

平成8年度業務概要

所長 寺尾 允 男

平成7年度業務概要で報告した厚生省試験研究機関の組織再編計画とは別に、平成8年度において、薬事行政組織の再編の一環として、国立衛生試験所の名称を国立医薬品食品衛生研究所に変更すると共に、本研究所に医薬品医療機器審査センターを設置する案が検討され、平成9年7月から同センターを発足させると共に、名称変更も行うことが決定された。

試験研究業務

衛生試験所の業務目的は、医薬品、食品、医療用具、生活環境中の化学物質などの品質、安全性、有効性などについて適切に評価するための研究、調査及び行政試験などを行うことにある。

平成8年度に行った研究の成果として誌上発表した論文(原著論文)数は263編である。それらの論文の表題、要旨等は本誌265～309ページにまとめてある。また、平成8年度に行った主要研究テーマは370～375ページに示してある。

現在、所内コンピュータネットワークが完成し、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ている。当所が持っているさまざまな情報を可能な限り外部の研究者に提供すると共に、厚生省にも協力して、行政上重要な情報を当所のホームページにも掲載するようにしている。

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。以下にそれらの主なものを示した。

1. 経済協力機構(OECD)化学プログラム
2. 国際化学物質安全計画(IPCS)
3. 国際化学物質安全性フォーラム(IFCS)
4. 日米欧医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)
5. 中国天津医薬品検査所技術プログラム
6. 二国間科学技術協力(日米、日ポーランド)

国際交流

国際交流としては、厚生行政に関連する国際会議への専門家としての参加、国際学会あるいは外国の学会での発表及び招待講演、並びに外国人研修生の受け入れなどが主なものである。

平成8年度海外派遣者は延べ152名であった。内訳は留学9名、2国間共同研究あるいは学会への招聘又は参加、延べ82名、並びにJICA等のプロジェクトによる外国への技

術援助等12名のほか、延べ49名が行政に関連する国際会議への出席者であった。国際会議の内訳はICH17名、IPCS4名、IFCS5名、OECD9名、FAO/WHO合同会議7名、その他である。

外国人研究員及び留学生の受け入れは18名であった。

関連集会

7月9日につくば国際交流センターにおいて、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、広く国内の研究者及び栽培者に還元することと薬用植物の栽培、研究に携わっている人々の交流を目的として、第6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14日～15日京都市衛生公害研究所・今宿晋作所長を年会長として、京都市において開催された。分析法のGLPに関するワークショップと食品、環境、薬事及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会在もたれ、活発な議論を行った。

人事異動

平成8年度における部長以上の人事異動では、高橋 博 代謝生化学部部長が、平成9年3月31日をもって定年退職した。

総務部

部長 清水 義 勝

1. 定員

平成7年度末の定員は264名であったが、平成8年度は、インプラント用具の評価に係る研究業務の強化に伴う療部部の定員として1名(埋植医療用具研究室長・6カ月)増員、国立社会保障・人口問題研究所の新設に伴う体制の整備に伴う振替減1名、第8次定員削減計画に基づき研究職1名、並びに行政職(一)2名、計3名の定員削減により、平成8年度末の定員は、指定職2名、行政職(一)41名、行政職(二)19名、研究職199名、計261名となった。

2. 予算

平成8年度の予算の概要は次のとおりである。

(1) 一般予算

予算額は、3,882,889千円で前年度に比較して117,185千円(3.1%)の増額が図られた。

増額、減額の主な項目としては、

- ① 増員要求に伴う経費の増 3,397千円
- ② 経常事務費の研究費の増(研究員当積算庁費単価アップに伴う増@1,360千円→@1,375千円) 1,7435千円
- ③ 標準品製造費の減(2品目追加に伴う増3,667千円、5品目委譲に伴う減△2,062千円、その他既存品目所

- 要額等の減△3,018千円) △1,413千円
- ④ 安全性生物試験研究センター運営費の増(光熱水料統一査定による減△1,908千円, 廃棄物処理施設維持管理費の増3,573千円) 1,717千円
- ⑤ 情報活動運営費の減(研究情報活動費基盤整備費に振替) △42,237千円
- ⑥ 施設管理事務経費の増(庁舎管理費に係るメンテナンス経費のベアUP分539千円, 4試験場庁舎等警備委託の平年度化による増2,325千円, 圃場用作業車の増3,114千円, 自動車交換差金の減△3,400千円, 国有資産所在市町村交付金の増29千円) 2,607千円
- ⑦ 総合化学物質安全性研究費の増(新規課題 生活環境暴露評価基盤研究による増23,928千円, 賃金の単価UPによる増72千円) 21,343千円
- ⑧ 共同利用型高額研究機器整備費の減(光熱水料統一査定による減) △106千円
- ⑨ 研究情報ネットワークシステム整備費の減(研究情報活動基盤整備費に振替) △42,310千円
- ⑩ 培養生物資源保存管理基盤整備費の増(光熱水料統一査定による減△338千円, 備品費の増12,339千円, 消耗品費の減△1,339千円, 賃金の増99千円) 10,761千円
- ⑪ 研究情報活動基盤整備の増(新規事項) 78,163千円
- ⑫ 摘出インプラント用具の適合性解析法研究費の増(新規事項) 35,540千円
- ⑬ 血清等製造および検定費の増(1品目追加に伴う増) 4,422千円

等が挙げられる。

(2) 移替予算

予算額は、159,033千円で前年度に比較して△6,702千円(4.4%)の減額となった。

新規課題としては、国立機関公害防止等試験研究費において2課題(水質汚染モニタリングのための遺伝毒性を指標としたバイオセンサー系の開発15,222千円, 有害金属の形態別分析技術の開発と地下水汚染機構解明に関する研究3,764千円)が認められた。

なお、平成8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8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 筑波薬用植物栽培試験場 人工光室改修工事

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「ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液」の1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、8品目から9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により、医薬品等試験用標準品「セクレチン標準品」、及び「メシル酸ジヒドロエルゴトキシン標準品」を追加し、「アスコルビン酸標準品」、「チロジン標準品」、「ニコチン酸標準品」、「ニコチン酸アミド標準品」、「葉酸標準品」を(財)公定書協会に委譲した。

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97品目、色素試験用標準品38品目、計135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)、東京都及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年度の特定国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、府中市及び当所の三者協議)に着手可能となっている。

(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、騒音及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。
- ③ 更に、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。

別表	平成 8 年 度 予 算 額				備 考
	平成 7 年度 (A)	平成 8 年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)－(A)		
事 項	(千円)	(千円)	(千円)		
(組織) 厚生本省試験研究機関	3,765,704	3,882,889	117,185		
(項) 厚生本省試験研究所	3,542,101	3,670,134	128,033		
国立衛生試験所に必要な経費	3,542,101	3,670,134	128,033		
既成定員に伴う経費	2,281,659	2,339,990	58,331		
人 件 費	2,281,659	2,339,990	58,331		
増員要求に伴う経費	0	3,397	3,397		
人 件 費	0	2,635	2,635		
人 当 経 費	0	52	52		
研 究 費	0	710	710		
経 常 事 務 費	301,714	303,148	1,434		
人 当 経 費	7,664	7,625	△ 39		
一 般 事 務 経 費	45,825	45,687	△ 138		
研 究 費	240,127	241,870	1,743		
官庁会計事務データ通信システムに必要な経費	8,098	7,966	△ 132		
特 別 研 究 費	16,396	16,412	16		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 (9,138千円) 2. 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する基礎研究 (7,274千円)
標準品製造費	48,243	46,830	△ 1,413		
安全性生物試験研究センター運営費	204,507	206,224	1,717		
薬用植物栽培試験場運営費	103,423	101,832	△ 1,591		
情報活動運営費	42,237	0	△ 42,237		研究情報活動基盤整備費に振替
施設管理事務経費	82,880	85,487	2,607		
受託研究費事項	167,454	166,955	△ 499		1. バイオテクノロジー応用医薬品の評価技術の開発 (6,972千円) 2. バイオテクノロジーを利用した食品の開発 (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 (20,578千円) 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 (14,956千円) 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 (13,804千円) 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 (5,982千円) 10. 薬用植物の科学的研究 (13,794千円) 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 (31,000千円)

事 項	平成7年度 (B) (千円)	平成8年度 (B) (千円)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A) (千円)	備 考
				12. 神経系の機能・病態の解析と医療への応用 (13,912千円)
				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 (13,923千円)
				14. 代謝調節機能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	19,067	19,103	36	薬物乱用、特に市販配合剤乱用時の依存性形成態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 (19,103千円)
総合化学物質安全性研究費	99,365	123,552	24,187	1. 安全性点検体制支援システム経費 (70,916千円) 2. 安全性試験法開発等研究費 (28,708千円) 3. 生活環境暴露評価基盤研究費 (23,928千円)
移 転 調 査 検 討 費	2,673	2,673		
共 同 利 用 型 高 額 研 究 機 器 整 備 費	99,505	99,399	△ 106	
研究情報ネットワーク システム整備費	42,310	0	△ 42,310	研究情報活動基盤整備費に振替
培養生物資源保存管理 基盤整備費	30,668	41,429	10,761	
研究情報活動費基盤整備費	0	78,163	78,163	1. 研究情報ネットワークシステム基盤整備費 (21,506千円) 2. 研究情報整備事業 (14,381千円) 3. 情報を基盤とする化学物質安全性国際協力事業 (42,276千円)
摘出インプラント用具の適 合性解析法研究費	0	35,540	35,540	
(項) 血清等製造および検定費	117,285	121,707	4,422	
医薬品の国家検定及び 検査等に必要経費	117,285	121,707	4,422	
一般事務経費	12,907	12,916	9	
事業費	104,378	108,791	4,413	
(項) 厚生本省試験研究所施設費	106,318	91,048	△ 15,270	
国立衛生試験施設整備費経費	106,318	91,048	△ 15,270	筑波薬用植物栽培試験場人工光室 改修工事
(移替予算)				
(組織) 厚生本省試験研究機関	165,735	159,033	△ 6,702	
(項) 国立機関公害防止等 試験研究費	57,407	64,326	6,919	
(項) 国立機関原子力試験研究費	108,328	94,707	△ 13,621	
	3,931,439	4,041,922	110,483	

*予算額については両年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 小 嶋 茂 雄

概 要

平成8年度には、医薬品の品質規格に関する研究、製剤評価に関する研究、並びに麻薬及び依存性薬物に関する研究について試験・研究を実施した。ソリブジン事件やエイズ訴訟を契機として医薬品の安全性確保のための施策の強化が求められており、その一環として平成9年7月には国立衛生試験所に医薬品審査センターが設置されることになっている。薬品部においても、こうした医薬品を巡る動きをにらんで、業務の見直しを図っていく必要があると思われる。

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、並びに日本薬局方の規格及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、経口や非経口の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明らかにして、ヒトへの外挿性に優れた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解明することにより、その安定性を予測し得る試験法を確立するための研究、並びに添加剤による医薬品の安定化に関する研究などを行った。

麻薬及び依存性薬物に関する研究では、血液、尿、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、並びに薬物乱用の原因究明への毛根の利用に関する基礎的研究などを行った。

島峯彦彦主任研究官は、平成9年3月31日付けで定年退職された。昭和34年以来38年間の長きにわたって当所において職務に精励され、所の発展に尽くされてきたことに感謝の意を表明するものである。

科学技術庁 STA フェローの Dr. Yi Luo (中国) は、平成8年7月から1年間の予定で薬品部において医薬品の安定性の研究に従事している。

長期の海外出張では、伊豆津技官は、米国コロラド大学薬学部・カーバンター教授の招請により、昨年度に引き続いて同教授の下に留学し、タンパク質含有医薬品の安定性評価法及び安定化に関する研究を行った。

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、ICH 4 準備会合（品質分野）に出席するため、米国（平成8年4月～5月及び同年8月）並びに英国（平成8年11月）に出張した。

鹿庭主任研究官は、ICH 4 準備会合に出席するため、英

国に出張した（平成8年11月）。

吉岡室長は、HS 基礎研究・国際共同研究事業に係る研究打ち合わせのため、英国に出張した（平成8年8月）。また、欧州製薬協主催のシンポジウムにおいて講演を行うため、英国に出張した（平成8年10月）。更に、米国薬剤学会年会における研究発表、並びに ICH 4 準備会合への出席のため、米国並びに英国に出張した（平成8年10月～11月）。

石橋室長は、欧州薬局方主催の医薬品の品質に関する国際会議及び日米欧薬局方会議に出席のため、チェコに出張した（平成8年12月）。

中原室長は、国際法中毒学会において研究発表を行うため、スイスに出張した（平成8年8月）。また、国際乱用薬物シンポジウムにおいて招待講演を行うため、韓国に出張した（平成8年10月）。

業 務 成 績

1. 特別審査試験

新薬82件について試験した。

2. 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27件、輸入あへん84件、合計111件）。

3. 標準品の製造

次の2種の標準品を製造した：

(+)-トレオ-2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オール (21g), 2-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン (5g)

4. 国際協力

国際厚生事業団の第7回必須医薬品製造管理研修に協力して、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四年度（平成8年度）の研修員として平成8年5月12日に来日した天津市薬品検査所の劉軍薬師は、千葉県衛生研究所及び国立衛生試験所（薬品部）における6ヵ月間の FT-IR/不正医薬品鑑別分析などに関する研修を終えて、平成8年11月16日帰国した。また、平成8年5月28日に来日した王麗琴薬師は、国立衛生試験所（薬品部）における6ヵ月間の製剤分析に関する研修を終えて、平成8年11月30日帰国した。

小嶋部長は、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巡回指導調査団の一員として、中国天津市薬品検査所を訪問し、プロジェクトの進捗状況を視察すると共に、技術協力を進める上での問題点並びに今後の計画について中国側と協議した（平成8年9月）。

5. その他

中央薬事審議会の各種調査会における審議（薬務局審査課及び安全課）、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及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), 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集(薬務局麻薬課)並びに日本工業規格(JIS)の改正作業(通商産業省)などに協力した。

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(案)を作成した(薬務局審査課)。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

H2 ブロッカー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て, 生薬などが配合された胃腸薬中のアルジオキサの分析法を確立した。

熱帯病治療薬の開発のため, 抗マラリア剤の簡易迅速分析法を作成した(厚生科学研究費補助金)。

厚生大臣指定検査機関精度管理要項(案), 並びに試験検査実施に関する運用規準(案)の検査機関における運用について調査研究を行った(薬務局監視指導課委託研究費)。

前年度までに開発した不正医薬品の鑑別試験法を開発途上国において実用に供すべく, 英訳して製本化した(国際厚生事業団技術移転振興対策事業費)。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

新たに日本薬局方に収載する一般試験法として, USP 及び EP と調和した残留溶媒試験法を開発した(厚生科学研究費補助金)。

3. 医薬品の有効性, 安全性に関する薬剤学的研究

ヒトと同じ程度の消化管内攪拌力を有するモデル動物の作成を目的として, その薬物による制御について検討を行い, リン酸コデインの投与が胃排出に影響を与えることなく, イヌの消化管内攪拌力をヒトと同程度まで低下させることを明らかにした(HS 財団受託研究費)。

溶出試験のバリテーション法について検討を行い, 装置の振動や溶媒の脱気が一部の製剤の溶出速度に著しい影響を与えることを明らかにした(生物学的同等性の評価に関する研究費)。

坐剤のインビトロ放出速度は, 人工膜の種類によって影響を受け, 坐剤が展延しやすい滑らかな膜の方がバイオアベイラビリティとの相関性がよいことを明らかにした。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

安定性の包装及び処方間変動を評価する方法として, 推定値の信頼区間に基づいて安定性の同等性を評価する方法の有用性を有意差検定による方法と比較検討した(HS 財団国際共同研究費)。

凍結乾燥製剤中のタンパク質の安定性が, NMR の緩和の測定から求められるタンパク質分子の運動性が急激に変化する温度 T_m , 並びに高い運動性に起因する緩和過程の

比率 P_{hm} などのパラメータと相関すること, これらのパラメータを用いて安定性が予測できることを明らかにした(創薬科学総合研究費)。

デキストランをゲルの骨格成分とし, 相転移現象を示すゼラチンを骨格に絡み合う成分として用いることにより, 温度変化にตอบสนองしてタンパク質を放出する機能を有するハイドロゲルを調製し, その温度応答性やタンパク質の放出速度に及ぼすゲル組成の影響を明らかにした(HS 財団受託研究費)。

γ 線照射によって, ゼラチン誘導体のハイドロゲルに β -ガラクトシダーゼなどのタンパク質を安定に内包させることができた。 γ 線の照射量を変化させてゲルの架橋度を調節することによって, 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. 麻薬及び依存性薬物に関する研究

幻覚剤 MDMA 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 MDMA 及びその主代謝物の定量法を確立した。この方法を用いて, MDMA を服用したヒトの頭髪から親化合物及び主代謝物を検出し, 診断に役立てることができた。

食欲減退剤のフェネチリンが体内で代謝を受け, 覚せい剤アンフェタミンに変化する過程を追跡し, 血液, 尿及び毛髪からの検出を試みた。その結果, 毛髪分析によりフェネチリンの使用と覚せい剤の使用とを識別できること, 一方, 他の生体試料の分析では両者を識別できないことが分かった。

麻薬及びメタカロン系向精神薬の6種の薬物について, 呈色反応, 並びに TLC, GC, HPLC 及び GC-MS により分析を行い, 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)。

急性中毒量の覚せい剤を動物に投与し, 毛根を採取して分析したところ, 毛根中に高濃度の覚せい剤を検出すると共に, 投与後, 数分で薬物が毛根に達することを見出した。この結果から, 毛根が急性中毒の原因解明の重要な試料となり得ることを確認した。

生物薬品部

部長 早川 堯 夫

概要

行政に科学的根拠を提供する研究を行うこと, 大学や企業がなしえない先端的基盤的研究を行うこと, 世界的に評価される独創的研究を行うことなど, 国の研究機関への要望や期待はますます高まっている。当部の業務対象である新たな生物薬品は, 高度化と多様化が急激に進行している生命科学研究のいろいろな分野からその先端的成果と医薬

品としての総合化の結晶として生み出されてきている。これに対応する研究の高度化や先端化に関しては、例えば分野をきわめて特定し、当該分野での研究基盤の整備に努め、集中して研究を展開していけば実現は可能であろう。しかし、このアプローチは多様化には有効とはいえない。この現実と国研に期待される、あるべき研究の姿との間で模索が続いている。一方で、行政需要による業務も少なくない。この一年、当部が多かれ少なかれ関与した新たな業務には、遺伝子治療薬や細胞治療薬の品質・安全性確保問題、海綿状脳症対策問題、O-157治療薬問題、エイズ治療薬問題等々があった。従来からの各種調査会、審議会、検討会への参画、バイオ医薬品関連のICHや局方の国際調和活動、国際協力活動にも変わらぬ業務要請があり、あるものは拡大の一途を辿ろうとしている。ICHで細胞基材及びウイルス安全性に関するGLがまとまってきたのは大きな成果であるが、払った時間と労力も非常に多大であった。局方の国際調和活動の進捗にはICH以上の仕事量と迅速な対応が必要と予測される。これらの行政に密着した業務と日常の研究活動をどうリンケージしていくのかも課題である。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及び関連基礎研究などを行った。この中で遺伝子治療薬基盤研究が新たに一步を踏み出した。

人事面では、平成9年3月31日付けで診断用医薬品室長福岡正道氏が定年退官された。同氏は29年間の長きにわたり数々の研究業績を挙げられ当所の業務遂行と発展のために多大な貢献をされた。平成9年4月から昭和薬科大学教授としての傍ら、当部の客員研究員として研究を続けて頂くこととなった。新見伸吾主任研究官が平成8年10月1日付けで厚生科学課併任となり、平成9年4月1日併任解除となった。川崎ナナ研究員が平成9年4月1日付けで主任研究官に昇格した。平成8年8月1日付けで科学技術振興調整費：重点研究支援協力員制度による非常勤職員が採用され、配置された。橋本 統氏が平成9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。

海外出張は以下の通りであった。早川部長：ICH4に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合並びに規格に関する国際シンポジウムに出席（米国、平成8年4月29日～5月6日）、O-157関連医薬品（Synsorb-pk）の現地における調査（カナダ、平成8年8月7日～8月11日）、ICH4に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合並びにWHOシンポジウムに出席（フランス、平成8年9月24日～10月5日）、第8回医薬品規制当局国際会議（ICDRA）に出席（バーレーン、平成8年11月8日～11月13

日）、バイオテクノロジー医薬品に関する国際シンポジウムにおいて講演（韓国、平成8年11月25日～11月27日）、ICH4に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合に出席（米国、平成9年1月8日～1月14日）、国家検定から国家検査への移行に伴う輸出国の現状調査（デンマーク・フランス、平成9年3月15日～3月23日）；森本室長：中国天津医薬品検査技術プロジェクトに生化学の専門家としてヒトインスリンや糖タンパク質の品質管理について技術指導に従事（平成8年8月28日～平成8年10月5日）；川西室長：ICH4に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合並びにWHOシンポジウムに出席（フランス、平成8年9月24日～10月5日）、ICH4に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合に出席（米国、平成9年1月8日～1月14日）；内田恵理子主任研究官：科学技術庁長期在外研究員として米国ハーバード大学医学部に留学し、細胞の増殖、分化の制御に関するシグナル伝達の分子機構の解明に関する研究に従事（平成7年9月1日～平成8年8月31日）；川崎ナナ研究員：HS基礎研究支援事業により米国ジョージア州ホプキンス大学生物学部で糖鎖含有医薬品の品質評価試験法に関する研究に従事（平成8年9月27日～平成9年3月26日）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬5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、生物学的製剤等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）、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) シアル酸含量の低い組換えヒト型エリスロポエチン（r-hEPO）に、 $\alpha 2, 6$ -sialyltransferaseと $\alpha 2, 3$ -sialyltransferaseを用いてシアル酸を導入し、*in vivo*生物活性の変化を調べたところ、いずれも同程度の活性の上昇が認められたことから、シアル酸の結合様式は*in vivo*活性に影響しないことがわかった（HS財団受託研究費）。

ii) r-hEPO製剤の糖鎖部分の品質評価法の確立を目的として、ANTS標識糖鎖の蛍光体支援糖質電気泳動法（FACE法）を用いて3種のEPOの糖鎖の逐次消化パターンを解析し、シーケンシング法が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)。

iii) M-CSF レセプター高発現細胞株が親細胞株に比べて TPA による分化誘導に強い感受性を示す機構の一つとして、高発現細胞株においてプロテインチロシンホスファターゼの含量、生合成が増大していることが考えられた (HS 財団受託研究費)。

iv) 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 (TM) を取り上げ、各 TM の社内力価 (単位) の相互関係、二種類の測定系に対する反応性を調べた。その結果二種類の測定系において各社 TM は直線関係を示し、かつ同様な濃度依存性を示すこと、更に個々の社内力価 (単位) が相互に換算可能であることを確認した (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) 多形核白血球機能の分子機構並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、L-plastin の至適量のリン酸化が活性酸素産生系の活性化に必要であることを見いだした。

ii) 血栓溶解剤 t-PA 投与後の血管再閉塞の原因とされているプラスミンによる血小板凝集について検討し、ヒト血小板のプラスミンに対する反応性が加齢と共に増加することを明らかにした。また、プラスミンによる血小板凝集は t-PA により促進され、ADP 及びトロンピンによる血小板凝集は逆に抑制される現象を見だし、プラスミンによる血小板凝集には ADP 及びトロンピンとは異なる機構が存在することを示した (HS 財団受託研究費)。

iii) 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、細胞内貯蔵部位からのカルシウムイオン遊離の共焦点レーザー顕微鏡画像化に成功すると共に、高速ラインスキャン法を用いた心室筋細胞のカルシウムスパークと電気刺激によるカルシウム上昇の比較、血管壁組織中の血管内皮細胞内カルシウムイオン変動の解析を行った (HS 財団創薬科学総合研究事業)。

iv) 精巣萎縮が起こる要因をまとめた結果、精細管管腔液あるいは精細管液の変動が関与することが判明した。

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) ヒト赤芽球系培養細胞 K562 株を用いてヘモグロビン合成調節機構について検討し、ヘモグロビン合成はトランスフェリン受容体の発現によって調節されていること、また、ヘムはトランスフェリン受容体の発現を低下させることによってヘム合成を抑制することが明らかとなった (厚生科学研究費補助金)。

ii) 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、初代培養肝細胞におけるハービマイシン A によるグルココルチコイド受容体の減少作用について調べた結果、分解の亢進によるものであることを示唆する結果を得た。

iii) 細胞増殖、分化誘導の調節機構に関する研究として、増殖因子・サイトカイン刺激により誘導される Stat 3 のセリンリン酸化について検討し、EGF などのシグナル伝達系では主として MAPK が Stat 3 のセリンリン酸化に関与しているが、IL-6 では MAPK 以外のキナーゼが関与していることを明らかにした。

iv) カルシウムイオンと cAMP を介した細胞内情報伝達機構へ影響する環境汚染物質の検索法の総合評価を行った (環境庁公害予算)。

v) 心室筋細胞内で生じるカルシウムスパークは細胞内貯蔵部位からの一定単位の放出現象であることを示すと共に、cAMP はこの現象を強めることを明らかにした (文部省科学研究費補助金)。

vi) 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係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 の促進作用の解析を行い、機能分化の促進と Rac 2 の発現亢進が相関することを見いだした。また、G-CSF による HL-60 細胞の好中球分化への促進作用には Stat 3 の活性化が関与することを示唆する結果が得られた (HS 財団受託研究)。

vii) 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、動物の肢の損傷により、反対側の肢においてサブスタンス P が減少することを観察した。

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研究

i) 膜融合リポソームの遺伝子導入特性解析の一環として末梢血リンパ球との反応性を解析し、monocyte, CD4⁻/CD8⁺T 細胞へは本ベクターを用いた物質導入が可能であること、更に B 細胞, CD4⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞は本ベクターとの融合が起こらないことを見いだした (厚生科学研究費補助金)。

ii) フォトニクス技術を用いた細胞内生化学現象の画像化法の高度化を計ると共に、細胞内 pH 画像化法を改良して、培養海馬ニューロンの細胞内カルシウムイオン、pH を画像化したところ、グルタミン酸刺激による細胞内アシドーシスへの細胞質カルシウムイオン濃度上昇以外の要因の関与を示唆する結果を得た (HS 財団創薬科学総合研究事業)。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

i) 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、PCR を用い、肝臓毒による HGFmRNA の変動を迅速に定量することができた。

ii) アシアロ糖タンパク質受容体の RIA による定量法を確立した (科学技術庁国立機関原子力試験研究費)。

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・試験法の基礎研究及び生薬成分、天然物有害物質の化学的試験及び安全性の試験、生薬薬理学的研究及び薬物動態学的研究を行った。薬局方の生薬基原植物を再検討し、13局の追補に反映させた。生薬の微生物汚染に関する研究を開始した。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及び天津医薬品検査技術プロジェクトへ技術援助を行った。

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 8 年 9 月 17 日から平成 8 年 9 月 24 日まで、尾崎幸紘室長が 10 月 27 日から 11 月 2 日まで中国に出張した。関田節子主任研究官は、アメリカの薬局方と薬用植物のシンポジウムに参加のため平成 8 年 7 月 6 日から 7 月 11 日までアメリカへ、植物性麻薬及び薬局方生薬の調査のため平成 9 年 3 月 13 日から 3 月 23 日までフランスへ出張した。ペルー国際薬学会発表及びペルー薬用植物調査のため、関田節子主任研究官、川原信夫主任研究官及び代田修研究員は平成 8 年 11 月 19 日から 12 月 2 日までペルーへ出張した。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 日より平成 9 年 3 月 31 日まで、また、バンガラデシュの 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 日から平成 8 年 7 月まで、下村裕子氏を客員研究員として引き続き受け入れた。中国から天津医薬品検査技術プロジェクトで Rui 氏(平成 8 年 5 月 15 日から 6 か月間)及びインドから 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
なし

研 究 業 績

1. 生薬及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

アロエ、カッコンなど局方生薬の成分定量法を検討している。その他にゲンノショウコについて、HPLC 法によるゲラニンの簡易定量法をほぼ確立した。

ビンロウジを含む漢方製剤において、同生薬の薄層クロマトグラフ法による確認試験法を設定した。

国立衛生試験所標準品の製造で、支所薬品試験部と、メシル酸ジヒドロエルゴトキシンの規格設定を行った。

大麻の成分変種を分子生物学的手法により分類・同定す

る目的で、麻薬種、中間麻薬種及び繊維種よりゲノム DNA を抽出し、RAPD 分析及び RFLP 分析を適用した。その結果、これらの分析方法を組み合わせる用いることにより、成分変種である品種間での鑑別に応用できる可能性が示された(厚生科学研究)。

ii) 生薬の化学的品質評価の研究

生薬、生薬製剤への照射による滅菌効果、含有成分への影響を HPLC, GC-MS により検討した(科技厅・原子力)。ビンロウジの確認試験で有害試薬を用いないクリーンアナリシスを志向し、薄層クロマトグラフ法によりアルカロイドを確認する方法を設定した。*d*-borneol に改良 Mosher 法を適用することにより絶対構造を確認し、旋光性の関係について検討を行った。

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及び肉芽形成組織に対する作用を検討してきた。分析学的研究では、サイコ抽出物をミニカラムで処理するサイコサポニンの精製法を確立した。これと昨年までに達成した HPLC 法を結合し、市場のサイコの成分定量を行った(HS 研究)。

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

LH 基礎分泌抑制作用を示す piri-piri の *in vitro* アッセイ系として視床下部一下垂体共培養系を開発し、微量の GnRH 分泌を測定する高感度 EIA を確立した(HS 研究)。

ペルー産生薬 Hercampuri, yawar piri-pieri の成分検索を行い、前者のジクロロメタンエキスより新規 2 化合物の、後者のメタノールエキスより新規ナフトキノン 1 種及び新規アンスラキノン 1 種の化学構造を立体的な検討を含めて決定した(HS 研究)。

ペルー産植物生薬 Palo de sangre の微量成分の検索を引き続き行い、2 種の新規天然 Diels-Alder 型付加体を単離し、構造を決定した(HS 研究, 科技厅)。

ii) 汎用生薬の成分検索とその生物活性の研究

大深当帰、北海当帰、中国産当帰の *in vivo* における子宮平滑筋収縮抑制作用を比較した。また、RAPD 分析により北海当帰の遺伝的特性を検討し、大深当帰とは異なる系統群であることを明らかにした(HS 研究)。

精子形成障害モデルアッセイ系により、インヨウカク、ケイヒ、ツルニンジンに活性を認め、インヨウカクの主活性成分としてイカリインを検討した(HS 研究)。

脳卒中易発症高血圧ラットとウイスターキョウトラットを用いて脂質過酸化とフリーラジカル関連酵素活性における七物降下湯の作用を検討した(厚生科学研究・長寿)。

iii) 菌類生薬の活性成分検索と科学的分類に関する研究

大量培養した *Chromocleista malachitea* から HIV-protease 阻害物質として physcion を単離した。また、同菌 5 系統の酢酸エチルエステルエキスについて活性の強弱を比

較した。

Piri-piri の内生菌 *Balansia cyperi* の成分検索を行い、ジクロロメタンエキスより単離した2種の新規含窒素化合物の構造を決定した。

Trichoderma sp. の成分検索を行い、2種の新規化合物及び1種の既知化合物を単離し構造を解析した(厚生科学研究・健康地球環境)。

iv) 生薬資源の薬理学及び電気生理学的研究

エンドセリン受容体脱感作の分子機序の解析を行った。また、エンドセリンによる洞房結節ペースメーカー電位調節機序につき電気生理学的解析を行った(HS創薬科学研究)。心筋症ハムスターの発症原因を電気生理学的に解析した(HS研究)。

中国及び日本において、炎症の治療に用いられている処方構成生薬である連翹のメタノールエキスの抗炎症作用をラットでのカラゲニン誘発浮腫及び綿球誘発肉芽組織形成に対する作用、マウスでの酢酸誘発色素透過性亢進に対する作用更に酢酸誘発 writhing に対する作用を検討した。連翹エキスは経口投与で抗炎症作用及び鎮痛作用を示した。

紫根に含まれる光学異性体成分のシコニン及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及び組織学的変化を比較検討した。両化合物の局所投与後、5日において皮下組織球、マクロファージ、単球等の浸潤細胞や新生血管が多数観察され、更に、10日において繊維芽細胞の増生が認められた(HS研究)。

v) 生薬の薬物動態学的研究

マオウ含有アルカロイドの一つである(-)-ノルエフェドリン及びその光学異性体の体内動態を検討した。(±)-ノルエフェドリンにおいては、(+)-体が(-)-体の動態に影響を与え、その結果として、(±)-ノルエフェドリンと(-)-ノルエフェドリンとで薬効の強さが異なって現れるものと考えられた(特別研究)。

vi) 生薬資源の保存と保護に関する研究

全国の野生薬用植物の分布図の作成を行っている。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として代謝産物の検討を行い、指標となる特異的な構造を有したポリケタイド系の新規化合物2種と既知化合物1種を単離し、構造を決定した(厚生科学研究・健康地球環境)。

療 品 部

部 長 中 村 晃 忠

概 要

1996年9月より、HS財団流動研究員として王 春仁氏

が派遣され、活躍中である。1996年10月1日付けで埋植医療用具評価室が新設され、室長に佐藤道夫第1室長が異動した。1997年4月1日付けで葎島由二衛生微生物部主任研究官が第1室長に着任した。

業務成績

1. 家庭用品関係

例年通りに、家庭用品に係わる毒性試験の計画と評価に関する事務、分析法作成、試験物質の純度検定と動物飼料中の安定性試験、細胞毒性試験を担当した。なお、平成8年度の分析法設定及び細胞毒性試験品目は下記の通りである。

分析法設定：6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, poly-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, zinc 2-mercaptobenzimidazole, 2,5-di-tert-amyl-hydroquinone, 2-hydroxy-4-isopropyl-2,4,6-cycloheptatrien-1-one

細胞毒性試験：3,4,4'-trichlorocarbanilide, isobornylthiocyanacetate, 1,2-benzisothiazolin-3-one, 2,3,5,6-tetrachloroisophthalonitrile

2. 標準化と国際調和

i) 医療用具関係国際標準化機構技術委員会への参加：ISO/TC194/WG11&15「滅菌残留物/生物評価の戦略」(Arlington, 1996.10, 中村)；ISO/TC150「外科用インプラント」(幕張, 1996.10, 中村, 土屋, 佐藤)；ISO/TC172/SC7「眼鏡及び眼科用機器」(名古屋, 1997.4, 土屋)；ISO/TC194「医療用具の生物学的評価」(York, 1997.4, 中村)。

ii) 医療用具関係 ISO 国内委員会への参加：次の各 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的事項」。

iii) TC194国内委員会ホームページの開設：情報の流通と審議の透明化、広範囲からの意見聴取を目的に、インターネット・ホームページを開いた。将来の問題として、他 TC 国内委員会のホームページとのリンクを視野にいれている。

iv) 細胞毒性試験用の陽性対照標準材料の頒布体制が(財)食品薬品安全センターで整ったが、この標準材料を国際標準とするべく、ISO/TC194/WG5に働きかけた結果、国際的なラウンドロビン・テストを日本が主宰することが決定された。

v) 医療用具国内基準の国際調和の戦略についての提言：前年度までの厚生科学研究及びISOでの活動を踏まえて、医療用具基準の国際化の戦略(中村私案)を医療機器センター及び人工臓器学会で提言した。その骨子は、(1)基本要件の明確化；(2)国内基準の階層化とそれに対応する基準審議組織の明確化(透明化)；(3)国内基準審議組織とISO/TC国内委員会の共通化；(4)いわゆる42条基準の廃止を伴

う基準改正の柔軟性向上；(5)インターネットの利用による情報流通促進である。

研究業績

1. 天然ゴムラテックスによる即時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アレルギーと植物性食品アレルギーの交差抗原である」という仮説をたてて研究を進めている。今年度は、ラテックスから生体防御に関与すると考えられるキチナーゼ/リゾチーム、 β -1,3-グルカナーゼ及びエステラーゼを分離した。そして、これらがラテックスアレルギー患者及びアトピー患者血清中のIgE抗体によって認識される抗原であることを確認した(厚生科学研究費補助金)。

2. 歯科用レジンなどの安全性に関する研究

メタクリル酸メチル(MMA)の微量定量法(ヘッドスペース/クライオフォーカス/GC/MS)を確立し、それを利用して、義歯床を着用した時に唾液に溶出するMMA量を経時的に測定することを試みた。今回は予試験として、モデル義歯床を歯科医に着用してもらい、唾液を経時的に採取して測定した。およその溶出レベルと経時的減衰の傾向を掴むことができた(厚生科学研究費補助金)。

3. 高分子材料による異物発癌の素因の解析と短期検索法の開発

材料上での細胞間連絡協同阻害作用(プロモーション作用)が異物発癌の鍵になる要素であることを明らかにしてきたが、今年度は以下の興味ある知見を得た：(1)ポリエチレン(PE)によって阻害された代謝協同活性は細胞外マトリックスによる表面修飾で回復するが、この際、細胞間連絡に関与する蛋白質(コネキシン)の発現量も回復し、細胞同士の接着部位に局在している；(2)ポリウレタンの構成成分の中で、ハードセグメントはマクロファージからの活性酸素の産生を増強した。また、ソフトセグメントの成分であるポリエーテルグリコール5種を試験したところ、poly(tetramethylene oxide)のみが協同阻害活性を有することが分かった。また、その場合に、細胞膜上のコネキシン43の発現が低下していることが明らかとなった。(3)ポリプロピレン(PP)の異物発癌性は動物実験でPEと同程度であることが分かっているが、PPも強い細胞間連絡協同阻害活性を示すことが分かった(HS受託研究)。

4. 細胞・組織工学的手法を用いた医用高分子材料の開発に関する研究

PE上では細胞間連絡協同阻害が生じるが、初代細胞を用いた実験で細胞分化も阻害されることが分かった。一方、PEを細胞接着性ペプチドで被覆しても細胞間連絡協同は回復しなかったのに対し、上皮間葉2層系での細胞分化は正常にもどった(人当研究費)。

加熱処理したポリ乳酸(分子量が低下し、乳酸量が増加

する)の上で培養した骨芽細胞のアルカリホスファターゼ活性が上昇することが分かった(厚生科学研究費補助金)。

5. 医用材料の生体適合性評価に関する研究

医用材料の生体適合性に係わる種々の問題について検討した：(1)純ジルコニウム及びチタン・ジルコニウム合金(Ti/Zr)をラット皮下に8ヵ月埋植し、材料変化と生体反応を調べた結果、Ti/Zrが炎症反応も低く劣化も少なく優れていることが分かった；(2)ベンゾトリアゾール系UV吸収剤の細胞間連絡協同阻害活性は光で増感されないことが分かった。また、このUV吸収剤によってコネキシンがリン酸化されることが分かった。

6. マイクロマスカルチャーを用いた催奇形性試験に関する研究

Ti及びZrイオンの神経発生に及ぼす影響を調べた結果、Tiイオンの方がZrイオンより低濃度で強く阻害する傾向が判明した。しかし、その程度の違いでは純チタン及び純ジルコニウム金属板上での神経発生阻害強度の差を説明できなかった(人当研究費)。

7. インプラント用具の適合性評価に関する研究

各地域のインプラント・データシステムの状況、特に英国の状況を調査した。また、日本でのシステムを立ち上げるために、各学会の代表を含む準備会を設立し、適切なモデルの検討を開始した。用具不具合データベースの必要項目とフォーマットの検討を行い、データベースの雛形を作成した(抽出インプラント適合性研究費)。

8. マススペクトロメトリーを用いたペプチド化合物の分析に関する研究

ペプチド鎖中にある塩基性官能基とのイオン対形成に基づく硫酸化チロシンの安定化が、気相中においても有効に作用していることを液体二次イオン質量分析法を用いて示した(人当研究費)。

9. 化学分析のデータ解析に関する研究

フォトダイオードアレイを装備しているキャピラリー電気泳動における測定波長の最適化を精度を基準として行った。また、原子吸光分析でFUMI理論が正しいことを実験的に証明した。また、インスリンの判別限界の予測においても適用できることを確認した。医療機器のノイズの確率的性質について調査を開始した(創薬研究費)。

10. 化学物質の感作性強度及び交差感作性と化学構造に関する研究

種々のチオ尿素系化合物(一部は当部で合成)の感作性強度と交差反応性をGPMT法で調べた。その結果、mercaptobenzimidazole誘導体については、感作性強度は分配係数(log Pow)と相関することが分かった(家庭用品等試験検査費)。

11. 家庭用品による事故原因究明に関する研究(家庭用品等試験検査費)

皮膚科医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；症状）。

1) 農作業用ゴム長靴：2-mercaptobenzimidazole, poly-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline；接触皮膚炎

2) 皮革製時計バンド：p-tert-butylphenol-formaldehyde resin；接触皮膚炎

3) プラスチック眼鏡フレーム：着色剤；接触皮膚炎

12. 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

日本接触皮膚炎学会刊行の接触アレルギー解説書の英文版の改訂を行った。抗菌防臭加工製品の調査を行い、データベースを更新した（家庭用品等試験検査費）。

13. 防水スプレー中毒に関する研究

シリコンオイル配合錆止めスプレーでも防水スプレーと同様な急性中毒事故があったので、その製品も含めた市販錆止めスプレー製品の噴霧粒子径及び付着率を測定した。その結果、一部の製品で噴霧粒子径が小さく、付着率の低いものがあることが分かった（厚生科学研究費補助金）。

環境衛生化学部

部長 安藤正典

概要

室内空気、飲料水及び化粧品の3つの業務に加えて暴露評価研究が当部の大きな研究業務の柱となった。化学物質の「暴露評価」研究は、リスクアセスメント研究の一つで、製造段階での発生源から廃棄に伴う環境中への放出まで、ヒトが経口的、経氣的あるいは経皮的に暴露する化学物質の総量を把握して健康影響を評価するものである。したがって、種々の媒体から発生量の把握と共に、特に室内での存在量や個人暴露量等の情報の収集と整理し、暴露実態の解明及び暴露評価法と暴露予測の研究を行うものである。平成8年度はその初年度に当たり、全国の都道府県衛生研究所に協力を求め、室内空気中のホルムアルデヒドの存在量とそこに居住する個人暴露量の測定を行った。この暴露評価研究は、全国衛生化学技術協議会において研究の趣旨を説明し、研究の参加を求めた。更に平成9年2月14日に暴露評価研究委員会を開催し25衛生研究所の参加を得て室内空気及び個人暴露の約2000試料の測定を実施した。

また、飲料水の安全性に関しては、水質基準の改定や未規制物質の実態調査を行った。金属類では、ヒ素、ウラニウム、アルミニウム等のWHOでの検討項目について研究を行った。また、非イオン界面活性剤については内分泌性攪乱物質の一つとされていることからその実態調査を開始した。更に、WHOが指定した農薬類についても検討した。

化粧品・医薬部外品及びそれらの原料については品質確保に関する試験研究、有用性及び安全性に関する基礎的研究を行った。特に有用性・安全性に関しては、赤血球の溶血を利用した紫外線吸収剤の評価、モルモットの剥離皮膚を用いた経皮吸収に関する研究を行った。

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、浮遊粒子状物質、ホルムアルデヒド並びに自動車交通量（霞ヶ関）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. 化粧品関係

化粧品・医薬部外品関係

化粧品種別配合成分規格（「粧配規」）の追補の作成並びに化粧品原料基準収載品目に新たに赤外吸収スペクトル測定法を導入するための基礎的な検討を行った（厚生省薬務局審査課化粧品審査室）。

3. 水道水質関係

WHOの飲料水水質ガイドラインの改訂作業に伴って我が国における測定方法の確立と実態調査及びその毒性データの資料の収集を行った厚生省生活衛生局水道整備課。また、水質管理のための方策の検討と試験の自動化に関する検討も行った。

水道用コンクリート塗装剤の規格基準の設定を行った。

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

地方及び首都圏に建立している31軒の一般住宅及び都内に建立するオフィス5棟を対象として、新築及び既築別のTVOCとHCHOの実態調査を行い、室内空気質のガイドライン設定の基礎資料の提出を図った（厚生省生活衛生局企画課）。

2. 喘息及び発がん関連危険因子のヒト暴露量に関する調査研究

居住環境内における酸性物質の調査研究として東京都内のオフィスビル内（5棟）で、ガス状酸性物質（HNO₂、HNO₃、SO₂、NO₂、HCOOH）の実態調査を行い、オフィスビル内の酸性物質の実態を明らかにした。

3. 空気中の汚染物質の分析法に関する研究

1) 室内空気中揮発性有機物（VOC）の定量法の検討
sick building syndromeやsick house syndrome等の原因物質として考えられている室内空気中のVOCについて、

Tenax GR 捕集-加熱脱着法及び個体捕集溶媒抽出法等の定量法について実用性を検討した。

2) 室内空気中の有機リン酸エステル類の検討

内装材等から放散するガス状有機リン酸エステル類(トリス(2-クロロエチル)ホスフェート, トリス(β -イソプロピル)ホスフェート, トリス(2-ブトキシエチル)ホスフェート)の定量法を確立した。

3) 拡散原理に基づいたホルムアルデヒド簡易サンプラーの検討

市販のDNPH-カートリッジを拡散型サンプラーに適用可能か否かの検討を行い, その実用性を明らかにした。本法を居住環境内のHCHOの実測に適用した。

4) ホルムアルデヒド検知管の開発

居住環境レベルのHCHO測定用検知管の開発を行った。

5) TVOC計の開発

大気中の非メタン炭化水素計をベースにし, 沸点50-260℃の範囲のVOCを対象とした間欠型の自動計測器を製作した。本計測器はFIDを検出器とし, 測定値はトルエン換算値とした。測定値は10分平均値と1時間平均値が得られる間欠型自動計測器とした。

6) 暴露評価基盤研究

暴露評価基盤研究の一環として, 平成8年度は対象物質としてHCHOを選定し, 全化協に加盟す23研究機関と協力してHCHOの暴露量及び室内濃度の調査研究を行い, 貴重なデータが得られた。現在, 集計解析中である。

4. 化粧品の試験法に関する研究

化粧品に配合されるグルコン酸クロロヘキシジンの液体クロマトグラフ法について検討し, 試験法を作成した。

5. 化粧品の安全性評価ガイドラインに関する基礎的研究

非イオン性界面活性剤のポリオキエチレン(EO)鎖の重合度の違いによる剥離皮膚への影響をEO鎖の異なるポリオキシエチレン・ノニル・フェニルエーテル(POE.NPE), ポリオキエチレン硬化ヒマシ油, ポリオキシエチレンラウリルエーテル(POE.LE)及びポリオキシエチレンオレイルエーテルについて検討し, 透過指標物質のメチルパラベン, エチルパラベン及びサリチル酸の皮膚透過速度と赤血球の溶血性がPOE.NPE及びPOE.LEの場合に認められた(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

ヘマトポルフィリン(HP)-UVA増感時における $skin^2$ の細胞毒性及び炎症反応への各種抗酸化剤の影響をin vitroで検討した結果, 細胞毒性や炎症反応の発現にUVA照射によって生成した O_2^{\cdot} が関与していることが明らかとなった。また protection factor of UVA (PFA) 既知の紫外線

吸収剤の溶血あるいはRf・Met・NBT混液でのホルマザンの生成への影響を検討したところ, 溶血の抑制率あるいはホルマザンの生成と紫外線吸収剤のPFAは有意な相関性を示した(HS財団受託研究費)。

7. 水質基準及び試験方法の設定に関する研究

1) 水道水の標準分析方法に関する研究

水中標準分析法として多環芳香族炭化水素類の一斉分析方法について検討を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

2) 水中の環境汚染物質の分析方法に関する研究

水道原水中の可溶性有害汚染物質であるEDTAの分析方法の確立を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

3) 水環境下における有害化学物質の動態に関する研究

水中有害物質及び分解物質等の高感度, 特異的分析法を確立する。特に, 高温で分解しやすくGC/MSでは測定できない有害物質を対象として検討を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

4) 塩素処理副生成物の高感度分析に関する研究

水道水のハロ酢酸類の高感度測定方法を確立した。

5) 水中生物の検査方法の開発に関する研究

水中障害生物の検査方法のハーモナイズ化の可能性について, 生物種の違いによる各種試験方法の精度の差を検討した。

8. 水道用薬品又は水道用品の安全性に関する研究

1) 水道用品等の安全性に関する研究

水道水へ混入する恐れのあるヒ素の化学形態と毒性の関係を研究の関係を検討し, 水道水由来のリスクを評価した(厚生省生活衛生局水道整備課)。

2) 水道用塗料の衛生性に関する研究

水道用コンクリート水槽内面塗料の安全性について検討し, 規格を作製した。

9. 水道水の安全性評価に関する研究

1) 水道水源水域及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

ラット肝細胞を用いて, 消毒副生成物クロロ酢酸類及びプロモ酢酸類のペルオキシソーム増殖作用とCYP4A誘導能を明らかにした(環境庁国立研究機関公害予算)。

2) 人を取り巻く生活環境におけるダイオキシン等及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

ラット肝においてダイオキシン前駆体であるIrgasan DP 300は, CYP2BサブファミリーP450分子種を強く誘導し, 強毒性の塩素化ダイオキシン化合物のP450誘導能と異なることを明らかにした。ラット肝細胞を用いて, Irgasan DP 300によるウロポルフィリノーゲンIIIシンターゼの阻害を明らかにした(環境庁国立研究機関公害予算)。

3) 水域環境汚染物質の毒性評価法の開発に関する研究

マウスリンフォーマ試験法を用いて, 水道水中の有害環

境化学物質に対する毒性評価方法の有効性に関して検討を加えた(環境庁国立研究機関公害予算)。

4) 消毒副生成物等の安全性に関する研究

浄水処理の際の消毒生成物等の安全性を生物の生理活性を指標として評価した。クロロ酢酸類、プロモ酢酸類及びクロロジプロモ酢酸の安全性を遺伝子毒性活性を指標として評価し、構造による差違を検討する(厚生省生活衛生局水道整備課)。

5) バイオマーカーによる水質の安全性評価方法の開発に関する研究

シトクローム P450遺伝子の制御領域の化学物質に対する応答を利用し、生体に与える化学物質の相互作用として、1,2ジクロロエチレンについて検討した(環境庁国立研究機関公害予算)。

10. 水道水質検査・管理システム構築に関する研究

1) 水質試験法の精度管理に関する研究

水道法20条指定機関の精度管理の在り方について検討した。また、ビル管理法における指定機関の精度管理の在り方について検討した(厚生省生活衛生局企画課)。

2) 水道水質検査・管理に関する研究

水道水質危機管理システムの研究開発を継続して行った。

3) 水道データベースの構築に関する研究

水道に関連したデータベースを構築するために、データベースの形態や情報の種類などの検討を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

11. 化学物質による健康リスク評価法に関する暴露評価研究

生活環境におけるホルムアルデヒド等について total 暴露について検討した(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室)。

12. 生活関連化学物質の安全性評価に関する研究

1) カドミウムの健康影響に関する研究

投与量の違いによる蓄積量を検討し、投与量が少ない場合は蓄積量が低いことを認めた(環境庁)。

2) 重金属等の健康影響に関する研究

カドミウム含有米投与による蓄積量を検討実験の結果、吸収率が WHO の PTWI よりも 1/10 も少ないことを認めた(環境庁環境基本計画推進調査費)。

3) 有害金属の形態別リスク評価に関する研究

ヒ素化合物の化学形態の違いによる毒性影響を検討するための培養細胞試験を実施した(環境公害予算地域密着型)。

4) 生活環境におけるヒ素及びホウ素等の健康影響リスクに関する研究

地下水中のヒ素及びホウ素等の存在状況、化学形態の挙動及び毒性発現機構の解明について兵庫県公害研究所と共

同研究を行った(科学技術庁科学技術振興調整費)。

5) 水道水中のアルミニウムに関する研究

水道原水及び水道水中のアルミニウムの存在状態について検討した(厚生科学研究費)。

食 品 部

部長 豊田正武

概 要

平成8年度の食品衛生分野において特記すべき事は、10月長崎県で完熟モロヘイヤを食した牛が死亡する事件が発生したことから、健康食品としてのモロヘイヤの安全性を確保するため厚生省の依頼により原因となった強心配糖体の分析に着手した。また平成9年1月には日本海でのロシアタンカー沈没に伴う重油流出事故が発生し、重油による海洋環境汚染の可能性が生じたため行政と共同で魚介類の重油汚染指標物質のバックグラウンド調査を実施した。更に食品衛生法の改正に基づく業務管理基準(GLP)が平成9年4月より公的検査機関へ導入されることとなり、精度管理の分野で行政に協力した。

通常業務としては、例年通り、食品中の有害成分としての残留農薬、残留動物用医薬品、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、抗酸化成分等の検索及び生化学的研究を続けている。

海外出張では豊田正武部長は、バイオテクノロジーと食品の安全性に関する FAO/WHO 合同会議に出席のためイタリア・ローマに出張(平成8年9月29日～10月7日)した。また食品の安全性に対するリスク管理の適用に関する FAO/WHO の合同専門家会議に出席のためイタリア・ローマに出張(平成9年1月26日～2月2日)した。更にナホトカ号重油流出事故に関連して米国関係機関との専門家会合に出席のため米国シアトルに出張(平成9年3月10日～15日)した。佐々木久美子第1室長は残留農薬に係わるワークショップに参加のためオランダ・アルクマールへ出張(平成8年6月8日～15日)した。松田りえ子主任研究官は AOAC 年次会議に参加のため米国オーランドに出張(平成8年9月7日～13日)した。根本了厚生技官は第9回カリフォルニア残留農薬ワークショップに参加のため米国サクラメントへ出張(平成9年3月2日～3月8日)した。穂山浩厚生技官は第36回毒科学会に参加のため米国シンシナティーに出張(平成9年3月8日～15日)した。また根本了厚生技官は米国農務省ベルツビル農業研究センターでの残留農薬のキャピラリー電気泳動による分析研究を終え(平成8年3月1日～8月31日)帰国した。

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

イ) 残留農薬の迅速分析法の開発に関する研究

100農薬について固相抽出とGPCを用いた一斉分析法を開発し、その結果は生活衛生局長通知として公布された(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

デルタメトリン及びトラロメトリンの分別定量法の検討及び保存検体中の挙動について検討した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

ハ) 残留農薬基準未設定農薬の残留分析に関する研究

アクリナトリン及び告示ピレスロイド系農薬の一斉分析法を作成した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

イミノクタジン・アルベシル酸塩の残留分析法を確立した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

ニ) 食品中の農薬分析の基礎的研究

茶葉及び茶浸出液中の残留農薬の分析法を確立した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

ホ) 農薬の分析法の評価と推定摂取量に関する研究

分析法バリデーションについて調査を行った(厚生省生活衛生局食品保健課)。

農薬推定摂取量の精密化について調査を行った(厚生省生活衛生局食品化学課)。

ヘ) 農作物における複数農薬の残留実態調査研究

残留基準のない4種塩素系農薬の分析法を確立した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

2) 食品中に溶出するアルミニウムの摂取実態に関する研究

トータルダイエツト試料中のアルミニウムを分析し、一日摂取量を推定した(厚生省生活衛生局食品保健課)。

3) 魚介類中の重油成分に関する研究

魚介類中の重油成分のGC/MSによる一斉分析法を確立し、バックグラウンド調査を行った(厚生省生活衛生局乳肉衛生課)。

4) 雑豆中のシアン化合物に関する研究

生あん中のシアン化合物の検査法を検討し、実態調査を行った(厚生省生活衛生局食品保健課)。

5) 畜水産食品中の残留動物用医薬品の試験法に関する研究

カルバドックス、スルファジミジン、アルペンダゾール、チアペンダゾール、イソメタジウムの試験法を作成した(厚生省生活衛生局乳肉衛生課)。

6) 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)。

7) 必須アミノ酸等による健康影響に関する研究

EMS関連不純物のピークCが6-ヒドロキシトリプトフ

ァンであることを明らかにした(厚生省生活衛生局食品保健課)。

8) モロヘイヤの安全性に関する研究

モロヘイヤ及びその加工品の強心配糖体含有量を調査した(厚生省生活衛生局食品保健課)。

9) かび毒による食品汚染と暴露に関する研究

イ) かび毒の分析法に関する研究

フモニシンのポストカラム蛍光誘導体分析法を確立した。

ロ) かび毒の汚染実態調査に関する研究

とうもろこしのフモニシン汚染実態調査を行った(厚生省生活衛生局食品保健課)。また味噌、醤油中のコウジ酸含量について実態調査を行った(厚生省生活衛生局食品化学課)。

10) 未経験食品の安全性に関する研究

日本人の食経験のない食品について諸外国の規制実態を調査した(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) 全国から収集されたモニタリングデータは約201万件に達した。これらのデータを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10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

イ) バイオテクノロジー応用食品について諸外国の規制実態を調査した(厚生省生活衛生局食品保健課)。

ロ) 食品蛋白質の簡易的抗原性評価手法の開発を行った。また野菜及び果実における抗アレルギー成分を検索した(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。

米谷民雄室長及び久保田浩樹厚生技官は、第9回高性能キャピラリー電気泳動及び関連微小技術国際シンポジウムに出席のため、米国アナハイムに出張した(平成9年1月25日～2月1日)。

米谷民雄室長は、FAO/WHO 合同食品規格委員会の分析・サンプリング部会に出席のため、ハンガリーブダペストに出張した(平成9年3月9日～16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、オランダに出張した(平成9年3月13日～23日)。

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。本年度は、コウジ酸、苦味料、アルギン酸などについて検討した(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各条、及び新規に掲載する天然添加物の規格について検討を行った。

(3) 食品添加物として新規に指定が検討されているキシリトール規格試験法について検討を行った(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(4) チューインガム用ガムベースであるポリ酢酸ビニル中の酢酸ビニルモノマーの分析法を検討し、市販のポリ酢酸ビニル中の酢酸ビニルモノマーを定量した(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(5) パン及び製パン用改良剤中の臭素酸の定量を行った(食品添加物安全性再評価費、厚生省生活衛生局食品化学課)。

(6) 「既存添加物名簿収載品目リスト」の訂正の申出につき、追加及び削除の妥当性の検討に協力した。

(7) 天然添加物のコウジ酸をエビに使用した場合の、残存量について検討した(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(8) ビートレッドの規格を設定する際に、ベタニンやイソベタニン量の規格、及び熱分解物の規格を設定する必要があるか否について検討した(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(9) 既存添加物の規格を第七版食品添加物公定書に収載する際に必要な、数種の新規一般試験法につき、その改正案を作成した。

(10) 医薬品添加剤規格の国際調和(日本薬局方調査会医薬品添加剤委員会、薬務局研究開発振興課)、医薬品添加物規格1997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)に協力した。

(11) アルミニウム及びスチール製飲料缶からの鉛、カド

ミウム、アルミニウム、鉄の溶出について調査を行った(食品等規格基準設定費、生活衛生局食品保健課)。

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) 食品中の指定外添加物であるポリソルベートについて、分析法及び検出感度について検討した(厚生科学研究費、生活衛生局食品保健課)。

(2) アルギン酸ナトリウムを加水分解後、構成糖のグルロン酸を単離精製し、各構成糖の呈色度を検討した。また、乳製品中からの定量法を確立した(食品添加物安全性再評価費、生活衛生局食品化学課)。

(3) 市販ウコン色素の色素成分を分析し、更に、分析用標品となるべき製品の条件について検討した(厚生科学研究費、生活衛生局食品化学課)。

(4) ベクチン規格の国際的整合性を目的として、二酸化硫黄の分析法、ガラクチュロン酸・アミド化度における滴定法、更に重金属試験の妥当性等につき検討した(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) 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の結果を整理し、それに基づく摂取量の推定を行った。本年度は、保存料について整理した。(厚生科学研究費、生活衛生局食品化学課)。

(2) アルミニウムをマルトール及びその誘導体と共にマウスに投与した時の、アルミニウムの臓器分布と毒性について検討した。

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生産されるビートレッドにつき、その色素成分の天然添加物との相同性を調べる目的で、培養細胞(カルス及び毛状根)中の色素成分を明らかにした(HS財団受託研究費)。

(2) 色素産生細胞の培地中に重金属を添加した時に誘導されるフィトケラチン類を、キャピラリー電気泳動法を用いて分析する方法を考案した(HS財団受託研究費)。

4. 器具・容器包装の安全性に関する研究

(1) ポリエチレン中の酸化防止剤、紫外線吸収剤、滑剤等のGC/MSによる一斉分析法を開発し、市販品の調査を行った(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)。

(2) アルミ箔製品からのアルミニウムの溶出について、食品擬似溶媒における溶出条件の影響、製品による差異、各種食品素材への移行等を検討し、基礎的な溶出挙動を明らかにした(厚生科学研究費、生活衛生局食品保健課)。

(3) 塩化ビニリデン製容器包装について、海外における規格基準を調査すると共に、それらの試験法により国内製品の試験を行い、試験法の整合性を検討した(厚生科学研

究費，生活衛生局食品化学課）。

(4) ポリエチレン製品について， γ 線照射による添加剤含量の変動，揮発性物質の生成量，引っ張り強度の変化等を検討し，それらの関連を明らかにした（国立機関原子力試験研究費，科学技術庁原子力局技術振興課）。

有機化学部

部長 宮田直樹

概要

平成8年度の研究業務として，1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究，2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究，3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究，などを行った。研究プロジェクトとしては，平成8年度から新規に科学技術庁科学技術振興調整費総合研究「生体制御物質の分子設計と精密合成のための基盤技術の開発に関する研究(第2期)」が始まった(担当：栗原正明第1室長)。また，平成6年度から引き続き環境庁の環境汚染物質の影響評価に関する総合研究として「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」を，当所代衛生化学部と共同で実施している(担当：末吉祥子第2室長，丹野雅幸主任研究官)。また，国立衛生試験所特別研究「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(第2期)」は，平成8年度で終了した(担当：栗原正明第1室長)。平成8年度の研究成果としては，中島(山越)葉子技官らが行ったフラレーン誘導体の合成とDNA切断実験が挙げられる。アクリジン置換基を導入したフラレーンを新規に合成し，そのDNA切断作用を調べた結果，活性の増強が認められた。活性発現には光励起されたフラレーンによって生成する活性酸素種が関与していると考えられ，フラレーン構造がDNAに作用する生理活性物質の基本構造として有用であることを明らかにした。

人事面では，福原潔技官が，平成9年4月1日付けで主任研究官に昇格した。また，科学技術庁STAフェローとして，平成7年2月1日から栗原正明第1室長の指導の下で生理活性物質の立体選択的合成に関する研究を行っていたインド医薬品中央研究所のA. パサク博士が，研究を終了し平成8年7月31日帰国した。また，日本大学生物資源科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が，協力研究員として核磁気共鳴装置及び化学計算コンピュータを利用した生理活性糖誘導体及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た。

海外出張は，中島(山越)葉子技官が，平成8年7月1日より8月31日まで米国ニューヨーク州のアメリカ健康財

団研究所(AHF)に出張し，F. -L. チャン博士の下で，DNA付加体の合成に関する研究を行った。また，宮田と中島(山越)葉子技官が，平成8年9月29日より10月7日までスペインに出張し，バルセロナ市で開かれた第8回国際フリーラジカル会議に出席し，光照射下におけるフラレーン C_{60} の変異原性発現作用，並びにフラレーン C_{60} 及びその誘導体のDNA切断作用に関する研究成果を発表した。また，栗原正明第1室長が，平成8年10月22日より29日まで米国に出張し，フロリダ州のゲインズビル市で開かれた第7回有機合成の最新のトレンドに関するシンポジウムに出席し，ケトン-オキソン系を用いた立体選択的エポキシ化反応に関する研究成果を発表した。また，宮田が，平成8年11月20日より27日まで米国に出張し，フロリダ州のマイアミビーチ市で開かれた第3回酸素ラジカル学会(Oxygen '96)に出席し，フラレーン類の光照射によって引き起こされる生体分子の酸化的傷害に関する研究成果を発表した。また，福原潔主任研究官が，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たが，平成9年3月21日帰国した。また，宮田が，平成9年5月19日より25日までスイスに出張し，ジュネーブのWHOで開かれた第27回医薬品国際一般名(INN)策定委員会に出席した。

栗原正明第1室長及び福原潔主任研究官が，厚生省試験研究機関共同利用大型機器(傾斜磁場型600MHz核磁気共鳴装置)及び所内共同利用機器(400MHz及び300MHz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8年度には，有機化学部主催の特別講演会として，「多環芳香族炭化水素類のバクテリアによる代謝(米国国立衛生研究所：八木治彦博士)」，及び，「有害大気汚染物質測定法の現状と今後の課題：ニトロアレーン(金沢大学薬学部教授：早川和一博士)」を開催した。

平成8年度には，大型機械としてパーセプティブ社製レーザーイオン化飛行時間型質量分析装置，及び，シリコングラフィクス社製化学計算用ワークステーション一式を購入した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) 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：キラルな鎖状アリルアルコールの立体選択的エポキシ化反応により，生理活性物質合成の重要中間体であるアミノアルコール誘導体の合成に成功した。(特別研究費)

2) 生体制御物質の分子設計と精密合成のための基盤技術の開発に関する研究：生体制御物質の合成のための選択

的官能基変換技術の開発研究を行い、リパーゼを用いた糖水酸基のエステル交換反応が高選択的に進行することを見いだした。(科学技術振興調整費)

3) 一酸化窒素とスーパーオキシドを同時に発生する化合物の合成と機能解析: 一酸化窒素とスーパーオキシドを同時に発生する化合物として、SIN-1と類似の構造を有する種々のニトロソ化合物の合成を行った。(文部省科学研究費)

4) 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: NOを遊離する水溶性N-ニトロソ化合物の合成を目的として、カルボン酸基を有する種々のニトロソ尿素誘導体を合成した。また、これら化合物からのNOの生成速度を簡易型NO定量装置により測定した。(一般研究費)

5) 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: 分子力場計算により鎖状のアリアルアルコールやアリアルエーテルのコンフォメーション解析を行い、これらの化合物がエポキシ化される際の立体選択性発現のメカニズムを明らかにした。(一般研究費)

6) 新規トリガーを有するエンジン類の合成に関する研究: 酵素加水分解をトリガーとして活性化シラジカルを生成するエンジン類の分子設計を分子力学法を用いて行い、いくつかの合成候補化合物を得た。(一般研究費)

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

1) 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: 各種のN-ニトロソ化合物及び関連化合物について細胞毒性を調べ、NO発生量との相関性を明らかにした。(環境庁国立機関公害防止等試験研究費)

2) 化学計算による環境化学物質の毒性評価の新手法の開発: 分子軌道計算によりニトロアレン類の電子状態とニトロ基の立体構造の解析を行い、これらの因子が毒性評価の指標となることを明らかにした。(文部省科学研究費)

3) 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: 脂質過酸化 2,3-エポキシ-4-ヒドロキシノ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) 膜親和性フラレン誘導体の合成: 膜親和性を有するフラレン誘導体を合成する目的で、その前駆体となるカルボン酸側鎖を有するフラレン誘導体の合成に成功した。(文部省科学研究費)

2) 新規DNA切断分子の合成: フラレンを基本骨格にしたDNA切断分子を分子設計しその合成を行った。合成したフラレン誘導体は、基本骨格のフラレンよりも強いDNA切断活性を示した。(一般研究費)

以上の研究は、石井圭実習生(日本大学生物資源学部農芸化学科生物有機化学研究室: 奥忠武教授)、大村礼子、

及び小川祐子実習生(共立薬科大学有機薬化学教室: 望月正隆教授)、笠原容子実習生(昭和薬科大学薬品分析学研究室: 田中彰教授)、甲斐陽子実習生(昭和女子大学生活科学部: 谷村顕雄教授)、及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117年会(東京)、第11回フラレン総合シンポジウム(札幌)、第8回 Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research (Barcelona)、日本癌学会第55回総会(横浜)、第7回 Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis (Florida)、第22回反応と合成の進歩シンポジウム(岡山)、日本環境変異原学会第5回大会(東京)、第3回 Annual Meeting of the Oxygen Society (Oxygen '96) (Florida)、第12回フラレン総合シンポジウム(東京)などで発表すると共に、Chem. Pharm. Bull., J. Org. Chem., FEBS Lett., Fullerene Sci. Technol., Mutation Res., J. Toxicol. Pathology, Carcinogenesis, Cancer Lett., 放医研シンポジウムシリーズ No.27「活性酸素・フリーラジカル研究の新展開-基礎から臨床まで」、季刊化学総説 No.30「NO-化学と生物」、フリーラジカルの臨床、磁気共鳴と医学、などの雑誌及び単行本、及び、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(基盤研究C、萌芽的研究、奨励研究)報告書、などに公表した。

機能生化学部

部長 澤田 純一

概要

平成8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8年8月26日をもって高木加代子博士が、重点研究支援協力員として、研究に参加した。

研究業績

1. 免疫担当細胞の機能に関する研究

(i) 免疫毒性試験法及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サイトカイン等の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)。更に、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)。次いで、化学物質のアレルギー促進活性を調べるための動物モデルの開発に着手した(厚生科学研究費)。

2. 薬物受容体等の構造と機能に関する研究

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促進させるプロテインキナーゼ C の分子種について解析を行った(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を阻害する合成ペプチドを調製した(文部省科学研究費)。

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) 神経系細胞に及ぼす真菌代謝産物の作用を検討した。

(ii) ニューロトリンの cDNA クローニングと組換えタンパクの大腸菌での発現を行った。更に、抗オピオイド結合タンパクモノクローナル抗体の反応特異性を調べた(HS 振興財団受託研究費)。

4. モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究

(i) 大腸菌で発現させた抗体フラグメントと金属キレート蛋白との融合蛋白の大量調製のための精製法を検討した(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及び抗体抗原結合様式を解析した。

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、穀物中のゼ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及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)。

(v) 医薬品関連原材料へのウシ異常プリオンタンパクの汚染を想定して、イムノブロットングによるウシプリオンタンパク検出法の基礎的条件の検討を行った(科学技術振興調整費)。

代謝生化学部

部長 嶺岸謙一郎

概要

既存化学物質の代謝試験は終了し、「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」及び 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」を継続している。

人事面では平成 8 年 8 月に佐々木晴代さんが流動研究員として派遣された。昭和 41 年に当所薬理部第二室に採用されて以来、生化学薬理室長を経て、昭和 61 年 4 月に医化学部長、部名変更により代謝生化学部部長を歴任され、環境汚染物質の影響評価に関する総合研究、対がん 10 年総合戦略プロジェクト研究、行政研究等に、多くの業績を残されて、高橋惇部長は平成 9 年 3 月 31 日付けで定年退官された。平成 9 年 4 月 1 日付けで嶺岸謙一郎第二室長が代謝生化学部長に昇任し、同日付けで第二室長事務取扱となった。

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

N-モノ(又はジ)メチルフェニル-N-モノ(又はジ)メチルフェニル-p-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) DMPD は特に脂肪組織に蓄積し,その蓄積に飽和現象があることが観察され,1ヵ月の休薬期間により,精巣周辺脂質を除いて著しい分布の減少が観察された。

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) 白血球の活性制御に関する研究

活性化時のアクチン結合蛋白の動態を解析し,細胞質から細胞膜への移行することを明らかにした。

2) NO の食細胞機能に対する効果に関する研究

NO 遊離化合物により食細胞の運動性が変化することを見いだすと共に,細胞骨格系の動態が影響を受けることを観察した。

3) 好中球のコフィリンの役割に関する研究

オカダ酸による活性の二相性制御とコフィリンの細胞内分布変化が連関することを明らかにした。

4) 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

フィブラート類によるホスファチジルエタノールアミンメチル化の阻害メカニズムを解析し,PPAR とは独立した反応であることを明らかにした。

衛生微生物部

部長 三瀬 勝利

概要

平成8年は腸管出血性大腸菌 O157や狂牛病の問題で久しぶりに微生物分野が注目を集めた年であった。当部も第二室と第三室が中心となり、これらの問題に対処しなければならなかった。平成8年7月の堺市の O157集団下痢症ではカイワレ大根が疑われており、このためにも膨大な試験や検査がなされた。平成9年にはいっても O157の流行は終わっておらず、それに比例して当部も多忙である。

人事に関しては7年間にわたって第一室でエンドトキシンの研究で国際的な業績をあげた配島由二主任研究官が療養部第一室長に転出した。後任は定員不補充政策のため埋められていない。多数の業務を抱え当部は大変苦しい状態にある。なお、カナダ国アルバータ大学で一年間研究生活を送っていた菊池裕研究員は1996年11月無事研究生活を終えて帰国した。

業務成績

1. 特別審査

合計6件について特別審査を行った。

2. 行政検査

抗ヒスタミン剤及び他のアレルギー用薬のうち、注射剤28件について無菌試験（細菌試験、真菌試験）を行った。いずれも陰性であった。

O157関連として以下の行政試験を行った：検食の保存の妥当性に関する試験, 1,400件；カイワレ大根の微生物汚染調査, カイワレの種子の微生物汚染調査, 30キログラム。

3. 規格・規準など

MRSA等の耐性獲得メカニズムの研究, 迅速判定法及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, 北里大学の共同研究）, エイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究（薬務局, HS財団）, 食材の保存条件と O157の変動に関する研究, 期限標示と保存方法の設定に関する研究（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の確立のための基礎研究, 卵のサルモネラ汚染に関する研究（生活衛生局乳肉衛生課）などが行われた。

研究業績

1. エンドトキシンに関する研究

当部で最初に構造決定がなされた *P. gingivalis* のリピド A の性状が調べられた。このリピド A はリムルス活性などの内毒素活性を示したが、サルモネラ由来のそれと比較すると約百分の一の低毒性のものであった。低毒性の原因は4'位のリン酸の欠如と特異な脂肪酸組成によると思わ

れる。このリピド A は LPS 不応答性マウスを活性化し、脾臓細胞のマイトジェン活性、腹腔マクロファージからの TNF 産生を誘導した。また、桂皮中にエンドトキシン活性を抑制する物質が存在することが見いだされた。由来する菌種に関係なく、すべての LPS の活性を抑制した。更に、この物質を結合させた LPS はウサギの発熱活性を全然示さなかった。

2. 制限酵素に関する研究

ビブリオ属細菌である *Plesiomonas shigelloides* より AT/TAAT を認識切断する *Vsp I* のアイソゾマー精製され企業化された。チフス菌から発見された *Sty D 4 I* 遺伝子の全構造が決定され、ソンネ型赤痢菌由来の *SSo II* と 98.6% の高いホモロジーがあることが見いだされた。

3. 酵母の衛生学的研究

ニンニク抽出液は多種類の腐敗酵母に対して広く抗菌作用を持つことが認められた。抗菌活性は pH 4 - 7 付近で安定していることが分かった。抽出液と NaCl の併用効果は認められなかった。

4. 衛生細菌学的研究

O157の迅速簡易検出法, 牛肉の O157汚染の実態調査, O157によるカイワレの実験的汚染などの研究と共に、卵のサルモネラ汚染に対する殺菌剤やスプレー洗浄の効果が検討された。後者については、もっとも殺菌効果があった薬剤は第三リン酸ナトリウムであった。

5. BHA のプロモーション活性に関する研究

BHA (3-tert-butyl-4-hydroxyanisole) はイニシエーターとして作用するが、本年はプロモーション作用について研究した。BHA は 10-20µg/ml の濃度で BALB/3T3 細胞を用いる 2段階トランスフォーメーション実験でプロモーターとして作用することが分かった。

6. 転移因子の分子機構に関する研究

大腸菌や赤痢菌に見いだされる代表的な転移因子 IS 1 の転移機構について詳細な分子遺伝学的研究がなされ、興味ある知見が得られた (*J. Mol. Biol.*, 237, 548-569 (1997))。

7. 真菌とマイコトキシンに関する研究

ニンニク, タマネギ, ネギ等の真菌に対する抗菌活性を調べたところ、真菌に対しても強い抗菌活性を持っていることが証明された。また、ミネラルウォーターのかび汚染事故を教訓とした食品製造環境のかびについて衛生管理の観点から新たな提案をした。特に食品製造工程でのかび汚染は、マイコトキシン並びに環境被害と密接な関係があり、有毒かびのコントロールのための具体的な対策を示した。

化学物質情報部

部 長 神 沼 二 眞

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。本年度もインターネットを基盤とする全所的な研究情報ネットワーク整備を継続し、1人1台体制及び情報発信の基盤を整備した。

支援業務（業務成績）

1. コンピュータ環境の整備

科技庁の省際ネットワーク（IM net）経由で、インターネットへ接続する全所的な研究情報基盤の整備を続け、各部の協力をえて全所的な1人1台体制を整えた。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とOracle）を立ち上げ、所内からの情報発信基盤を整え、化学物質の安全性情報や医薬品情報及び環境中の健康影響因子に関する情報の提供を開始した。

2. 化学物質の安全性に関する国際協力

(1) UNEP Chemicals 事業への協力

国際有害化学物質登録制度（IRPTC）は1996年秋にUNEP Chemicalsと改称された。ここで作成している各国の化学物質法規制データベースのわが国の部分を当方のデータベース内で更新した。

(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

「半導体産業で使用される化学物質」についてのドラフトをIPCSに送付した。なお、すでに送付済みの所内外の専門家の協力で作成された「エチレンジプロマイド」の冊子がWHOより出版された。

2) 国際簡潔評価文書（CICAD）の作成

「トリフェニルスズ」の一次ドラフトを作成した。また第1回CICADピアレビュー会議（ブラッセル、11月）に関沢室長が出席した。

3) IPCSの国際化学物質安全性カードの作成

所外国内委員の協力を得て、日本分担分25物質の安全性カードの更新原案を作成した。また1996年3月（カーシャルトン、英国）の検討会議に山本主任研究官が出席した。更に約900物質についての日本語訳をWWWで提供している。

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

GINCのホームページの開発を続け、1996年6月マニラ

WHO西太平洋事務局における化学物質安全性のアジア会議、97年2月のオタワの第2回（国際化学物質安全性会議）IFCSなどで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

発がん物質、医薬品、環境汚染物質など生体に影響を与える化学物質に関し、3次元構造も含むデータベースの開発を継続している。本年度は、EHCの抄訳等にもとづくデータベースを開発すると共に既開発の各種のデータベースをSybaseとOracleに移植して、WWWを介して連結して検索するシステムを開発した。

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。本年はデータの追加とグラフィカルなビューア機能を追加した。

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インターネット環境上に移植しVRMLのモデルを追加するなど大幅に機能を拡張した。また、実時間追尾、及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、化学物質による事故・被害データベースを作成した。更に、このデータベースをWWW上で検索できるシステムを作成した。

「残留農薬安全対策総合調査研究」を分担し、農薬の環境影響データベースを作成しトリフェニルスズの影響評価に応用した。更に「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、吸入急性毒性の値を予測する研究を行った。

5. 図書・情報サービス

(1) 図書情報検索サービス

所内LANの整備に伴い、図書雑誌の登録と検索を目的とする図書館システムの開発を継続している。そのために単行本を含め所蔵する全図書のコンピュータ入力を行い、バーコードラベル貼りを行った。また所内のイントラネット上にCD-ROM及びディスク上の文献検索サービスシステムを整備した。

(2) 雑誌類の管理と相互貸借

本年度は雑誌14タイトルを中止、16タイトルを新規に購入し、単行本269冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は332タイトル、管理している単行本は10,341冊となった。文献の相互貸借については、外部から1,106件の依頼があり、外部へは1,657件を依頼している。

(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114号を作成し、所員並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9年3月末をもって、田中 悟毒性部動物管理室長、松井道子変異遺伝部主任研究官が定年退職され、両氏とも客員研究員となられた。4月には、川島邦夫毒性部第4室長が大阪支所生物試験部長とて移動、菅野 純東京医科歯科大学講師が毒性部第3室長として採用された。5月には、小沢正吾慶応大学医学部助手が薬理部主任研究官として採用された。併任官として、紅林秀雄薬理部室長が生活衛生局生活化学安全対策室へ平成8年5月より1年間勤務し、後任には、廣瀬明彦総合評価室主任研究官が、大臣官房厚生科学課へは新しく本間正充変異遺伝部主任研究官が、それぞれ任命された。従って平成9年5月末現在安全センターは、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28、研究員9、動物飼育長1で総計60名であり、更に技術・事務補助員13名、客員・協力・流動研究員9名、研究・実習生12名等が在籍している。

海外出張として安全センタースタッフが前年に続き科学技術庁の予算などにより頻繁に行政関連会議（ICH, OECD, JECFA, IPCS等）及び各種専門学会等に派遣された。黒川の海外出張は4ヵ所以下記の通り。① ICH 安全性分野専門家準備会合、ワシントン、1996年4月27日～5月5日。② 第3回日中薬品分析技術セミナーでの講演及び天津薬品検験所視察、中国天津市、1996年10月27日～30日③ IPCS EHC Meeting on Polybrominated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans、ドイツ国、ハノーバー市、1996年11月9日～17日。④ OECD/RAAB、パリ、1996年12月10日～15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A 8 毒性学、日本側コンタクトパーソン、安全センター長）では、能美健彦変異遺伝部室長、松井道子変異遺伝部主任研究官、鈴木孝昌変異遺伝部研究員が遺伝毒性関連情報の交換及び講演等を、平林容子毒性部主任研究官が遺伝子改変動物に関する情報交換等を行なった。

ICHに関しては、厚生科学研究：医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究推進班（新名称）の安全性部門において、7名の研究協力者及びのべ20名の協力研究者として、発がん性（S1B, S1CR）、遺伝毒性（S2B）、反復投与毒性（S4B）、バイオ医薬品安全性評価（S6）、更に今年度から開始された一般薬理及び薬物動態試験（S7）、境界領

域の非臨床試験と臨床試験開始のタイミング（M3）の6分野についてのガイドライン作成等専門家会合に頻繁に参加・討論を行なった。それらの成果は平成9年7月のICH 4において発表・討論される。

医薬品に関するGLP調査は、医薬品機構（以下、機構）に移行してから約3年経つが、綱紀肅正を広義に解釈すると諸々の面での改善が必要と考えられた。事実、平成6年から8年度までの安全センター調査員のべ動員日数は647日に及んでおり、室長・主任研究官にとって大きな負担となり、通常の研究・業務の遂行に支障を来しつつあることが認識されている。これらをふまえ、安全センター運営会議で改善案を作成し、現GLP調査員からも意見を聞いた上で、機構に申し入れを行い更に予研の調査員も交えて討議を行った結果、平成9年度から下記のように対処することとなった。

- ① 基本的には、機構の職員に安全性試験の専門家が同行する方式を今後も維持することとするが、過去のGLP適合性調査又は厚生省による査察結果が良好な施設については、機構の職員のみによる調査も差し支えないこととする。
- ② 調査に同行する安全性試験の専門家は、機構が嘱託職員として雇用すること等で対処する。
- ③ 特別な場合で安全センター又は予研の職員の同行が必要であると機構が判断した場合には、GLP評価委員会委員長と協議の上、決定する。

以上のように機構の全面的な協理解も得られ、今年度からの安全センター調査員の負担は大きく軽減することが明らかとなった（例外として、新しいトキシコキネティクスに関するGLP調査には同行が必要であり、これに関しては特にGLP調査検討会を開催した）。

OECD高生産量化学物質の安全性点検作業に関しては、今年度も安全センター各部の専門家等からなる毒性試験実施検討会及び化学物質国際安全対策委員会でデータを評価し、その結果をOECDに報告すると共に今後の試験物質についての情報整理、試験計画作成をも安全センター各部の協力の下に行なった。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巻ずつ発行されており、安全センター専門家はその編集委員となっていたが、上記GLP調査と同様な観点からその協力体制を改め、今後は外部専門家により編集作業が行われることとなった。更に、総合評価研究室の全面的協力の下に、国内外60人の専門家によるOECDのSIAM会議を開催し、28物質について評価した（平成8年6月20日から22日）。

安全センター予算である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に関しては、昨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、更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。毒性関連のOECDテストガイドラインについてのコメント対応は、昨年度決定した各分野の責任者を中心として積極的に行っている。

化審法に基づく新規化学物質の審査は、現在安全センターの室長及び主任研究官で構成される「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、安全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」を平成7年度に開始しこれまで5回討議を行なった。その結果を「議論のまとめ」として作り、化学物質専門委員会に諮る予定である。

安全センターに関わる事項の審議・報告等は、安全センター運営会議においてなされているが、特に海外学会・会議等の報告書は、即衛試安全性生物試験研究センターホームページに掲載することとした。更に、Cancer Research, Vol. 57, April, 1997の表紙に安全センターが採用され、同時に紹介記事も掲載された。

当安全センターの研究・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」(厚生科学研究;大森班)が、いよいよ本年夏を目処に出版の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9年3月31日付けで田中 悟動物管理室長が定年退官となった。また、川島邦夫第4室長は大阪支所生物試験部部長として転出した。これに伴って、平成9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医科歯科大学医学部感染免疫病理学講座の菅野 純講師を第3室室長として採用した。また、降矢 強第2室長が動物管理室長に、金子豊蔵第3室長が第2室長に配置替えとなり、第4室長は井上 達毒性部長の事務取扱いとなった。佐々木研究所病理部長、前川昭彦氏には第1室客員研究員を引き続き要請した。加えて、5月21日付けにてSTA流動研究員 Kyung-Sun kang (康景宣) 博士を迎えた。以上により、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9年5月31日現在、34名となっている。なお、田中

悟前動物管理室長にはその37年9月に及ぶ勤続と良好な勤務成績に対して内規に基づいて職員表彰が授与された。

試験・調査・研究などの業務関連での海外出張では、井上部長は、ICH 専門家会議への出席(平成8年4月29日～5月3日,ワシントン;11月3日～10日,ロンドン),米国ブルックヘブン国立研究所及びアメリカ健康財団医学研究所での講演と研究交流並びに国際実験血液学会への出席(8月19日～29日,ニューヨーク),欧州委員会の内分泌障害性化学物質に関するワークショップへの出席(平成8年12月1日～6日,ロンドン),日米食品パネルへの出席, FDA 及び EPA との研究交流(12月10日～16日,ワシントン), 内分泌障害性化学物質に関するスミソニアン・ワークショップへの出席(1月22日～26日,ワシントン), バイオ医薬品の安全性評価に関する医薬品研究国際センター(英)ワークショップでの講演(2月24日～27日,アッシュダウン)などを行った。内藤克司室長は後述の内田雄幸主任研究官と共に、11月30日～12月20日の期間 JICA による中国天津市薬品検験所派遣のために出張し、毒性病理学に関する技術移転と指導を行った。金子豊蔵室長は第2回国際代替法学会(平成8年10月20日～24日,ユトレヒト)及び第1回ヨーロッパ分子毒性学ワークショップ(平成8年10月28日～29日,コートダジュール,フランス)に参加し演題を発表した。長谷川隆一室長は OECD の高生産量物質初期評価会議(10月28日～30日,イスプラ,イタリア), IPCS のリスクアセスメントのハーモナイゼーション会議(平成8年12月12日～14日,ニューオリンズ,米国), IARC のダイオキシン類のヒト発がんリスク評価会議(平成9年2月4日～11日,リヨン,フランス), 健康地球研究計画推進研究事業(大森班)による、内分泌障害性化学物質の情報交換・研究交流(平成9年3月26日～28日,リサーチトライアングルパーク,米国)のためにそれぞれ出張した。田中 悟動物管理室長は医薬品の評価等に関する日本医薬品機構と欧州医薬品審査庁との定期会議(平成8年12月4日～12日,ロンドン,イギリス及びアイルランド)に出張した。内田雄幸主任研究官は内藤室長と共に中国天津市薬品検験所に出張し(平成8年11月16日～12月6日)毒性病理学に関する技術移転と指導を行った。平林容子主任研究官は第25回実験血液学会への発表出席し,米国アメリカ健康財団に研究交流のため訪問した(平成8年8月20日～9月2日,ニューヨーク)。また,平林容子主任研究官は,日米科学研究協定に基づく厚生省関係の協力課題「毒性研究(主任研究者:大谷 明)」により出張し,米国環境保護庁(US EPA/NHEERL)米国国立環境保健科学研究所(NIEHS), 毒性に関する化学工業技術研究所(CIIT)を訪問,「内分泌障害性化学物質の検出システム」の実態調査及び「遺伝子改変動物の毒性研究への応用」に関する研究交流を行った(平成9年2月16日～2月23日,リサーチト

ライアングルパーク)。佐井君江技官は、第1回ヨーロッパ分子毒性学ワークショップ(平成9年10月28日~29日、コートダジュール、フランス)への出席と演題発表を行い、また、化学発がんプロモーター機序に関する共同研究のためミシガン州立大学を訪問した(平成8年7月15日~8月16日)。小野 敦技官は、科学技術振興調整費により、キーストンシンポジウム(平成9年1月3日~13日、キーストン、米国)へ派遣された。北嶋 聡技官は、科学技術振興調整費により、第6回国際細胞生物学会(平成8年12月7日~11日、サンフランシスコ、米国)への出席、また第36回米国毒科学会(平成9年3月9日~13日、シンシナチ、米国)への出席と演題発表のため出張した。

この他に私費国外研修として、鈴木幸子主任研究官は第9回ヒトと動物の微量元素に関するシンポジウム(平成8年5月19日~24日、バンフ、カナダ)に参加した。

なお、医薬品GLPの調査のため平成8年4月1日より平成9年3月31日の1年間に、延べ19名が国内出張した。

試験業務

1. 既存化学物質などの安全性に関する試験

1) 既存化学物質

ジベンテンダイマー、5-フッ化プロパノール、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、サイクロシクロヘキサンの安全性に関する試験を行った(生活化学安全対策室移し替え)。

2) 希土類元素

金属毒性関連の従来の試験業務成績の整理に当たっている(生活化学安全対策室移し替え)。

3) 水道及び水環境の水質

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ブromクロ酢酸について、急性毒性試験並びに反復投与毒性予備試験を実施した(生活衛生局水質衛生検査費)。

4) 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)

CNP(除草剤)のイヌを用いた亜慢性毒性試験を関連農薬、NIP、アラマイト、クロメトキシニル及びビフェノックスと共に実施した(食品化学課)。

2. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する試験

パラジクロルベンゼンはじめ以下の20品目について、各種毒性試験を実施し、終了若しくは検索中である。すなわち、パラジクロルベンゼンのラットによる2年間の慢性吸入暴露、グルタルアルデヒドのラットによる慢性毒性試験の為の2年間の経口投与及びモルモット Magnusson&Kligman(M&K)法による皮膚感作性試験、 α -メチルベンジルフェノールのラットによる急性毒性試験及び、90日間の亜慢性毒性試験、トリアリルアミンのラットによる急性毒性試験及び28日間強制経口反復投与による毒性試験、トリ

アリルフォスフェートのラットによる急性毒性試験及び、混餌投与による90日間亜慢性毒性試験、3-メチル-4-イソプロピルフェノールのラットによる混餌投与90日間亜慢性毒性試験、N-ジメチル-N'-フェニル-N'(フルオロジクロロメチルチオ)-スルファミドのラットによる28日間強制経口反復投与毒性試験、2,2'-ジクロロジエチルエーテルのラットによる2年間慢性吸入毒性試験、N-1,3-dimethylbutyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine(DMBPPD)、2,5-Di-tert-amyl-hydroquinone(DAHQ)、2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノロン、及び zinc salt of 2-mercaptobenzimidazole(ZMBI)の、それぞれラットによる28日間の経口反復投与、ブチルセルソルブのラットによる28日間吸入毒性試験のための暴露装置の検討、を行った。また、Isobornylthiocyanacetate(IBTA)、1,2-Benzisothiazolin-3-one及び3,4,4'-Trichlorocarbanilideのラットによる28日間反復投与試験の用量設定のための予備試験を終了、一部、28日間反復投与試験を実施中である。更に、6-エトキシ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン、ポリ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン、3,4,4'-Trichlorocarbanilide、Isobornylthiocyanacetateなどについて、モルモットを用いたM&K法による皮膚感作性試験を実施中である(生活化学安全対策室移し替え)。

3. 食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、ギムネマ・シルベスター、プロポリス(新規)について、ラットによる12ヵ月間の慢性毒性試験の実施、若しくは実施に当たっての予備試験を行っている(食品化学課健康食品対策室)。

また、食品添加物として、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による亜急性毒性試験、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による急性毒性試験及び、亜硝酸ナトリウムと赤色3号の相乗毒性を調べる目的による亜急性試験を終了したか若しくは実施中である。更に、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実施し、現在標本を検査中である。

更にベカンナツ色素、ヘマトコッカス藻色素、フクロノリ抽出物、西洋わさび抽出物などの各品目について、ラットによる90日間混餌投与を開始若しくは、そのための用量設定試験を実施中である。

4. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) タール色素だいたい色206号

タール色素だいたい色206号について、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中である(薬務局審査課医薬品審査等業務庁費)。

2) 医薬品等化学物質の急性毒性に関する試験

実験動物を用いる急性毒性試験等の簡易法に関して四塩化炭素、クロロホルム、酸化エチレンの3検体について、10

mg/l, 1mg/l の固定用量で吸入毒性試験を行なった（薬務局安全課）。

3) 毒・劇物指定のための急性毒性試験

次亜塩素酸カリウム, 次亜塩素酸ナトリウム, フタル酸, 硫酸水素ナトリウムの経口・経皮急性毒性試験及び皮膚刺激性試験及びトリフルオロメタンの単回吸入限度試験を行なった（薬務局安全課）。

調査業務

1. 化学物質による健康リスク評価

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との関連性に関する実験を行った（生活衛生局生活化学安全対策室）。

2. 化粧品の眼刺激性試験代替法に関する調査

医薬品や化粧品等の眼粘膜刺激性試験で広く使用されているドレーズ試験の代替法として提案されている試験法のバリデーション結果の解析を行い、代替の可能性について検討した（薬務局審査課）。

3. ダイオキシンのリスクアセスメントに関する調査

ダイオキシンの中でもっとも毒性のつよい TCDD に関して調査分析を行った。新たにコプラナー PCB についての検討に入った（生活化学安全対策室）。

4. 医薬品ガイドラインと医薬品等国際調和業務への協力

ICH のバイオ医薬品の安全性試験のあり方、残留溶媒に関する品質性に関する考え方を中心に調査検討を実施している（薬務局審査課）。

研究業務

1. 分裂細胞系の組織障害性毒性に関する研究

1) 化学物質や放射線による細胞障害機構、特にテロメア及びテロメアーゼの変化に関する研究

体細胞は分裂を繰り返す毎にテロメアの短縮をきたし、細胞障害にあってはこれが促進するものと考えられる。他方、発がん刺激をはじめとした細胞障害では、テロメアーゼの発現が観察され、これが持続増殖の基礎を形成している。これらの機構を研究し、テロメアの変化やテロメアーゼの発現を指標とした細胞障害（毒性）に対する鋭敏で本質的な評価系を構築することを検討している（科技厅国研原子力試験研究費）。

2) BrdUrd と近紫外外部紫外線照射を組み合わせた細胞動態試験法の開発に関する研究

プロモデオキシウリジンを取り込んだ DNA 合成期の細胞は、300nm 以上の波長の近紫外外部紫外線に対する感受性が高まる。この性質を利用した鋭敏な細胞動態試験法の開発を研究している（厚生科学研究健康地球研究推進事業）。

3) TGF- β の増殖抑制機構に関する研究

上皮系及び造血幹細胞系での TGF- β の抑制機構につい

て、それぞれ検討をすすめている（文部省科学研究補助金、など）。

4) 遺伝子改変動物を用いる発癌性短期試験に関する研究

p53ノックアウトマウス、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など様々の遺伝子改変動物を用いた、発がん性特性に関する研究を行っている（厚生省がん特別研究指定研究）。

5) 発がん機構における酸化的 DNA 傷害に関する研究

ペンタクロロフェノール (PCP) の発がんプロモーター作用に関して酸化的 DNA 損傷の誘導、細胞増殖作用ならびに、細胞間コミュニケーション阻害作用との関連性を調べ、発がんプロモーター作用の予測及びその機序の解明に関する研究を進めている（文部省科学研究費補助金）。

6) 肝発がん物質による酸化的 DNA 傷害に対する緑茶の抑制効果

肝発がん性で、酸化的 DNA 傷害を引き起こす環境化学物質を対象物質として、これらの投与による 8-OHdG の生成に対する緑茶の前投与の効果を実験した。緑茶の飲用は、2-NP 並びに PCP による発がんの一次予防に有効である可能性が得られた。

7) プロポリスの大腸における発がん抑制に関する研究

発がん抑制作用の知られるカフェ酸エステルなどを主成分とするプロポリスの大腸発がんに対する抑制作用機構研究のため、種々の条件設定を進めた（食品化学課）。

8) 素材による発がん性修飾に関する研究

ポリウレタンのラットへの長期埋入実験を終了した (HS 財団共同プロジェクト研究)。

2. 非分裂細胞系の組織障害性毒性に関する研究

1) 非分裂細胞系における細胞傷害をアポトーシスを指標として観察し、リスク評価系を樹立することを目的に、アポトーシスと酸化的 DNA 傷害 8-OHdG の関連を検討している（厚生科学研究健康地球研究推進事業）。

2) 薬物乱用と薬物依存性の強化効果の修飾並びに薬物依存性評価法に関する基礎的研究

ラットによる精神依存性試験法の一つである場所嗜好性試験の実施ための基礎データを収集した。またアカゲザルによる薬物自己投与法の生体内カテーテルシステムの改善を行った（薬務局麻薬課）。

3. シグナル伝達系を介した組織障害性毒性に関する研究

1) 免疫系シグナルを介した細胞傷害発現機構の研究

皮膚感作性試験として用いられている Magnusson & Kligman 法を用いる試験法の機構解析を行い、同試験法の改良のための基礎的検討を行って成果をまとめた。

2) 内分泌障害性化学物質の作用機序と検出系の確立に関する研究

生殖をはじめとする内分泌器官の機能への影響が懸念される化学物質の作用機序の研究とその検出系の樹立のための研究を行っている（食品規制国際協調促進研究事業）。

3) 受容体・リガンドシステムを介した造血機構制御の研究

受容体遺伝子過剰発現マウスや、欠失導入マウスの作成によって、当該のリガンドの過剰若しくは欠失発現型での、造血機構の検討を進めている（文部省重点領域研究）。

4. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 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の作製

4週齢の雌雄ラットを購入し、1ヵ月毎に屠殺し、血清、肺、心、肝、腎、脾、精巣及び肝細胞分画中の金属元素濃度を測定し、6ヵ月から24ヵ月までの正常値を集積した（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）。

2) 28日間試験への神経毒性試験の導入のための基礎的検討

OECDの28日間試験の改訂にともなう、国内での神経毒性試験追加の指針となるべき、基礎的実験的検討を進めている（厚生科学研究，生活化学安全対策室移し替え）。

3) 突然変異を導入した胚幹細胞を用いた薬剤性初期発生傷害の短期検知システム

胚幹細胞に薬剤傷害高感受性突然変異を導入し、このものに薬剤を暴露の後、培養条件下での変化と、擬妊娠マウス子宮に戻した後の初期発生様態を分析し、初期発生傷害観察の試験系の開発に関する基礎的検討を行っている（文部省科研費基盤研究A）。

薬 理 部

部 長 大 野 泰 雄

概 要

前年度に引き続き、神経科学及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、及びトキシコキネティクス（TK）に関する研究を行った。行政協力の面では数多くの調査会に参画すると共に、ICHを通じた臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミング（ICH-M3）、一般薬理試験及び薬物動態試験ガイドラインのハーモナイゼーションのための調査研究を行った。また、第10回日本動物実験代替法学会を主催した（12月5～6日）。

人事面では、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てきた張宝旭博士は引き続き平成8年6月まで研究生として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

研究に従事した後、国立環境研究所に異動した。小泉修一技官は10月1日より3月31日までイギリス、ケンブリッジ大学バブラム研究所のベリッジ教授のもとで容量性カルシウム流入に関する研究のため留学した。上野伸哉博士は継続して科学技術特別研究員として採用され、中枢神経系における ATP の役割についての研究を継続している。また、新たに引間知広博士が科学技術特別研究員として採用され、10月1日より薬理部第3室において、皮膚吸収及び代謝に関する研究を行っている。

短期海外出張は藤森観之助第2室長がコペンハーゲンで開催された発達神経毒性についての OECD 作業会議に出席・討議した（6月16日～20日）。また、ローマ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28日）。また、大野泰雄部長がロンドンで開催された ICH 会議に出席し、ICH-M3 のステップ2文書の作成に関わった（11月3日～11月7日）。篠内桃子主任研究官及び宮島敦子技官はフィラデルフィアにあるヒト臓器及び組織の提供機関である International Institute for the Advancement of Medicine 及び National Disease Research Interchange を訪問し、米国におけるヒト組織の供給、提供、管理等についての実体及び問題点について調査した（3月14日～17日）。

国外の学会出張としては、井上和秀第1室長、小泉修一技官、小浜とも子研究補助員、及び上野伸哉特別研究員がミラノで開催されたプリン化合物の分子生物学、薬理学及び臨床における進歩に関する国際シンポジウムに参加し、培養海馬神経細胞における ATP 等の作用について発表した（7月6日～7月9日）。また、大野泰雄部長はユトレヒトで開催された第二回国際動物実験代替法会議に出席し、わが国で行った眼刺激性試験の施設間バリデーションの結果をまとめて報告した（10月20日～24日）。篠内桃子主任研究官及び宮島敦子研究官はシンシナチで開催された米国毒科学会第36回年会に参加し、それぞれ尿素系農薬及びその代謝物の遊離肝細胞及び初代培養肝細胞に対する影響、及びジフェニルエーテル系農薬によるイヌ肝薬物代謝酵素誘導について発表した（3月9日～13日）。

なお、平成8年度は延べ6人が医薬品の国内 GLP 査察を行い、延べ3名が GLP 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

神経機能を維持している PC12 細胞において Zn^{2+} がイオンチャンネル型 ATP 受容体を介する内向き電流と細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を増強し、G 蛋白結合型受容体刺激後の容量性 Ca 流入を抑制することを示した。また、同細胞を用いて電位依存性 Ca チャンネルに対する抗分裂病薬の作用を検討し、これまで作用機構が明らかでなかったピモジドのよ

うな陰性症状治療薬がハロヘリドールのような陽性症状治療薬の1,000倍から100万倍強い抑制を示すことを明らかにした(委長寿)。また、痛みの情報伝達におけるATP受容体の役割に対する研究ではP2x2, P2x3強制発現系を確立し、それらのヘテロオリゴマー発現系での電気生理学的現象と細胞内Ca動態が知覚ニューロンのそれと類似していることを示した(文科研)。

2. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

gap junctionを介した細胞間連絡を抑制するイブプロフェンが培養ラット胚において奇形発生率を増加させることを示した。また、ベルメトリンやその代謝物等の環境汚染物質が各種刺激による細胞内Ca濃度変化及び神経伝達物質遊離を変調させることを明らかにした(環公害)。

アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたATP受容体チャンネルがドパミン、セロトニン及び2価イオンで増強されること、及びこの増強がP2x2とP2x4サブクラスに選択的であることを明らかにした。

神経伝達物質放出機構に関する研究では容量性Ca流入による神経伝達物質放出がリアノジン感受性Caプールを刺激しても引き起こされることを明らかにした。

3. トキシコキネティクス(TK)に関する研究

セレンの催奇形性には鳥類とマウスで種差が認められるが、ラット全胚培養系において各種セレン化合物を検討したところ、in vivoと類似した形態異常を誘発することを示すこと及び化合物により異常誘発濃度に大きな差が認められ、体内動態の差が催奇形性に種差及び物質による差が生ずる一因と推定された。

また、発癌抑制作用が期待されるチオプロリンの急性毒性を光学異性体間で比較したところD体のLD50値はL体の約2倍であった。また、甲状腺障害誘発性に大きな差のあるメルカプトベンズイミダゾールとそのメチル化体の経口投与による血中半減期は後者の方が小さく、毒性発現の差と良く対応していた。

4. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

化学物質の代謝的活性化の種差を簡便に予測する方法に関する研究では、ラットマイクロゾームを用いてTris(2-chloroethyl) phosphateの代謝を検討し、主にCYP3A及びCYP2Cで代謝されることを示した。また、本化合物はラットの場合と同様にヒト肝マイクロゾーム及び上清酵素により代謝されることを明らかにした(厚科研)。

化粧品及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に行ったバリデーション結果及び海外でのバリデーション結果から一つの代替法のみではドレイズ試験に置き換えることはできないこと、また、ドレイズ試験そのものには大きなバラツキがあることが明らかになった。これらを踏

まえ、複数の方法あるいはドレイズ試験と組み合わせたバッテリーの必要性が示された(厚科研)。

霊長類に近いス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、スunks肝チトクロームP450分子種(CYP1A)遺伝子のcDNA構造が明らかになった。そのアミノ酸配列はヒトのCYP1A2と最も相関性が高く、ラット、ハムスターとは大きな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(委長寿)。

化学物質の安全性評価手法における唾液分泌の意義に関する研究では、まず流涎を定量的に測定する方法を確立した。また、それを用いて有機リン系農薬等のラットにおける流涎発現と他の毒性症状との関係を調べ、神経性流涎では、多くの場合縮瞳や流涙を伴うが、ピロカルピンでは逆に瞳孔が散大すること、また、酸による流涎ではそのような自律神経症状を呈さないことを示した(厚科研)。

化学物質による障害感受性の内的遺伝子背景に関する研究ではブルーム症候群の原因遺伝子BLSの酵母相同遺伝子を用いてDNA修復、減数分裂における機能について検討し、ブルーム症候群の疾患発症との関連性を明らかにした。

6. その他

臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関するハーモナイゼーションの検討においては、ヒトに始めて投与する前に行っておくべき反復投与毒性試験の期間について検討し、げっ歯類では精巣に対する影響を検討するためには4週間必要であるが、非げっ歯類では2週間で良いとした(ICH-M3)。一般薬理試験及び薬物動態試験ガイドラインに関しては国際的ハーモナイゼーション及び最近の科学技術の進歩に応じた変更を行うための検討を行い、和文草案を作成し、更に検討中である(厚科研)。また、昨年度は薬物動態面での調査研究を通じて、ダイオキシンの暫定ADI策定に寄与したが、今年度はコプラナーPCB類の体内動態について文献調査を行った(厚科研)。

病 理 部

部 長 高 橋 道 人

概 要

平成7年12月より1年間の予定で来日し、第一室において協力研究員として研究に従事していた韓国啓明大学助教授李仁善博士は胃癌に対する化学的予防に関する研究で十分な業績を上げ、平成8年12月に帰国した。

短期海外出張は高橋道人部長が、米国・ワシントンで開

催された ICH 4 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（平成 8 年 4 月 28 日～5 月 5 日）。韓国・ソウルで OECD 主催による GLP 査察の実施に関するワークショップに出席し、講演及び討議を行った（平成 8 年 9 月 16 日～9 月 19 日）。英国・ロンドンで開催された ICH 4 安全性分野専門家ワーキンググループに出席し、反復投与毒性試験法ガイドラインについて討議した（平成 8 年 11 月 2 日～11 月 10 日）。デンマーク・コペンハーゲンで開催された日米 EU 医薬品規制ハーモナイゼーション官側専門家会議に出席し、問題症例について官側で評価を実施すると共に討議を行った（平成 9 年 1 月 12 日～1 月 16 日）。米国・ワシントンで開催された第 22 回トキシコロジーフォーラム冬季学術年會に出席し、討議した（平成 9 年 2 月 23 日～3 月 1 日）。西川秋佳室長は米国・ダラムで開催された「感受性とリスクに関する」第 3 回国際シンポジウムに出席し、討議を行った（平成 8 年 9 月 23 日～9 月 27 日）。米国・オースチンで開催された発がんリスクアセスメントに関する第 10 回国際コンファレンスに出席し、発表及び情報収集を行った（平成 8 年 12 月 4 日～12 月 7 日）。三森国敏室長はイタリア・ローマでの「FAO/WHO の第 47 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 8 年 6 月 3 日～6 月 15 日）。また、フランス・パリにおいて OECD 主催の第 7 回試験法ガイドラインプログラムについてのナショナルコーディネーター会議に出席し、討議した（平成 8 年 9 月 16 日～9 月 21 日）。英国・ロンドンで開催された ICH での癌原性試験に関する専門家会議に出席し、討議した（平成 8 年 11 月 2 日～11 月 10 日）。スイス・ジュネーブでの「FAO/WHO の第 48 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 9 年 2 月 17 日～3 月 1 日）。今沢孝喜主任研究官はフランス・ニースで開催された「がんの診断及び予知に関する生物工学の進歩と影響」についての第 3 回「国際シンポジウム」に出席し、討議した（平成 8 年 10 月 24 日～10 月 30 日）。古川文夫及び小野寺博志主任研究官は米国・シンシナティーで開催された「第 36 回毒科学会年會」に出席し、発表討議した（平成 9 年 3 月 8 日～3 月 15 日）。豊田和弘技官はオーストラリア・ローンで開催された「第 9 回ローン癌学会及び米国癌学会主催の特別コンファレンス」に出席し、発表討議を行った（平成 9 年 2 月 11 日～2 月 18 日）。なお、医薬品 GLP 適合性調査には 6 人が延べ 8 カ所に出張した。

研究業績

1. 自然発生病変の診断の確立に関する研究（厚生省がん研究助成金）

1) 自然発症肝炎ラットである LEC ラットの肝臓における脂質過酸化生成物の局在を免疫組織化学的に検索した

結果、肝炎発症から肝腫瘍発生にいたるまで肝細胞の細胞質内或いは核内に脂質過酸化生成物が発現した。

2) LEC ラットの肝炎発症に対するグルタチオン賦活剤の影響を検索した結果、死亡率を低下させる傾向を示したが、病理組織学的には顕著な影響を与えなかった。

3) ラットの下垂体神経葉に自然発生する管状増殖病変の病理発生を明らかにするため、これら自然発生性増殖性病変について種々の免疫組織化学的及び電顕的検討をした結果、この病変がラトケ嚢由来の頭蓋咽頭腫であることが示唆された。

2. 化学物質による臓器障害に関する研究（文部省科学研究費、厚生科学研究補助金）

1) 2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノン（DTBHQ）により誘発される神経毒性の病理発生を更に明らかにするため、DTBHQ 投与後の回復性を検討した結果、運動神経筋接合部の障害は一過性で時間の経過と共に回復することが明らかとなった。

2) ラットにアドレマイシンを投与し、初期障害メカニズムを形態学的及び免疫組織化学的に検討した結果、精祖細胞の壊死がアポトーシスに起因することが明らかとなった。

3) 塩化カドミウムをラットに 8 カ月間混餌投与し、その臓器障害性を検討した結果、40ppm 以下の濃度では腎に 150～200µg 蓄積したにも係わらず腎障害は誘発されなかった。

3. 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）

1) 流動パラフィンの慢性・発癌性試験の結果、明らかな発癌性は認められなかったが投与群の腸間膜リンパ節に炎症性肉芽の増加が認められた。ヨードカリの 2 年間長期毒性試験をラットを用いて行った結果、1,000ppm の高用量群において唾液腺の扁平上皮癌が誘発された。また、パラオキシ安息香酸イソプロピル、乳酸鉄、クチナシ青、ジヨサマイシン及びペクチン分解物のがん原性試験を継続中である。

2) カロブ色素及びファフィア色素の亜慢性毒性試験の結果、毒性は非常に低い事が判明した。また、クロロフィル、納豆菌ガム、キチン及びシソ抽出物の亜慢性毒性試験を継続中である。

3) ラットにニトロフラゾン単回投与し、精子形成サイクルを考慮した精巣の組織学的検索の結果、ニトロフラゾンは直接 Sertoli 細胞を障害する可能性が示唆された。

4) フェバンテル及びその代謝物のフェンベンダゾールの肝腫瘍プロモーション作用の差異を検討するため DEN とガラクトサミンの処置を行った結果、フェバンテルが強いプロモーション作用を示し、キシラジンの大量投与後の血中濃度を調べたところ、急速に代謝され、ラットでは代

謝物の2,6-キシラジンの産生は低いことが明らかとなった。

5) マウスにメタベンズチアズロンを4週間投与し、肝臓の薬物代謝酵素誘導、細胞増殖活性及びコネクシンについて検討した結果、肝で肝細胞の肥大、滑面小胞体の増生、コネクシン32の減少、CYP1A1及び2B1の増加が認められ、メタベンズチアズロンがマウスの肝に対しプロモーション作用を有することが明らかとなった。

6) GST-P陽性細胞巢を指標としたラットの肝発癌中期検索法を用いてメタベンズチアズロンの肝腫瘍プロモーション作用を検討した結果、GST-P陽性細胞巢の増加を認め、メタベンズチアズロンがラットの肝に対してプロモーション作用を有することが判明した。

7) 雌トランスジェニックマウスにニトロフラゾンを含む餌投与した結果、卵巣、子宮萎縮がみられ、ホルモンの異常が卵巣腫瘍誘発に関与するものと考えられた。

8) チアンフェニコールをラットに単回投与した結果、精巢毒性は発現せず、その誘発には反復投与による暴露が必要であることが判明した。

9) DENによるラット二段階肝発がん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た結果、GST-P陽性肝細胞巢が増加し、本物質が肝腫瘍プロモーターであることが強く示唆された。

4. 化学物質の安全性評価に関する研究(厚生科学研究補助金)

1) イヌの慢性毒性評価における9カ月間投与の必要性に関する文献及び各国の規制データを調査した結果、9カ月の薬物投与で慢性毒性を評価することが可能であるとの結論に達した。

2) ラット肝の細胞増殖活性を反応指標とするペルオキシダーゼ誘導剤に対する安全性評価法の可能性を示した。

3) 医薬品の発がん性検出のためのトランスジェニックマウスモデルの有用性についての検証作業を行い、ヒトプロト型c-Ha-ras導入トランスジェニックマウスが遺伝毒性発がん物質検出に有用であるとの結果を得た。

4) 神経毒性検出のための病理形態学的検索手法の改善についての検討を行った結果、神経終末を障害する物質については指端虫様筋の神経筋接合部についての電顕的解析が不可欠であることが示された。

5. 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)

各種化学物質のリスクアセスメントにおける、BrdU, PCNA, p53蛋白, DNA付加体などの種々の生体反応指標の有用性を検討した結果、DNA付加体形成や細胞増殖活性及び脂質過酸化の亢進が発がん過程に深い関連性を有することが明らかとなった。

6. 動物発がんモデルの確立に関する研究(厚生省がん

研究助成金, 厚生科学研究補助金, 文部省科学研究費)

1) p-クレシディンを6カ月間投与されたc-Ha-ras遺伝子導入及び非導入マウスにおける腫瘍発現の差異を検索した結果、膀胱腫瘍がいずれのマウスにも同頻度に誘発され、c-Ha-rasマウスに増える効果はみられなかった。

2) *lacI*遺伝子を導入したBig BlueマウスにDMNを投与し長期間観察後、*lacI*変異誘発性腫瘍の発生状況について検索した結果、肝腫瘍の発生が認められた。

3) Big BlueマウスにMeIQxを投与し、遺伝子突然変異誘発性と細胞増殖活性について検討した結果、標的臓器である肝臓と大腸で増加した。

4) 新生児マウスにイニシエーション処置としてENUを投与するための用量設定に関する予備的検討を行った。

7. 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)

1) イソチオシアネート系化合物によってハムスターの肺及び脾の発がんが抑制されること、及びその機序に薬物代謝酵素系や細胞動態への影響が関与することを明らかにした。

2) ハムスター二段階脾発癌モデルのイニシエーション過程における魚粉と亜硝酸の同時投与による影響を検討した結果、脾を含めた諸臓器の腫瘍発生に明らかな影響を与えなかった。

3) ラットにMNNGを投与すると短期間に腺胃上皮の細胞増殖活性が亢進することを明らかにし、胃発がん修飾物質の短期検索モデルとしての可能性を示した。

4) 喫煙負荷したハムスターの肝臓から調製したS9は、ヘテロサイクリックアミンの変異原活性を上昇させるが、ニトロサミンに対してはその影響が乏しいことを明らかにした。

5) c-Ha-ras導入Tgマウスを用いて、ウレタン(UR)のみないし、MNURとURの投与により誘発される肺線維症と肺腫瘍との関連性を検討した結果、MNUR+URでは肺腫瘍の誘発が抑制された。

6) MNURによるハムスター肺線維症モデルを用いて、ビタミンAのような肺腫瘍プロモーターを投与し、MNUR誘発腫瘍に対する修飾作用について検討した結果、ビタミンAは腫瘍発生に何ら修飾作用を示さなかった。

7) ラットに高TSH血症を実験的に持続させ、誘発される腫瘍におけるk-ras及びp53遺伝子における変異の有無を検討した結果、腫瘍の進展にk-ras遺伝子の点突然変異の関与が示唆されたが、p53遺伝子に突然変異はみられなかった。

8. 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)

短期反復毒性試験においてみられる自然発生及び薬物誘発性病変についての組織写真と診断基準から構成される解

説書を作成する予定である。現在、組織写真と診断基準についての討論が終了し、その用語解説書草案を受託研究機関の協力を得て作成中である。

9. 特殊化学物質のリスクアセスメントに関する研究(厚生科学研究補助金)

1) ダイオキシンの発がん性を中心に調査を行った。

TCDDに関してはマウス及びラットでの長期試験が少数ながら実施されており、いずれも陽性所見がみとめられ、最大耐量よりもかなり低い用量で腫瘍発生が増加していた。

2) ホルムアルデヒドでは多くの研究が報告されており、発がん性についてはラットに鼻腔腫瘍(扁平上皮がん)が認められた。しかし用量-反応関係の研究から明確な閾値を示唆する結果が得られた。

3) ビフェニル及びパラジクロロベンゼンについて、作用機序を中心とした調査を行い、リスクアセスメントを行う。

4) 環境エストロゲン様化学物質の毒性に関する文献調査を行い、各物質についての毒性の特徴を総括した。

変異遺伝部

部長 祖父尼俊雄

概要

第2室松井道子主任研究官は、平成9年3月31日をもって定年退官された。松井主任研究官は昭和44年に当所に入所後衛生微生物部にて勤務し、昭和60年4月より当部第2室において細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)に従事し、突然変異誘発機構に関する研究では、特にステピオールの突然変異誘発機構の研究において塩基配列の詳細な解析を行うなど、優れた業績を挙げられた。平成9年4月1日より当所客員研究員として受け入れられ、また職務に精励され当所の発展に尽くされたことにより表彰を受けられた。

平成8年2月15日より科学技術庁短期STAフェローとして第2室にて変異原・癌原物質に対する個人の感受性に関する研究に従事してきたカナダ、グエルフ大学・生化学教授Dr. D. Josephyが平成8年5月16日に帰国された。

第2室山田雅巳主任研究官は、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たが、平成8年7月24日に帰国した。

HS財団流動研究員として第2室で突然変異誘発機構の生化学的研究に従事してきたPetr Gruzは、平成8年8月1日より研究生として、平成8年12月1日より科学技術庁フェローとして引き続き研究に従事している。

科学技術特別研究員として第2室で酸化的障害に対する

修飾機構に関する研究に従事してきた金秀良は、平成8年10月1日より研究生として引き続き研究に従事している。

平成8年10月1日より昭和大学薬学部の松野淳美氏が協力研究員として第3室において培養細胞の形態学的解析及び増殖動態に関する研究に従事している。

平成7年9月1日より生体防御機構の分子生物学的研究に従事してきた第2室の鈴木任科学技術特別研究員は、平成9年3月31日に退所し、理化学研究所に赴任した。

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きたHS振興財団の西村和子協力研究員は、平成8年12月27日に退所し、平成9年1月9日よりHS振興財団より榎松美治氏が協力研究員として細胞培養技術等の研究に従事している。

平成9年2月24日よりフランス、CNRS(Centre National de la Recherche Scientifique)のDr. J. Wagnerが科学技術庁フェローとして第2室においてフレームシフト型自然突然変異の分子機構の研究に従事している。

平成8年4月1日より第3室にて実習生として培養細胞分譲に従事してきた岡戸清が平成9年3月31日に退所し、都立大大学院に進学した。

平成9年4月1日より第1室本間正充主任研究官が厚生省大臣官房厚生科学課に併任官として赴任した。

短期海外出張としては、祖父尼俊雄部長は平成8年4月27日～5月5日に米国のワシントン及び平成8年11月2日～11月10日に英国のロンドンにおけるICH-4準備会議での遺伝毒性専門家会議に出席した。

能美健彦第2室長は平成8年6月19日～6月30日に米国のローレンスリバモア研究所を訪問し、ボストンで開催されたゴードン・カンファレンスに参加し、当部で開発した変異原性試験用トランスジェニックマウスについて発表した。

林真第1室長は平成8年9月7日～9月19日に中国の華西医科大学のセミナーにおいて講演を行うと共に、第4回日中合同組織・細胞化学シンポジウムに参加し、マウスリンフォーマ細胞におけるFISH法を用いた細胞遺伝学的研究について発表を行った。

祖父尼部長は平成8年10月10日～10月13日に韓国のソウルで開かれた発がん性・分子毒性の最近の進歩に関する国際シンポジウムに出席し、マウスリンフォーマ試験の国際共同研究の成果について発表した。

能美室長は平成8年10月17日～10月27日にフランス、ストラスブルグのCNRS研究所と、ベルギー、ブリュッセル自由大学を訪問し、大腸菌*dinP*遺伝子によって促進される自然突然変異の機構について講演を行った。

林室長は平成8年11月18日～11月21日に英国のロンドンで行われたOECDのコンピュータシステムにおけるGLP査察に関するワークショップに出席し、施設と機器に関する

る報告を行った。

祖父尼部長は平成8年12月15日～12月22日にタイのピサノロケで開催された環境変異原・発がん物質・催奇形性物質検出のための短期試験法に関する第4回東南アジアワークショップに出席し、トランスジェニックマウスを用いた突然変異検出系について講演を行った

本間正充主任研究官は平成8年12月8日～12月12日にオーストラリアのヴィクトリアで開催された環境放射光に関するマウントプラー国際会議及びDNAのメチル化とEpi-geneticsに関するヘロン島ワークショップに出席した。

山田雅巳主任研究官は平成8年12月11日～12月18日に英国のロンドンにおいて開催されたDNA修復ネットワーク会議に出席し、ヒト誤対合修復蛋白によるシスプラチン-DNA付加体の認識について発表した。

能美室長、松井道子主任研究官及び鈴木孝昌主任研究官は、平成8年3月6日～3月17日に日米科学技術協定（非エネルギー部門、毒性学）の研究交流計画に基づいて、米国立健康研究所（NIH）、国立環境保健科学研究所（NIEHS）、デューク大学、化学工業毒性研究所（CIIT）及び国立毒性研究センター（NCTR）を訪問し、セミナー・講演を行い、遺伝子改変動物による毒性学試験への応用に関して多数の研究者と情報交換を行った。

第3室（細胞バンク）では、分譲業務をHS財団に移管したが、一部分譲用細胞の補充のために培養業務を通じてHS財団を支援している。同時に細胞バンク業務の重点を細胞バンク基盤整備に移し、品質管理体制及び細胞関連情報の強化、ヒト由来組織の研究資源化に関する研究並びに染色体分析ための新技術の導入を行った。細胞情報についてはインターネットを経由したWWWホームページを開設して本格的運用を開始した。

第2室においては、新しく開発したYG株を国内13アンプル、国外44アンプルを供給し、エームス菌株は国内54アンプル、国外2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

4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

農薬の低濃度曝露による生じる変異原性を明らかにするため、DNAの酸化的損傷を修復する酵素を欠損した変異原性試験用のテスター株の開発を行った（生活衛生局食品化学課）。

3. 無機砒素化合物の変異原性に関する研究

酸化砒素及び塩化砒素についてマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験を行った（環境庁企画調整局環境保健部）。

4. 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

新たに作製したトランスジェニックマウス（delta *gpt*）を用いて、ENUによって誘発された *gpt* 突然変異体及び γ 線によって誘発された Spi 変異体の DNA 塩基配列の解析を行い、塩基配列にそれぞれ特異性のあることを明らかにした（HS財団受託研究費）。

5. 突然変異誘発促進遺伝子のトランスジェニックマウスへの導入に関する研究

突然変異の誘発を促進する大腸菌 *dinP* 遺伝子の作用機構について研究を行い、*dinP* が主にフレームシフト型の自然突然変異を促進することを明らかにした（HS財団受託研究費（国際共同研究事業））。

6. 化学物質による健康リスク評価法に関する研究

トランスジェニックマウス変異原性試験用の大腸菌の *ada_{sr}*, *ogt_{sr}* 遺伝子を破壊し、これらの欠損株を作製した。Big Blue マウスより得られたラムダ DNA を ENU で処理した後にファージとして回収し、これを *ada_{sr}*, *ogt_{sr}* 欠損株に感染させたところ、野生株に比べ欠損株では変異頻度が明らかに上昇した（生活衛生局生活化学安全対策室）。

7. 哺乳類培養細胞を用いる試験の開発に関する研究

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、5-fluorouracil と 6-mercaptopurine について試験を行い、代謝拮抗剤における処理時間、標本作製時間などについて検討を行った（労働省化学物質情報課）。

8. 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

5種類の制癌剤について、Muta Mouse を用いて遺伝子突然変異誘発性を検討すると共に、同一マウスに末梢血小核試験を適用して染色体異常誘発性を検討し、制癌剤の特性を吟味した（厚生省がん研究助成金）。

9. 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（MLA）の1回目と2回目の共同研究の成果を集計し、総合的な評価を行った。その結果、35種の染色体異常誘発物質の中、21物質（60%）が MLA で陽性であったが、8物質（23%）は陰性で、残りの6物質（17%）は研究機関で結果が異なり、明確な結論が得られなかった。陰性の割合が20%を越えたことから、MLA が十分に染色体異常試験を補える物とは結論できなかった。しかし、24時間連続処理を導入すると陰性率が低下することから、この条件を検討する必要がある（薬務局審査課）。

10. 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

水生生物を用いる小核試験の検出感度を高めるために、イメージアナライザを用いる解析システムの改良を行った。自然水系で採取したサンプル水を実験室に輸送し、魚類及びウニの発生初期胚、アサリ、哺乳類培養細胞を用い

て、遺伝毒性、DNA 損傷性あるいは細胞毒性を検討した。静岡県用宗港沿岸の小型魚類における小核出現の季節変動の検討を継続し、更に複合汚染評価のための基礎的検討を開始した（国立機関公害防止等試験研究費，環境庁）。

11. 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

チミジンキナーゼ遺伝子をヘテロ ($tk + / -$) にもつヒトリンパ球由来細胞株 TK6 を用いた遺伝子突然変異検出系を確立し、放射線に対する感受性を検討し、点突然変異等の小さな DNA の変異だけでなく、染色体レベルに及ぶような大きな DNA の欠失や染色体間の組換えによる変異を検出できることを明らかにした（国立機関原子力試験研究費，科学技術庁）。

12. 突然変異誘発機構の生化学的解析に関する研究

突然変異の誘発を促進する MucB 蛋白質の精製法を確立し、MucA' と MucB の相互作用について検討した（文部省科学研究費）。

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 WTK-1 細胞を用いて各種の変異原に対する感受性や突然変異誘発性を検討し、p53 遺伝子の突然変異抑制効果を明らかにした。

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，染色体異常試験及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

正常ヒト子宮頸部組織の凍結保存法，解凍・培養法を改良し、分譲の技術的問題を解決した。また、ヒト上皮細胞の outgrowth 培養系での増殖促進機構を解析し、オートクリン増殖機構によること，トポインビションによる増殖停止が増殖促進機構のダウンレギュレーションによるのではなく、他の機構によることを明らかにした（HS 財団受託研究費）。

16. ヒト初代培養系細胞の樹立と研究資源化に関する総合的研究

初代培養系細胞は正常 2 倍体細胞とも呼ばれ、生体内での性質を比較的良好に維持しているが、寿命があり研究資源としては有限量しか供給できない。そのため、新たな細胞を新規に確立するための研究を実施し、新しい形態の研究資源の確立を目指し、一部の細胞ではウイルスや化学発がん剤などを用いて無限増殖能を獲得した不死化細胞の樹立も試みた（厚生科学研究費補助金事業）。

17. 培養細胞マスターバンク整備に必須な品質管理手法の開発と情報サーバー構築に関する研究

細胞株の保存管理に不可欠な品質管理のための実験技術として、培養に用いるウシ血清を介して感染する Pestivirus の検出手法の開発及び培養細胞の表現形質を検出するための高感度蛋白質 2 次元電気泳動法とそのデータベース化について検討を行った。細胞株情報の提供システムとして、インターネットと WWW を利用した情報公開の手法を確立した（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。

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及び既存化学物質の安全性評価及び現在進行中の 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及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「高生産量既存化学物質初期評価会議」（平成 8 年 10 月、イタリア）、「第 25 回環境委員会／化学品グループ合同会合及び農薬フォーラム」（平成 8 年 10 月、フランス）に出席した。

なお、OECD 主催の「高生産量既存化学物質安全性点検計画」において、第 4 回初期評価会議を当所、厚生省、通産省、環境庁、労働省の協力のもとに平成 8 年 5 月に東京（ダイヤモンドホテル）で開催し、成功裡に会議を行うことができた。本計画においては、当室が中心となって安全性生物試験研究センターが国際協力の一環として多大の役割を果たしていると考えている。

化審法 GLP の査察には、当室から 6 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で開始された。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 に報告すると共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、現在後述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。更に、平成8年度は、計画の5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、6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 の決議に基づき全体で年間約50物質程度の安全性点検が続けられることが決定され、作業を行っている。

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及び周辺情報の調査、更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133物質、高分子化合物64物質、良分解性物質45物質の計242物質についての審査が実施され、その内43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及び毒性予測に必要な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及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、本年度も更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32品目、国内点検29品目について、急性毒性試験31件、28日間反復投与毒性試験28件、反復投与毒性/生殖毒性併合試験14件、簡易生殖毒性試験7件、変異原性試験4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969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、検索が可能なシステムとなっている。本データベースは、現在新規化学物質の安全性評価作業に非常に有効に利用されている。

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、発癌性試験及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、昨年、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。昨年度までに、前記安全性点検支援システム及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、精巣毒性について、投与物質との構造との相関について研究を行い、本年度は血中コレステロール値の変動等について同様の検討を行い、化学構造と毒性の関連性について多くの知見を得ている (厚生省生活衛生局生活化学安全対策室に報告)。

また、本年度は、以前より行われていた厚生科学研究費による「リスクアセスメント手法の改善と確立に関する研究」(研究班長:大森義仁元センター長)の一環として作成中の「科学物質のリスクアセスメントガイダンス」の最終取りまとめを当室が事務局となって行い、平成9年夏頃に出版の予定である (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、更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

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おり、当該研究所の創設に向けて平成8年4月に、「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」が発足して第1回の会合が開かれたが、その後の開催は中断されている。しかしながら、科学技術基本計画に沿った厚生科学研究の柱として、当該研究所の基本構想策定費が厚生科学課から計上されて、平成9年度予算で確定したことより、間もなく具体的な動きが出てくるものと予想される。

本年度は本館と別館1号館の外壁改修・塗装工事が行われ、平成7年度に行われた梁補強工事・内壁等塗装工事と相まって、安全面と共に栄えも改善された。

インターフェロン等の国家検定の見直しが行われ、支所の担当してきたインスリン製剤9品目の国家検定は平成9年3月30日をもって廃止されたが、引き続き平成9年3月31日から2年間は国家検査が実施されることとなった。

支所情報小委員会とワーキンググループの活躍により、支所におけるイントラネットも開設されて、支所内における情報公開、情報伝達の迅速化、コミュニケーション手段の発達に伴う職員相互の融和の向上などの面において大きな成果が現れている。また、3試験部による事務部門に対する情報関連でのハード・ソフト面での支援により、可能な領域でのペーパーレスの事務処理化の実現も図られつつある。

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共に、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、標準品製造等の支所3試験部全体としての業務実績は、医薬品国家検定134件、医薬品国家検査69件、食用タール色素製品検査581件、特別行政試験31件について実施し、標準品は医薬品試験用49品目（7,418個）を製造した。これらの検定・検査、標準品製造業務と共に、特別研究1課題、厚生科学研究5課題、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5課題、創薬科学総合研究3課題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ヵ月）、薬品試験部に国際協力事業団研修生（1名、6ヵ月）、食品試験部に農林水産省神戸消費技術センター技官（1名、3ヵ月）などに対して行われた。

なお、平成9年4月1日付けで、小川義之支所長が生物試験部長事務取扱を免ぜられ、同日付けで川島邦夫毒性部

第四室長が生物試験部長に任命された。

薬品試験部

部長 岡田 敏史

概要

前年度に引き続き、医薬品の品質規格及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、エマルション及びリポソームなど微小分散系製剤の安定性及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、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などを行った。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・修飾及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」及び「分析・解析技術の開発に関する研究」に一課題づつ参加し、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大幅に増加し、新たに国家検査も加わった。ブドウ糖注射液の国家検査件数は、大幅に減少した。新規標準品としてメシル酸ジヒドロエルゴトキシンを新たに設定した。

四方田室長は、第110回 AOAC 国際会議に出席し、ヒトインスリンのキャピラリー電気泳動法による純度試験の判別限界に関する研究発表を行った（平成8年9月7日～13日、オランダ）。谷本室長は、米国薬剤学会1996年会に出席し、関連研究者との意見交換及び情報収集を行った（平成10月26日～11月2日、シアトル）。また、同室長は US-Japan AR Workshop 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9年2月7～12日、ハワイ）。岡田部長、四方田室長は、国際 DDS シンポジウムに出席し、リポソームの凍結乾燥に及ぼすマルトースの保護効果に関する研究及びヒアルロン酸の水溶液中でのゲル形成に及ぼす界面活性剤の影響に関する研究発表をそれぞれ行った（平成9年2月23～3月1日、ソルトレーク）。

人事面では、平成8年6月30日付で小松裕明主任研究官が退職した。平成9年4月1日付で吉井公彦技官が食品試験部へ配置換えとなった。平成9年4月14日付で斉藤博幸氏を非常勤職員として採用したが、同人は同年5月1日付で正式採用となり、第二室に配属された。

業務成績

1. 国家検定

ヒトインスリン製剤が134件で、全品合格であった。なお、本製剤9品目に対する国家検定は平成8年3月30日付

で廃止され、同年3月31日付で国家検査へと移行した。

2. 国家検査

ヒトインスリン製剤が26件、ブドウ糖注射液が42件、リンゲル液が1件であった。ブドウ糖注射液1件に不溶性異物が観察され、不適とされた。その他は、合格であった。

3. 一斉取締試験

ヒアルロン酸ナトリウムを含有する製剤25件につき、pH、浸透圧、極限粘度及び定量試験を行った結果、全品合格であった。

4. 特別行政試験

総合電解質液、アミノ酸補液など輸液製剤31検体につき、浸透圧、不溶性微粒子、ナトリウム含量、アミノ酸含量試験などを行った結果、全品規格に適合していた。

5. 標準品製造

46品目につき、合計5,188個の標準品の製造を行った。また、新規標準品1品目を新たに設定した：メシル酸ジヒドロエルゴトキシン。新規製造予定のセクレチン標準品は、現在、準備中であり、次年度に繰り越すこととした。

6. 国際協力

国際協力事業団の中国天津医薬品検査所技術協力プロジェクトの第4年度の研修員として左志輝薬師に対し、6か月間の技術研修（にせ薬の簡易鑑別試験法、熱分析法、キャピラリー電気泳動法）を実施した（平成8年9月15日～平成9年2月15日）。

7. その他

日本薬局方及び日本抗生物質基準の改正（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）、指定検査機関に対する精度管理基準の作成（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) 医薬品の規格及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

熱重量測定装置の校正用標準品として何を選択するか決定する必要があり、多くの有機物及び無機物の水和物に対するスクリーニング試験を実施し、4種の候補品目（いずれも有機酸の水和物）を選択した。これらの水和物につき、更に詳細な検討を行った結果、シュウ酸カルシウム水和物が標準品として最適であることを明らかにした。

i-2) 日局一般試験法の改正及び新規設定に関する研究

「ビタミンA定量法」にHPLC法による定量法を新たに採用し、製剤分析へ応用するための基礎的検討を行った。その結果、錠剤、カプセル剤及び散剤に適用可能な試験条件を明らかにすることができたので、HPLC法による製剤分析のための試験法案を作成した。

熱分析法及び電気泳動法に関する一般試験法（案）を新規に作成した。これらの案は、現在、局方調査会において

審議中であり、13局追補収載の見込みである。

i-3) 医薬品の迅速分析法の確立に関する研究

ビタミンA（酢酸レチノール及びパルミチン酸レチノール）含有製剤のHPLC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。

ii) 標準品の品質規格の設定に関する研究

ii-1) メシル酸ジヒドロエルゴトキシン標準品の候補品につき、生薬部を含む4機関での共同実験による品質評価試験を行い、赤外吸収スペクトル法による確認試験及びHPLC法による定量試験用の標準品を確立した。

ii-2) 日局収載予定品目「セクレチン」のHPLC法による定量試験用のセクレチン標準品規格作成のための調査研究を行った。

ii-3) そのほか、平成9年度新規製造予定の低分子ウロキナーゼ、ペオニフロリン、酢酸レチノール及びパルミチン酸レチノール標準品製造のための調査研究を行った。

2. 高分子性医薬品及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) 水溶液中でラジカルを形成する医薬品の添加により、ヒアルロン酸の低分子化が起こることを明らかにした。ラジカルの形成過程が熱化学的であるオキシテトラサイクリンでは、温度が高いほど速やかにヒアルロン酸が分解されるのに対し、ラジカル形成に光エネルギーを必要とするフェノチアジン類では、UV照射することによりヒアルロン酸の分解が認められた。フェノチアジン類による低分子化では、活性酸素以外のラジカル種によるヒアルロン酸の分解が示唆された。

(2) ヒアルロン酸架橋ゲルを調製し、界面活性剤様の特性を有する医薬品としてフェノチアジン系薬物のプロマジンを追加するとき、その臨界ミセル濃度よりはるかに低い濃度でヒアルロン酸ゲルが急激に収縮することが観察された。また、ゲルの収縮が観察される領域では、医薬品がゲル中に強固に保持される現象を見出した（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
典型的な固/液分散系（サスペンション）であるヒトインスリン水性懸濁注射剤のうち、結晶性インスリン製剤（2社3品目）及び二相性イソフェンインスリン製剤（2社5品目）につき、光回折法及び光遮蔽法により粒子径とその分布の実態調査を行い、固/液分散系製剤に対する製剤評価法を考案した。すなわち、分散の均一性、対称性、分布の範囲、平均粒子径、90%累積体積を示す粒子径などが評価指標となり得ることを明らかにした（HS受託研究費）。

4. 創薬基盤技術の開発に関する生物化学的研究

(1) 分子の動的挙動解析に基づくタンパク質製剤の安定化に関する研究

PEG修飾ビリルビンオキシダーゼの生物学的安定性、

製剤化工程の一つである凍結乾燥過程の安定性への影響につき検討し、更に PEG 修飾によるポリリブリンオキシダーゼ安定化効果の発現を酵素反応速度論的に考察した(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

糖尿病患者の赤血球アルドース還元酵素 (AR) 量と糖尿病性神経障害の発症率との関係を明らかにし、糖尿病合併症治療薬としての AR 阻害剤の臨床適用に際しては患者個体の AR レベルを評価して適用すべきであることを明らかにした。

(3) 代謝異常性疾患治療薬の開発支援のための酵素評価系の確立に関する研究

組換えヒト型 AR を用いた AR 阻害剤の微量評価系を作成し、AR 阻害剤としての imidazopyrrologinoline 誘導体につき、in vitro での薬効評価を行った。

(4) 代謝性疾患の発症機序の解明に関する分子生物学的研究

糖尿病合併症の発症における AR 及び NO 合成酵素 (NOS) の関与を明らかにするために、正常及び糖尿病ラットの神経系における両酵素の発現動態を mRNA レベルで解析し、AR の mRNA は糖尿病状態で上昇することが明らかになった。

(5) 培養細胞の研究資源化に関する研究

ラットから単離した培養シュワン細胞における AR 及び NOS の発現における塩及び糖負荷の影響を PCR 法で検討した。AR は塩負荷、糖負荷のいずれにおいても発現が亢進し、iNOS は無処理シュワン細胞で検出されなかった。

食品試験部

部長 柴田 正

概要

昨年に引き続き製品検査、輸入食品検査、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、新開発食品素材の安全性に関する研究業務を行った。

人事面では吉井公彦技官が平成9年4月1日付けで配置換えされ、当部第1室に配属された。

短期海外出張では外海泰秀室長が平成9年3月1日より9日まで米国に出張し、サクラメントで開かれた第9回国際残留農薬ワークショップに出席し、演題を発表した。

業務成績

1. 製品検査

食用タール色素581検体(平成8年4月1日~平成9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. 研修

農林水産省神戸農林水産消費技術センター技官1名の研修(平成8年10月1日~12月27日)及び大阪薬科大学研究生3名の3ヵ月の研修を行った。また、外海泰秀室長は JICA 農薬利用コースの残留農薬分析の講義を行った(平成8年7月)。

研究業績

1. 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製

酸性条件下で食用色素を光照射すると、キサントゲン系及びインジゴ系においては色素の分解が認められ、照射時間の延長と共に分解は促進した。また、反応液中の溶存酸素を窒素ガスで置換したところ、色素の分解は抑制されたことより、色素の分解に溶存酸素の関与が示唆された。

(2) 食品中の添加物の分析法に関する研究

ビタミン E 同族体で酸化防止剤であるトコトリエノールの4種の異性体を逆相 HPLC で定量する方法を作成し、食品添加物「トコトリエノール」の異性体組成を測定した。その結果 α -、 β -、 γ -、 δ -トコトリエノール並びに α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロールの含量はそれぞれ 22.8、3.1、40.5、8.7、22.5、0.3、1.0、0.4%であった。

(3) 化学的合成品以外の食品添加物の規格規準に関する研究

コウジ酸の呈示分析法の追試を行った。みそ、コウジからコウジ酸は検出されなかった。本法の100 μ g/g 添加時の回収率は84%以上であった。

2. 残留農薬分析に関する研究

(1) 残留農薬基準告示分析法に関する研究

ネオニコチノイド系殺虫剤ニテンピラム及び代謝物 CPMA,CPMF の告示分析法を検討した。簡便化のため同時抽出を検討したが、CPMA,CPMF とも不安定で抽出効率が低いため、安定な CPF に変換する必要があった。検討の結果、基本的に登録保留基準の方法と同じ試験液調製法とした。変更点は、シリカゲルミニカラムに代えてオープンカラムを用いたこと、コメの場合には Extrelut 抽出でカラムが目詰まりしたため、液々抽出としたことである。この試験法による各作物の添加回収実験の結果、抹茶中の CPMA を除いて70%以上の良好な回収率が得られた。検出限界は、ニテンピラムが果実・野菜で0.0025 μ g/g、米で0.005 μ g/g、茶及び抹茶で0.01 μ g/g、CPMA 及び CPMF は果実・野菜で0.025 μ g/g、米で0.05 μ g/g、茶及び抹茶で0.05 μ g/gであった。

(2) 残留農薬迅速分析法開発に関する研究

試料からアセトンで抽出後濃縮し、NaCl を添加して、Chem Elut 1020に負荷し、酢酸エチルで溶出した。溶出液を濃縮し、GPC により一次精製を行った後 Sep-pak シリカ

及びフロリジルでクリーンアップし、GCで測定する一斉分析法を検討した。特に生産量の多いトリアジン系及びフェノキシ酢酸系除草剤について本法を適用したところ、良好な結果を得た。またトリアジン系の中でもメトリグジン及びその代謝物 DA,DK,DADK の同時分析法についても検討し、本法が有用であることを認めた。

(3) 食品中残留農薬の簡易分析法の開発に関する研究

脂肪含有性食品中のピレスロイド系農薬分析における3種の脱脂法について検討した。アセトニトリル/n-ヘキサン分配法、Extrelut+Sep-pak C18法及びGPC法について比較した結果、10種ピレスロイド系農薬の回収率に関しては大差なかったが、脂質除去率及び操作の簡便性から固相抽出法を用いる Extrelut+Sep-pak C18法が有用と考えられた。

(4) 農産物における複数農薬の残留実体の把握に関する研究

キントゼン、イソプロチオラン、トリフルラリン、ブタクロールの試料からの同時分析法について検討した。告示分析法である BHC,DDT 等有機塩素系農薬のグループ分析法を適用し上記4種農薬についても分析可能か否かを検討した。キントゼン、トリフルラリンについてはグループ分析法を適用できたが、イソプロチオラン、ブタクロールについては適用できず、フロリジルカラムからの回収が定量的になされなかった。従って、この2農薬については吸着剤の少ない Sep-pak フロリジルを使用し、20%酢酸エチル含有 n-ヘキサンで溶出して良好な結果が得られた。

(5) 残留農薬分析の GLP 対応に関わるクロマトグラフィー手法の研究

有機リン系農薬代謝物であるエトリムホスオキソン、含窒素殺菌剤ピテルタノール、含塩素殺菌剤テクロフタラムについて、ガスクロマトグラフィーにおけるマトリックス効果の詳細を検討し、対処法を示した。また、マトリックス効果に関する国内外の研究状況を総説化した。

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

残留農薬分析における自動化クリーンアップ法としてゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) を検討した。Siobead SX-3 を樹脂とした Optima GPC カラムと Envirosep ABC カラムを用い、脂質、天然色素と農薬の分離について調べた。ピレスロイド系農薬については一部妨害物質との分離が困難であったが、その他の農薬については有効であった。

4. 希土類元素の生体影響に関する研究

(1) 希土類の生体影響の評価法に関する研究

7種希土類元素 (Y,Ce,Pr,Eu,Dy,Yb,Rn) の塩化物の pH の存在形態の変化を調べた。また、静脈内投与時の血清及び血球への分布を調べた。

5. 新開発食品素材健康影響評価研究

(1) ギムネマ・シルベスタ葉抽出物を原料とする21種の健康食品中のギムネマ酸含量の実態調査を行った。また、3段階の精製度のギムネマ・シルベスタ葉抽出エキス (ギムネマ酸含有量:9.4%),酸沈殿物(25.8%),粗分画物(58%)をそれぞれ0.05-1.0g/kg,並びに合成コンズリトール A 0.01-0.1g/kg を Wistar 系雄性ラットに投与しラットの生長、血清、肝臓脂質、血糖値及び血清インシュリン値に及ぼす影響を調べた。

6. 生体内生理活性物質の生化学的研究

(1) 過酸化脂質と生体内抗酸化物質のバランスに関する研究

生体内抗酸化物質であるトコフェロールの逆相 HPLC 法を開発した。

生物試験部

部長 川島邦夫

前部長(支所長) 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課題)並びに第2期「創薬科学総合研究事業」(1課題)、健康地球研究計画推進研究事業(1課題)のほか、厚生省特別研究(1課題)などを中心に取り組んだ。

国家検定の見直しに伴い、当部の担当してきたインスリン製剤9品目の国家検定は平成9年3月30日を以て削除され、引き続き平成9年3月31日から2年間は国家検査が実施されることとなった。

海外出張は、小川義之支所長(生物試験部長事務取扱)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一環として行われた第3回日中薬品分析技術セミナーに出席し、「発熱物質試験及びエンドトキシン試験における標準化研究の国際的動向」という課題での講演のために、平成8年10月27日~11月2日まで天津市へ短期出張した。江馬真第二室長及び原園景技官は米国での毒科学会第36回年会(平成8年3月8日~15日)で塩酸トリフェニルスズによる着床数減少についての成績を発表した。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ヵ月)を受け入れて行った。

人事面では平成9年4月1日付けで小川義之支所長が生物試験部長事務取扱を免ぜられ、同日付けで川島邦夫毒性部第四室長が生物試験部長に任命された。平成8年4月1日から天野博夫主任研究官は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10月31日をもって併任が解除された。平成8年4月1日付けで、寺田衣子が非常勤職員として採用され、平成9年3月31日付けで退職した。

業務成績

1. 国家検定

ヒトインスリン製剤134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

インスリン製剤26件（生物試験，無菌試験），ブドウ糖注射液42件（発熱性物質試験，無菌試験）及びリンゲル液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6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2,100個，胎盤性性腺刺激ホルモン100個，下垂体性性腺刺激ホルモン76個をそれぞれ製造した。なお，エンドトキシン標準品の新ロットを国立感染症研究所及び国内企業数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（薬務局研究開発振興課），特にエンドトキシン試験法の日局13改正案及び国際調和案作成協力のほか，生化学試薬及びエンドトキシン試験用水のJIS規格案の作成作業（通商産業省）に協力した。

研究業績

1. 発熱性物質に関する研究

エンドトキシン試験法の国際調和案の原案作成作業をほぼ完了し，その最終案に相当するものを提出した。また，本試験法の標準化に向けて，「エンドトキシン試験用の水」のJIS規格設定の協力をを行い，平成9年3月規格制定の運びとなった。更に，グラム陽性菌，陰性菌及び真菌の簡便かつ迅速な検出試薬として開発されたカイコプラズマ試薬の注射剤，飲料水，医療用具等への適用性を評価し，本試薬の有用性を実証する成績を得た。

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

(1)β-グルカンとエンドトキシンの分別定量法の確立，(2)医療用具等についてのエンドトキシン検出用抽出溶剤の開発，(3)脂質系製剤及びその原料に対するエンドトキシン試験法の確立，(4)リムス活性と発熱性サイトカイン誘導活性及び発熱活性との相関性の検討，(5)蛋白質の吸着が生じにくい高分子膜の設計理論の設定，等を課題として官民共同研究を実施し，各種注射剤，DDS製剤，医療用具，医用材料等についてのエンドトキシン検出手法システム化のための基礎知見を集積した。更に，既存のマウスマクロファージ様細胞株を用いてプロトタイプ的な発熱性物質検出系を作成し，本検出系の特長と有用性について検討を加え，ウサギ発熱性物質試験と高い相関を示すことなどを明らかにした（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 のラットにおける主要な代謝物の一つである mono-n-benzyl phthalate (MBeP) をラットの器官形成期に投与し，発生毒性を検討した結果，胚致死作用及び催奇形性があることが明らかになった。

(2)ラットの器官形成期を3日づつに分割して mono-n-butyl phthalate (MBuP) 及び mono-n-benzyl phthalate (MBeP) を経口投与して発生毒性を検討した。両化合物とも臨界期は妊娠7-9日及び妊娠13-15日にあることが明らかになった。

(3)妊娠8日のラットに投与したときに強い催奇形作用を示す di-n-butyltin dichloride (DBTCl) をラット培養胚に暴露し発生毒性を検討した。着床後ラット胚に対する胚毒性（頭腎長の低下，体節数の低下，顔頭部の異常，及び尾の異常など）があることが明らかになった。

(4)ラットの妊娠中期に dibutyl phthalate (DBP) を経口投与して発生毒性を検討した。着床阻害作用を有することが明らかとなった。

(5)ラットの妊娠初期に triphenyltin chloride (TPTCl) あるいは tributyltin chloride (TBTCl) を経口投与して発生毒性を検討した。両化合物とも着床阻害作用を有することが明らかとなった。

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

ラットの妊娠初期に投与したとき，強い胚致死作用を示す butyl benzyl phthalate (BBP) 及び着床阻害作用を示す tributyltin chloride (TBTCl) を脱落膜反応を誘起した偽妊娠ラットに投与したところ，投与量依存的に脱落膜反応を抑制することが明らかになった。これらのことから，BBP による胚致死作用及び TBTCl による着床阻害作用は，脱落膜反応の抑制が関与していることが示唆された（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8年度厚生科学研究費補助金による健康地球研究計画推進研究事業：薬品試験部，（財）発酵研究所，京大分子作用制御学講座との共同研究）。

(1)中枢神経系等，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等，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長期培養化や不死化，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。

(2)マクロファージからの発熱性サイトカイン産生を指標とするエンドトキシンのバイオアッセイシステムの確立

を目的として、エンドトキシンに対して高感度に応答し、しかも大量の腫瘍壊死因子 (TNF) を産生するマウスマクロファージ様細胞株を得た。

(3) 糖尿病合併性神経症の病態モデル候補として、初代培養シュワン細胞を取り上げ、この細胞におけるアルドース還元酵素 (AR) の発現を、ノザンプロット法を用いて検出し病態を模した培養条件の影響を検討した。その結果、高食塩濃度、高グルコース濃度の複合条件下において ARmRNA 発現量の著明な上昇が認められた。

6. ヒト正常細胞の不死化及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-ラットに由来する中枢神経系幹細胞の培養-

ラット胎生12日胚よりトリプシン処理により神経管を単離し、更にトリプシンで分解してシングルセルサスペンションとし、ポリリジンコートしたディッシュに播種した。基礎培地は、0.1% BSA 及び0.01% トランスフェリン添加 DMEM/F12 混合無血清培地を用い、成長因子として添加したヒトインスリン、ヒト塩基性 FGF、ラット EGF それぞれの細胞増殖に及ぼす影響を観察した。インスリン、塩基性 FGF 添加培地中では、いずれも細胞の三次元的凝集と突起の進展を特徴とする分化の進行が観察されたのに対して、EGF 添加培地中では扁平な未分化細胞により構成される増殖性コロニーの発達が顕著であった。EGF 添加により増殖した細胞をトリプシン処理して分散し EGF 添加培地中で再培養すると、一部の細胞は容器底面に接着しアストロサイト様の形態を示す細胞に分化した。一方、それ以外の大抵の細胞は容器底面に接着せず浮遊性の細胞塊を形成して長期 (2 ヶ月以上) 増殖を続けた。現在この浮遊性細胞の分化能を中心に検討を行っている (ヒューマンサイエンス振興財団創薬総合研究事業: 岡山大学医学部、国立感染症研究所 (旧国立予防衛試研究所)、(財)発酵研究所との共同研究)。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 畠 山 好 雄

概 要

平成7年に宿日直が廃止され、同8年より民間委託による警備保障が実施されるようになったが、施設管理・研究業務の両面で、小さな問題が続出し、最近、ようやく安定してきた。人事面では、栽培試験場行 (二) 研修の一環として、当場の中西大樹技官が平成8年10月21日~10月25日まで筑波試験場、和歌山試の山田和也技官が平成8年7月18日~7月22日まで会場において、それぞれ研修を行った。

研究業務としては、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」、厚生科学研究費補助金による「老人医療に応用される生薬・漢方薬についての基礎研究」をそれぞれ終了した。昨年に引続いて継続実施した研究は、麻薬課の「けしの直接抽出法に関する研究」、厚生省研究開発振興課の委託である薬用植物栽培・品質評価指針に関する諸試験、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」などであり、後二者については報告書を作成、提出した。

海外出張は、畠山場長が平成8年8月3日から8月21日まで中国へ赴き、青海省及び甘粛省のダイオウ・カンゾウについて、種及び分布を調査した。

業務成績

1. 種子交換

採 取	258種 (筑波試験場へ送付)	
受け入れ	31件	62種
分 譲	22件	27種

2. 指導業務

ケシの講習会が平成8年7月31日に下川町で開催され、一般耕作者及び関係機関に対し講習を行った。その他、例年どおり、多数の来場者に薬用植物の情報提供を行った。

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

アヘン多収穫技術を開発する一環として、成型苗利用による移植栽培を試みた。育苗用のセルトレイには、セルトップ#128, #288, ニュープラグ#406, #128, #288, リプトレイ#200の6種類を供試した。従来、ケシの移植は不可能とされていたが、成型苗を利用した場合は80%以上活着し、十分実用化できる技術であった。温室内で2月6日に播種すると苗が大きくなりすぎ、トレイの中では生育できなくなるので、3月5日、ビニールポット (径7cm) に移植し、更にそれを5月1日に圃場に定植した。当初の目的は生育日数を延長し、植物体を大きくすることにあつたが、温室で育成した成型苗は早く開花・結実し、所期の目的は十分には果たせなかった。しかし、アヘン収量は従来の直播法に比べ1.3~2.4倍に達し、アヘン多収穫につながる栽培法であることを実証し得た。

2. 薬用植物種子の長期保存方法等に関する研究

ダイオウ・エゾウコギ・ゲンチアナ・トウキ・チョウセントウキ・チョウセンゴミシの種子に人為的に加令処理を施し、各処理後の発芽率を調べた。温度0℃-湿度なりゆき-15日間→同30℃-なりゆき-15日間を1処理期間とし、1処理期間を1年間保存と仮定し、4処理まで行った。その結果、低温要求性あるいは上胚軸休眠をもつエゾウコギ・ゲンチアナ・チョウセンゴミシは処理の有無に関わらず、発芽が見られなかった。ダイオウ・トウキは加令を4反復しても発芽率の低下は見られず、チョウセントウキのみは4反復目に発芽率0%に低下した。

3. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する研究

トリカブトの1年目の生育・収量に対するリン酸肥料施用量(0, 5, 10, 15kg/10a)の影響を調べたところ、施肥量の増加による収量増は明確には認められなかった。なお、生育、収量の結果から、リン酸施肥量5~10kg/10aが適当と考えられた。

筑波薬用植物栽培試験場

場長 西孝三郎

概要

創設時に設置されたファイトトロン人工光室が、経年劣化のため床及び壁面並びに冷温水配管等の金属部分の腐食が著しい状態にあり研究業務遂行上支障を来していたので、本年度の施設整備費により、保守管理が容易なキャビネット型の人工気象装置(人工光型グロースキャビネット)への更新を実施した。研究業務としては、前年度に引き続き、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究・官民共同プロジェクト研究の一環として、「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」及び「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」のほか、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」、「薬用生物資源の保存及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」及び「毒物等誤嚥時の初期治療薬の開発研究」も実施した。また、厚生省薬務局麻薬課の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」及び「生態系農業に基づくけし栽培法の確立に関する研究」、厚生省薬務局研究開発振興課の委託研究である「薬用植物栽培・品質評価法に関する栽培試験」を実施した。平成8年4月1日から、ヒューマンサイエンス財団の流動研究員として「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」の研究を行っていた中西史は平成9年3月31日付けで退職し、東京学芸大学に就職した。また、平成8年10月1日付けで、Dr. Mia, Md. Wahiduzzamanが「薬用植物の根系形成及び薬用成分・エキス含量に及ぼす土壌環境条件の影響解析」の研究を行うため、科学技術庁の科学技術特別研究員として採用された。その他、協力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8年9月6日、実習生として受け入れていたSingapore Polytechnic (Chemical Process & Biotechnology Department)のMr. Gung Yeu Tzeh AndrewとMr. Elfie Jaar Arshadが平成8年6月28日、それぞれ研究及び研修を終わり帰国した。平成9年3月5~6日、当試験場の会議室において、寺尾所長、斉藤副所長、佐竹生薬部長、清水総務部長出席のもとに、平成8年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、

報告及び連絡事項、平成8年度試験研究業務報告及び平成9年度試験研究計画等について討議を行った。平成8年7月9日、昨年に引き続き「第6回薬用植物栽培技術フォーラム」を開催した。川口敷美三和生薬(株)技術顧問及び国立衛生試験所の佐竹元吉生薬部長を招き、特別講演を行ったほか、鈴木幸子東京都薬用植物園栽培担当係長の講演、当所の5試験場の研究報告を行った。全国から145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、酒井英二研究員が平成8年7月19日から同年7月27日まで、中国(蒙古自治区)に出張し、麻黄、甘草、黄耆を中心に各薬用植物の栽培地及び野生地の視察並びに学术交流を行い、柴田敏郎室長が平成8年8月2日から同年8月20日まで、中国(青海省、吉林省)に出張し、薬用植物に関する共同調査研究、技術指導及び意見交換を行った。また、西孝三郎は平成8年10月31日から同年11月3日まで、韓国に出張し、韓国における薬用植物開発の戦略に関する第1回国際シンポジウムに出席し、講演及び討議を行った。

業務成績

種子保管数(貯蔵庫)	350種類、延べ1,650缶
交換用種子保管数	1,119種類/1997年 1,127種類/1996年
入手種子数	61件、延べ405種類
分譲種子数	203件、延べ4,863種類
種子目録配布数	68カ国、438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

前年度に引き続き、直根性の生薬を高収量で生産するため、圃場の耕起条件の影響を2年株について栽培試験を実施した。

その結果、2年株においてもトレンチャーで耕うんした場合、主根が良く伸長し、分枝根の発生数、長さ及び乾物重共に有意に少なく、太い分枝根の発生の少ない形状の生薬が得られることが判明した。また、2年株では根腐れ株が目立ち、周皮の褐色化や中心が腐敗した株が多く認められ、外観上は1年目株に比べ劣るものであった。1年目株と生育を比較すると、主根の直径は増加したが、根部の合計乾物重量はいずれの区においても低下した。2年目における地上部の生育は極めて旺盛で草丈2mに達し、本設定の栽植密度では過繁茂による風通しの悪化から夏期に落葉し、それが2年目根の生育が低下した原因と考えられる。更に土壌の硬度を測定した結果、トレンチャーによる耕起を行えば、少なくとも2年間はほう軟な状態が保たれることが判明した。

2) 茵陳蒿生産に関する研究(1)地域間差

茵陳蒿の生産に先立ち、野生のカワラヨモギを全国から

集め、その地域間差を明らかにし、栽培に適した系統の選抜を行うことを目的に挿し木株及び種子繁殖株の生育、染色体数の観察、系統間（親株）の成分について比較検討を行った。

その結果、導入系統を外見上比較すると、茎が匍匐するタイプと直立するタイプに区別でき、挿し木株で導入系統間で花穂の収量に差が認められた。開花開始日は、概ね9月上旬であるが、種子島系統 (TN) は遅く11月であった。また、染色体数は $2n=18$ で差は認められない。ただし、匍匐するタイプの TN については $2n=16$ の株もあり、更に検討する必要がある。系統別成分量を比較した結果、概ね同様の傾向で DME (Dimethylesculetin) > CAP (Capillarisin), DME=CAP, DME<CAP であり他と異なっていた。

3) 茵陳蒿生産に関する研究(2)栽培環境要因の解明

カワラヨモギは、挿し木による栄養繁殖が可能であり、均一な個体群を生産するのに適していると考えられる。そこで、土壌による生育差、直播き法及び移植法による生育差、挿し木時期の違いによる生育差について検討した。また、乾燥方法、収穫時期の相違が成分含量に及ぼす影響についても検討した。

土壌の種類では、砂土で草丈が有意に高くなった。花穂収量は TS 系統では差が見られなかったが、岐阜県川島町系統 (KI) では褐色土で有意に高かった。花穂収量効率の点では、砂土は栽培に不向きと考えられる。静岡県中川根町 (O) と KI の 2 系統について直播き及び移植栽培を行った結果、共に直播きの場合で有意に旺盛な生育が見られた。また、広島県大崎町 (H)、茨城県大宮町 (N)、国立科学博物館筑波実験植物園 (ZN) の 3 系統について挿し木時期の検討を行った結果、より早い時期に挿し木を行う必要性が示唆された。更に5つの方法で、花穂を乾燥させた結果、成分含量に大きな差はなかったため、今後は40℃の通風乾燥をすることとした。更に、収穫時期により成分含量に差の生じることが明らかになったので、今後花の成熟度についても検討する必要があると思われる。

2. 薬用植物の組織培養に関する研究

1) *Atropa belladonna* 毛状根からの Littorine の単離、同定

Hartmann らは GC-MS により植物体、培養根、懸濁培養細胞より20種のアルカロイドを同定したが、その中に littorine は含まれておらず、littorine の *A. belladonna* における存在は現在まで確認されていない。しかし、HPLC 分析により *A. belladonna* 毛状根に littorine を検出したので、littorine の単離・精製を試みた。毛状根 (M8) の littorine 様物質の生産は、増殖の著しい2週間目に最も高くなることが明らかとなった。得られたアルカロイド画分3.44gを SiO_2 カラムクロマトグラフィーに供し、littorine 様物質リッチな画分300mgを得た。更に ODS カラムクロマトグラ

フィーを行い、160mg の littorine 様物質を得た。このうちの一部に対し、更に SiO_2 カラムクロマトグラフィーを繰り返し行った。その結果、単一物質24mgを得ることができ、重クロロホルム中での NMR 測定を行った。 ^1H 、 ^{13}C の一次元 NMR、 ^1H - ^1H COSY、 ^1H - ^{13}C COSY の二次元 NMR 測定を行い、 ^{13}C については更に DEPT 法による解析を行った。その結果、全ての H 及び C のシグナルを帰属することができた。それらは1969年の Cannon らの報告及び1989年の Griffin らの littorine に関する報告と一致し、ペラドンナ毛状根中での littorine の存在を証明することに成功した。

2) 薬用植物の超低温保存に関する研究(3)

薬用植物資源を極長期にわたって保存するために、オタネニンジンの不定胚を供試し、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。5-15% PVS 3 で前培養、ガラス化液処理を20分間あるいは30分間行い、約4時間液体窒素中に浸漬した後、解凍、再培養したところ、10%あるいは15% PVS 3 で前培養し、30分間のガラス化液処理を行った区が、最も生存率が高く、不定胚の生育も良好であった。更に、10-15% PVS 3 と同程度の sucrose を含み、1M glycerol を含む50% loading solution で前培養し、30分間のガラス化液処理後、液体窒素中に保存した不定胚では、最高52.4%の再生率が得られた。超低温保存後再生した不定胚は、対照群（保存未処理）と同様、良好な生育とシュート分化及び植物体再生が認められ、また、ジンセノシドパターン及び含量にも大きな違いは認められなかった。

3) 薬用植物の不定胚誘導系の開発に関する研究(2)

薬用植物の不定胚形成系を確立するため、圃場栽培しているセリバオウレンの花茎、葉柄及び葉を常法により殺菌後、種々濃度の2,4-D と kinetin を組み合わせて添加した1/2MS 固形培地、25℃、暗所で8週間培養し、更に植物ホルモン無添加1/2MS 固形培地に移植して、25℃暗所で培養し、不定胚を誘導した。また、採取直後の種子を常法により殺菌後、植物ホルモン無添加1/2MS 固形培地、25℃、暗所で培養し、不定胚を誘導した。不定胚を経由して得られた幼植物は、植物ホルモン無添加1/2MS 固形培地、25℃、16時間照明下で培養し、再生植物体を得た。花茎を外植片とした場合、高濃度 (5-10mg/l) の2,4-D を添加した培地で培養後、植物ホルモン無添加培地で培養すると不定胚が形成した。一方、葉柄を外植片とした場合、2,4-D を0.5mg/l 添加した培地で培養後、植物ホルモン無添加培地で培養すると、最も切片当たりの不定胚形成数が多かった。また、葉を外植片とした場合、2,4-D (0.5mg/l) と kinetin (1 mg/l) を添加した培地で培養後、植物ホルモン無添加培地で培養すると、最も切片当たりの不定胚形成数が多かった。更に、種子を無菌的に植物ホルモン無添加1/2MS 固形培

地に播種し培養すると、正常に発芽する植物体と共に不定胚を形成しながら発芽する個体が観察された。上記のいずれの不定胚も、植物ホルモン無添加1/2MS固形培地での増殖及び継代維持が可能であり、また再生植物体の形態も正常であった。

伊豆薬用植物栽培試験場

場長 飯田 修

概要

当场正門前を通る国道136号線のバイパス建設工事に伴い、平成8年4月、栽培圃場の北側の敷地一部362.09m²が厚生省から建設省に所管換えとなった。バイパスに面した部分の金網フェンスと門扉の更新及び樹木の移植が補償費用で行われた。バイパスは平成9年4月9日に開通した。

研究関係では、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ケシ栽培法の確立に関する研究」及び厚生科学研究費補助金による「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。

平成8年9月8日、NHKTV番組「趣味の園芸」の録画撮影が場内で行われ、身近な薬用植物についての栽培法などを紹介した。

業務成績

1. 種子交換

採種 165 種 (筑波試験場へ送付)

内訳 野生植物 80 種

標本植物 63 種

温室植物 22 種

受入 25 件 65 種

分譲 3 件 58 種

2. 指導業務

平成9年1月24日、長野県及び長野県薬用作物振興協議会共催の平成8年度長野県薬用作物・生薬研究会で飯田が「注目される生薬栽培の現状と長野県内での栽培適応性について」講演した。

3. 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。

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
有機質肥料の施用効果について、連用2年目の検討を行った。併せて秋まきと春まき栽培の比較も行った。試験区

は前年度同様、Ⅰ. 自家製堆肥300kg/a, Ⅱ. 同600kg/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-) 150kg/a, Ⅳ. 同300kg/a の4区を設けた。今季は11月から翌年6月まで例年に比べ低温で推移したため、ケシの生育が1週間程度遅れた。アヘン収量は秋まき、春まき栽培共にⅣ区が最も高く、次いでⅡ区が高く、Ⅲ区、Ⅰ区は低かったが処理間の収量差は僅かであった。Ⅳ区における秋まき及び春まき栽培の1a当たりアヘン乾燥重量はそれぞれ212.25g, 142.14gであった。春まき栽培の収量は秋まきの63% (4区平均) であった。1株からのアヘン採取回数は秋まきでは4回であったが、春まきでは2回しか行えず、春まきにおける果実切傷後の株の疲弊は早かった。

2. ゲンノショウコの種苗分類特性調査

伊豆試験場保存の白花種と種子島自生の赤花種を用い、両種の特性比較試験を行った。全体的な形状を比較すると、赤花種は白花種に比べ葉が濃緑色で、生育初期には草高が低く、分枝の発生が多く、伸長が旺盛であった。開花期が大きく異なり、開花初めは白花種が7月中旬、赤花種が8月下旬であった。両種の開花期の違いは遺伝的な特性あるいは生育環境が異なったことによる生態的な要因によるものかは不明であり、今後の検討課題となった。花の大きさは白花種が14.7cm, 赤花種が19.3cmであり赤花種が大花であった。開花初期における1株当たり乾燥茎葉重量は白花種が72.1g, 赤花種が121.9gであり、葉重/全重比はそれぞれ51.2%, 39.2%であった。

3. 薬用植物種子の長期保存方法等に関する研究

1) 種子の発芽適温及び貯蔵条件の検討

熱帯性及び海岸性植物を主として18種類の種子の発芽試験を15℃, 20℃, 25℃の温度条件下で行い発芽適温域を求め、更に上記種子の最適貯蔵条件を探るため、果実及び種子を乾燥 (室温25℃), 冷蔵 (2.5℃) 及び冷凍 (-20℃) 下に1ヵ月間貯蔵し発芽状況を調べた。ヤブニッケイ, シャリンバイ, シロダモ, タチシャリンバイ及びトベラは冷蔵処理下で発芽力を保持した。熱帯性植物のカカオはいずれの条件下でも種子貯蔵1週間で発芽力を失った。また、いずれの種子も採取直後の新鮮種子の冷凍貯蔵は不適であった。

2) ガジュツの種苗特性調査

遺伝子資源の長期保存の一環として、種子が得られず栄養体で保存する植物について種苗特性調査を行う。今回、ガジュツを対象に、保存系統4種 (T, L, J, S系) の形質比較試験を行った。草高はJ系が高く、S系が低く、T, L系はその中間型である。葉裏の毛の有無はいずれも無であるが、S系は葉の裏に細毛がある。葉鞘のアントシアンの着色は、J, S系に見られ、前者が濃い紫色を帯びる。主根茎内面の色はJ, K系が淡紫色、S系はJ系より濃色な青紫色

である。

T, L系は種子島在来種由来の *Curcuma zedoaria* であり, J, K系はそれとは異なる別種と思われるが, 開花しなかったため花序を確認できず, 種を同定するに至らなかった。

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い, また, 学会への協力活動, 地域住民への啓蒙普及活動にも力を入れてきた。

すなわち, 昨年8月には伊吹山麓で第3回薬用植物生産研究会を主催し, また本年3月には, 日本生薬学会関西支部の潮御崎・新宮地域見学会の準備を担当した。更に, 各地域住民からの依頼を受け薬草や薬草料理に関する啓蒙講演を行い, また, 新しい薬膳, 日高薬膳や熊野薬膳の創作に参加, 協力した。

施設整備面では, 圃場作業員控え室入り口のサッシュウを入れ, 戸棚及びテーブルを交換して居住性を改善し, また玄関に花鉢を飾り, 更に応接室に新しい書棚を入れ, また, 試作展示用標本園にはハーブを植え付け, 中央芝生部分に七人の小人の人形を飾る等(白雪姫は財政の都合で購入準備中), 環境を整備し美観を調べ, 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。

一方, マスコミ関連では, 施設整備直後に関西テレビのZIP探偵団, 本年に入り和歌山放送より当場の取材, 放送放映があり, その直後から電話での見学依頼等も増え, 少しは忙しくなったが, 場内整備に手を入れておいてよかったなと感じた。

また, 地元住民のサークル「薬草を食べる会」の機関紙に当場のページを設け, 設備, 業務, 研究等種々の活動の啓蒙普及を計っている。

現在パソコン通信用機材の購入を準備しており, 新年度には稼働可能になる予定である。

業務成績

1. 種子交換

採種	124
受入	20
分譲	3件10種

2. 指導業務

野口は, 8/9, 第三回薬用植物の生産に関する研究会にて「ミシマサイコの栽培法とその品質」について講演し, また, 10/20, 兵庫県山南町の漢方フェスティバルにおいて, 薬草料理の解説講演を行ったのをはじめ, 1/23には和歌山

県日高郡内市町村の「ふるさとの味交換会」にて「薬草を食べる」というテーマで, また3/6には, 日本生薬学会関西支部見学会にて創作薬草料理「熊野薬膳」の料理解説の講演を行った。

本年度は, 場の団体見学並びに外部依頼計16回, 参加者延べ600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15件で, その内訳は種苗依頼8, 栽培法4, 植物鑑定2, 調製加工法・分析法その他の情報2件であった。また, 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, 諸外国の庭園の構成の調査を行っている。

研究実績

1. キキョウの栽培法並びに調製加工法に関する研究

キキョウの根は, その厚い皮のため, 皮付きのままでは非常に乾燥しにくく, 通常皮を剥いたものが生薬として使用されている。この皮部を除くため, 従来我が国では, 生根を水に漬けてから皮を剥ぐ方法を広く用いていたが, これでは成分の一部が逃げるため, 金属ブラシで擦り取り, 更に温風乾燥法を採用することにより, サポニンの分解を防ぎ, また稀エタノールエキス含量の有意に高い生薬が得られることを明らかにした。更に, 開花期には根の皮はリボン状に非常に簡単に剥げ, これは, 内部形態試験の結果, この時期, コルク形成層の部分が急激に増大し, 細胞も大形になり, 外部から前年のコルク層より生成した木化層, コルク層, そしてコルク形成層のところで剥けてしまうことを明らかにした。

キキョウは販売価格が安いとため, 現在のところ国内では殆んど生産していない。そこで, 付加価値のある商品の開発を目的に, 生の根から塩漬けによりサポニンを抜く方法を考案, エグ味を抜いた根は食用に, またサポニンは脱塩精製し, 試薬として用いることを試みた。

更に, 花に特徴のあるものを創生するため, 紫と白の奇麗にまじりあった個体より細胞組織を分離, 組織培養後植物体を復元し, 圃場にもどしたところである。

2. シャクヤクの栽培法に関する研究

薬用シャクヤクの優良系統を探索するため, 北海道試験場より導入した38系統について根の収量及び品質を調べ, 高い値を示した11系統について第2次調査を行った。その結果, 第2次では全体に収量は低下したが, 3系統のみは増加した。そこで, 第1, 2次とも収量の高かった7系統について第3次の植え付けを行った。また, ペオニフロリン, タンニン含量についても比較した結果, 根収量の場合と同様に, 第1次に高い値を示した系統は第2次でも高い値を与え, 系統内では収量性, 品質共に維持されると結論された。但し, 第1次で示された「中位の太さの根のペオニフロリンの含量は, 太いものと細いものの中間の値を示し, 全体を粉碎して分析しなくても, 中位の根のみを分析すれ

ば全体が予測できる」という結果は必ずしも第2次では再現できない場合がみられた。

3. 薬膳に関する文献調査

1995年に中国成都市中の書店で購入した書物「中国薬膳大全」(四川科学技術出版社, 成都・1994)に記載された菜肴類薬膳, 粥, 飲料, 薬酒874品目中ジオウを用いたものをリストアップし, 用途, 効能を含め調査した。その結果は以下の通りである。

1) 文献記載菜肴類薬膳558品目中ジオウを用いたものは17品目, また粥, 飲料, 薬酒等316品目中14品目, 総出現率は3.5%強であった。

2) 用法は, 炒め物の場合は粉末又は粗末を材料に振りかけ, 煮物では, 予めスープを取り, これを料理に用いるか, 生薬を袋に入れ材料と一緒に煮る形式のものが多かった。但し, 一部, 鶏の腹の中に入れて煮込むものもみられた。

3) 生薬の組み合わせは基本的に漢方薬の処方と類似し, 漢方処方そのものも見られた。(十全大補湯, 四物湯, 六味地黄丸-牡丹皮, etc.)

4) 料理の効用は, 配合する生薬群が同じなら近似した。

但し, これらはすべて中国の薬方に依拠したものであり, 日本では薬としてあまり用いない強壯生薬もしばしば用いられている。

5) 薬酒としても, 地黄単独ではなく, トウキ, センキュウ, ビャクジュツ, 人參等と配合して用いるものも多くみられた。

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, 「ドクダミ」に関する原案を提出した。厚生省麻薬課の委託研究である「ケシの生態系農業に基づく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「薬用植物種子の長期保存に関する研究」等を実施した。

人事面では, 関寅一郎技官が平成8年3月11日~15日伊豆試験場において, 野崎トモ子技官が10月21日~25日の日程で本所・筑波試験場での研修を行った。

平成9年1月12日に落雷が試験場の至近にあり, 防犯・防災管理システム, 通信・気象観測・温室暖房の諸機器類に異常が生じたが, 経費を要する被害は軽微であった。

気象面では, 梅雨の期間は5月下旬から7月中旬で, 総降雨量は594.5mmであった。台風は接近・通過は次のとおりであるが, 被害は樹木・栽培植物等に見られただけで軽

微であった。

7月17日~18日 6号
最大瞬間風速48.1m/s・総降雨量148.5mm
9月28日~10月1日 21号
最大瞬間風速28.2m/s・総降雨量181.5mm

業務成績

1. 種子交換

採種 312種 (筑波試験場へ送付)

内訳	野生種	206種
	栽培種	106種
	露地	104種
	温室	2種

受入 23件 48種

分譲 31件 170種

2. 指導業務

見学者 63件 380名以上

問い合わせ件数は21件以上あり, 内訳(重複あり)は種苗の入手法8, 栽培法11, 植物鑑定5, 薬効・用法8, その他8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(尿素の葉面散布とその効果に関する研究)

1993年伊豆試験場より導入した「一貫種」の継代栽培した1995年産種子で, 12月20日に播種した。肥料条件は10a当たり, 基肥として化学肥料(1B化成10-10-10)46.8kg, 追肥として化学肥料(同)120.0kgを4月1日に側条施肥した。密度は条間75cm, 最終株間15cmとした。試験区は対照, 2.5, 5, 10, 25g/lとし, 5月9日(収穫前11日, 開花率90.3%)の夕方, 地上部に全面散布した。

各処理区間のあへん収量, 成分の差異は明確な結果は得られなかった。モルヒネ, ノスカピン, パパペリンの含有率は初回採取に多く, 2回目に少なく, コデイン, テバインでは逆の結果が得られた。モルヒネ, ノスカピン, パパペリンの含有率は日照量が多く, 地温の高いほとんどの濃度処理区で多い結果が得られた。濃度障害による葉縁部の枯死が25g/lの区で見られたが, 軽微であった。

2. 薬用植物の品質評価法に関する研究(ウコンの摘葉による影響に関する研究)

葉の強制的な摘葉を行うことにより, 台風災害の影響を推定することを目的に実施した。肥料条件は10a当たり, 基肥として堆肥1500kg, 化学肥料(1B化成10-10-10)100kg, 追肥として硫酸11.9kg, 塩化カリ14.05kgを7月10日に側条施肥した。

葉の損傷は生育の早期ほど収量(主根茎・総収量)への影響が大であった。主根茎の個数形成に及ぼす影響はいずれの時期においてもそれほど大きくはなかった(最大は8月の87.0%)。11月以降は収量への影響は軽微であった。

3. 薬用植物種子の長期保存に関する研究（薬用植物種子の発芽に関する研究）

昨年度に引き続き、種子島試験場で保存している植物について、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の作成を継続した。

また発芽試験として、合成樹脂の透明密閉容器で濾紙を2枚敷き、水が飽和状態で12時間照明恒温条件下で実施した。次の条件では全く発芽しなかった。

ゲンノショウコ：30, 35℃

クチナシ, ヒトエノコクチナシ, オオカラスウリ：15℃

インドジャボク：25℃以下

4. 薬用生物資源の分布調査とその活用に関する研究（国内の重要な薬用植物の生体確認）

カギカズラ, ハマゴウ, ナンテン, サキシマボタンヅル, ヤマモモ, ハナミョウガ, クサスギカズラについて、視認確認、分布調査を実施した。

平成8年度所外研究員等受け入れ名簿

平成9年3月31日

(客員研究員) 7名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
岡本季彦	(財)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	
林裕造	北里大学薬学部客員教授	総合評価研究室	7.4.1	9.3.31	男	
前川昭彦	(財)佐々木研究所病理部長	毒性部	7.4.1		男	
吉田あや	元京都大学	生薬部	8.6.10		女	

(協力研究員) 11名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
西尾俊幸	日本大学農獣医学部講師	有機化学部	6.12.1		男	
若狭芳男	(財)実験動物中央研究所前臨床研究部	毒性部	7.4.1	9.3.31	男	
西村和子	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	7.10.1	8.12.31	女	
李仁善	啓明大学校助教授	病理部	7.12.1	8.10.31	女	
菅野純	東京医科歯科大学	毒性部	8.4.1	9.3.31	男	
小林茂樹	昭和薬科大学	有機化学部	8.6.1		男	
松藤寛	日本大学	食品部	8.6.10		男	
松野淳美	昭和大学	変異遺伝部	8.10.1		男	
樽松美治	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	9.1.9		女	
Ahn Jun-cheul	全南大学校自然科学大学	筑波試験場	8.8.8	8.9.6	男	
張宝旭	北京医科大学	薬理部	8.4.1	8.6.30	男	

(流動研究員) 11名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
春日井勲	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	5.8.1	8.7.31	男	
小木美恵子	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	6.11.1	9.3.31	女	
Petr Gruz	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	5.8.1	8.7.31	男	
A. F. A. Alim	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	7.2.20	8.5.28	男	
C. f. Hossain	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	7.4.1	8.7.19	男	
中西史	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	筑波試験場	8.4.1	9.3.31	女	
富永宏志	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	衛生微生物部	8.6.1	8.10.31	男	
中井雄治	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	薬品部	8.4.1		男	
山本雅幸	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	8.4.1		男	
王雪	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	8.4.1		男	
王春仁	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	療品部	8.9.4		男	

(科学技術特別研究員) 6名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
金秀良	科学技術振興事業団	変異遺伝部	5.10.1	8.9.30	男	
代田修	科学技術振興事業団	生薬部	6.9.1	9.3.31	男	
鈴木任	科学技術振興事業団	変異遺伝部	7.9.1	9.3.31	男	
上野伸哉	科学技術振興事業団	薬理部	7.10.1		男	
引間知広	科学技術振興事業団	薬理部	8.10.1		男	
Mia. Md Wahiduzzama	科学技術振興事業団	筑波試験場	8.10.1		男	

(重点研究支援協力員) 6名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
ナディア・エル・ボライ	科学技術庁	生物薬品部	8.8.1	9.3.31	女	
春日井勲	科学技術庁	生物薬品部	8.8.1	9.3.31	男	
佐々木晴代	科学技術庁	代謝生化学部	8.8.1	9.3.31	女	
豊田淑江	科学技術庁	生物薬品部	8.8.1	9.3.31	女	
周玉	科学技術庁	生物薬品部	8.8.1	9.3.31	女	
高木加代子	科学技術庁	機能生化学部	8.8.26	9.3.31	女	

(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	8. 7.31	男
Pablo Bonilla Rivera	ペルー	Organic Chemistry Institute Applied to Pharmacy	生 薬 部	8. 1.16	8. 4.15	男
David Josephy	カナダ	Dept. of Chemistry and Biochemistry University of Guelph	変異遺伝部	8. 2.16	8. 5.15	男
Ahmed Abdou Said	エジプト	ZAGAZIGU University	生物薬品部	8. 3. 4	8. 6. 1	男
Frans Sluyter	オランダ	University of Paris	薬 理 部	8. 3. 4	8. 6. 3	男
P. L. Foster	米国	Boston University School of Public Health	変異遺伝部	8. 5.28	8. 6.12	男
Y. LUO	中国	Beijing University	薬 品 部	8. 7. 8		男
Petr Gruz	チェコ	Institute of Experimental Botany Academy of Sciences of the Czech Republic	変異遺伝部	8.12. 1		男
Wagner Gerome	フランス	IRCAD	変異遺伝部	9. 2.24		男

(研究生) 48名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性別	備考
天野富美夫	国立予防衛生研究所	機能生化学部	4. 8.11	9. 3.31	男	
安住聡子	昭和女子大学	衛生微生物部	5. 4.26		女	
伊藤俊明	徳島大学	変異遺伝部	6.11. 7		男	
太田利子	相模女子大学	衛生微生物部	6.12. 1		女	
加藤仁美子	昭和薬科大学大学院	衛生微生物部	7. 4. 1	9. 3.31	女	
笈村華子	(財)日本公定書協会	支所薬品試験部	4.12. 7	9. 3.31	女	
井畑真知子	(財)日本公定書協会	支所薬品試験部	5. 4. 1	9. 3.31	女	
高木内猛	(財)日本公定書協会	支所薬品試験部	5.12.28	9. 3.31	女	
Mrs. VIBHA PATHAK	昭和大学	生物薬品部	7. 4.10	9. 3.31	男	
竹川潔	Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants	生 薬 部	7. 5. 1	8. 4.30	女	
田中丸善洋	名古屋市立大学	病 理 部	7. 5. 8		男	
大幡久之	岐阜大学	病 理 部	7. 5.15	8. 4.30	男	
正田俊之	昭和大学	生物薬品部	7. 5.15	9. 3.31	男	
尾崎正康	大阪府立大学	病 理 部	7. 6. 5	9. 6. 4	男	
小菅理恵乃	東北薬科大学	変異遺伝部	7.10. 1	8. 9.30	男	
Flores Chavez Julia Diana	麻布大学	衛生微生物部	7.10. 4		女	
高橋研	東邦大学	生 薬 部	7. 9.20		女	
池川直	サンマルコス大学	生 薬 部	8. 4. 1	8.11.30	女	
永石恵子	(財)残留農薬研究所	毒 性 部	8. 4. 1		男	
尾崎正康	長崎大学	毒 性 部	8. 9. 1	8. 9.30	男	
戸渡秀法	麻布大学	毒 性 部	8. 4. 1	8. 8.31	男	
滝本木修	共立薬科大学	代謝生化学部	8. 4. 1	8. 9.30	女	
栗原紀子	東北薬科大学	変異遺伝部	7.10. 1	8. 8. 9	男	
村瀬繁樹	熊本市食肉衛生検査所	食 品 部	8. 7.22	8. 7.19	男	
伊藤明	秋田県衛生科学研究所	食 品 部	8. 7. 8	8.12.17	男	
福井みどり	農林水産省農薬検査所	毒 性 部	8. 9.17	8.12.31	男	
山岸宏司	筑波大学	筑波試験場	8. 8.19	8.11. 8	女	
後藤之介	岐阜県食肉衛生検査所	食 品 部	8.12. 7	8.10.31	男	
武余健	徳島大学	変異遺伝部	6.11. 7	8.12.27	男	
黄吉城	岡山県	衛生微生物部	9. 1.16	9. 2.14	女	
石原健一	新潟市衛生試験所	食 品 部	9. 2. 3	9. 2.13	男	
前野希織	山梨県食肉衛生検査所	食 品 部	9. 2.17	9. 2.28	男	
星相原真紀子	東京農林水産消費技術センター	食 品 部	9. 3.17	9. 3.28	男	
山内野	九州大学	変異遺伝部	8. 4. 1	8. 9.30	男	
内上野	山海丹企業集団公司西安中医多学科研究所	環境衛生化学部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
Petr Gruz	国立予防衛生研究所	衛生微生物部	8. 4.15	9. 3.23	男	
金秀良	昭和大学	生物薬品部	8. 4.22	9. 3.30	男	
磯部雄司	北里大学	病 理 部	8. 5. 7	9. 5. 6	男	
	星薬科大学	生物薬品部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
	昭和女子大学	食 品 部	7. 4.17	9. 3.31	女	
	お茶の水女子大学	衛生微生物部	8. 6.24	9. 3.30	女	
	東京家政大学	食 品 部	8. 7.15	9. 3.31	女	
	東京医科大学	薬 理 部	8. 7.31	9. 3.31	男	
	東京医科大学	薬 理 部	8. 7.31	9. 3.31	男	
	東京医科大学	薬 理 部	8. 7.31	9. 3.31	女	
	東京薬科大学	食 品 部	8. 8. 1	8.11.30	男	
	東京薬科大学	食品添加物部	8. 8. 1	8.11.30	男	
	東京都立大学	変異遺伝部	8.10. 1		男	
	静岡県立大学	毒 性 部	8.10. 1	9. 3.31	男	

(実習生) 56名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
花田真希子	昭和女子大学	食品添加物部	7. 4. 1		女	
甲斐幸恵	昭和女子大学	毒性部	7. 4. 1		女	
石井圭	日本大学	有機化学部	8. 3. 4	9. 3. 3	男	
三谷泰代	昭和女子大学	化学物質情報部	8. 3. 1	9. 2. 28	女	
武藤早紀子	昭和女子大学	化学物質情報部	8. 3. 1	9. 2. 28	女	
木下真澄	共立薬科大学	代謝生化学部	8. 5. 7	8.12.20	女	
左山桂代子	共立薬科大学	食品添加物部	8. 5.20	8.12.27	女	
石川智子	共立薬科大学	食品部	8. 5.13	8.12.27	女	
小川祐子	共立薬科大学	有機化学部	8. 5.23	8.12.28	女	
木村礼子	共立薬科大学	有機化学部	8. 5.23	8.12.28	女	
長谷川優穂	実践女子大学	食品部	8. 5.23	8.12.27	女	
山田陽子	実践女子大学	食品部	8. 5.23	8.12.27	女	
Gung Yeu Tzeh. Andrew	Singapore Polytevhnic Chemical Process and Biotechnology	筑波試験場	8. 5. 8	8. 6.28	男	
Mas Elfie Jaar b Arshad	Singapore Polytevhnic Chemical Process and Biotechnology	筑波試験場	8. 5. 8	8. 6.28	男	
菅谷桂	昭和女子大学	衛生微生物部	8. 1. 4	8.12.28	女	
武木田薫	昭和女子大学	毒性部	8. 1. 4	8.12.28	女	
米沢里香	昭和女子大学	食品添加物部	8. 1. 4	8.12.28	女	
伊藤美佳	昭和女子大学	総合評価研究室	8. 3. 1	9. 2.28	女	
渡辺一成	日本大学	食品添加物部	8. 3.12	9. 2.28	男	
永山暢子	日本大学	食品添加物部	8. 3.12	9. 2.28	女	
武笠隆	東京理科大学	生物薬品部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
官野英嗣	東京理科大学	生薬部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
野沢雅人	東京理科大学	生薬部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
笠原容子	昭和薬科大学	有機化学部	8. 4. 1	9. 3.31	女	
小野瀬淳一	明治薬科大学	機能生化学部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
梅原隆人	中央大学	化学物質情報部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
村越貴司	中央大学	化学物質情報部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
二葉哲男	中央大学	化学物質情報部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
小笹知彦	北里大学	環境衛生化学部	8. 4. 1	9. 3.31	男	
長沢妙子	北里大学	食品部	8. 4. 1	9. 2.28	女	
新妻庸子	北里大学	食品添加物部	8. 4. 1	9. 2.28	女	
吉沢直子	北里大学	療品部	8. 4. 8	9. 2.28	女	
三浦絵理子	北里大学	薬品部	8. 4.10	9. 3.31	女	
原田尚子	東京理科大学	環境衛生化学部	8. 4.15	9. 3.31	女	
木下真澄	共立薬科大学	代謝生化学部	8. 5. 7	8.12.20	女	
名智幸江	日本大学	環境衛生化学部	8. 5.13	9. 2.28	女	
平野純子	日本大学	環境衛生化学部	8. 5.13	9. 2.28	女	
増山浩靖	日本大学	環境衛生化学部	8. 5.13	9. 2.28	男	
石川智子	共立薬科大学	食品部	8. 5.13	8.12.27	女	
左山佳代子	共立薬科大学	食品添加物部	8. 5.20	8.12.27	女	
小川祐子	共立薬科大学	有機化学部	8. 5.23	8.12.28	女	
大村礼子	共立薬科大学	有機化学部	8. 5.23	8.12.28	女	
長谷川優穂	実践女子大学	食品部	8. 5.23	8.12.27	女	
山田陽子	実践女子大学	食品部	8. 5.23	8.12.27	女	
中西礼子	お茶の水女子大学	衛生微生物部	8. 6.24		女	
高橋貴子	東京家政大学	食品添加物部	8. 7. 1	9. 2.28	女	
三枝幸子	日本獣医畜産大学	衛生微生物部	8. 7.15	9. 3. 1	女	
大塚直子	昭和女子大学	衛生微生物部	8. 9. 1		女	
伊大知理桂	昭和女子大学	衛生微生物部	8. 9. 1		女	
井上雅理	昭和女子大学	食品添加物部	8. 9. 1		女	
畑山こずえ	昭和女子大学	食品添加物部	8. 9. 1		女	
甲斐陽子	昭和女子大学	食品添加物部	8. 9. 1		女	
阿部有希子	昭和女子大学	有機化学部	8. 9. 1		女	
久保田薫	昭和女子大学	食品部	8. 9. 1		女	
岡戸清	東京都立大学	変異遺伝部	8.12. 6	9. 3.31	男	