補助金)

1) MNUR 誘発ハムスター肺線維症に続発する肺腫瘍について癌遺伝子変異の有無を検討した結果, k-ras コドン 13 と 61 に点突然変異を示すものが認められた。

2) DEN による二段階肝発癌モデルを用いて, ラットにピペロニルブトキサイドを反復投与し, 誘発される肝増殖性病変におけるコネクシンの変動について検討した結果, 用量依存性にコネクシン 32 の発現が抑制され, ピペロニルブトキサイドに肝腫瘍プロモーション作用があることが明らかになった。

3) 2,5-ジ-タルト-ブチルヒドロキノンにより誘発される神経毒性を病理組織学的に検討した結果, 運動神経筋接合部に原発性傷害が誘発されることを見いだした。

4) c-Ha-ras 癌遺伝子導入トランスジェニックマウスにメチルニトロソウレタンを投与し, 発現する肺腫瘍について癌遺伝子変異の有無を検討した結果, ヒトとマウスの c-Ha-ras 遺伝子のコドン 61 には突然変異は誘発されなかった。

5) ラットにニトロベンゼンと EDS を 1 回投与した結果, ニトロベンゼン群でみられたパキテン期精母細胞の壊死と EDS 群でみられた Leydig 細胞壊死がアポトーシスに起因することが明らかとなった。

6. 有害性評価の生体指標に関する研究 (特別研究, 厚生省がん研究助成金)

細胞増殖活性, DNA 付加体と発がん過程との関連性を検討するため, 細胞増殖活性および DNA 付加体を反応指標とする安全性評価の標準化に関する研究を継続した。

7. 化学物質データベースシステムの作成に関する研究 (厚生省移替予算)

毒性試験で使用されている病理診断所見用語のコード化を終了し, システムのバリデーションの検討を継続した。

8. 化学物質による細胞障害の細胞病理学的研究 (創薬科学総合研究費, 環境庁公害防止予算)

環境汚染物質の細胞内情報伝達系への影響を調べる目的でサイクリック AMP 情報伝達系への環境汚染物質の影響を検討した。

9. ダイオキシンの発がん性に関する研究 (厚生科学研究補助金)

ダイオキシンの発がん性について, 作用機構を中心に文献調査を継続し, その結果をまとめた。

10. 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 (厚生科学研究補助金)

1) 16 の民間研究機関で実施された種々の医薬品についての精巢毒性試験に関して詳細な形態学的解析を行った

結果, 殆どの毒性病変は 4 週間の被験物質の投与により検出可能である事が明らかになった。

2) 医薬品の安全性評価のための適切な癌原性試験を行う上で必要となる条件, 用量設定および二種の動物を用いた試験の有用性について検討した。

変異遺伝部

部長 祖父尼 俊雄

概要

平成 7 年 4 月 1 日に第 3 室 (細胞バンク) に主任研究官として増井徹が採用された。第 2 室渡辺雅彦主任研究官は, 昭和 60 年 4 月より 11 年半にわたりニトロアレーン, 芳香族アミンに高感受性なサルモネラ菌株の開発など, 細菌を用いる遺伝子突然変異に関する研究に優れた業績を挙げ, 平成 7 年 9 月 30 日に退所し, 10 月 1 日より国立がんセンター研究所生化学部室長として赴任した。平成 8 年 4 月 1 日に第 2 室に研究員として増村健一が採用された。平成 8 年 4 月 1 日に第 1 室本間正充研究員および第 2 室山田雅巳研究員が主任研究官に昇格した。

平成 6 年 11 月 1 日より HS 財団流動研究員として第 1 室にて研究に従事していた中国華西医科大学張立実助教授が, 培養細胞を用いる小核試験, 遺伝子突然変異試験, FISH 法による研究を終えて, 平成 8 年 3 月 31 日に帰国した。平成 8 年 4 月 1 日より第 1 室に HS 財団流動研究員として東北大学大学院理学研究科王雪が採用された。第 2 室の鈴木任 HS 財団流動研究員は, 平成 7 年 9 月 1 日より科学技術特別研究員として採用され, 引き続き酸化障害に関する修復遺伝子の研究に従事している。

カナダ, グェルフ大学化学・生化学教授の D. Josephy 博士が, 科学技術庁短期 STA フェローとして平成 7 年 2 月 15 日より第 2 室にて変異原・発がん物質に対する個人の感受性に関する研究に従事している。

HS 振興財団の西村和子氏が協力研究員として, 平成 7 年 10 月 1 日より第 3 室にて細胞の培養技術などの研究に従事している。平成 8 年 4 月 1 日より第 3 室の非常勤職員として, 岡戸清に代わり峯岸大輔が採用された。

第 2 室山田雅巳研究員は科学技術庁長期在外研究員として, 平成 7 年 7 月 25 日より, 英国 ICRF, Clare Hall laboratories, Dr. P. Karran のもとで, 遺伝子突然変異の分子機構の研究に従事している。

短期海外出張としては, 松岡厚子主任研究官は平成 7 年 6 月 17 日~7 月 1 日にオランダで開催された第 25 回欧州環境変異原学会で発表し, フィンランド労働衛生研究所でセミナーを行い, デンマークで開催された第 2 回国際水質学会に参加した。

祖父尼俊雄部長は、平成7年7月15日～7月22日にベルギーのブルッセルおよび平成7年10月23日～10月30日に米国のワシントンにおけるICH-3準備会議での遺伝毒性専門家会議に出席した。平成7年8月19日～9月6日まで、祖父尼部長は遺伝毒性試験のヒトモニタリング手法の進展に関する調査のために、チェコのプラハおよび英国のマンチェスターを訪れた。

能美健彦第2室長は平成7年10月12日～10月22日まで、HS財団国際共同研究での一環として、フランス、ストラスブルグ、CNRS、R. Fuchs博士の研究室を訪問し、トランスリジョンDNA合成の実験を行った。

祖父尼部長、能美室長および鈴木孝昌研究員は、平成8年3月18日～3月30日にカナダのヴィクトリアで行われた米国環境変異原学会第27回大会およびトランスジェニック動物による変異原研究のサテライトシンポジウムに参加し、発表を行った。また、大会期間中に行われたICHの遺伝毒性の専門家会議に出席した。本間正充厚生技官は、平成8年3月23日～3月31日にカナダのヴィクトリアで行われた米国環境変異原学会第27回大会に参加し、マウスリンフォーマ試験のワークショップで発表を行った。また、大会期間中に行われたICHの遺伝毒性の専門家会議に出席した。

林真第1室長は平成8年3月17日～3月27日にフィンランドのエスポおよびベルギーのブルーージュにおいて開催された第12回化学物質安全性評価の手法に関する科学会議およびDIA主催による非臨床・毒性試験における統計手法の国際会議に出席し、発表を行った。

第3室（細胞バンク）では、細胞株の有償頒布のために分譲業務をHS財団（大阪支所）に移管した。これに伴い、主な業務として、FISH/CGH法による細胞株の識別、PCR法によるウイルス検査、正常上皮系細胞の分譲体制の確立、インターネットによる細胞株情報の公開システムの整備などに重点をおいて、マスターバンクとしての機能整備をはかっている。

第2室においては、新しく開発したYG株を国内48アンプル、国外46アンプルを供給し、エームス菌株は国内48アンプル、国外1アンプルを供給した。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

6種類の天然添加物について哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を行った（生活衛生局食品化学課）。

2. 農薬の変異原性に関する研究

農薬および農薬の代謝物について、微生物を用いる遺伝子突然変異試験を行った（生活衛生局食品化学課）。

3. 異種遺伝子導入法を用いた新しい変異原性試験系の開発に関する研究

新しいベクターである点突然変異・欠失突然変異検出用

ラムダーファージが組み込まれたトランスジェニックマウスを作製し、自然突然変異頻度ならびにγ線およびENUによる誘発突然変異頻度を比較すると共に、DNA塩基配列の解析を行った（HS財団受託研究費）。

4. 化学物質による健康リスク評価法に関する研究

アルキル化剤に対する感受性を決定している2つのDNA修復酵素遺伝子 *ada_{ST}* と *ogt_{ST}* を破壊したサルモネラ菌株を作製した。この菌株では自然突然変異頻度が上昇すると共に、数種のアルキル化剤に対して高い感受性を示した（生活衛生局生活化学安全対策室）。

5. 生体外染色体異常試験の精度に関する研究

培養細胞を用いる小核試験の試験プロトコルを吟味するために、染色体異常試験において短時間処理では陰性であるが長時間処理では陽性な化学物質などを取りあげ、検討を行った（労働省化学物質情報課）。

6. トランスジェニックマウスを用いた変異原性試験に関する研究

DMNによる *in vivo* 遺伝子突然変異の臓器特異性をBig Blue™マウスを用いて検討した。DMNの発がんの標的臓器である肝臓、腎臓および肺において有意に高い突然変異頻度が認められたが、非標的臓器である骨髄、膀胱、精巣では認められなかった。

7. 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究

マウスリンフォーマ試験について2回目の共同研究を行った。23物質について検討したところ、明らかな陽性が8（34.8%）物質、不確定が5（22.7%）物質、陰性が10（43.5%）物質あった。陰性と判断された物質の中には通常の3時間処理ではなく、24時間連続処理で陽性となるものがあつた（薬務局審査課）。

8. 水生生物の細胞遺伝毒性を指標とした水質汚染モニタリング法の開発に関する研究

魚類の赤血球を用いる小核試験を河川魚に適用し、指標魚の生育場所および季節による変動について検討した。海水魚についても小核赤血球誘発の季節変動について検討した。また、ウニの初期発生胚を用いる小核試験ならびに貝類を用いるDNA損傷を検出する手法について実施した（国立機関公害防止等試験研究費、環境庁）。

9. 変異細胞の選択技術の確立と突然変異の塩基配列の解析に関する研究

大腸菌 *gpt* 遺伝子を組み込んだプラスミドを直接ガンマ線照射し、これを大腸菌に導入して変異体を検出した。生じた突然変異の塩基配列を解析したところ、主にG:C塩基対に変異が起こっていることが明らかになった（国立機関原子力試験研究費、科学技術庁）。

10. 突然変異誘発機構の生化学的解析に関する研究

MucB, SamB, HisTag-MucB, GST-MucBの精製

ならびに変成/再生実験を行い、緩衝液中で比較的安定に存在する標品を得た(文部省科学研究費)。

11. DNAの酸化的障害に対する修飾機構に関する研究
分裂酵母と出芽酵母について8-hydroxyguanine DNA glycosylaseの活性を比較した(科学技術特別研究員研究費)。

12. 発がん・老化に対する生体防御機構に関する分子生物学的研究

大腸菌の8-hydroxyguanine DNA glycosylaseをコードする *mutM* 遺伝子の発現調節機構について検討した(科学技術特別研究員研究費)。

13. 環境変異原によって誘発されるヒト細胞ゲノム中の欠失型遺伝子突然変異の検出 P53 遺伝子に異常をもつヒトリンパ球由来の WTK1 細胞は、染色体レベルで遺伝的に不安定であり、欠失、組み換え、転座などの変異が高頻度に誘発されることが明らかとなった。

14. 化学物質の変異原性に関する情報収集とデータベースの構築

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験および小核試験データの収集を行った。

15. 研究資源としてのヒト正常上皮細胞(ケラチノサイト)の培養系の確立と分譲システムの確立に関する研究

正常ヒト上皮細胞の初代培養系を確立するために、正常子宮組織片からの outgrowth 培養法を採用し、最適培養条件の検討、細胞増殖動態の解析、凍結保存の影響などについて検討した(HS財団受託研究費)。

16. 培養細胞研究資源の標準化および培養研究資源情報の統合化に関する研究

培養細胞についての画像情報を利用できるイメージデータシステムの構築を行った。顕微鏡画像をフィルムスキャナーやイメージスキャナーを用いてデータ化し、インターネットによるアクセスを可能とした。平成7年度期末で月平均400以上のアクセス件数がある(厚生科学研究費補助金事業)。

17. 培養細胞マスターバンクの維持に必要な品質管理手法の開発に関する総合的研究

培養細胞株の高精度な品質管理のために、PCR法によるウイルスおよびマイコプラズマの効率的な検出法の開発を行った。ウイルスとしては牛下痢症ウイルス(BDV)を取りあげ、合計19種の細胞株について検査したところ、14種においてBDVが検出された。一方、マイコプラズマはすべての検査細胞株において検出されなかった(厚生科学研究費補助金事業)。

総合評価研究室

室長 中 館 正 弘

概 要

総合評価研究室は、安全性生物試験研究センターの省令室として、3名で構成されている。平成7年6月30日付で、會田喜崇主任研究官が退職し、後任として広瀬明彦技官が毒性部より異動し、着任した。

本年度は昨年度に引き続き、安全性生物試験研究センターの各部と連携して化審法に基づく新規および既存化学物質の安全性評価および現在進行中のOECD高生産量既存化学物質の安全性点検作業に関する業務を行っており、また研究面ではリスクアセスメント手法および毒性予測に関する研究を行っている。

海外出張としてはOECD関連で、中館正弘室長がOECD主催の「化学物質の暴露評価に関する国際会議」(平成7年6月、ドイツ)、「第23回環境委員会/化学品グループ合同会合および農薬フォーラム」(平成7年10月、フランス)、「IPSC/OECD 合同の化学物質に関する評価文書作成に関する会議」および「OECD第24回環境委員会/化学品グループ合同会合および農薬フォーラム」(平成8年2月、フランス)に出席した。また、広瀬明彦技官は平成8年2月3日から10日まで米国で開催された第14回「環境の人体に及ぼす影響に関する国際シンポジウム」に参加し、リスクアセスメントに関する情報交換を行った。

化審法GLPの査察には、当室から4カ所、延べ6名が参加した。

業務成績

OECDの高生産量化学物質安全性点検計画においては、生産量が多く、安全性情報が少ない既存化学物質の安全性点検を加盟各国の協力で行うもので、1993年度から3年間で154物質について安全性評価に必要な試験を各国の分担で行うこととなっている。わが国はこのうち33品目を分担し、必要な毒性試験を日本が分担で行うこととなっている化合物について厚生省が外部受託試験機関に委託し、当所はこれらの試験データの管理と評価を分担している。昨年度は12物質について、毒性関連の試験結果を安全性生物試験研究センター内でデータの評価作業を行った後、報告書を作成してOECDに報告するとともに必要に応じて各国に提供した。なお、これらの試験データは、現在構築中の既存化学物質安全性点検体制支援システムに蓄積しており、評価手法の研究に利用している。さらに、平成7年度は、計画の4年目として行った12物質に関する毒性試験データを基に評価作業を行っている。また、5年目として分担する16物質についても既存の情報を検索、収集

し、加盟各国からの情報も整理し、安全性点検のための試験計画を作成し、OECDに提出した。なお、当初は3年間で154物質について安全性評価に必要な毒性試験を各国の分担で行うこととなっていたが、4年目以降もUNCEDの決議に基づき年間約50物質程度の安全性点検が続けられることが決定されている。

また、OECDでの情報交換として行っているEXICHEMデータベースに、わが国が行っている化学物質の国内点検状況のデータを入力し、OECDに提出した。

一方、化審法による新規化学物質の評価においては、申請データのチェックおよび周辺情報の調査、さらに審査結果のデータベースへの入力を行っているが、本年度はスクリーニング毒性124物質、高分子化合物69物質、良分解性物質37物質の計230物質についての審査が実施され、その内45物質が指定化学物質に指定された。

研究業績

1. リスクアセスメントに必要なデータベースの構築に関する研究

当室は、これまでにリスクアセスメントおよび毒性予測に必要となる3種類のデータベースを構築し、これらのデータベースを利用しつつ下記に述べる種々の研究を行っている。

1) 化学物質安全性点検支援システム

本データベースシステムは、国の責任で点検を行うこととなっている既存化学物質やOECDの高生産量化学物質の点検作業および新規化学物質の審査業務によって生じるデータの管理、利用の目的で、総合評価研究室と安全性生物試験研究センター各部の連携で開発したものである。本システムは一昨年度末で一応完成したが、本年度もさらに充実したものとするためデータ収集や帳票出力等について改良を加えた。現在までにOECD担当20品目、国内点検16品目について、急性毒性試験22件、28日間反復投与毒性試験17件、反復投与毒性/生殖毒性併合試験11件、簡易生殖毒性試験9件、変異原性試験3件のデータを入力し、安全性評価作業に利用している。

2) 化審法データベース

本データベースは、化審法の新規化学物質の安全性評価に利用するために厚生省生活化学安全対策室と共同で開発したもので、過去に申請された評価結果等を含む多くのデータが検索が可能となっている。現在約854品目のスクリーニングデータを入力し、利用している。なお、本データベースは厚生省とオンラインで結合しており、両方でデータの入力、検索が可能となっている。

3) バイオロジカル・データベース

先に、文献等の毒性関連のファクトデータベースであるバイオロジカルデータベースを構築したが、本年度もシステムを一部改良し、DECネットを利用してNECのPC98

端末からアクセスが可能となった。また、変異原性試験、催奇形性試験、発癌性試験および反復投与毒性試験の各データを収集し、入力を行った。

4) IUCLID データベース

本データベースは、ヨーロッパ連合(EU)が開発したデータベースであるが、日/米/EU化学物質安全対策協議の枠組みで、本年1月に当所のVAXシステムにインストールしたものである。今後、本データベースの有効性を検証しつつ、毒性試験データの国際的な情報交換を積極的に行う予定である。

2. リスクアセスメント手法等に関する研究

厚生科学研究費による化学物質による健康リスク評価法に関する研究の一環として以下の研究を実施した。本年度は、前記安全性点検支援システムおよび化審法データベースを利用し、28日間反復投与試験の流涎と精巣毒性について、投与物質との構造活性相関について調査研究を行った(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室に報告)。

3. 毒性予測に関する研究

安全性点検の優先順位設定やリスクアセスメントの種々の場面で毒性の予測が必要となることから、既存のデータを利用し、構造活性相関の手法を用いた毒性予測システムの開発に関する研究を行っている。本年度は、昨年に引き続きAmes試験に関する予測のための知識ベースシステムを構築を検討し、さらに染色体異常試験や小核試験などについて、予測システム構築のためのデータ入力を行い、検討を継続している(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室に報告)。

大 阪 支 所

支所長 小 川 義 之

厚生省所管の国立試験研究機関の重点整備・再構築計画の一環として、大阪支所の発展的改組により、「国立厚生科学基盤技術開発研究所(仮称)」を創設することとなっている。当該研究所の創設に向けて平成8年4月に、厚生省大臣官房審議官を座長として「国立厚生科学基盤技術開発研究所(仮称)のあり方に関する検討会」が発足し、概ね1年をめどに検討されることになった。本創設計画と連動して、国立衛生試験所における組織再編計画の策定と具体化も始まることとなる。

大阪支所を取り巻く最近の状況は慌ただしく、皮肉なことに、地元の大阪でも従来はあまり知られていなかった大阪支所の存在は、新研究所創設との関連でマスコミ等を通じて広く知られるようになった。現在大阪支所で行われている検定・検査、標準品製造等の業務は、見直しを含めて本所での継続が図られるよう計画立案をすることが迫られ

ている。

このような状況下にある大阪支所ではあるが、現在のところ所員はいたずらに動揺することもなく、精勤に業務に励んでいる。平成7年10月から大阪支所内の一画で開始されたHS財団によるセルバンク事業および従来から存在する公定書協会分室での標準品配布事業に携わる職員の方々とも交流し、支所全体としては若手の女性の存在が目立つ明るい雰囲気があるといえる。

本年度も大阪支所の現在の役割である検定・検査、標準品製造の業務を実施するとともに、研究面においても業務に関連する分野や将来を予測した分野での研究で成果を挙げることができた。

検定・検査、標準品製造等の業務については、支所3試験部全体として、医薬品の国家検定102件、医薬品の国家検査101件、食用タール色素製品検査554件、特別行政試験1件について実施し、標準品は医薬品試験用35品目(5,528個)および色素試験用1品目(40個)を製造した。これらの検定・検査、標準品製造業務とともに、特別研究1件、厚生科学研究4件、食品等試験検査費3件、ヒューマンサイエンス振興財団受託研究3件、創薬科学総合研究2件をはじめとする研究を実施したが、その成果は以下の支所各部の業務報告のとおりである。

研修指導は、3試験部に大阪薬科大学学生(9名,3カ月)、摂南大学薬学部学生(12名,2週間)、生物試験部に国際協力事業団研修生(1名,6カ月)、食品試験部に神戸農林水産消費技術センター研修生(1名,3カ月)などに対して行われた。

なお、平成8年3月1日付けで武田 寧前支所長が退職され、引き続き小川義之生物試験部長が支所長に就任した。また、大阪支所庶務課の人事異動は次のとおりである。

- (8.4.1付) 永堀 雅幸 庶務課長(厚生省薬務局経済課流通指導官)
- (8.4.1付) 赤川 俊彦 庶務課課長補佐, 庶務係長・業務係長併任(厚生省薬務局安全課総務係長)
- (8.4.1付) 永久保雅弘 庶務課会計係(総務部会計課予算係)
- (8.4.1付) 相場 正憲 厚生省薬務局監視指導課課長補佐に配置換え(庶務課長)
- (8.4.1付) 笠木直一郎 総務部庶務課課長補佐に配置換え(庶務課課長補佐, 庶務係長・業務係長併任)
- (8.4.1付) 吉田 健二 総務部会計課施設係(庶務課会計係)

薬品試験部

部長 岡田 敏 史

概 要

前年度に引き続き、医薬品の品質規格および試験法に関する研究、医薬品分析法への機器分析法の応用に関する研究、ヒアルロン酸など高分子物質の特性解析とその応用に関する研究、エマルジョンおよびリポソームなど微小分散系製剤の安定性および製剤機能評価に関する研究、たん白質性医薬品の分子修飾による安定化に関する研究を行った。HS財団の第4期官民共同プロジェクト研究事業の「高機能を有する医用材料の創製・改良・修飾および周辺技術に関する研究」に二課題で参加、また同財団の創薬科学総合研究事業の「製剤設計に関する研究」に一課題で参加し、それぞれに着実な進展がみられた。

ヒトインスリン製剤の国家検定件数は前年度に比べやや減少し、ブドウ糖注射液の国家検査件数は、大幅に増加した。新規標準品としてセンノシドおよび下垂体性性腺刺激ホルモンの2品目を新たに設定した。

岡田部長、四方田室長、小松主任研究官は、環太平洋国際化学会議1995に出席し、ヒアルロン酸水溶液の高分子物性に関する研究およびリポソーム製剤の凍結乾燥に対する糖の保護効果に関する研究発表を行った(平成7年12月16~24日,ハワイ)。小松主任研究官は、第40回米国生物物理学会に出席し、エタノールによるリポソーム膜の透過性亢進に関する研究発表を行った(平成8年2月10~23日,ボルチモア)。岡田部長、四方田室長、宮崎技官は、第211回ACSシンポジウムに出席し、ヒアルロン酸の特異的な水和現象、金属固体表面での分解反応に関する研究発表を行った(平成8年3月23~30日,ニューオーリンズ)。吉井技官は第8回シクロデキストリン国際シンポジウムに出席し、徐放性製剤の開発に関する研究発表を行った(平成8年3月30~4月7日,ブダペスト)。谷本室長は、ARVO年会1996に出席し、糖尿病合併症の発症とアルドース還元酵素量との関係に関する研究発表を行った(平成8年4月20~28日,フロリダ)。また、谷本室長は医薬品有効成分と中間体に関する国際会議(平成7年11月26~12月3日,フランクフルト)、前川技官は第25回米国神経科学会(平成7年11月10~18日,サンディエゴ)に出席し、関連研究者との意見交換および情報収集を行った。

人事面では、平成8年4月1日付けで田頭洋子を非常勤職員として採用した。

業務成績

1. 国家検定

ヒトインスリン製剤が102件で、全品合格であった。

2. 国家検査

ブドウ糖注射液が100件、リンゲル液が1件で、全品合格であった。

3. 一斉取締試験

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムを含有する止血剤29件につき、定量試験および含量均一性試験を行った結果、全品合格であった。

4. 特別行政試験

総合電解質液など輸液製剤8検体につき、粒子径分布、浸透圧および不溶性微粒子試験を行った結果、全品規格に適合していた。なお、従来、西日本地区における国内産収納あへんのモルヒネ含量試験を行ってきたが、本年よりこの業務は、薬品部に移管された。

5. 標準品製造

32品目につき、合計3,878個の標準品の製造を行った。また、新規標準品2品目を新たに設定した：センノシド、下垂体性性腺刺激ホルモン。

6. その他

日本薬局方の改正（薬務局研究開発振興課）、日本薬局方外医薬品成分規格の作成（薬務局審査課）、ヒトインスリン製剤の国家検定基準の作成（監視指導課）等に協力した。

研究業績

1. 医薬品の分析化学的研究

i) 医薬品の規格および試験法作成に関する研究

i-1) 熱分析法の応用に関する研究

医薬品の品質管理にあたり、熱分析法で何が可能か、総合的に検証する作業を行った。乾燥減量試験または水分測定法の代替法としての熱重量測定法、融点または凝固点など相転移現象を解析するための示差熱測定法または示差走査熱量測定法（DSC）、個々の微量不純物を総量として把握するためのDSCによる純度解析法につき検討し、日局一般試験法へ採用のための準備作業を行った。

i-2) 日局一般試験法の改正に関する研究

日局一般試験法中、「ビタミンA定量法」改正のための予備調査を行い、改正の方向を定めた。新たに、液体クロマトグラフ法による定量法を採用するための準備を開始した。日局13においては国際単位系（SI）を採用するとの方針により、一般試験法および医薬品各条における単位の見直しを行った。また、容量分析における規定度の廃止に伴い、「容量分析用標準液」の項の全面的な見直しを行い、改正案を作成した。

i-3) 血液凝固系に係わる薬物の活性評価方法に関する研究

トロンピンは溶液状態で極めて不安定であり、このことがその活性評価における大きな変動要因となっている。適

切な活性評価法を確立するためにはトロンピンの安定化を図る必要があり、硫酸多糖によるトロンピンの安定化を試みた。多糖分子の構造単位中の硫酸基の数がトロンピンに対する安定化効果に大きく影響することを明らかにした。

i-4) 医薬品の迅速分析法の確立に関する研究

抗アレルギー薬であるトラニラスト製剤の吸光度法による簡便、迅速な定量法を確立し、薬務局監視指導課に報告した。

i-5) 不正医薬品の鑑別試験法に関する研究

技術移転振興対策事業に係わる医薬品迅速分析法の開発研究の一環として、抗マラリア薬の薄層クロマトグラフ法による鑑別試験法を確立した。

ii) 標準品の品質規格の設定に関する研究

ii-1) センノシド標準品の候補品につき、生薬部を含む5機関での共同実験による品質評価試験を行い、蛍光光度法による定量用のセンノシド標準品を確立した。

ii-2) 平成6年度に新規設定の予定であったヒト成長ホルモン標準品の品質評価試験を終了し、頒布を開始した。

ii-3) そのほか、生物試験部が担当する下垂体性性腺刺激ホルモン標準品の新規設定に協力し、別に低含量エンドキシシン標準品の設定方策につき、調査・検討した。

2. 高分子性医薬品および製剤材料の高分子特性評価とその有効利用に関する研究

(1) 分子量約240万のヒアルロン酸が、水溶液中で固体金属と接触するとき、分子鎖が切断されることが、GPC-LALLS法による分子量測定より明らかにされた。ステンレス球を用いた実験より、この反応には表面積依存性があり、溶出した金属イオンによるものではないことが確認された。また、この反応はラジカルスクベンジャーであるマンニトールの添加により抑制されることから、ヒドロキシラジカルの関与するラジカル分解反応であるものと推察された。

(2) 示差走査熱量測定法（DSC）により、ヒアルロン酸の対イオン種の変化により、ヒアルロン酸に強く結合する不凍水量の変化はほとんど観察されないが、高分子鎖周辺に束縛される水の量（束縛水量）が増減することが明らかとなった。また、ヒアルロン酸ゲル中での物質移動も共存するカチオン種により、影響されることが明らかとなった（HS受託研究費）。

3. 分散系製剤の品質評価とその有効利用に関する研究

(1) リポソーム製剤の長期保存法として凍結乾燥法を応用する目的で、マルトースによる凍結保護作用のメカニズムにつき検討した。その結果、脂質の親水基への水和水分子が凍結乾燥過程においてマルトースと置換することで、その凍結保護効果が発現されるものと推察された。また、マルトースの存在は、膜脂質のゲル-液晶相転移温度を低下させること、脂質/マルトース/水三成分系における水分

量の低下につれ、マルトースのガラス転移温度の上昇が明らかとなり、凍結乾燥過程での水分子のマルトースへの置換には、リポソーム膜が液晶状態であり、マルトースがガラス状態であることが必須の要件になるものと推定された (HS 受託研究費)。

(2) アルコール殺菌の機構解明に関する研究

大腸菌内膜の主要な構成脂質ホスファチジルエタノールアミンとレシチンからなる混合リポソーム膜を調製し、内封した蛍光色素カルセインの保持率を指標として、共存するエタノールの膜透過性への影響につき検討した。その結果、エタノールにより誘起された指組み構造膜 (Interdigitated Structure Membrane) と通常の2分子膜が共存する膜の相分離状態において、異常に大きな膜透過性が観察された。膜の相分離状態において、相の境界領域で膜は局部的に不安定となり、物質透過性が亢進するものと推定された。

4. 創薬基盤技術の開発に関する生物化学的研究

(1) たん白質性医薬品の分子修飾による安定化に関する研究

ビリルビンオキシダーゼは極めて不安定であるが、ポリエチレングリコールで修飾することによって熱、pH、蛋白分解酵素などに対して強い抵抗性を獲得し、安定化されることが明らかになった (創薬科学総合研究費)。

(2) 薬物療法の最適化を指向した病因鑑別診断用医薬品の開発に関する研究

罹病期間10年以上の糖尿病患者における網膜症の発症は赤血球アルドース還元酵素量に依存して増加することを明らかにし、アルドース還元酵素量の測定がポリオール代謝異常に基づく糖尿病性網膜症の発症予知マーカーになりうる可能性が示唆された。

食品試験部

部長 柴田 正

概要

昨年に引き続き当部の主要業務である製品検査、輸入食品検査および色素標準品製造ならびに残留農薬の分析等に関する研究、食品添加物の安全性に関する研究業務を行っている。また第7版食品添加物公定書 (1997) の作成に協力している。

海外泰秀第1室長は国際協力事業団によるタイ国食品衛生強化プロジェクト短期専門家としてタイ国公衆衛生省医科学局に出張した (平成7年7月7日~10月6日)。また津村ゆかり技官は平成8年1月京都大学より「食品中の残留農薬とその反応物の同時分析法の開発および応用研究」で京都大学博士 (薬学) を授与された。

業務成績

1. 製品検査

食用タール色素 554 検体 (平成7年4月1日~平成8年3月31日) について検査を行った。不合格検体はなかった。

2. 輸出入検査

かんびん詰 (瓶詰ラッキョ、うずらの卵水煮缶詰) 2 検体の EDTACa₂Na の2 試験項目とパスタソース 1 検体のポリソルベートの2 試験項目を検査した。

3. 標準品製造

ファストグリーン FCF (食用緑色3号) 1 品目、450 個を製造した。

4. 研修について

農林水産省大阪食糧事務所の技官2名の1ヵ月研修 (平成7年6月5日~6月23日) および農林水産省神戸農林水産消費技術センター技官1名の3ヵ月研修 (平成7年10月2日~12月27日) を行った。その他大阪薬科大学研究生3名の3ヵ月の研修および摂南大学薬学部研究生4名の2週間の研修を行った。

研究業績

1. 残留農薬の分析等に関する研究

① 食品中残留農薬の簡易分析法開発に関する研究

a) 農作物中のベンフラカルブ、カルボスルファン、カルボフランおよび3-ヒドロキシカルボフランを同時に抽出し、GC および HPLC で測定する分別定量法を検討した。ベンフラカルブおよびカルボスルファンは試験溶液中に食品成分が共存すると、GC 測定時にカルボフランに分解するので、分解防止には試験溶液を Sep-Pak フロリジルなどで十分にクリーンアップする必要があった。

b) GC 法による玄米中の各種農薬の簡易、迅速な系統分析について検討した。玄米中有機リン系 43 種、有機窒素系 24 種、有機塩素系 14 種およびピレスロイド系 11 種、合計 92 種類の農薬について GC による系統的分析法を検討した。本法により米国、中国およびオーストラリアから輸入された玄米 246 検体について検査し、GC/MS で確認した結果、米国产 3 検体、中国産 6 検体よりマラチオンが 0.01~0.1 ppm の範囲で検出された。

c) 畜肉中の残留有機塩素系農薬および合成抗菌剤の系統的分析法ならびに合成抗菌剤の GC/MS による確認法の検討を行った。畜肉中の7種有機塩素系農薬および13種合成抗菌剤を試料からアセトニトリルで同時に抽出し、それぞれをクリーンアップした後、前者は ECD-GC、後者は UV-HPLC で測定し、スクリーニングする方法について検討した。実試料から検出された NCZ を GC/MS で確認し、TMP についても GC/MS による確認法を作成した (食品等試験検査費、生活衛生局食品化学課)。

② 残留農薬基準告示分析法に関する研究

昨年度検討したプロモブチドおよびプロモブチド脱臭素体等 15 種の化合物の一斉分析法を用いてフェナリモルとレナシルを定量し、これらにも適用可能であることを示した。穀類は 10.0 g, 果実, 野菜は 20.0 g をとり, アセトンを加え抽出した後, 酢酸エチルに転溶した。酢酸エチル溶液を脱水して濃縮し, 穀類はアセトニトリル・ヘキサン分配で脱脂した後, 抽出溶液とした。抽出溶液をフロリジルカラムで精製した後アセトンを加えて正確に 5 ml とし, FTD-GC で測定して農薬を定量した。フェナリモルとレナシルの 10 種農産物への添加回収率 (添加量: 果実・野菜は 0.1 ppm, 穀類は 0.2 ppm) は 72.8~92.2%, 検出限界は 0.01 ppm であった。

また, イネ白葉枯病殺菌剤テクロフタラムの告示分析法を検討した。登録保留基準の方法に対して, ①カラムクロマトグラフィーの溶離液として毒性が強いベンゼンの使用を避けた, ②ガスクロマトグラフィーのカラムとして, パックドカラムに替わってキャピラリーカラムを採用した, ③テクロフタラムイミドがガラスインサートに吸着する現象を見だし, 対処法を示した, の 3 点を改良した。玄米試料をアセトン抽出した後, 酢酸エチルで再抽出し, *n*-ヘキサン/アセトニトリル分配で脂質を除去し, 無水酢酸を加えて 50℃ で 20 分間加熱してイミド化反応を行った。 *n*-ヘキサンでテクロフタラムイミドを抽出し, Florisil カラムに負荷した。10%酢酸エチル/*n*-ヘキサンでテクロフタラムイミドを溶出させ, キャピラリーカラム (DB-1) を装着した電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (ECD-GC) を用いて定量した。玄米への添加回収率は, 0.2 ppm 添加でテクロフタラムは 79.2±4.3% (3 試行), テクロフタラムイミドは 79.3±3.4% (5 試行) であった。本法の検出限界は試料中 0.01 ppm である (食品等試験検査費, 生活衛生局食品化学課)。

③ 農作物中の農薬代謝物および分解物の分析法に関する研究

イネ白葉枯病殺菌剤テクロフタラムおよび植物体中での代謝産物であるテクロフタラムイミドを分別定量する方法について検討した。

玄米試料をアセトン抽出した後, 酢酸エチルで再抽出し, *n*-ヘキサン/アセトニトリル分配で脂質を除去し, Sep-Pak Florisil カートリッジに負荷した。初めに 50% ジエチルエーテル/*n*-ヘキサンでテクロフタラムイミドを溶出させ, 次にメタノールでテクロフタラムを溶出させることによって両者を分離した。テクロフタラムイミドはキャピラリーカラム (DB-1) を装着した電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (ECD-GC) を用いて定量した。テクロフタラムは遊離カルボン酸であるため, 無水酢酸を加えて加熱し, イミド体に変換した後に ECD-GC で定量した。

GC 分析に関しては, ピーク面積の変動に注意する必要

があった。テクロフタラムイミドのピーク面積の変動は非常に大きく, 玄米の抽出液を注入した直後に感度が高くなる傾向があった。これはテクロフタラムイミドがガラスインサートに吸着するためと考えられた。シラン処理したガラスインサートを用いた場合は, 高感度が得られたが変動幅が大きかった。未処理のガラスインサートを用いると, 約 20 回玄米抽出液を注入した後に感度が安定化した。いずれのインサートを用いても, 安定化した後にはほぼ 4% 以下の誤差で定量することができた。テクロフタラムの分析に当たっては, 標準溶液だけでなく試料抽出液も注入し, 繰り返し測定の測定値が安定化したことを確かめて分析を行う必要があると考えられた (食品等試験検査費, 生活衛生局食品化学課)。

④ 残留農薬迅速分析法の開発

10 種ピレスロイド系農薬 (シハロトリン, シフルトリン, シベルメトリン, デルタメトリン, トラルメトリン, フェンバレレート, フルシトリネート, フルバリネート, ペルメトリン, ピレトリン) の食品からの迅速分析法について検討を行った。

まず, ばれいしょ, ほうれんそう, 玄米について, 酢酸エチル/シクロヘキサン混液 (1:1, v/v) を移動相とするゲルろ過クロマトグラフィー (GPC) によるクリーンアップ効果を調べた。抽出, ミニカラムによる精製法および定量法は昨年度と同様である。10 種ピレスロイド系農薬は 70~90 ml の画分に溶出した。3 種農産物での添加回収実験では, 回収率を上げるため GPC での分取画分を 65~95 ml に設定したところ, 0.2~0.4 ppm 添加時の各農薬の回収率はシハロトリン 83.4~88.4%, シフルトリン 77.6~92.8%, シベルメトリン 81.5~88.2%, デルタメトリン 91.4~105%, トラルメトリン 90.2~118%, フェンバレレート 88.0~112%, フルシトリネート 79.5~93.6%, フルバリネート 89.3~130%, ペルメトリン 72.2~84.4%, ピレトリン 70.1~86.6% であった。ガスクロマトグラム上で定量を妨害するピークは馬鈴薯およびほうれんそうでは殆どなかったが, 玄米の場合は脱脂が不完全で夾雑ピークが存在した。

次に, りんご, ばれいしょ, オレンジ, キャベツ, ほうれんそう, 玄米の 6 種の農産物について, 上記の 10 種ピレスロイド系農薬の添加回収実験を行った。試料 (野菜および果物は 20 g 相当, 玄米 10 g は倍量の水で 2 時間以上膨潤させたもの) をアセトン抽出し, 減圧濃縮した後, 塩化ナトリウムを加え, Chem Elut CE2050 に負荷し, 酢酸エチル 300 ml で溶出した。溶出液について, 野菜および果物は GPC で精製し, 玄米は GPC あるいは Extrelut/Sep-pak C₁₈ で脱脂した。ただし GPC の分取区間は 70~140 ml (フルバリネートの 50% 以上が溶出しキノメチオネートが 100% 溶出する区間) とした。ミニカラムによる

精製は Sep-pak Silica あるいは Bond Elut SAX+PSA 次いで Sep-pak Florisil で行った。溶出液について ECD-GC で定量し、各方法での 0.2~0.4 ppm 添加時の 10 種農薬の添加回収率および精製効果を比較した。

野菜、果物での回収率は、Sep-pak Silica カラムを用いた場合、ばれいしょで 38.1~72.3%，りんごで 54.9~90.8%，オレンジで 55.6~98.3%，キャベツで 25.1~79.7%，ほうれんそうで 50.6~120.8%，Bond Elut SAX+PSA カラムを用いた場合、ばれいしょで 37.6~67.8%，りんごで 50.5~95.7%，オレンジで 52.8~95.7%，キャベツで 23.0~80.0%，ほうれんそうで 48.0~106.9% であった。Bond Elut SAX+PSA カラムではクロロフィル除去効果があったが、回収率自体は Sep-pak Silica カラムの方がやや良好であった。玄米の脱脂効果は Extrelut/Sep-pak C₁₈ 法が GPC より大であった。玄米での回収率は、GPC で脱脂を行った場合、Sep-pak Silica カラムを用いると 86.7~125.4%，Bond Elut SAX+PSA カラムを用いると 73.0~101.9%，Extrelut/Sep-pak C₁₈ 法で脱脂を行った場合、Sep-pak Silica カラムを用いると 77.9~114.2%，Bond Elut SAX+PSA カラムを用いると 87.8~104.8% であった（食品等試験検査費，生活衛生局食品化学課）。

2. 食品添加物等の安全性に関する研究

① 食品添加物の製品検査等の規格に関する試験法の作成

公定法では R-40 のみ純度試験として未反応原料，反応中間体および副生色素の規格，試験法が設定されている。まずアゾ系食用タール色素 (R-2, R-102, Y-4, Y-5) 中の副性色素および夾雑物の HPLC 法による分析法を検討した。数種の市販試料を試験したところ，R-102 の 2 種は WHO 規格以上の反応中間体を含有していた。

また，公定法のアルミニウムレーキ中のバリウム試験法は灰化した検液を硫酸バリウムとし，標準液を対象に肉眼で濁度を比較する方法である。そこで改良法として試料を硝酸に溶解し，ICP を用いて定量する方法を検討し，高感度で試験者によらない方法を確立した。

さらに，可視光線照射下における安定性を検討した。青色 2 号 (インジゴカルミン) にフェニルアラニン存在下で光照射を行うと水酸化物が生成した。分解反応機作を解明するためスーパーオキシドディスムターゼ，カタラーゼおよび一重項酸素の捕捉剤の添加を行った。その結果，好気的条件下で光照射することによりヒドロキシラジカルが生成すること，またヒドロキシラジカルはスーパーオキシドラジカルと過酸化水素との反応により生成することが明らかとなった（食品等試験検査費，生活衛生局食品化学課）。

② 食品中の添加物の分析法に関する研究

天然に存在する食品添加物の分析法作成の一環として，フェノール系酸化防止剤の電気化学検出器 (ECD) 付 HPLC による分析法を検討した。

食品中のカテキン，セサモール，フェルラ酸，モリンを同時試料調製法により調製し，かつ同一 HPLC 条件にて分析する方法を作成した（食品添加物規格基準設定費，生活衛生局食品化学課）。

③ 化学的合成品以外の食品添加物の規格基準に関する研究

化学的合成品以外の食品添加物である抽出トコフェロールの規格基準作成の一環としてミックストコフェロールを逆相カラムを用いて分離定量する方法を開発した。検量線は 2~200 ng の範囲で直線関係が得られた。製剤オイル試料に無水エタノールを加えて溶かし，冷却後メンブランフィルターでろ過し，試料液とした。

この方法を用いて市販 6 種のミックストコフェロール製剤中の各トコフェロールの含有量は α : nd~38.7%， β : nd~1.6%， γ : 3.9~39.6%， δ : 6.7~73.9% であった。

また食品中のカテキン，セサモール，フェルラ酸，モリンの分離定量条件を検討し，冷菓，ふりかけ，サラダ油，ゴマ油中の含量を測定した（食品添加物規格基準設定費，生活衛生局食品化学課）。

3. 輸入食品検査に関する研究

① 輸入農産物の分析，試験法等に関する研究

農作物中の 8 種トリアジン系農薬の FTD-GC による一斉分析法の開発，GC および GC/MS による農作物中のフェノキシ酢酸系除草剤の一斉分析法の開発，食品中の指定外添加物ポリソルベートおよび *t*-ブチルヒドロキシノンの分析法の開発，各検査機関の検査法についてバリデーショと内部品質管理に関わる評価に関する調査研究ならびに諸外国における食品輸出入検査および認証制度の調査研究の 5 課題について参加 9 機関の協同研究を行った。その結果各種輸入食品中に残存する主要除草剤の系統的分析法を確立した。さらに違反件数の多い指定外添加物である乳化剤のポリソルベートおよび酸化防止剤の *t*-ブチルヒドロキシキノ (TBHQ) の試験法を確立した。また，分析法の評価法を確立するとともに FAO/WHO 合同食品規格委員会の食品輸出入検査および認証制度部会 (CCFICS) シドニー大会 (1996.2.19~23) に参画し，食品安全確保における国際協力について調査した（厚生科学研究費補助金，生活衛生局食品保健課）。

4. 新開発食品素材の健康障害に関する研究，

ギムネマ・シルベスタの健康障害に関する研究 (文献調査研究)

ギムネマ・シルベスタ (*Gymnema sylvesta* R. Br) はインド，東南アジア，中国南部，熱帯アフリカ，オーストラリアに自生しているががいも科の蔓生植物であり，

インドの伝統医学アーユルヴェーダ生薬として2000年以上前から利尿、糖尿、健胃、強壯剤として使用されてきた。含有される生理活性物質の中で、ギムネマ酸およびコンズリトールAは糖質吸収抑制作用および血糖値上昇抑制作用が報告されている。ギムネマシルベスタ葉およびその抽出物を含む健康食品は糖吸収抑制作用があるためにダイエットおよび糖尿病に予防効果を発揮するとのことで広く普及している。一方で摂取方法によっては健康障害の起こる可能性も否定できない。

ギムネマ酸の生理作用については既にかなり詳細な報告がなされているので、文献調査の結果を基にラットを用い、特にコンズリトールAについて有効量、副作用発現量および機作等に付き検討する（厚生科学研究費補助金、生活衛生局食品保健課）。

生物試験部

部長（支所長事務取扱）小川 義之

概要

研究業務としてヒューマンサイエンス振興財団による第4期官民共同プロジェクト研究（1件）ならびに第2期「創薬科学総合研究事業」（1件）、健康地球研究計画推進研究事業（1件）のほか、厚生省特別研究（1件）などを中心に取り組んだ。

海外出張は、村井敏美第一室長が国際協力事業団による中国天津医薬品検査技術プロジェクト計画の技術指導のために、平成7年11月16日～12月15日まで天津市医薬品検査所へ短期出張した。江馬 真第二室長は米国での国際毒性学会で可塑剤についての成績を発表した（平成7年7月2日～6日）。さらに、江馬 真第二室長と原園 景技官は米国での毒科学会第35回年会で可塑剤の代謝物についての成績を発表した（平成8年3月9日～19日）。また、天野博夫主任研究官は、米国での国際神経科学会第25年会において中枢神経系情報伝達におけるPI-3キナーゼの役割について情報交換を行った（平成7年11月10日～18日）。

海外からの研修生として国際協力事業団による中国天津医薬品検査技術プロジェクト計画の一環として、天津市医薬品検査所から苑 慶華氏が平成7年5月8日～11月12日まで生物検定に関する研修を行った。その他の研修指導としては、例年のように大阪薬科大学学生3名（3カ月）と摂南大学薬学部学生4名（2週間）を受け入れて行った。

人事面では、平成3年より5年間その任にあられた武田 寧大阪支所長が退職され、平成8年3月1日付けで、小川 義之部長がその後任に任ぜられた（生物試験部長事務取扱併任）。平成7年4月1日付けで、原園 景技官が新規採

用されて第2室に配属された。

業務成績

1. 国家検定
ヒトインスリン製剤102件（生物試験、無菌試験）で、全品目とも合格であった。
2. 国家検査
ブドウ糖注射液100件（発熱性物質試験、無菌試験）およびリンゲル液1件（生物試験、無菌試験）で、全品目とも合格であった。
3. 特別行政試験
輸液製剤8件（発熱性物質試験）を行い、全品目とも合格であった。
4. 標準品製造
エンドトキシン1,500個、胎盤性性腺刺激ホルモン100個をそれぞれ製造した。なお、下垂体性性腺刺激ホルモンを企業3社の協力を得て新規に製造した。
5. その他
日本薬局方の改正（薬務局安全課）、特にエンドトキシン試験法の日局13改正案および国際調和案作成協力のほか、生化学試薬およびエンドトキシン試験用水のJIS規格案の作成協力をした。

研究業績

1. 発熱性物質に関する研究
WHOのエンドトキシン国際標準品のロット更新と3局が各々有するエンドトキシン標準品の国際調和を図る国際共同検定には、我が国から7機関の参加を得て行った。
2. サイトカイン産生誘導因子エンドトキシンの検出手法のシステム化に関する研究
培養マクロファージからの発熱性サイトカイン産生を生体反応とする *in vitro* 発熱性物質試験法の開発のための基礎研究として、マクロファージの反応と生体の発熱反応との相関性について検討し、両者の相関性を実証する知見を蓄積した。また、試験法の標準化を目指して、マウスのマクロファージ様細胞株の適用について検討し、株化細胞では比較的安定した成績が得られるが、エンドトキシンに対する感受性は動物から用時採取したマクロファージよりも低いことが判明した。さらに、感受性および動物種差の問題を考慮し、ヒト由来のマクロファージ細胞株の開発を進めている（ヒューマンサイエンス振興財団：受託研究費）。
3. 医薬品等の有効性、安全性に関する研究
 - (1) 可塑剤 butyl benzyl phthalate および dibutyl phthalate のラットにおける主要な代謝物の一つである mono-n-butyl phthalate (MBuP) をラットの器官形成期に投与して、その発生毒性を検討した。発生毒性（胚致死作用および催奇形性）があることが明らかになった。
 - (2) Butyltin trichloride, dibutyltin dichloride および tributyltin chloride の発生毒性の感度および発現様式は異

なることが示唆された。

(3) Di-n-butyltin dichlorideは *in vitro* における着床後のラット胚に対して胚毒性を有し、また、奇形誘発作用をも有することが明らかになった。

(4) Dibutyltin dichloride, tributyltin chloride および tetrabutyltin では発生毒性の発現様式およびその強さが異なることが示唆された。

4. ラット脱落膜反応を用いた発生毒性検出システムの検討

偽妊娠ラットの脱落膜反応を用いた胚致死作用検出法の検討に用いる化学物質として tributyltin chloride (TBT-Cl) を選定し、その発生毒性、特に胚致死作用について検討した。TBTClは妊娠初期に投与したとき着床阻害を起こすことが明らかになり、また、TBTClは着床を阻害するが、着床が成立した妊娠ラットにおいてはその後の胚の生存には影響が少ないことから、着床終了においては母体または胚のTBTClに対する感受性が高いことが示唆された(厚生省特別研究「安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究」での分担研究)。

5. 培養細胞の研究資源化に関する基盤的研究

評価科学領域における諸種培養細胞の研究資源化を目的として以下のような研究を行った(平成7年度厚生科学研究補助金による健康地球研究計画推進研究:薬品試験部, 勸発酵研究所, 京大分子作用制御学講座との共同研究)。

(1) 細胞分化モデル系として、血球分化モデル系(U937細胞)および神経分化モデル系(PC12細胞)を選び、それぞれの系について、細胞分化に伴って発現量が一過性に増加するストレスタンパク質(HSP)を特定した。また、U937細胞では、分化の過程においてそのようなHSPの一部が細胞質から核内に移行するという知見を得た。これらのHSPは分子シャペロンとして、細胞分化の制御に関わるタンパク質と会合し、それらの機能発現を調節しているのではないかと考えられた。

(2) 薬物などの適用に対する細胞応答の指標として特定遺伝子の発現を検出し、これを生理活性、薬効、毒性等の評価法へ応用することを目的として、数種の生体内物質について、PCR法、*in situ*ハイブリダイゼーション法などの基礎的検出法を開発した。

(3) 中枢神経系など、特殊な組織に作用する物質の研究や、既存の細胞株を利用できないような物質の生体影響評価など、特定の研究用途を指向した細胞を、機能性初代培養細胞の不死化、既存株細胞への受容体遺伝子の導入等の方法により開発し、新たな研究資源とする試みを行った。

6. ヒト正常細胞の不死化およびラットに由来する多分化能を保持する中枢神経系幹細胞の培養化

初代培養ラット神経上皮幹細胞(NS細胞)にMC24レトロウイルス処置によりmyc遺伝子を導入し、NS細胞

を不死化する試みを行った。ラット12日胚より調製した初代培養細胞を播種後の接着期にウイルス処置し、無血清培地中にて長期培養を行った。ウイルス処置を受けた細胞は、無処置のものに比較して接着性コロニーを形成する割合が著明に減少し、多くの細胞は浮遊性の細胞塊を形成しながら増殖した。少数の接着性コロニーは無処置のものと同様突起伸展性の細胞を派生したが、これらの細胞は派生後約3カ月にわたって健全な形態を保ちかつbFGF添加無血清培地中で増殖性を示した。現在、浮遊性細胞、接着性細胞の両者についてマーカー遺伝子・蛋白の発現、分化能などの性質を検討している(HS財団:創薬総合研究事業, 岡山大学医学部, 予研, 勸発酵研究所と共同研究)。

北海道薬用植物栽培試験場

場長 島山好雄

概要

創立以来30有余年にわたって行われてきた職員の宿日直が廃止され、日直は平成7年9月30日、宿直は同12月31日をもって終了した。その対策として実施された施設整備については、1. 門扉およびフェンス工事 2. 温室自動散水装置 3. 自動総合気象観測装置の中、1・2のA温室分および3は11月28日、2のB温室分は12月20日に工事完了した。

人事面では、栽培試験場行(二)研修旅行の一環として、澤井清道作業長が平成8年3月13~15日まで伊豆試験場において研修を行った。

研究業務としては、厚生省厚生科学課の委託である薬用植物栽培・品質評価指針に関する栽培試験を行ない、「ゲンチアナ」の報告書を提出した。また、厚生省麻薬課の委託研究である「生態系農業に基づくけし栽培法の確立に関する研究」を実施した。併せて、厚生科学研究費補助金による「老人医療に用いられる生薬・漢方薬についての基礎研究」および「薬用植物種子の長期保存方法等に関する研究」を行い、各報告書を作成した。

平成8年3月18日付で当試験場育成のシャクヤク薬用品種「北宰相」が品種登録された。

業務成績

1. 種子交換			
採取	203種	(筑波試験場へ送付)	
受入れ	39件	166種	
分譲	28件	35種	

2. 指導業務

ケシの講習会が平成7年7月27日に下川町サンルで開催され、一般耕作者および麻薬課・道庁・麻薬取締官事務所など関係機関に対し講習を行った。

研究業務

1. 生態系農業に基づくけし栽培の確立に関する研究

有機物施用試験の最終年（第三年次）に当たる。A：フミトップ（有機質資材）10+化成肥料5 kg/a, B：下川炭素（土壌改良剤）10+化成肥料5 kg/a, C：化成肥料10 kg/aの3区を設け、収量および収量構成要素、養分吸収量、3作後の土壌化学性などを調べた。有機質資材の連用効果は乾物生産に対しては見られない。アヘン収量は処理間の差は小さく、年次間変動が大きかった。収量構成要素に対する処理の影響もほとんど見られず、アルカロイド含量も処理間に差はなかった。

ケシの1株当たり養分吸収量はN 0.8 g, P₂O₅ 0.6 g, K₂O 2.0 g, CaO 1.2 g, MgO 0.2 gであり、10,000を乗じた値が10a換算量となる。

3作後の土壌化学性については、K₂O・CaO・MgO・Humus含量およびCECを調べたが、その中、CECにおいてAがB, Cより有意に大きかった。

2. カンゾウの栽培および育種に関する研究

Glycyrrhiza glabra (line 1), *G. uralensis* (line 2, 3), *G. glabra glandulifera* (line 4)の生育特性を調べた。*G. glabra*の2系統はストロンと根がほぼ同長であるのに対し、*G. uralensis*ではストロンがよく伸長し、根長よりも大きかった。1株当たりの地下部重は各400gと200gで、前者の方が2倍近い個体収量をあげうるが、T/R ratioは後者の方が大きく、生産効率が高い。各系統とも乾物率が40~50%と非常に高いのは注目し値する。

グリチルリチン含量はストロンと根の間に差がなく、4系統とも2~2.5%を示したが、日局XIIIでは2.5%以上と規定されており、今後課題を残した。

3. センキュウのマルチ試験

マルチ栽培のための栽植密度および緑色マルチの有効性の検討を行った。マルチ区は無マルチ区に比べて、株当りの親イモ重・子イモ重とも上回る推移を示した。栽植密度については、株間を15cmにするとイモ重が減少する傾向が見られた。10a当りの収量はマルチ区のそれが無マルチ区の1.2~1.4倍あり、マルチングが明かな増収効果を示した。収量は株数と個体重の2要因より成るが、株間25cmに広くすると、個体重は大きい株数の減少効果がより大きく、株間15, 20cmの両区より減収となった。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 西 孝三郎

概 要

人事関係では、平成7年10月1日付で、根本泰行（行二）が新規採用になり、平成7年8月21日付で、江崎勝

司主任研究官が、本所の生薬部との併任となった。また、平成8年4月1日付けで高田正義庶務課長が本所の業務課長に異動になり、後任に本所の遠山中夫庶務課長補佐が就任し、滝田秀生庶務係長が薬務局麻薬課に異動になり後任に薬務局経済課の矢澤達哉が就任した。前年度に引き続き、科学技術振興調整費による「発生・分化機構解明のための実験系の開発」に参画し、薬用植物の不定胚誘導系の確立を行い3ヶ年の研究を終了した。ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究では官民共同プロジェクト研究の一環として、本年度より新たに「大量培養を指向したスケールアップ時の律速因子の解明」および「薬用植物の人為的交雑種における遺伝子の発現機構に関する研究」を開始した。また、厚生科学研究費補助金により「薬用植物種子の長期保存方法等に関する研究」、「けしがら抽出物の製法に関する研究」、「薬用生物資源の保存および保護に関する研究」、「バイオテクノロジー応用食品等の安全性評価に関する研究」および「毒物等誤嚥時の初期治療薬の開発研究」に関する研究も実施した。その他、厚生省麻薬課の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」および「生態系農業に基づくけし栽培法の確立に関する研究」、厚生省研究開発振興課の委託研究である「薬用植物栽培・品質評価に関する栽培試験」を実施した。

平成6年11月1日から、流動研究員として「バイオテクノロジーにより得られた有用形質の保存に関する研究」を行っていた佐々木和生は平成8年2月29日付けで退職し、青森大学工学部に就職した。また、海外研究員として受け入れていた韓国全南大学のDr. Jun Cheul Ahnが平成7年8月31日、科学技術庁フェローとして受け入れていたSingapore Polytechnic (Chemical Process & Biotechnology Department)のMs. Wendy Soo Ching Shuが平成8年2月6日、それぞれ研修を終わり帰国した。

平成8年4月1日付けで、中西 史研究員が「大量培養を指向したスケールアップ時における律速因子の解明」の研究を行うため(株)ヒューマンサイエンス振興財団の流動研究員として採用された。

平成8年3月6~7日、当試験場の会議室において、寺尾所長、齊藤副所長、佐竹生薬部長、福永総務部長出席のもと、平成7年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、報告および連絡事項、平成7年度試験研究業務報告および平成8年度試験研究計画等について討議を行った。

平成7年7月12日、昨年に引き続き「第5回薬用植物栽培技術フォーラム」を開催した。荻原幸夫名古屋立大学教授、白井義数国産生薬(株)代表取締役および韓国の農村振興庁作物試験場から主任研究者Dr. Nak Sul Seongを招き、特別講演を行ったほか、神田博史広島大学助教授の講演、当所の5試験場の研究報告、高知県のミシマサイコ

の栽培および茨城県金砂郷村のミシマサイコの産地化等についての講演を行った。全国から約150名の参加者があり、盛況のうちに無事終了した。

海外出張は、柴田室長が平成7年9月8日から同年9月24日まで、中国(四川省、吉林省)に出張し、生薬植物の栽培地視察、栽培・加工処理および品質に関する指導、学術交流を行った。また、下村室長は平成8年2月26日から同年3月2日まで、シンガポールに出張し、国立シンガポール工芸大学の薬草園開園式で特別講演を行い、また、当該大学のスタッフならびに学生に講義を行った。

業務成績

種子保管数(貯蔵庫)	274種類, 延べ1399缶
交換用種子保管数	983種類/1995年分 948種類/1994年分
入手種子数	28件, 延べ142種類
分譲種子数	191件, 延べ4381種類
種子目録配布数	68カ国, 延べ412機関

研究業績

1. 薬用植物の栽培に関する研究

1) キバナオウギの根の生育に及ぼす栽培圃場の耕起条件の影響

直根性の生薬を高収量で生産するため、圃場の耕起条件の相違が生育・収量に及ぼす影響について栽培試験を実施した。

その結果、トレンチャーで耕うんした場合、主根長は80cmに達し、分枝根が有意に少なく、直根性の根が得られたが、他の方法ではいずれも主根長は約40cmで、分枝根も多かった。土壌硬度を比較すると、トレンチャー区がやく3kg/cm²と低く、バックホー区がこれに次ぎ、30cmまではトラクター区がこれについて低い値であった。キバナオウギの場合、6~10kg/cm²以上の硬度では根端の生育が阻害されることが推測される。また、土壌の三相分布の比較では、深さ50cmにおけるトレンチャー区とトラクター区に差がほとんど認められないことより、主根の伸長への気相部の割合の影響は少ないと考えられた。これまでの研究結果を考えあわせると、地下水水位が低く、且つ土壌のキメが細かく膨柔な畑で栽培すれば、中国産市場品にみられるような直根性の生薬の生産が可能と考えられる。

2) キバナオウギの生育・収量に及ぼす土壌の種類の影響

土壌の種類がキバナオウギの根部の生育・成分および希エタノールエキス含量に及ぼす影響について検討した。砂土、赤土、黒色火山灰土(黒ボク土)および褐色森林土(筑波試験場内の土壌)を入れた、縦2m×横2m×深さ1.5m(4m³)のコンクリート枠にて比較栽培した。土壌の物理性比較の結果、気相部の割合は砂土区に比べ他の3

区で高く、また、土壌硬度は各区に有意差は認められず、先の試験結果を裏付けるものであった。希エタノールエキス含量は、砂土および黒ボク土で低い傾向が認められたが、特に黒ボク土で変異が大きく、各区に有為な差は認められなかった。また、アストラガロサイド含量は赤土および黒ボク土区が高かった。さらに、イソフラボノイド含量は、生育の良好であった砂土区および褐色土区が赤土区および黒ボク土区に比べ高い結果となった。

2. 薬用植物の組織培養に関する研究

1) 薬用植物の超低温保存に関する研究

薬用植物資源を極長期にわたって保存するために、継代培養を行っているオタネニンジン毛状根の根端を用い、簡便なガラス化法による超低温(-196℃)保存法について検討した。液体窒素中への浸漬を行わないで、全培養の期間と、ガラス化処理時間について検討した結果、1~2日間の前培養ではガラス化液処理10~12分間、3日間の前培養ではガラス化液処理8~9分間が、最も生存率が高く、上記の条件で液体窒素中に保存すると、最高50%の再生率が得られた。また、前培養培地に0.1mg/l 2,4-Dを添加すると、安定した高い生存率が得られた。再生後の毛状根は、対照群(保存未処理)と同様、良好に生育し、T-DNA、ジンセノイド含量にも大きな違いは認められなかった。

ベラドンナ毛状根についてもガラス化液処理時間および温度について検討した。25℃では10分間の処理で20%の毛状根が枯死し、すべての毛状根が褐変するのに対し、0℃の処理では100%健全な生育を示し、褐変も認められなかった。また、0℃で10分間PVS2液で脱水処理後、液体窒素中に保存すると、最高50%の再生率が得られ、保存期間の長さによる生存率の低下は認められなかった。再生後の毛状根を液体培養しトロパンアルカロイド生産を調べた結果、超低温保存による影響は認められなかった。

2) 薬用植物の不定胚誘導系の開発に関する研究

薬用植物の不定胚形成系を確立するため、圃場栽培しているオタネニンジンから採取した種子の種皮を取り除き、常法により殺菌後、寒天培地、25℃、暗所で無菌的に発芽させた。得られた幼植物を葉、葉柄、頂芽に分割後、1/2MS固形培地、弱光下で培養し、不定胚を誘導した。得られた不定胚を種々の培養条件下で培養し、二次不定胚形成、植物体再生、ジンセノイド類含量を調べた。ジンセノイド類は、HPLCで定量分析した。結果の概要は下記の通りである。

1. 1/2MS固形培地、弱光下で6週間培養し、材料とした植物組織片の種類が、体細胞不定胚形成(二次不定胚形成)とシュート再生に及ぼす効果について検討した結果、頂芽由来の不定胚(Pg)が最も二次不定胚形成能が高く、葉柄由来の不定胚(Pgb)が最もシュート再生能が高かつ

た。

2. Pgを材料に光条件の影響を調べた結果、不定胚形成数は暗所下が最も多かったが、再生シュート数は通常の照明条件下が最も多かった。

3. Pgを1/2 MS固形あるいは液体培地、暗所で6週間培養し、植え付け切片的調整方法が二次不定胚形成および生育に与える影響を調べた結果、細胞塊(10~20 mm)よりも細片(1~2 mm)を材料に液体培養した方が、生育、二次不定胚形成数ともに良好であった。

4. さらに、液体培養における光条件の効果を調べた結果、生育は暗所下の方が良好であるが、不定胚形成数はほぼ同じであった。

5. 1/2 MS液体培地、暗所下で2ヶ月間培養した不定胚中のジンセノシド含量を、圃場栽培4年の根および種子からの発芽2ヶ月後の実生と比較した。その結果、体細胞不定胚は実生よりもジンセノシド類含量が高く、より親植物の根に近いパターンを示すことが判明した。

伊豆薬用植物栽培試験場

場 長 飯 田 修

概 要

宿日直制度の廃止に向け、平成7年9月に機械警備システムの工事が完了し、10月1日より宿直が廃止された。次いで、平成8年3月に温室、ビニールハウスの自動灌水装置および気象観測装置の工事が終了したため、平成8年4月1日より日直も廃止された。宿日直制度の廃止に伴う予算措置により、ケシ畑周囲の移動式フェンスの設置、源泉揚湯管の交換用ヤグラの改築、第2温室天窓自動開閉用モーターの交換を行った。

研究面では、例年どおり、厚生省研究開発振興課の委託である薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験を行い、「ゲンノショウコ」の報告書案を作成した。厚生省麻薬課の委託研究である「生態系農業に基づくケシ栽培法の確立に関する研究」および厚生科学研究費による「薬用植物種子の長期保存方法等に関する研究」を実施した。

人的交流面では、平成8年3月11日~14日に北海道薬用植物栽培試験場沢井技官と種子島薬用植物栽培試験場関技官の研修受け入れを実施し、当場の研究活動の紹介、近隣機関の熱帯系植物の見学、伊豆半島における薬用植物の栽培地視察、自生植物調査等を行った。

平成8年3月、試験場の業務内容を紹介したカラー要覧(A3版、三折り)が作成され、来場者に配布することとした。

平成7年夏期もまた高温と降水量不足に見舞われ圃場が渴き、ミシマサイコ等一部植物の種子が得られなかった。

一方、冬期には11月末から数年来の低温が続き、構内のヤシ類の葉の褐変枯死の損傷が大きかった。

業務成績

1. 種子交換

採 種 168種 (筑波試験場へ送付)

内訳 野生植物 82種

標本植物 64種

温室植物 22種

受 入 7件 53種

分 譲 7件 34種

2. 薬用植物の自生地調査

例年どおり、伊豆半島各地の野生植物の植生調査を行った。

平成7年10月1日~12月24日まで、東京都夢の島熱帯植物館で「薬と毒の熱帯植物」展が開催され、展示用植物の貸出し、展示パネル説明文および園芸教室「身近な薬草の育て方」等について展示協力を行った。

研究業績

1. 生態系農業に基づくケシ栽培法の確立に関する研究

深耕による有機質肥料の施用効果について検討した。試験区はI. 自家製堆肥300 kg/a, II. 同600 kg/a, III. 有機カルシウム質土壌改良資材(商品名:グリーンマイティ)150 kg/a, IV. 同300 kg/aの4区を設け、トレンチャーを用いて約60 cmに深耕する際、上記の有機質肥料を混和した。施肥・深耕後、播種前の土壌pHは土壌改良資材区では7.0~8.0と高く、堆肥区では5.5~5.6であった。腐植含量は土壌改良資材区で14.0~15.0%、堆肥区で17.0~17.8%であった。本年は春先きの病害発生と強風による倒伏、さらに収穫期の干ばつにより生存個体数が激減し十分な成績が得られず、アヘン収量は最も高かった土壌改良資材区300 kg/aでも67.72 g/a、1果当たり0.26 gにすぎなかった。

2. ゲンノショウコの栽培研究

1) 系統比較試験

伊豆および筑波試験場保存系統を用い、2年生植物について系統比較試験を行った。1993年11月22日播種、1994年4月11日定植、1995年7月18、19日に20個体について調査を行った。伊豆系統は筑波系統に比べて、草丈、主茎長、節数、第一次分枝数、生葉重を除く重量が大きく、筑波系統は1株主茎数、1株総茎数および生葉重が大きく、伊豆系統は伸長型、筑波系統は分けつ型の様相を示した。2年生株においては条間60 cm、株間15 cmの栽植密度では生育が過繁茂の状態となり、その結果、1株当たり生葉重は1年生株とほとんど変わらず、2年生株の優位性が見られなかった。

3. クコの施肥量試験に関する研究

クコ栽培における適正な施肥量を3年生株について検討

した。供試系統は *Lycium chinense* Mill.: 国内在来種, 青陽 (韓国), 珍富 (韓国), 儒城 (韓国), 永越 (韓国), *Lycium barbarum* L.: 新疆・精河県 (中国) を用い, 1992年11月16日に定植した。定植時の基肥は堆肥 1000 kg/a, 追肥は1年目1993年4月14日, 2年目1994年5月2日, 3年目1995年5月8日に行い, 果実の収穫は1994年8月~12月にかけて毎月3回行った。試験区はI. 無施肥区, II. 半量区, III. 標準区, IV. 倍量区の4区を設けた。施肥量は1年目, 1株当たり粒状化成肥料 (10-10-10) をそれぞれ5, 10, 20 gを株元に施用し, 2, 3年目は1年目の2倍量, 3倍量とした。1株当りの果実風乾重は各系統全般に無施肥区で少ない傾向が見られたが, 施肥区間には明瞭な差は見られなかった。

4. 薬用植物種子の長期保存方法等に関する研究 (厚生科学研究費)

長期冷蔵保存したケシ種子の発芽率を調査した。1984年から毎年採種し, 5°Cの冷蔵条件下で貯蔵したケシ種子の発芽試験を行った結果, 最も古い1984年産種子の発芽率は86.0%を示し, 11年間の貯蔵でも十分な生存力があることが確認された。採種年度により発芽率に差が見られたため, 種子重量と発芽率の関係を検討したが, 一定の関係が認められなかった。

和歌山薬用植物栽培試験場

場長 野口 衛

概要

当場では, 薬用植物の栽培法, 調製加工法の生薬の品質に及ぼす影響について検討を行ってきたが, 場長と圃場作業員1名で研究業務, 圃場管理から宿日直業務までこなすのは非常に困難であった。しかし, 昨年10月1日より警備保証会社の装置が稼働し, また年度末に気象自動観測装置および標準園ならびに試験圃場の一部に自動散水装置が装備されたため, 業務が著しく軽減されることとなった。ただし, 圃場管理については, 賃金職員2名をほぼ連日入れなければならない状況は変わっていない。

施設整備面では, 標準園に残っていた網室および旧温室ポイラー室を撤去してそれぞれ気象自動観測装置, 自動散水装置の制御板を設置し, また通路および空き地に芝生を敷き, 試験圃場の一部を試作展示用標準園に作り代えてハーブを中心に植え付け, 芝生中央にガーデンテーブルセットを置き, また, ガラス室の自動散水装置設置に伴い内部を整理し, 敷き石を敷いた。さらに, 応接室 (旧場長室) に陳列棚を入れ, 当場で制作した生薬の見本や関連資料を展示し, 見学者にくつろいだ雰囲気の中で薬草に親しんでもらえるようになった。

人事面では, 野口は9月9日より9月18日まで中国四川省へ出張, 高度三千米級の山岳地帯を車で二千キロメートル以上を走破し, 自生大黃, トリカブトの調査にあたり, また国内では和歌山県薬用資源開発検討委員会の一員として, 兵庫県下の薬草園, ハーブ園5箇所を視察した。また, 山田は本年3月3日に結婚した。

業務成績

1. 種子交換	
採種	106
受入	10
分譲	5件11種

2. 指導業務

野口は, 2/21, 4/26, 6/23の三回にわたり, 生薬業界技術者の自主学習組織, 関西生薬勉強会で延べ約二百人に生薬分析バリテーションに関連する講義を行った。また, 9/29に御坊ロータリークラブにて, 当場の基礎的研究から新製品開発, 地域活動を含めた十年にわたる活動について講演した。

本年度は, 場の団体見学ならびに外部依頼計20回, 参加者延べ480名に薬草に関する講義, 指導を行った。また当場への薬草問い合わせ件数は年間20件で, その内訳は種苗依頼10, 栽培法8, 薬効 (用法) 1, 調製加工法・分析法その他の情報1件であった。また, 県薬事指導所, 地元生産者と共同で, 生薬を用いる新しい浴用剤の開発に着手し, さらに, 和歌山県下に設立準備中の華岡青洲記念館の薬草園設計の依頼を受け, 作業に着手した。

研究業績

1. ミシマサイコの栽培法に関する研究

当場の元研究生細田勝子は, 1996年3月, 名城大学において「品質安定化を目指した生薬生産に関する研究—柴胡について—」というタイトルで薬学博士の学位を取得した。

その主な内容は, サイコサポニンの新しい定量法を確立, 根の木部の木化の程度を数値化する新しい評価基準「木化指数」を作成し, 野生品, 栽培品における両者の関係を調べ, また根の形態, 収量, 成分含量ならびにその木化指数に及ぼす土壌の種類, 灌水, 土壌通気, 摘蕾の効果, 気象条件の影響等をモデル実験を用いて明らかにし, 品質を維持させながら収量を増大させる栽培法を確立したというものである。

種子島薬用植物栽培試験場

場長 香月 茂樹

概要

研究面では薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽

培試験を実施し、「インドジャボク」の報告書を提出した。厚生省麻薬課の委託研究である「生態型農業に基づくけし栽培法の確立に関する研究」、厚生科学研究費補助金による「薬用生物資源の保存および保護に関する研究」等を実施した。

制度面では、宿直が9月、また日直が3月をもって廃止となった。

施設面では宿日直の廃止のため、気象観測機器の自動化、温室・ビニールハウス内の自動灌水装置、圃場灌水のための水道管の敷設、網室(189 m²:第4圃場)を設置した。また鉄骨造り樹脂フィルム温室(144 m²)の新設、車庫の老朽化に伴う改築を行った。

気象面では、梅雨の期間は6月上旬から7月上旬までであった。梅雨明け以降、少雨傾向が続き、一時期は干ばつ状況を呈し、一部栽培植物への影響も見られた。冬季は比較的低温状況が継続し、2月12日には最低気温の極値が-1.2℃となり結氷も観測され、高温を必要とする一部の植物では完全枯死・部分枯死等の影響が生じた。台風は特記するほどの襲来はなかった。

業務成績

1. 種子交換

採種 307種 (筑波試験場へ送付)

内訳 野生種 196種

栽培種 111種

露地 110種

温室 1種

受入 34件 66種

分譲 23件 58種

2. 指導業務

見学者 86件 467名以上

問い合わせ件数は37件以上あり、内訳(重複あり)は種苗の入手法5、栽培法20、植物鑑定6、薬効・用法7、その他15件であった。

研究業績

1. ケシの生態系農業に基づく栽培法の確立に関する研究(種子島における適性な栽培密度)

極暖地における適性な栽植密度を探る目的で本試験を実施した。

1993年に伊豆試験場より導入した「一貫種」で本試験場で継代栽培した1994年産種子を用い、12月22日に播種した。肥料条件は10アール当たり、基肥として化学肥料(IB化成10-10-10)46.8kg、追肥として化学肥料(同)120.0kgを4月4日に側条施肥した。

試験区は最終株間5, 10, 15, 20, 25cmとし、条間75cmとした。

収穫期の草状や果実の形態には顕著な差は認められなかった。株間が広い区は風の影響が大きく、倒伏するだけでなく、病害の発生も多く見られた。1株当たりのあへん収量は株間20cm(118mg)、15cm(106mg)、25cm(101mg)、10cm(79mg)、5cm(36mg)であった。1アール当たりの収量は5cm(75.7g)、15cm(71.1g)、10cm(69.4g)、20cm(56.9g)、25cm(35.8g)であった。この試験による1アール当たりの収量の理想値は10cm(102.8g)、5cm(93.8g)、15cm(92.7g)、20cm(76.8g)、25cm(52.6g)であり、収穫の手間を考慮し、病害による枯死の予防を講ずれば、株間10cmまたは15cmがよいと考えられる。

2. 薬用生物資源の保存および保護に関する研究(薬用植物の生体確認)

自生地・分布域が特定でき、その変遷を確認・伝達することが可能となること。また、地域環境を把握することにより、保存・栽培のための基礎資料となること。以上のことから、薬用生物資源の効率的な保存および保護を明らかにすることを目的に実施した。

最近10年間について、種子交換のため従来より実施している採種の際の記録、写真撮影時の記録、同好会誌その他の文献等より抽出した。

局方生薬34種(基原植物39種)、局方外生薬23種(局外生規規定のもので、その基原植物29種)について調査できた。

既存の生育地の状況を把握することにより、今後の植物の生育環境の変化が、分布や存亡に重大な影響を与えることが予測できる。生存が困難となり減少する種(ハマボウフウ、コウホネ、ヒシ、カギカズラ)。開発行為等による裸地へ侵入または適応する種(チガヤ、テリハノイバラ、アカメガシワ)。農耕地・山林の荒廃の結果、繁殖・生育が旺盛となる種(ハマスゲ、チガヤ、ヨモギ、スイカズラ、タラノキ、クズ)。栽培されていたものが逸出し、野生化する種(オウレン、ツルドクダミ、クコ、マダケ、クヌギ、ハス)などの例が見られ、また想定された。

3. 薬用資源植物等の長期保存法等に関する研究

来歴情報、遺伝学的特性、発芽・生育特性等を明らかにするとともに、種子の貯蔵条件を明らかにすることにより、種子の長期保存の可否、発芽率向上のための技術確立等が可能となる。

種子島試験場で保存している植物のうち約1200件について、導入に関するデータ、生薬名、用途、保存形態、生育特性、保存場所等を記述したデータシートを作成した。発芽に関する試験研究用種子として、野生種34種、露地栽培種24種を筑波試験場へ送付した。

平成7年度所外研究員等受け入れ名簿

平成8年3月31日

(客員研究員) 9名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
真下 悟	東海大学教授	薬品部	5. 6.21	7. 6.20	男	
大島 輝夫	化学品安全管理研究所	化学物質情報部	5.11.15	7.11.14	男	
岡本 季彦	㈱結核予防会・八王子血液センター	衛生微生物部	2. 5. 1		男	
熊田 秀文	神奈川歯科大学	衛生微生物部	4.10.22		男	
下村 裕子	東京薬科大学名誉教授	生薬部	4.10. 1		女	
一戸 正勝	東京家政大学助教授	衛生微生物部	7. 4. 1		男	
大幡 久之	昭和大学薬学部助教授	病理部	6. 6.17	7. 5.14	男	
林 裕造	北里大学薬学部客員教授	総合評価研究室	7. 4. 1		男	
前川 昭彦	㈱佐々木研究所病理部長	毒性部	7. 4. 1		男	

(協力研究員) 9名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
F. J. Diana	サンマルコス大学	生薬部	4. 4. 1	8. 3.31	女	
西尾 俊幸	日本大学農獣医学部講師	有機化学部	6.12. 1		男	
金 亨津	韓国化学研究所安全性研究センター	毒性部	7. 1.20	7.11.30	男	
安 相得	江原大学校副教授	北海道試験場	6. 9. 1	7. 8.31	男	
若狭 芳男	㈱実験動物中央研究所前臨床研究部	毒性部	7. 4. 1		男	
平林 容子	東京大学医科学研究所	毒性部	7.10. 1	8. 3.31	女	
西村 和子	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	7.10. 1		女	
関 洪基	韓国国立保健院	生物薬品部	7.11. 1	8. 1.31	男	
李 仁善	啓明大学校助教授	病理部	7.12. 1		女	

(流動研究員) 15名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
鈴木 任	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	4. 7. 1	7. 6. 30	男	
佐々木 和生	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	筑波試験場	6.11. 1	8. 2. 28	男	
赤坂 玲子	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	機能生化学部	7. 4. 1	8. 3. 31	女	
大河内 江里子	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	代謝生化学部	7. 4. 1	8. 3. 31	女	
張 宝旭	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	薬理部	5. 7. 1	8. 3. 31	男	
春日井 勲	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	5. 8. 1		男	
中岡 竜介	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	療品部	6. 4. 1	8. 3. 31	男	
小木美 恵子	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	6.11. 1		女	
張 立実	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	6.11. 1	8. 3. 31	男	
Petr Gruz	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	5. 8. 1		男	
A. F. A. Alim	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	7. 2.20		男	
C. f. Hossain	㈱ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	7. 4. 1		男	
李 海生	国際協力事業団	生物薬品部	7. 5.15	7. 8. 3	男	
范 庆华	国際協力事業団	支所生物試験	7. 5.15	7.11. 9	男	
寿 国香	国際協力事業団	生薬部	7. 5.15	8. 2. 2	男	

(科学技術特別研究員) 4名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
金 秀良	新技術事業団	変異遺伝部	5.10. 1		男	
代田 修	新技術事業団	生薬部	6. 9. 1		男	
鈴木 任	新技術事業団	変異遺伝部	7. 9. 1		男	
上野 伸哉	新技術事業団	薬理部	7.10. 1		男	

(科学技術庁フェロー) 9名

氏 名	国 籍	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性別
A. K. Pathak	インド	Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants	有機化学部	7. 2. 1		男
W. S. C. Shu	マレーシア		筑波試験場	7. 2. 7	8. 2. 6	女
R. B. Poe	米国		療 品 部	6. 8. 1	7. 7. 31	男
Hyoung-Chin-Kim	韓国	韓国化学研究所安全性研究センター	病 理 部	7.12. 1	8. 2. 29	男
Jong-Chul Park	韓国		衛生微生物部	8. 1. 4	8. 3. 30	男
Pablo Bonilla Rivera	ペルー	Organic Chemistry Institute Applied to Pharmacy	生 薬 部	8. 1. 15		男
David Josephy	カナダ	Dept. of Chemistry and Biochemistry University of Guelph	変異遺伝部	8. 2. 16		男
Ahmed Abdou Said	エジプト	ZAGAZIGU University	生物薬品部	8. 3. 4		男
Frans Sluyter	オランダ	University of Paris	薬 理 部	8. 3. 4		男

(研究生) 37名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性別	備考
山 田 仁 美	東邦大学付属大橋病院	衛生微生物部	3.11. 1	7.10.31	女	
天 野 富美夫	国立予防衛生研究所	機能生化学部	4. 8.11		男	
Jong-Chul Park	東京農工大学	衛生微生物部	6. 9. 5	8. 1. 3	男	
杉 山 玲 子	財団法人日本公定書協会	生 薬 部	7. 4. 3	8. 3. 31	女	
邢 魯 建	福建中医学院	生 薬 部	7. 4. 1	8. 3. 31	男	
安 住 聡 子	昭和女子大学	衛生微生物部	5. 4. 26		女	
岡 本 章 子	東京農業大学	変異遺伝部	5. 7. 14	7. 7. 13	女	
池 崎 信一郎	静岡県立大学大学院	病 理 部	5.11. 1	7.10.31	男	
小 林 浩	岡山大学院薬学研究所	変異遺伝部	6.10. 4	7. 9. 30	男	
伊 藤 俊 明	徳島大学	変異遺伝部	6.11. 7		男	
出 川 宏 規	順天堂大学	療 品 部	6. 5. 10	8. 3. 31	男	
杉 村 真 二	神戸大学	衛生微生物部	7. 2. 13	7. 6. 16	男	
太 田 利 子	相模女子大学	衛生微生物部	6.12. 1		女	
加 藤 仁 美	昭和薬科大学大学院	衛生微生物部	7. 4. 1		女	
伊 東 華奈子	明治薬科大学	薬 理 部	6. 6. 6	8. 3. 31	女	
笥 華 子	財団法人日本公定書協会	支所薬品試験部	4.12. 7	8. 3. 31	女	
村 井 真 実	財団法人日本公定書協会	支所薬品試験部	5. 4. 1	8. 3. 31	女	
高 畑 知 子	財団法人日本公定書協会	支所薬品試験部	5.12.28	8. 3. 31	女	
Jun-Cheul Ahn	日本女子大学	筑波試験場	6. 9. 1	7. 8. 31	男	
吉 田 良	日本大学	食品添加物部	7. 4. 10	7. 6. 30	男	
木 内 猛 仁	昭和大学	生物薬品部	7. 4. 10		男	
Mrs. VIBHA PATHAK	Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants	生 薬 部	7. 5. 1		女	
竹 川 潔	名古屋市立大学	病 理 部	7. 5. 8		男	
田中丸 善 洋	岐阜大学	病 理 部	7. 5. 15		男	
荒 卷 敦 史	農林水産省農薬検査所	毒 性 部	7. 5. 15	7. 8. 14	男	
大 幡 久 之	昭和大学	生物薬品部	7. 5. 15		男	
正 田 俊 之	大阪府立大学	病 理 部	7. 6. 5		男	
鈴 木 任	名古屋市立大学	変異遺伝部	7. 7. 1	7. 8. 31	男	
川 口 公 明	神奈川県警察科学捜査研究所	代謝生化学部	7. 8. 7	8. 3. 31	男	
駒 井 奥太郎	財団法人東京顕微鏡院	環境衛生化学部	7. 8. 31	7. 8. 31	男	
村 田 和 宏	東京農林水産消費技術センター	衛生微生物部	7. 9. 1	7.11.30	男	
肖 新 月	中国薬品生物製品検査所	生 薬 部	7. 9. 1	8. 3. 31	女	
尾 崎 正 康	東北薬科大学	変異遺伝部	7.10. 1		男	
小 菅 旬 子	麻布大学	衛生微生物部	7.10. 4		女	
岡 和 子	広島市衛生研究所	環境衛生化学部	7.10. 5	7.10.31	女	
西 沢 幸 夫	食糧庁	食 品 部	7.11. 6	7.12.22	男	
伊 藤 理 恵	東邦大学	薬 理 部	7. 9. 20		女	

(実習生) 36名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
小田真琴	昭和女子大学	食品添加物部	7. 2.21	8. 1.31	女	
花田真希子	昭和女子大学	食品添加物部	7. 4. 1		女	
三浦麻記子	日本大学	食品添加物部	7. 4. 1	8. 2.29	女	
嶋崎伊津美	日本大学	食品添加物部	7. 4. 1	8. 3. 1	女	
甲斐幸恵	昭和女子大学	毒性部	7. 4. 1		女	
矢野晶子	昭和女子大学	食品部	7. 4. 1	8. 3.31	女	
中村裕道	日本大学	食品添加物部	7. 4. 1	8. 3.31	男	
柴田博	日本大学	食品添加物部	7. 4. 1	8. 3.31	男	
林多恵子	日本大学	有機化学部	7. 4. 1	8. 3.31	女	
山田友里子	北里大学	環境衛生化学部	7. 4. 1	8. 3.31	女	
西川弘秋	北里大学	薬品部	7. 4. 1	8. 3.31	男	
落合真一	北里大学	食品添加物部	7. 4.10	8. 3.23	男	
狩谷真里	北里大学	食品部	7. 4.10	8. 3.23	女	
木村知世	北里大学	衛生微生物部	7. 4.10	8. 3.23	女	
田中恵子	昭和女子大学	食品部	7. 4.17	8. 1.31	女	
星野香織	昭和女子大学	食品部	7. 4.17	8. 1.31	女	
田中賢一	昭和大学	薬理部	7. 4.28	7.11.13	男	
石崎悟	昭和大学	生物薬品部	7. 5. 1	7.12.31	男	
伊住慶子	実践女子大学	食品部	7. 5. 8	8. 2.28	女	
北村真弓	実践女子大学	食品部	7. 5. 8	8. 2.28	女	
植木銘衣子	共立薬科大学	食品部	7. 5.15	7.12.22	女	
永石恵子	共立薬科大学	代謝性化学部	7. 5.15	7.12.22	女	
西川佐和子	共立薬科大学	環境衛生化学部	7. 5.15	7.12.31	女	
尾前恵美子	共立薬科大学	環境衛生化学部	7. 5.15	7.12.31	女	
北野聡	日本大学	環境衛生化学部	7. 5.15	8. 2.25	男	
原卓也	日本大学	環境衛生化学部	7. 5.15	8. 2.25	男	
松浦鎮男	日本大学	環境衛生化学部	7. 5.15	8. 2.25	男	
大屋僚子	共立薬科大学	食品添加物部	7. 5.15	7.12.28	女	
堀江斉	中央大学	化学物質情報部	7. 5.26	8. 3.31	男	
赤尾朋美	中央大学	化学物質情報部	7. 5.26	8. 3.31	女	
亀田まり	東京理科大学	有機化学部	7. 5.29	8. 3.31	女	
山崎恵美子	東京理科大学	有機化学部	7. 5.29	8. 3.31	女	
山上毅	東京農業大学	化学物質情報部	7. 6.14	8. 3.31	男	
加藤千昌	麻布大学	食品添加物部	7. 8.28	8. 3.31	女	
伊藤理恵乃	東邦大学	薬理部	7. 9.20	8. 3.31	女	
田頭洋子	大阪ハイテクノロジー専門学校	支所薬品試験部	7. 8. 8	8. 1.31	女	