

平成9年度業務概要

所長 寺尾 允 男

平成9年7月から国立衛生試験所の名称を国立医薬品食品衛生研究所(略称:国立衛研)に変更するとともに、本研究所にセンター長のもと3部45名体制の医薬品医療機器審査センターを設置し、医薬品、医療機器の審査の高度化、効率化を進めている。

試験研究業務

当研究所の業務目的は、医薬品、食品・食品添加物、医療用具、生活環境中の化学物質などの品質、安全性、有効性を適切に評価するための研究、調査及び行政試験を行うことにある。

平成9年度に行った研究の成果として紙上発表した原著論文数は237編であった。これらの論文の著者、表題、要旨等については本誌271~308ページにまとめてある。また、平成9年度に行った主要研究テーマは371~376ページに示してある。

国際共同研究

当所は多くの国際機関等と連携し、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. 中国天津薬品検験所技術プログラム(JICA)
6. 日米二国間科学技術協力

国際協力

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に受け入れなどが主なものである。

平成9年度海外派遣研究者は延べ157名であった。内訳は留学7名、2国間共同研究あるいは学会への招聘または参加延べ51名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等11名のほか、延べ89名が行政に関連する国際会議への出席者であった。国際会議への出席者内訳はICH 28名、IPCS 9名、OECD 11名、FAO/WHO合同会議5名、その他であった。

外国人研究者及び留学生の受け入れは20名であった。

関連集会

7月10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関係者の交流を目的とした、第7回薬用植

物栽培技術フォーラムを開催した。

第34回全国衛生化学技術協会は11月13日、14日茨城県衛生研究所・美譽志 康所長を年会長として、水戸市において開催された。内分泌攪乱化学物質に関する特別講演、食品分野のGLPに関するパネルディスカッション及び食品、環境、薬事並びに家庭用品の分科会において会員の発表のほか、自由集会がもたれ活発な討論が行われた。

人事異動

平成8年3月31日の人事異動で小川義之大阪支所長の生物試験部長併任解除に伴い、4月1日に川島邦夫生物試験部長が発令された。

医薬品医療機器審査センターの設置に伴い、7月1日付で首藤紘一センター長(東京大学薬学部教授併任)、福山圭一企画調整部長、平山一男審査第一部長及び池谷壮一審査第二部長が発令された。

小川義之大阪支所長、高橋道人病理部長、嶺岸謙一郎代謝生化学部長、中館正弘総合評価研究室長、柴田 正食品試験部長が平成9年3月31日をもって退官した。

総務部

部長 長田 守

1. 組織

平成8年7月、エイズ問題等を契機に医薬品による健康被害の再発を防止するため、薬事行政全般の見直しが行われ、これに伴い平成9年7月1日付をもって「国立医薬品食品衛生研究所」に名称を変更し、医薬品医療機器審査センターを新設することとなった。

2. 定員

平成8年度末の定員は261名であったが、平成9年度は、医薬品医療機器審査センターの新設に伴う定員増として45名、第9次定員削減計画に基づき研究職1名、並びに行政職(一)1名、計2名の定員削減により、平成9年度末の定員は、指定職2名、行政職(一)46名、専門行政職39名、行政職(二)19名、研究職198名、計304名となった。

3. 予算

平成9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、4,678,859千円で前年度に比較して332,456千円(8.8%)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 | 239,561千円 |
| 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@1,375千円→@1,400千円) | 8,674千円 |

- ③ 特別研究費の増(新規課題「生物システムに作用する化学物質の機能と3次元構造相関の解明」に伴う増7,987千円, 第二次研究課題「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」に伴う増953千円, 終了課題に伴う減△7,274千円) 1,666千円
- ④ 施設管理事務経費の増(北海道試験場けん引自動車交換差金に伴う増8,492千円, 庁舎管理費のうちボイラー技師メンテ振替1人→2人に伴う増7,091千円, その他消費税率アップ等による増1,105千円) 16,688千円
- ⑤ 総合化学物質安全性研究費の増(安全性点検体制支援システム経費70,916千円→72,096千円, 生活環境暴露開発等研究費23,928千円→31,724千円) 8,994千円
- ⑥ 研究情報活動基盤整備費の増(研究情報ネットワークシステム基盤整備費21,506千円→21,902千円, 研究情報整備費13,381千円→23,115千円, 情報を基盤とする化学物質安全性国際協力事業費42,276千円→42,911千円) 9,765千円
- ⑦ 摘出インプラント用具の適合性解析法研究費の減(データベース開発費の増537千円, 備品費の減△15,472千円) 14,835千円
- ⑧ 遺伝子治療薬の品質, 安全性等確保のための基盤研究費の増(新規事項) 33,546千円
- ⑨ 医薬品医療機器審査センターに必要な経費の増(新規事項) 479,190千円

等が挙げられる。

(2) 移替予算

予算額は, 163,725千円で前年度に比較して4,692千円(3.0%)の増額となった。

新規課題としては, 国立機関公害防止等試験研究費が, 1課題(遺伝子工学技術を用いた環境汚染物質の健康影響評価方法の開発・確立に関する研究19,523千円), 国立機関原子力試験研究費が, 2課題(放射線照射を受けた医用材料の表面解析と細胞機能影響評価に関する研究9,950千円, 放射線及び化学物質による細胞障害機構の検討とリスクアセスメント系の開発「遺伝子改変動物におけるテロメア及びテロメアーゼの変化を指標にした研究」10,493千円)認められた。

なお, 平成9年度事項別予算額は別紙のとおりである。

4. 施設整備状況

平成9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 伊豆筑波薬用植物栽培試験場
ガラス温室新築工事

5. 国立医薬品食品衛生研究所標準品交付規程の一部改正 国立医薬品食品衛生研究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「ペオニフロリン標準品」, 「低分子量ウロキナーゼ標準品」, 「酢酸レチノール標準品」及び「パルミチン酸レチノール標準品」を追加し, 「安息香酸エストラジオール標準品」外9品目を(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91品目, 色素試験用標準品38品目, 計129品目となった。

6. 移転関係

(1) 本所

昭和63年7月19日の閣議決定(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), 東京都庁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, 早くも平成11年度の特定期有財産整備特別会計要求に向けて留保地の全体利用計画策定(東京都, 府中市及び当所の三者協議)に着手可能となる見込みである。

(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, 厚生科学課を中心として開発事業の進行に並行して具体的な検討を進める予定としている。

別紙

平成 9 年 度 予 算 額

事 項	平成 8 年度	平成 9 年度	対前年度差 引増△減額	備 考
	(A)	(B)	(B)-(A)	
	(千円)	(千円)	(千円)	
(組織) 厚生本省試験研究機関	3,882,889	4,678,859	795,970	
(項) 厚生本省試験研究所	3,670,134	3,992,590	322,456	
国立衛生試験所に必要な経費	3,670,134	3,992,590	322,456	
既定定員に伴う経費	2,339,990	2,358,311	15,686	
人 件 費	2,342,625	2,358,311	15,686	
増員要求に伴う経費	0	239,561	239,561	
人 件 費	0	237,982	237,982	
人 当 経 費	0	1,579	1,579	
研 究 費	0	0	0	
経 常 事 務 費	303,910	312,584	8,674	
人 当 経 費	7,677	7,575	1,477	
一 般 事 務 経 費	45,687	46,479	792	
研 究 費	242,580	250,422	7,842	
官庁会計事務データ通信 システムに必要な経費	7,966	8,108	142	
特 別 研 究 費	16,412	18,078	1,666	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 (10,091千円) 2. 生物システムに作用する化学の機能と3次元構造相関の解明 (7,987千円)
標準品製造費	46,830	46,288	△ 542	
安全性生物試験研究 センター運営費	206,224	207,433	1,209	
薬用植物栽培試験場運営費	101,832	103,399	1,567	
施設管理事務経費	85,487	102,175	16,688	
受託研究費	166,955	165,277	△ 1,678	1. バイオテクノロジー応用 医薬品の評価技術の開発 (6,954千円) 2. バイオテクノロジーを利用 した食品の開発と安全性評価 技術の開発 (12,500千円) 3. バイオテクノロジーを応用 した毒性・薬効の新評価技術 の開発 (20,497千円) 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 (14,926千円) 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 (13,760千円) 8. 高機能を有する医用材料の 創製・改良・修飾・及び周辺 技術に関する研究 (8,000千円) 9. 医用材料と生体の相互作用 の総合化技術の開発 (4,971千円) 10. 薬用植物の科学的研究 (13,757千円) 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 (32,000千円)

事 項	平成8年度	平成9年度	対前年度差 引増△減額	備 考
	(A)	(B)	(B)-(A)	
	(千円)	(千円)	(千円)	
				1 2. 神経系の機能・病態の解析 と医療への応用 (13,853千円)
				1 3. 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 (13,871千円)
				1 4. 代謝調節機能に及ぼす環境 要因の解析 (2,060千円)
乱用薬物基礎研究費	19,103	19,142	39	薬物乱用, 特に市販配合剤乱用 時の依存性形成能とその薬物動態 ならびに生体に及ぼす影響に關す る研究 (19,142千円)
総合化学物質安全性研究費	123,552	132,546	8,994	1. 安全性点検体制支援システ ム経費 (72,096千円) 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 (31,742千円)
移 転 調 査 検 討 費	2,673	2,673	0	
共 同 利 用 型 高 額 研 究 機 器 整 備 費	99,399	101,233	1,834	
培 養 生 物 資 源 保 存 管 理 基 盤 整 備 費	41,429	41,711	282	
研究情報活動費基盤整備費	78,163	87,928	9,765	1. 研究情報ネットワークシステム基盤 整備費 (21,902千円) 2. 研究情報整備事業 (23,115千円) 3. 情報を基盤とする化学物質 安全性国際協力事業 (42,911千円)
抽出インプラント用具の適合性 解析法研究費	35,540	20,705	△ 14,835	
遺伝子治療薬の品質、安全性 等確保のための基盤研究費	0	33,546	33,546	
(項) 血清等製造および検定費	121,707	602,106	480,399	
医薬品の国家検定及び 検査等に必要経費	121,707	602,106	480,399	
一般事務経費	12,916	12,925	9	
事業費	108,791	109,991	1,200	
医薬品医療機器審査センター に必要な経費	0	479,190	479,190	
(項) 厚生本省試験研究所施設費	91,048	84,163	△ 6,885	
国立衛生試験施設整備費経費	91,048	84,163	△ 6,885	伊豆薬用植物栽培試験場ガラ ス温室新設工事
(移替予算)				
(組織) 厚生本省試験研究機関	159,033	163,725	△ 4,692	
(項) 国立機関公害防止等 試験研究費	64,326	68,961	4,635	
(項) 国立機関原子力試験研究費	94,707	94,764	57	
	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9年度にも、昨年度に引き続いて、医薬品の品質規格に関する研究、製剤評価に関する研究、ならびに麻薬および依存性薬物に関する研究について試験・研究を実施した。しかしながら、平成9年7月に当所内に医薬品医療機器審査センターが設置されたこと、ここ2、3年の間に、厚生省の研究予算のシステムが変わり、基礎研究の部分だけでなく、各課がもつ研究費の枠を行政的に必要な研究に振り向けてきた指定研究的な部分も、医薬安全総合研究事業や生活安全総合研究事業などといった形でまとめられて、大型で公募型のものとなったこと、省庁再編の動きの中で、エージェンシー化など国の試験研究機関の再編が進められようとしているなど、当所を巡る状況は大きく変化している。こうした状況の下で、薬品部の業務も見直しが迫られており、従来の品質規格や製剤評価に関する研究にとどまらず、ソリブジン事件を契機に大きくクローズアップされた薬物の相互作用など、医薬品の安全性、適正使用に関わる問題などについても研究できる体制を早急に整える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、ならびに日本薬局方の規格および試験方法に関する研究を行った。製剤評価に関する研究では、経口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 *in vitro* 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、なら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。また、麻薬およ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、なら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。

人事に関しては、高橋一徳主任研究官が、平成10年3月31日付けで定年退職された。昭和35年以来の37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お礼を申し上げる。

高橋氏の後任には、4月1日に昭和薬科大学博士課程修了の坂本知昭氏を迎えることができた。今後の活躍を期待するものである。

また、平成9年4月から、科学技術特別研究員として、小村純子さんが第一室においてヒトにおける医薬品のバイ

オアベイラビリティを評価し得る *in vitro* 試験系の確立に関する研究に取り組んでいる。

長期の海外出張に関しては、平成7年9月からの2年間、米国コロラド大学薬学部・カーペンター教授の下で、タンパク質含有医薬品の安定性評価法および安定化に関する研究を行っていた伊豆津技官は、平成9年11月に多くの研究成果を挙げて帰国した。

短期の海外出張については、次のとおりである（なお、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関連の海外出張については、業務成績5. 国際協力の項を参照していただきたい）。

小嶋部長、青柳室長および鹿庭主任研究官は、ICH4 準備会議および本会議（品質分野）に出席するため、ベルギーに出張した（平成9年7月）。

吉岡室長および鹿庭主任研究官は、米国薬剤学会第11年会（平成9年11月）における研究発表のため、米国に出張した。

中原室長は、第35回国際法中毒学会・法中毒領域のキャピラリー電気泳動研究会（平成9年8月）および第5回国際治療用ドラッグモニタリング・臨床毒物学会（平成9年11月）において研究発表を行うため、イタリアおよびカナダに出張した。また、国連の生体試料中の幻覚剤の同定・定量に関する専門家会議に出席するため、スペインに出張した（平成9年11月）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬139件について試験した。

2. 一斉取締試験

インドメタシン徐放顆粒5件について試験した。

3. 特別行政試験

あへん中のモルヒネの含量について試験を行い、医薬安全局麻薬課に報告した（国産あへん24件、輸入あへん97件、合計121件）。

4. 標準品の製造

次の向精神薬標準品を製造した：

塩酸シュードクロロエフェドリン（12.0g）

5. 国際協力

国際厚生事業団の第8回必須医薬品製造管理研修（平成9年10月）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。また、同事業団主催の不正医薬品対策国際セミナー（平成10年3月）に協力した。

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平成9年度の研修員として平成9年6月3日に来日した中国天津市薬品検査所の屈穎薬師は、国立医薬品食品衛生研究所（薬品部）における6ヵ月間の毒薬・麻薬分析に関する研修を終えて、平成9年11月30日帰国した。

小嶋部長は、昨年に続いて、同プロジェクトの巡回指導

調査団の一員として、中国天津市薬品検験所を訪問し、プロジェクトの進捗状況を視察するとともに、技術協力を進める上での問題点ならびに今後の計画について中国側と協議した(平成9年8月)。

吉岡室長は、同プロジェクトの短期専門家として中国天津市薬品検験所に出張し、医薬品の安定性に関する技術指導を行った(平成9年10月)。

また、石橋室長は、同プロジェクトの短期専門家として中国天津市薬品検験所に出張し、医薬品の機器分析に関する技術指導を行うとともに(平成9年7~9月)、国際厚生事業団および国際協力事業団の後援により中国天津市において開催された天津偽劣医薬品対策セミナー(平成9年9月)に協力した。また、同プロジェクトの機材修理班とともに同検験所に出張し、これまでの4年間に同プロジェクトにより検験所に供与された分析機器の作動状況について点検し、必要な修理を行った(平成10年4月)。

6. その他

中央薬事審議会の各種調査会における審議(医薬安全局審査管理課および安全対策課)、日本薬局方の改正作業(医薬安全局審査管理課)、日本薬局方外医薬品規格および医薬品添加物規格の改正作業(医薬安全局審査管理課)、地方衛生研究所技術者講習会(医薬安全局監視指導課)、麻薬および乱用薬物に関する情報収集(医薬安全局麻薬課)ならびに日本工業規格(JIS)の改正作業(通商産業省)などに協力した。

また、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインを作成し、公表した(医薬安全局審査管理課)。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

イミダゾール系の外用抗真菌剤について迅速分析法を作成した(医薬安全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、他種成分配合の消化器用薬中のアルジオキサおよびL-グルタミンの分析法を検討した。

希少疾病(熱帯地域からの輸入寄生虫症)用の未承認医薬品であるオルニダゾール錠、フロ酸ジロニキサニド錠、メフロキン錠、硫酸キニーネ錠、リン酸クロロキン錠およびリン酸プリマキン錠の「規格及び試験方法」を開発整備した。これにより治験薬として供給する希少薬の品質確保が可能となった(厚生科学研究費補助金)。

指定検査機関の試験検査結果の信頼性確保を目的に、精度管理(案)の検討を行った(医薬安全局監視指導課委託研究費)。

「一般用医薬品の試験法(上,下)」(薬業時報社,東京,1997)を刊行し、地方における医薬品の承認審査の質の向上と均一化に資した。掲載した医薬品は、鎮咳去痰薬、鎮痛薬、ビタミン主薬製剤、鼻炎用点鼻薬、鼻炎用内服薬、

瀉下薬、眼科用薬、浣腸薬、駆虫薬、胃腸薬および外用痔疾用薬である(厚生科学研究費補助金)。

平成5~7年度に開発した不正医薬品の鑑別試験法を英訳して製本化した「*Rapid Examination Methods against Counterfeit and Substandard Drugs*」(薬業時報社,東京,1997)を用いた実習を、中国天津市(1997年9月,参加人員:約50名)および東京(1998年3月,参加人員:中国4名,タイ2名,ベトナム1名,フィリピン1名)で行った。その結果、開発した鑑別試験法が開発途上国においても実用可能であることが確かめられた(国際厚生事業団技術移転振興対策事業費)。

2. 日本薬局方の規格および試験方法に関する研究

第十三改正日本薬局方に収載の参照赤外吸収スペクトルの問題点(塩の形をした医薬品における臭化カリウム錠剤調製時の塩の交換など)について検討した。

日本薬局方一般試験法の定性反応名をIUPAC命名法に準拠した名称に改めた。また、米国薬局方(USP)および欧州薬局方(EP)と整合した残留溶媒試験法(ガスクロマトグラフ法を用い、ヘッドスペース法ならびに直接注入法により試験を行う)を作成し、日本薬局方調査会理化学試験法委員会に提案した(厚生科学研究費補助金)。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬学的研究

リン酸コデインは、イヌの消化管内攪拌強度をヒトレベルにまで低下させるが、錠剤の胃排出速度に影響しないこと、および、回転透析セル法により、*in vivo*における徐放顆粒の下限の放出速度を予測できることなどを明らかにした(HS財団受託研究費)。

溶出試験装置の振動を検出し得る新しいカリブレータを開発し、その妥当性を検証すると同時に、新しい溶出試験の判定基準案を作成した。また、生物学的同等性評価へのポピュレーションファーマコカインティックスの有用性をシミュレーションにより示した(生物学的同等性の評価に関する研究費)。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

マトリキシング法によって医薬品製剤の有効期間を設定するための前提条件として、安定性の包装および処方間変動を評価する方法を確立した(HS財団国際共同研究費)。

デキストランやポリビニルアルコールなどを添加剤とした牛血清γ-グロブリンおよびビリルビンオキシダーゼの凍結乾燥製剤について、製剤の分子運動性が高分子添加剤の種類や分子量によって変化し、その分子運動性によってタンパク質の安定性が支配されることを明らかにした(創薬科学総合研究費)。

リゾチームや牛血清アルブミンなどのサイズの異なる薬物について、ハイドロゲルからの放出速度がゲル高分子のスピン-スピン緩和時間で表される分子運動性と Free Volume Theory から導かれる理論式によって予測できる

ことを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

γ線照射によってデキストラン、ポリアスパラギン酸、ゼラチンなどを構成成分とする生分解性ハイドロゲルを調製することができた。いずれの高分子においても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を明らかにした (国立機関原子力試験研究費)。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

幻覚剤 MDMA をラットに投与して毛根を採取し、毛根中での挙動を経時的に追跡した。その結果、MDMA 急性中毒事故の証明に毛根が利用できることを確認した。併せて、薬物と代謝物の比と死亡経過時間との間に相関性を見出した。また、覚せい剤原料のエフェドリンの毛髪からの検出法を検討し、高感度分析法を確立した。

エンジェルダスト (PCP) の使用を確認するため、ヒト毛髪中から、PCP および2つの代謝物 PCPH と PCP-diol を同時に検出・定量する試験法を確立し、米国での乱用者の毛髪からそれらを同時に検出した。

4種の興奮剤系向精神薬 (Fenproporex, Mefenorex, Methcathinone, Pyrovalerone) について、呈色反応、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィーならびにガスクロマトグラフ/質量分析を行い、これらの測定結果に基づいて、分析マニュアルを作成した (医薬安全局麻薬課委託研究費)。

覚せい剤の喫煙により副生する *N*-アシル体の行動薬理試験を行い、マウスおよびラットにおいて、覚せい剤と同等以上の興奮作用を確認した。

生 物 薬 品 部

部 長 早 川 堯 夫

概 要

遺伝子治療薬の安全性確保基盤技術に関する研究を推進した。細胞治療薬やトランスジェニック動物由来医薬品の品質・安全性等確保のための研究を開始した。従来のバイオ医薬品に加えて、次世代バイオテクノロジー応用生物薬品に対応するための先端的基盤研究、評価科学研究への胎動が始まっている。生物薬品につながる生産基材 (遺伝子、細胞、動物等) の調製法、生産技術 (培養/飼育、精製等) の至適化、生産物 (タンパク質、核酸、細胞等) の構造・特性解析法など、いずれもが急速に進展する先端技術や科学的成果の多面的、重層的な組み合わせの結晶としてある。そのまた集大成である個々の生物薬品の評価は、すべて難度の高い応用問題となるが、問題を解くための鍵は、いかなる内容と質の科学的基盤を集積して、それらをいかに有機的に活用できるか、未知への洞察力をいかに発揮して新たなコンセプトの創出に導けるか、問題をいかに社会科学

的に位置づけて思考できるか、などにある。

ICH 活動では、細胞基材から製品規格設定に至る主要なトピックスに関する国際調和文書の作成作業が一段落した。薬局方の国際調和作業もそれなりの進捗状況にある。

審査センターの発足により、部をより高度な研究活動の場とするべく歩み始めた1年であった。

人事面では、森本和滋第1室長が平成9年7月1日付けで主任研究官に配置換えとなり、医薬品医療機器審査センター審査第1部審査管理官併任となった。新見伸吾主任研究官が平成9年7月1日付けで診断用医薬品室長に昇任した。川崎ナナ主任研究官が平成10年2月1日付けで第1室長に昇任した。新見伸吾診断薬室長が、平成10年1月26日～2月6日に開催された人事院第19回行政研修に参加した。科学技術振興事業団重点研究支援協力員として平成9年11月1日付けでナディア・エル・ボライ氏に代わって日向須美子氏が派遣された。同じく科学技術振興事業団重点研究支援協力員として平成10年4月1日付けで小木美恵子氏に代わって日向昌司氏が派遣された。

海外出張は以下の通りであった。早川部長：ICH4 に向けてのバイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議および ICH4 に出席 (ベルギー、平成9年7月10日～7月20日)、中国天津医薬品検査技術プロジェクト第4回日中医薬品分析セミナー講演等 (中国、平成9年9月21日～26日)、ICH バイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議に出席 (米国、平成10年1月31日～2月8日)、医薬品生産における動物血清使用問題をめぐる国際シンポジウム等に出席 (フランス、平成10年5月2日～5月10日)；山口照英第2室長：ICH4 に向けてのバイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議および ICH4 に出席 (ベルギー、平成9年7月10日～7月20日)；川西徹第3室長：ICH4 に向けてのバイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議および ICH4 に出席 (ベルギー、平成9年7月10日～7月20日)、ICH バイオテクノロジー医薬品の品質に関する専門家会議に出席 (米国、平成10年1月31日～2月8日)；渡部明子研究員：遺伝子治療ベクターに関する国際カンファレンスに出席 (ベルギー、平成10年3月10日～3月16日)。

業 務 成 績

1. 特別審査 22件
2. その他。

第13日本薬局方改正に伴う業務、中央薬事審議会各種調査会・部会、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 (いずれも医薬安全局審査管理課)、GMP 評価委員会 (医薬安全局監視指導課)、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)、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) エレクトロスプレーイオン化液体クロマトグラフ質量分析法 (ESI-LC/MS) を用いた糖鎖構造解析法の確立を検討し, ESI-LC/MS によってモデル糖タンパク質リボヌクレアーゼBおよびフェツイン由来糖鎖の構造を解析できることを示した (HS 財団受託研究費)。

ii) ESI-LC/MS によるエリスロポエチン (EPO) のペプチドマッピング法は, ペプチドと糖ペプチドを同定でき, さらに各糖ペプチドを結合糖鎖の違いにより分離できることから, 糖鎖の部位特異的分子多様性の簡便・迅速な解析法として有用であることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

iii) 異なる3種の組換えヒト型 EPO 製剤を用いて, 糖鎖含有タンパク質製剤の糖鎖部分の品質評価試験法における HPAEC-PAD の有用性を検討し, HPAEC-PAD は EPO の糖鎖をシアル酸結合数および分岐構造の違いによって解析できることを確認した (HS 財団受託研究費)。

iv) FACE を用いて4種のヘルパーT細胞表面のN-結合型糖鎖を解析し, 糖鎖の相対的含量に差があることを見出した (HS 財団受託研究費)。

v) ガングリオシド GD1_a の癌転移抑制機構を解明することを目的として GD1_a の細胞運動抑制効果を指標に GD1_a の標的分子を探索し, HGF あるいは HGF 受容体 c-met が標的分子の一つであることが示唆された (HS 財団受託研究費)。

vi) 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, ヒトトロンボモジュリンの共通力価測定法の確立と力価 (単位) の統一, 標準品候補の設定を行った (HS 財団受託研究費)。

vii) バイオテクノロジー応用医薬品の生物活性の評価法の開発に関して, DMSO 処理したヒト白血病 HL-60 細胞の増殖性を指標として G-CSF の生物活性を測定する系を確立した。

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的研究の一環として, L-plastin の多形核白血球の活性酸素産生系の活性化における役割を明らかにするために, L-plastin を認識する抗体を作製した。

ii) 血栓溶解剤 t-PA 投与後の血管再開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, プラスミンによる血小板凝集が ADP 分解酵素である apyrase に高感受性であることを見いだした (HS 財団受託研究費)。

iii) 創薬研究のため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, マイクロ秒レベルの時間分解能で心筋細胞のカルシウムスパーク現象や電気刺激によるカ

ルシウム上昇を高分解能で画像化し, 細胞内膜系のカルシウムチャネルの開口を捉えることに成功した (HS 財団創薬科学総合研究事業)。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

i) K562 細胞の赤芽球分化誘導因子に関する研究の一環として, K562 細胞に対するアクチビン A の作用を検討し, アクチビン A は, 酪酸とは異なる作用機構によって赤芽球分化を誘導することが示唆された (厚生科学研究費補助金)。

ii) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化について, G-CSF による HL-60 細胞の好中球への機能分化の促進作用を GM-CSF が阻害することを見いだした。また, HL-60 細胞の好中球への機能分化において, p70 S6 キナーゼが抑制的な作用を持つことを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

iii) ホルモン・サイトカイン等の情報伝達に関与する転写因子 STAT のリン酸化による制御について検討し, STAT3 のセリンリン酸化は STAT3 の活性化に関与するチロシンリン酸化に対して負の制御を行っている可能性を示した。

iv) 細胞内のタンパク質リン酸化現象の画像化をめざして, src-homology 領域を含むポリペプチドの蛍光標識化を行った (文部省科学研究費補助金)。

v) ホルモン等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, 初代培養ラット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に関与するプロテアーゼについて探索を行った。

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基礎的研究

i) 膜融合リポソームの遺伝子導入特性解析の一端として血球系培養細胞との反応性を解析し, monocyte 系, T lymphoma 系の細胞と効率よく融合すること, B lymphoma 系細胞, erythroid 系細胞とは融合しにくいことを見いだした。膜融合リポソームは, 融合能の程度に関係なく, これら細胞との結合能を有していると考えられた (厚生科学研究費補助金)。

ii) 遺伝子毒性を持たない新規遺伝子治療用ベクターとして EBV ベクターの複製システムについて検討し, ヒト染色体断片を組み込むことによりベクターの核内安定性が増すことがわかった (厚生科学研究費補助金)。

iii) フォトニクス技術を利用して高度化をとげた細胞内生化学現象の画像化法を用いて, 培養海馬ニューロンのグルタミン酸処理による細胞障害過程を解析し, 高濃度グルタミン酸による不可逆的カルシウムイオン濃度上昇には, カルシウムイオン非依存性の細胞膜カルシウムイオン透過性亢進が関わることを明らかにした。また肝細胞内では

pH 蛍光プローブ carboxySNARF-1 から、共焦点レーザー顕微鏡による pH 画像化に適した蛍光特性を示す物質が生成することを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

iv) ヒトの遺伝子等を導入したトランスジェニック動物由来細胞を、生体応用を目的とした製品として利用する場合の安全性・品質確保に必要となる諸要素、評価手法について検討した (厚生省委託研究 診断用生物学的製剤等基準作成費)。

v) トランスジェニック動物を利用して製造される医薬品の製造技術の状況を把握するとともに、医薬品製造の観点から、製造に利用される動物を作製・維持・管理する上での留意事項及び製品の品質、有効性、安全性を確保するのに必要な評価技術を検討した (厚生科学研究費補助金)。

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、肝疾患モデルラットを用いフォリストアチン mRNA 測定の前毒性指標としての有用性について基礎的な検討を行った (厚生省特別研究)。

ii) アシアロ糖タンパク質受容体の消長を指標にした肝疾患の診断法の開発とその応用として、肝疾患モデルラットにおける血中アシアロ糖タンパク質受容体の変動について検討した (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、生薬薬理学的研究を行った。薬局方の生薬の微生物限度値に関する研究を行っている。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天津医薬品検査技術プロジェクト、フィリピンの薬局方への技術援助及び日本と中国との二国間での薬局方の生薬分野でのハーモナイゼーションを開始した。

行政との対応では、13改正日本薬局方第一追補の作成試験、いわゆる合法ドラッグの生薬類の解明、国際調和の観点からのハーブの規制緩和に関する基原植物及び安全性に関する成分の検討を行った。

代田修研究員が平成9年4月1日付けで採用され、当部に配属された。鈴木英世室長が平成9年9月30日付けで退職し、関田節子主任研究員が第二室長に任命された。樋口行人氏を平成10年4月1日付けで定員外職員として採用した。近藤俊哉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9年4月1日から平成10年3月31日まで受け入れ、小出達夫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10年4月1日から受け入れ、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 Lu Shuhua (呂曙華) 氏 (平成9年6月17日から6か月間) を研修員として受け入れた。

二国間共同研究のため中国から中華人民共和国衛生部薬典委員会の Liu Xing Chang (劉興昌) 氏 (標準品第三室責任者)、薬品生物製品検定所中薬室の Zhang Nan Ping (張南平) 氏及び Lu Jing (魯静) 氏、天津市薬品検定所中薬室 Lu Gui Bao (呂焜宝) 氏を平成10年1月25日から1月31日まで受け入れ、当部主催の薬局方生薬に関する日中国際共同研究シンポジウム (1月27日、28日) で討議を行った。科学技術庁特別研究員として、日中の生薬および生薬製剤の規格試験の研究のため Lin Rui Chao (林瑞超) 氏を平成10年2月13日～3月29日の45日間受け入れた。重点基礎研究基礎研究費の国際共同研究「アレルギーの治療に関する薬用植物の研究」のための専門家として、インドの S.N. Yoganarasimhan 氏を平成10年3月6日から3月30日まで、フィリピンの F.M. Dayrti 氏を平成10年3月22日から3月27日まで、それぞれ受け入れた。

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9年8月17日から8月22日まで中国に出張し、韓国医薬品食品研究所の第1回医薬品食品の安全性に関するシンポジウム参加のため10月14日から10月17日まで韓国に出張し、WHO 西太平洋事務局での伝統薬の普及に関する会議出席のため12月7日から12月13日までフィリピンに出張し、フィリピン薬局方作成のための事前調査のために平成10年2月24日から3月4日までフィリピンに出張した。尾崎幸紘室長は、平成9年5月24日から6月21日まで国際協力事業団中国天津医薬品検査技術プロジェクトの短期専門家として天津に出張した。関田節子室長は、日中医学協会留学生制度10周年記念シンポジウム出席のため平成9年12月4日から12月7日まで中国に出張した。小野主任研究員は平成9年12月14日から12月28日まで、HS 財団国際共同研究の実施のためフランス、リヨンの国立健康医学研究所 (INSERM) に出張した。川原信夫主任研究員、鎌倉浩之研究員、代田修研究員、酒井英二研究員は、科学技術庁二国間共同研究のため平成9年12月4日から12月10日まで中国に出張した。

業務成績

いわゆる合法ドラッグとして、市場の流通品に違法のものがないかを検査した。検体は9府県の35品目で、その内容表示生薬に含有されていると考えられる成分 (カフェイン、ヨヒンビン、カワイン) および取り締り対象となる成分 (エフェドリン系アルカロイド、ステロイドホルモン、

ハルミン、シロシビン)の合計7種の化合物群に関して成分分析を行った。この結果、半数以上のドラッグよりカフェインが検出され、一部のドラッグよりカワインの存在が示唆された。一方、催幻覚作用物質であるハルミン、シロシビン、また各種ステロイドホルモン、ヨヒンビンおよびエフェドリン系アルカロイドは検出されなかった。

研究業績

1. 生薬および生薬製剤の規格試験の研究

i) 生薬の規格・試験法

13改正日本薬局方第一追補のニンジン、ニンジン末、センナ、センナ末、コウジンの5品目に残留農薬を記載するための規格作成を行った。

国立衛生試験所標準品の製造で、支所薬品試験部と、ペオニフロリ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、中間麻薬種および繊維種、近縁植物よりゲノムDNAを抽出し、RAPD分析およびRFLP分析を行い、この方法が鑑別に応用できるかの研究を行った(厚生科学研究)。

ii) 生薬の化学的品質評価の研究

サイコに含まれる主成分のサイコサポニン類のHPLCによる同時定量法を検討、確立した。さらに、この時必要となる生薬成分定量用サイコサポニンa, c, dの規格を設定した。また、この方法によりサイコ配合生薬製剤中のサイコサポニン類を定量した(ヒューマンサイエンス官民共同研究)。

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。カット生薬37種80検体粉末生薬13種13検体に10, 20, 30, 60 KGyで γ 線照射し、細菌、真菌、芽胞菌に対する滅菌効果を検討した。カンゾウ2検体、ウイキョウ2検体、シャゼンソウ1検体、カゴソウ1検体に抵抗性の菌が観察されたが、その他の生薬の滅菌は10 KGy以下で可能であった。成分に関しては、ダイオウ、シャクヤク、センナ、ウイキョウ、ケイヒの5つの生薬について検討をしたところ、60 KGyまでの照射線量では大きな変動は認められなかった(科技厅・原子力)。

2. 生薬に関する基礎的研究

(2-1) 生薬の化学的研究

i) 有用な薬理活性をもつ新たな植物の探索とその利用
ペルー産生薬 *Hercampuri* の成分検索を行い、ジクロロメタン抽出エキスより1種の新規セスタテルペノイド誘導体を単離、構造決定した。

ブラジル産生薬 *Canale de cheiro* についてIL-2遺伝子発現増強活性を指標に成分検索を行い、活性成分として1種の新規ナフトキノ誘導体を単離、構造決定した。

沖縄産薬用植物サルカケミカンおよびホソバワダンのメ

タノールエキスの生理活性について検討した。

ii) 菌類生薬の活性成分検索と科学的分類に関する研究
*Piri-piri*の内生菌 *Balansia cyperi* の成分検索を行い、ジクロロメタン抽出エキスより1種の新規化合物を単離、構造決定した。

iii) 菌類生薬の活性成分検索と科学的分類に関する研究
*Trichoderma*属10菌株の保存条件による成分代謝への影響を、前年度構造決定した2種の新規化合物を中心にHPLCで解析し、現条件での安定性を確認した(厚生科学研究・健康地球環境)。

iv) 生薬資源の保存と保護に関する研究

北海道から沖縄までの全国を対象に、薬局方・局方外生薬規格に記載されている生薬基原種の野生植物の分布図の作成を行っている(厚生科学研究・健康地球環境)。

v) 化学物質の機能と三次元構造相関に関する研究

三次元構造を明らかにするために *Cheateglobosin* 誘導体のNMR測定及び理対構造解析を行った(特別研究)。

(2-2) 生薬の薬理学的研究

i) 有用な薬理活性をもつ新たな植物の探索とその利用

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70%メタノールエキスの経口投与で認められた抗炎症作用の活性成分をマウスでの酢酸誘発色素透過性亢進の抑制作用を指標に検討した。抗炎症活性はメタノールエキスを水とヘキサンで分配して得られたヘキサン可溶画分に移行し、脂溶性成分であることが示唆された。

紫根に含まれる光学異性体成分のシコニンおよびアルカニンの局所投与での肉芽組織形成促進時の肉芽組織中の組織学的変化を免疫染色法により検討した。両化合物の局所投与後、5日においてTGF- β 反応細胞のマクロファージや単球等の浸潤細胞や α -smooth muscle actin 反応する新生血管が多数観察された。一方、10日においてはこれら細胞に変わって繊維芽細胞の増生が認められた(HS研究)。

ii) エンドセリン受容体脱感作の分子機序の解析および、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関する電気生理学的解析を、昨年度に引き続き行った(HS創薬科学研究)。心筋症ハムスターの原因遺伝子を明らかにした。また、心筋症の発症機序に関する電気生理学的解析を行った(HS研究)。

iii) 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける腎臓の病理組織学的検索と生化学的検査を行い、七物降下湯の効果を検討したところ、腎臓の高血圧性病変を組織学的及び機能的に改善することを明らかにした(厚生科学研究・長寿)。

療 品 部

部 長 中 村 晃 忠

概 要

HS 財団流動研究員・王 春仁博士は1999年3月末まで契約を更新し、「人工臓器材料の長期間安全性評価に有用な指標に関する基礎的研究」に従事している。また、1997年12月より、医薬品機構から Md. Abu Sayed 博士が研究課題「組織工学で用いる基礎骨格材料の前臨床評価に関する研究」を行うために当部に派遣された。さらに、1997年9月、神奈川歯科大学・熊田秀文講師を客員研究員として迎え、当部と共同で「成人性歯周炎に関する基礎的研究および薬物開発への応用」研究を実施している。

以下に記す療品部の業務、研究はいずれも重要な課題である。そのレベルも、極めて行政的なものから基礎的なものまでにまたがっている。テーマも広い範囲にわたっており、一見、バラバラに見えるが、どれも必然性があり、役に立つものである。多方面からの要請、研究費獲得の拘束、あまりに少ない定員、個人人の適性、などの制約下で精一杯やっているとは断言できる。流動する外部状況に適応する姿かもしれない。

業務成績

1. 家庭用品関係

例年通りに、当部は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。本計画は20年以上続いているもので、発足当初は療品部に家庭用品第2室として毒性試験を担当する室が増設された（毒性部と併任）経緯がある。その後、当該部門は毒性部に移管されたが、家庭用品の毒性試験は主に毒性部で引き続いて実施された。平成3年に、試験実施の体制（外部機関への委託も含む）と試験費用を考慮した計画の見直しが行われ、従来の網羅的な試験実施計画を変更し、ティア・アプローチを採用して、試験の質の向上と計画の慢性的な遅れを解消することが関係者（生活化学安全対策室を含む）間で合意された。しかしながら、最近、再び遅れが出始めた。再検討を要する。

なお、平成9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：抗菌剤2種：3,4,4'-trichlorocarbaniide, isobornylthiocyanoacetate

細胞毒性試験：抗菌剤4種：3-iodo-2-propynyl-butylcarbamate, 10,10'-oxy-bis(phenoxyarsine), *p*-chlorophenyl-3-iodopropargylformyl, 1-bromo-3-ethoxy-carbonyloxy-1,2-diiodo-1-propene

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(ISO/TCs)への参加：ISO/TC194/WG2 & 14「生体内分解；材料同定」(Rockville, 1998. 1, 中村)；ISO/TC194「医療用具の生物学的評価」(Alexandria, 1998. 5, 中村, 土屋)；ISO/TC172/SC7「眼鏡及び眼科用機器」(Stockholm, 1998. 3, 土屋)；ISO/TC150「外科用インプラント」(Singapore, 1997. 10, 佐藤)

ii) 医療用具関係 ISO/TC 国内審議委員会への参加：次の各 TC 国内審議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」；TC150「外科用インプラント」；TC198「ヘルスケア用品の滅菌」；TC45「ゴム製品」；TC210「ヘルスケア製品に関する一般事項」

iii) 国際調和に資するための研究（厚生科学研究費）：食品薬品安全センター、ラジエ工業、大阪大学、京都大学が主体となって、以下のような国際調和に有効なインフラ整備をはかっている：(1)日本のガイドラインで設定した細胞毒性試験用標準材料（陽性対照2種、陰性対照1種）を国際標準とするための ISO/TC194/WG5 メンバーによる共同実験；(2)放射線滅菌の線量決定法のための日本のバイオーバーデン調査；(3)ISO/TC194, ISO/TC150 関係委員会のホームページ開設。当部は、これらの事務局を担当した。

iv) 医療機器センター「医療用具に係わる基準のあり方等に関する検討委員会」に参加し、(1)医療用具のクラス分類の再検討；(2)薬事法42条に基づく基準の取り扱い；(3)医療用具の基本要件、などについて審議してきた。(1)については本年3月に実現した。また、(2)の一部も廃止や他の形の基準として改訂される方向が決まった。(3)は現在詰めの段階に入っている。

v) 厚生科学研究赤松班「医療用具の臨床試験のあり方に関する基礎的調査研究」に参加して、日本の医療用具 GCP と ISO 14155 や EN540 との調和について考察した。

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

天然ゴムラテックス中の塩基性 β -1,3-グルカナーゼが糖鎖構造を有するイソ酵素群からなることを確認した。また、患者の IgE 抗体によるこの酵素の特異的な認識に、糖鎖部分が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、この蛋白質の部分アミノ酸配列が、ラテックスアレルギー Hev b 2 の配列に一致することを示した（厚生科学研究費）。

2. 天然由来医用材料の生物学的安全性評価に関する研究

天然由来医用材料としてラテックス製品に注目し、5種

類のラテックス製手術用手袋と2種類のラテックス製カテーテルの発熱性を検討した結果、1種類の手術用手袋と両カテーテルに有意な発熱性を認めた(厚生科学研究費)。

3. 歯科用レジンなどの安全性に関する研究

唾液中の十数ppbレベルのメタクリル酸メチル(MMA)の定量法を開発した。この方法を利用して、数種の常温重合レジンによる義歯床使用時に患者の唾液へ溶出するMMA量を測定した。その結果、溶出量は非常に微量であることがわかった(厚生科学研究費)。

4. 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

in vitro 実験系でポリウレタン(PU)によって癌化した細胞のコネキシンは、リン酸化修飾を受け、その細胞間連絡機能は有意に低下していた。このリン酸化には、PUのハードおよびソフトセグメントによるprotein kinaseの活性化が関与していることが明らかとなった。種々の装飾PUを調べた結果、*N*-sulfonylalkyl 化PUで細胞間連絡阻害活性が激減することが分かり、生体適合性の優れた材料の候補とした(HS受託研究費)。

5. 細胞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

表面を種々の蛋白で修飾したポリエチレン上、あるいは細胞培養用ディッシュで初代細胞を培養した培地を回収し、細胞分化実験を行ったが、これらの培地による細胞分化への影響はみられなかった。すなわち、蛋白修飾の細胞・材料相互作用への直接影響が細胞分化の正常化の要因であることが分かった(経常研究費)。

6. QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究

種々の粒径を持つポリスチレンおよびポリエチレン粒子を用いて、粒子が細胞間連絡機能に与える影響を検討した。その結果、細胞播種前に、細胞より小さな粒子をディッシュ底面に吸着させた場合のみに機能阻害が認められ、粒子による阻害には細胞が認識する方向が重要な意味を持つ可能性が示唆された。さらに、粒子径が小さいほど機能阻害活性が大きくなることが明らかとなった(科学技術振興調整費・総合研究)。

7. 放射線照射をうけた医用材料の表面解析と細胞機能影響評価に関する研究

ポリ乳酸に γ 線をあてた結果、線量に応じて分子量が低下した。マウス骨芽細胞では、 γ 線照射した高分子量ポリ乳酸による毒性や骨分化促進作用は検出されなかったが、低分子量ポリ乳酸では骨分化促進作用が明らかとなった(原子力研究費)。

8. 金属酸化物微粒子の生体適合性評価に関する研究

生体適合性耐摩耗性材料評価の一環として、チタンなどの金属材料の表面に生成する金属酸化物とその微粒子を評

価した。ルチル型およびアナターゼ型酸化チタン微粒子は両者共に同程度の細胞間連絡阻害作用を示した(科学技術振興調整費・知的基盤研究)。

9. 発生毒性物質の*in vitro* 試験に関する研究

人工関節材料に含まれるバナジウムの発生毒性を評価した結果、強い軟骨分化阻害作用とギャップ結合阻害作用が明らかとなった。眼内レンズなどに添加されるUV吸収剤の中で、HMPBTがギャップ結合阻害作用を示したが、コネキシン蛋白を解析した結果、リン酸化修飾を受けていることが明らかとなった(特別研究費)。

10. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

医用材料データベースをWindowsで稼働するように変更し、テストデータを入力した。整形外科インプラント、眼内レンズなどのモデル用具を選び、当該学会に依頼して用具使用状況調査および摘出事例データベースの作成を開始した。摘出眼内レンズの保存・輸送方法を検討すると共に、物理・化学的分析を試行し、分析方法を検討した。医療用具の不具合報告のデータベースを試作し、500件以上のデータを入力した(インプラントデータシステム開発研究費)。

11. 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

硫酸化チロシン残基が、分子内のみならず分子間でもArg残基と共役酸塩基対を形成し安定化することを、LSI-MS法やMALDI-TOF-MS法を用いて示した。この結果は、チロシン残基の硫酸化により促進される分子間相互作用の化学的なメカニズムを示唆するものである(経常研究費)。

12. 化学分析のデータ解析に関する研究

液体クロマトグラフの送液ポンプのノイズは主音と倍音からなることが分かった。ポンプノイズがある場合でも、FUMI理論を用いて精度予測が可能であることを示した。イオンクロマトグラフィーの日常点検にも、FUMI理論は有用であることを示した(HS創薬科学総合研究費)。

13. 化学物質の感作性強度および交差感作性と化学構造に関する研究

種々の2-mercaptobenzimidazole(MBI)誘導体を合成し、その皮膚感作性強度と交差反応性を調べた。これらの誘導体は交差反応することが明らかとなった。また、皮膚感作性強度はラジカル捕捉反応速度定数とは相関しないことが分かった(家庭用品等試験検査費)。

14. 家庭用品による接触皮膚炎等の原因究明に関する研究(家庭用品等試験検査費)

皮膚科医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) 皮革製時計バンド: *p*-*tert*-butylphenol formal-

dehyde resin (接着剤成分)；アレルギー性接触皮膚炎

2) プラスチック製眼鏡フレーム：ペリノン系染料 C.I. Solvent Orange 60 ；アレルギー性接触皮膚炎

3) 合成皮革製椅子の表地：有機ヒ素系抗菌剤 10,10'-oxy-bis(phenoxyarsine)；アレルギー性接触皮膚炎

15. 接触アレルギーに関するデータベース

日本接触皮膚炎学会より刊行されている接触アレルギー解説書に関して、家庭用品に関する化学物質の内、染料について文献調査を行い、日本語版の原案作りを進めている(家庭用品等試験検査費)。

16. スプレー製品による急性中毒事故防止に関する研究

フッ素樹脂、シリコンオイルを配合した防水スプレーによる急性中毒事故が1997年に13件発生した。事故品と非事故品とを対比させながら、噴霧粒子径(粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子存在率)、付着率、スプレー使用模擬条件によるマウス毒性試験結果を検討した。その結果、これらの試験を併用した安全性評価法の有用性が再確認された(厚生科学研究費)。

17. 組織細胞工学技術を用いた医療材料・用具の有効性、安全性、品質評価方法に関する研究

新しい技術製品である、いわゆる Tissue Engineering 製品が健全に発展するために必要な制度、支援体制、ガイドライン、などの整備の提言を行うことを目的とするもので、平成9年度は規制枠組みの考え方に関する提言を行った(厚生科学研究費)。

18. 滅菌保証に使用する指標菌(BI)のD値に培地組成が与える影響に関する研究

滅菌保証にあたり培地組成のばらつきに起因して細菌の増殖能が変動することが報告されており、実験でも確認された。それゆえ培地成分のなごばらつきに寄与しているのかを調べた。大豆-カゼイン消化物(SCD)液体培地の場合は培地メーカー間、ロット間による増殖能の変動は顕著ではなかった。SCD液体培地とSCD固形培地の間では菌抵抗値(D値)にISO 11138で許容されている以上の差が認められた。現行のISO 11138では、SCD液体培地もSCD固形培地の使用も認められている。それゆえ培地の選択に拠り滅菌保証を失敗する可能性があり、滅菌保証の際に培地の選択が重要な要因となる(厚生科学研究費)。

19. 感染性廃棄物中間処理における新技術の有効性および安全性に関する評価研究

大気汚染を惹起する焼却処理の代替法として、近年、米国を中心に急速に普及してきた高周波処理装置の処理有効性と安全性に関する評価研究を行った。また、諸外国における医療廃棄物処理ガイドラインを調査し、微生物不活性化レベルの基準値や生物指標など、新処理技術を評価するために必要な各種項目を選定し、我が国における「感染性

廃棄物中間処理新技術評価に関するガイドライン(案)」の作成に寄与した(厚生科学研究費)。

環境衛生化学部

部長 安藤 正典

概 要

平成9年度における生活環境関連の研究業務は多岐にわたった。室内空気に係わる課題では、昨年6月にホルムアルデヒドの室内濃度指針値が示された。また、同時に総揮発性有機化合物の指標について、化学物質の室内濃度指針値等の検討の必要性について、化学物質過敏症について等の報告が出された。これら一連の検討を受けて室内空気関連での研究や対策が進む方向性が示された。また、昨年から実施を始めた暴露評価研究は2年度に入り、室内空気中揮発性有機化合物の居住環境での存在状況の調査を全国衛生化学協議会の衛生研究所の協力を得て実施、貴重な情報を得ることが出来た。

水道関連では、昨年に引き続き、水質基準の改定やWHO飲料水検討未規制物質について実態調査を行った。金属類では、ヒ素、ウラン、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。有機化合物では、農薬類、多環芳香族炭化水素類、非イオン界面活性剤、及び自然毒であるマイクロシチン等について水道で問題として発生する要因やその実態調査を全国規模で実施した。

「暴露評価」研究では、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、経気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が特に、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として揮発性化合物類について検討した。更に、インド-日本2国間科学技術共同研究では地下水ヒ素汚染の暴露評価研究のため、インド国での共同研究実施機関の調査を行った。

経皮的暴露による課題では、皮膚機能に及ぼす影響として化学物資の免疫機能に与える影響及び経皮吸収の課題について検討した。また、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。

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カ所(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・医薬部外品関係

化粧品に添加されていることが禁止されている成分であるハイドロキノンモノベンジルエーテル及び*d*-マレイン酸クロルフェニラミンの試験法を作成した(厚生省医薬安全局審査管理課).

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う我が国の飲料水水質基準の見直しのため, 多環芳香族炭化水素類, 未規制農薬類, EDTA, ウラン等の無機物, ミクロキスチン等の測定方法の確立と実態調査及びそれらの毒性データの試料の収集を行った(厚生省生活衛生局水道整備課).

水道水質検査の精度管理の在り方について検討し, 将来への提言を作成した(厚生省生活衛生局水道整備課).

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) 建材・機械等の揮発性有機化学物質に関するガイドラインの作成に関する研究

シックビル症候群等で社会問題になっているホルムアルデヒド(HCHO)や揮発性有機化合物(VOC)について, 保健所職員やビル管理担当者向けに, これら物質の物理化学的性質, 発生源, 発生量, 挙動, 基準, 測定法, 換気, 低減方法等について平易に解説したガイドラインを作成した(厚生省生活衛生局企画課).

2) 建築物内における総揮発性有機化合物(TVOC)の調査研究

TVOCのガイドライン設定の基礎資料の提出を目的として, 大規模建築物及び居住環境内におけるTVOCの実態調査を, TVOC自動計測器と個体捕集-溶媒抽出法を用いて同時測定を実施し, 両者の相関性を検討した.

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

建材・内装材等から発生する発がん関連危険因子の一つであるスチレンについて, 主婦, 学生等を主体とした個人暴露量の実態調査を室内環境条件や人の生活行動時間との関連性において検討した.

3. 空気中の汚染物質の分析法に関する研究

1) 室内空気中の揮発性有機化合物(VOC)の定量法の検討

sick building syndrome や sick house syndrome 等の原因物質として指摘されているVOCについて, Tenax GR捕集-加熱脱着法及び個体捕集-溶媒抽出法等の分析法の検討を行った.

2) 室内空気中のリン酸エステル類の分析法の検討

内装材等から発生するリン酸エステル類(トリブチルホスフェート, トリス(2-クロロエチル)ホスフェート, トリス(β -クロロイソプロピル)ホスフェート, ダイアジノン, クロルピリホス, クロルピリホスメチル, フェンチオン, トリス(ブトキシエチル)ホスフェート, トリス(2-エチルヘキシル)ホスフェート, トリスクレジルホスフェート)等の分析法を確立した.

3) 室内空気中の有機塩素系化合物の分析法の検討

防虫剤, 水道水等から発生する有機塩素系化合物(トリクロロエチレン, テトラクロロエチレン, クロロホルム, 四塩化炭素, クロロジプロモベンゼン, 1,1,1-トリクロロエタン, *p*-ジクロロベンゼン, *s*-421)等の分析法を確立した.

4. 暴露評価基盤研究

暴露評価基盤研究の一環として, 平成9年度は対象物質としてVOCを選定し, 全化協に加盟する26機関と協力してVOCの室内外の実態調査を実施し, 全国規模の室内VOC汚染の実態を明らかにした.

5. 化粧品の試験法に関する研究

衛生試験法の化粧品試験法にエストラジオールおよびエチニルエストラジオールの定量法が記載されており, その試験法にはクロロホルムが使用されている. クリーンアナリシスの観点から, クロロホルムを用いない試験を検討した.

6. 化粧品の安全性評価ガイドラインに関する基礎的研究

種別許可基準の変遷と最近の化粧品を取り巻く規制緩和の流れ, 化粧品を巡る健康被害の現状解析, 緒外国の化粧品の安全性評価の現状を踏まえ, 種別基準の範囲内で新処方化粧品の開発するに当たり, 安全性を評価するためのガイドラインを現行の安全性評価ガイドラインを基に提案した. また, 安全性評価に必要な化粧品の生体膜への影響を, 界面活性剤のCHO細胞のviabilityを指標として検討し, これまで検討を行ったモルモットの剥離皮膚あるいはウサギ赤血球膜への影響と比較検討した. ウサギ赤血球の溶血とCHO細胞のviabilityの間に良い相関関係が成立し, 生体膜の違いにより界面活性剤の影響が異なることが明らかにした(厚生科学研究補助金).

7. 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CHO細胞の細胞毒性への影響を*in vitro*で検討した結果, UVAの方がUVBより影響力が強く, HP-UVA増感によって細胞毒性が増強されることが示唆された(HS財団受託研究費).

8. 皮膚ホメオスタシスに及ぼす環境要因とその評価法に関する研究

ヒト皮膚由来の細胞株への過酸化脂質の影響をサイトカインの放出量を指標に検討し、その発生機構について考察すると同時に生薬抽出物の影響について検討した。

紫外線散乱剤として化粧品に多用されている酸化チタンの結晶形の違いによる OH ラジカルの生成量の差違あるいは細胞毒性について検討した。

9. *in vitro* 評価系を用いた環境汚染物質のアレルゲン性評価に関する研究

ラット好塩基球培養細胞(RBL-2H3)を用い、環境汚染物質がRBL-2H3細胞の脱顆粒に与える影響をIgE抗原存在下あるいは非存在下で脱顆粒により放出される β -ヘキソサミニダーゼの活性を用いて研究した。環境汚染物質として知られている30品目について検討した。抗原存在下で、di-2-ethylhexyl phthalate, methylmercury chloride, *p*-nonylphenol, pentachlorophenol, thiuram 及び marthasteroside が β -ヘキソサミニダーゼの放出量を増加させた。また、抗原の非存在下で、bis phenol A, 2,5-dichlorophenol, *p*-nonyl phenol 及び marthasteroside が β -ヘキソサミニダーゼの放出量を増加させた(環境庁未来環境創造型基礎研究推進制度)。

10. 水質基準及び試験方法の設定に関する研究

1) 水中有害物質の標準分析法として、ベンツ(a)ピレン、フルオランテン、ベンゾ(b)フルオランテン、ベンゾ(k)フルオランテン、ベンゾ(g, h, i)ペリレン、インデノ(1,2,3-cd)ピレンの6種類の多環芳香族炭化水素の一斉分析法を行うための測定条件を設定した(厚生省生活衛生局水道整備課)。

2) 水中の環境汚染物質の一つであるEDTAの濃縮誘導化法を用いたGC/MSによる分析法の検討を行い、環境モニタリングに適用できる試験方法を確立した(厚生省生活衛生局水道整備課)。

3) 水質汚濁性農薬のうちジクワット、グリフォサー、トアセフェートのHPLC法による一斉分析法の測定条件を設定した。ベンタゾン、トリクロピル、メトラキシル、ジチオピル、シアナジン、ピリブチル、カルブカーボフランのGC/MSによる一斉分析法の条件を設定した(厚生省生活衛生局水道整備課)。

4) GC/MS及びLC/MSによるハロ酢酸類の高感度分析法を検討した。

5) 水中障害生物の定量的測定を正確に行うため、メンブランフィルター法と枠付きかい線チャンバーの比較を行い、枠付きかい線チャンバーの方が優れていることを明らかにした。更に、改良を行いより正確な測定の出る新たな枠付きかい線チャンバーを開発した。

6) WHO水質ガイドラインで新たに検討が加えられた物質の中から、非イオン性界面活性剤、多環芳香族炭化水素類、アトラジン、シマジン及びマイクロキスチンのヒトへ

の健康影響評価を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

11. 水道用薬品または水道用品の安全性に関する研究

1) 水道水に含まれる可能性のあるアルミニウムについて、水中での形態、由来、及び環境水中と浄水過程での存在量を昨年引き続き調査し、その安全性の評価を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

2) 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た。

12. 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

水道水中に存在するハロアセトン類5化合物のラット肝細胞毒性を検討し、ハロアセトン類の毒性発現に膜脂質の過酸化が重要な役割を果たしていることを明らかにした(環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

2) 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

ラット肝においてフタル酸-*n*-ブチルは、テストステロン2 α -ヒドロキシラーゼ活性を顕著に減少させることを明らかにした(環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

3) 遺伝子工学技術を用いた環境汚染物質の健康影響評価方法、確立に関する研究

シトクロム P450 4A1 遺伝子上流に存在する特異的塩基配列を組み込んだ、ペルオキシゾーム増殖活性物質の組換え細胞評価系を確立し、評価のためのマニュアルを作成した(環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

4) マウスリンフォーマ試験を用いて、トリハロメタン類の遺伝子毒性評価を行い、ジプロモクロロ酢酸とクロロプロモ酢酸が陽性、クロロホルム、プロモホルムは陰性であると評価した。その結果から、マウスリンフォーマ試験の有効性を検討した。検討した6種のハロ酢酸類の間では、塩素イオン又は臭素イオンの置換数が多いほど致死毒性も遺伝子毒性も低くなる傾向が見られた。塩素イオンに比べ臭素イオンの置換体の方が毒性が高い傾向が見られた(厚生省生活衛生局水道整備課)。

5) シトクロム P450 4A1 遺伝子のの上流に存在するペルオキシゾーム増殖物質の結合配列を同定し、化学物質が生物の構造と機能に密接に関係して影響を与えていることを明らかにした。

6) ラット肝において、1,1-ジクロロエチレン、cis-1,2-ジクロロエチレン及びtrans-1,2-ジクロロエチレンは、雄特異的P450分子種であるCYP2C11及びCYP3A2を有意に減少させることを明らかにした。

7) 5-アミノレブリン酸共存下でAs³⁺及びAs⁵⁺がラット肝細胞のプロトポルフィリンIXの蓄積を引き起こすことを明らかにした。

13. 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

水道事業者、全国72衛生研究所及び指定検査機関における試験の精度管理を実施した。また、水道法20条指定機関及び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(厚生省生活衛生局水道整備課)。

2) 水道水質の危機管理のシステムの諸外国の運用法及び実態調査を行った。

3) データベースの形態及びデータベースに組み込む情報の種類について検討し、データベースのモデルの構築を試みた。

14. 生活関連化学物質の経路別暴露アセスメントに関する研究

1) 室内空気中のVOCに関して、全国衛生研究所25機関と共同研究を実施した(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室)。

2) ホルムアルデヒドについてのtotal暴露評価を昨年引き続き行った(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室)。

3) ダイオキシン類とコプラナーPCBの曝露評価を行った(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室)。

15. 生活関連化学物質の安全性評価に関する研究

1) カドミウム含有米を投与し、投与量の違いによるカドミウムの蓄積を検討し、腎機能障害とカドミウム蓄積量の関係を明らかにした(環境庁環境基本計画推進調査費)。

2) 砒素化合物の化学形態の違いによる毒性影響について検討を行った(環境庁公害予算地域密着型)。

3) 表皮角化細胞を用いて各種砒素化合物の細胞毒性発現とその機構について検討を行った(科学技術庁科学技術振興調整費)。

4) 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を行った(厚生省科学研究費)。

食 品 部

部 長 豊 田 正 武

概 要

平成9年度の食品衛生分野において特記すべき事は、内分泌攪乱物質についての関心が高まり、環境ホルモン作用のあるダイオキシン、有機スズ化合物等について農産物も含めた環境汚染が特に注目されるようになったことである。そこで従来より行っていた魚介類中のダイオキシンの実態調査研究を拡大し、食品保健課、乳肉衛生課と協力しダイオキシンの日常食からの摂取量調査及び魚介類以外の個別食品についても汚染実態調査を開始した。

また食品中に残留する農薬の試験成績の信頼性を確保する上で、残留農薬分析の際に使用される標準品の品質を適正なものとするため、食品化学課と協力して検討会を設け

て検討を加え、平成9年10月に食品化学課より製造会社・輸入会社等に対し残留農薬分析用標準品の情報提供に関する指針として通知が出された。

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、また食物アレルギーの実験動物による評価系の確立に関する研究、さらに有用成分として、抗アレルギー成分、抗酸化成分等の検索及びその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、日仏科学技術シンポジウムに出席のためフランス・パリに出張(平成9年12月15日~20日)した。更にFAO/WHO 合同食品規格計画第30回食品添加物・汚染物質部会に出席のためオランダ・ハーグに出張(平成10年3月7日~3月14日)した。佐々木久美子第1室長は内分泌障害性化学物質に関する研究情報の収集のため米国NIEHS, NCTR, CIIT, EPAに出張(平成10年3月5日~12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サンジェゴに出張(平成9年9月6日~12日)した。鈴木隆第2室長及び近藤一成技官はアメリカ化学会に出席のため米国ダラスに出張(平成10年3月29日~4月2日)した。合田幸広第3室長は新規食品の安全性に関する情報入手と現状視察のため米国FDA等に出張(平成10年3月9日~18日)した。宮原誠主任研究官は米国における照射食肉の安全性に関する現場視察のため米国USDA等に出張(平成10年3月10日~18日)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
引き続き110農薬についてGPCを用いた一斉分析法を検討した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

ロ) 保存検体中の残留農薬調査
小麦及び大麦試料中のマラチオン測定における問題点について検討した(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
ピリプチカルブ及びクロルフェナピル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
PDA検出器によるHPLC測定農薬の一斉分析法の検討を行った(厚生省生活衛生局食品化学課)。

ホ) 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
N-メチルカーバメート系農薬の一斉分析法を確立し、また一部の輸入食品について残留実態を調査した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

2) 有機スズ化合物の衛生化学的研究

大部分の有機スズ化合物の化学形を明らかにした。

3) 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

引き続き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)。

4) 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

スピラマイシン及びベンジルペニシリンの試験法を作成し、イソメタミジウム及びチアベンダゾールの試験法を再検討した(厚生省生活衛生局乳肉衛生課)。

5) 食品中のダイオキシン類の汚染実態調査研究

17種食品中のダイオキシン類の実態調査を行ない、またトータルダイエツト試料により1日摂取量を推定した(厚生省生活衛生局食品保健課及び乳肉衛生課)。

6) 必須アミノ酸等による健康影響に関する研究

過去5年間のEMS関連文献の調査を行った(厚生省生活衛生局食品保健課)。

7) モロヘイヤの安全性に関する研究

モロヘイヤ種子中の強心配糖体の構造を明らかにし、マウス経口毒性を検討した(厚生省生活衛生局食品保健課)。

8) 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

アフラトキシン告示試験法の再検討を行った(厚生省生活衛生局食品保健課)。

ロ) かび毒の汚染実態調査に関する研究

国産とうもろこしについてフモニシン汚染実態調査を行った(厚生省癌研究)。またパツリンの汚染実態調査を行った(厚生省生活衛生局食品保健課)。

2. 汚染物モニタリングと情報

イ) 全国から収集されたモニタリングデータは約218万件に達した。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、検知法を検討し、さらに二次代謝物の分析法を検討した(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活性及び抗アレルギー成分を検索した。更にカテキン類及びフラボノイドの抗酸化活性の特性を明らかにした(HS財団受託研究)。

4. 照射食品の判定と健全性に関する研究

照射冷凍肉の検知に関し、オルトチロシン法を確立した(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。

人事面では、平成9年4月1日付けで杉本直樹技官が採用となり、第2室に配属された。

佐藤恭子技官は、平成9年4月1日付で主任研究官に昇格した。

石綿肇室長は、JICA 専門家としてタイ国チェンマイ地域医科学センターでクロマトグラフィックサイエンスの技術協力を行った(平成9年4月23日～7月2日)。

河村葉子室長は第49回FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会に出席のため、ローマに出張した(平成9年6月15日～6月28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。来年度に「食品中の食品添加物分析法」を大幅に改訂する予定であるため、本年度はその準備作業を行った(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(2) 第七版食品添加物公定書作成のため、改正すべき品目の各条、及び新規に掲載する既存添加物の規格について検討を行った。食品添加物公定書英文版を作成するための準備作業も行った。

(3) 食品添加物として新規に指定が検討されたグルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウムの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) 食品添加物の1日摂取量を把握するため、マーケットバスケット法による調査方法について、衛生研究所等とその具体的実施法について、計画立案作業を行った(食品添加物マーケットバスケット調査費、生活衛生局食品化学課)。

(5) パン製造における臭素酸カリウムの有効性と残存性について検討を行った(食品添加物安全性再評価費、生活衛生局食品化学課)。

(6) 新鮮なハマチの魚肉中の一酸化炭素の濃度変化について調査を行った(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(7) 魚類(金沢市より送付されたティラピア12品目, 24検体)中の一酸化炭素濃度を検査した(特別行政試験, 生活衛生局食品化学課).

(8) 新潟県及び鹿児島市より送付されたブリ10検体, イズミダイ5検体について一酸化炭素の濃度の検査を行った(特別行政試験, 生活衛生局食品化学課).

(9) コウジ酸をエビに使用した場合の, 調理による残留量の変化について検討した(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課).

(10) ウコン色素の規格を設定する際に, 確認試験法としてのTLCの条件, 光分解物の規格が必要か, 色価による含量測定の妥当性について, 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).

(11) 医薬品添加物について, 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, 医薬安全局審査管理課), 医薬品添加規格1998の作成(医薬安全局審査管理課)に協力した.

(12) アルミ箔製品からの鉛, カドミウム等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不許可着色料, 酸化防止剤, サイクラミン酸の分析法について検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課).

(2) 食品添加物としてのキシリトール中のキシリトール以外の糖アルコールのGCによる定量法を開発した(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課).

(3) 乳製品中のアルギン酸の定量分析法を基に第3群食品(穀類, 豆類)に適用できる定量分析法を開発した(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課).

2. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 平成6年度の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. 本年度は防かび剤, 無機添加物, 酸化防止剤等について行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課).

(2) 天然添加物の規格設定や摂取量調査の前段階の研究として, カロテノイド系天然着色料につき, 包括的な色素成分の研究を実施した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課).

(3) アナトー色素の成分規格の国際的整合性を目的として, 水銀, カドミウム, 鉛の各単独規格が必要か, 確認試験法としての赤外吸収スペクトル測定法をどうするか, 定量法をどうするかについて検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課).

(4) 市販ブドウ果皮色素製品中の色素成分量を分析し,

それらが分析用の標品となるため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).

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) 遺伝子操作技術を用いて作成されたビートレッドの植物培養細胞中で生産される色素成分が, 通常の培養細胞の成分と同じかについて検討した(HS財団受託研究費).

(2) 色素産生細胞の培地中に色素産生増強の目的で重金属を多量に添加した時に, 細胞中に誘導されるペプチドの, キャピラリー電気泳動法を用いて分析する方法を確立した(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) ポリスチレン製品中の未知物質の同定を行うとともに, それらの分析法を検討し, 材質中の残存量, 食品擬似溶媒への溶出傾向を明らかにした(食品添加物安全性再評価等試験検査費, 生活衛生局食品化学課).

(2) ポリカーボネート製品からのビスフェノールAの溶出について, 溶出溶媒, 温度, 繰り返し, 電子レンジ等の影響を検討し, さらに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).

(3) アルミ箔製品からのアルミニウムの溶出について, 食品成分による溶出促進及び抑制作用, 食品の加熱調理によるアルミニウムの移行等を検討し, さらに器具・容器包装由来のアルミニウム摂取量について考察した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課).

(4) ポリエチレン, ポリプロピレン及びポリスチレン製品について, γ 線照射による添加剤含量の変動, 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9年度の研究業務として, 1) 有用生理活性物質の合成および化学反応性に関する研究, 2) 有害物質の構造決定および毒性評価に関する有機化学的研究, 3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究, などを行った. 研究プロジェクトとしては, 平成9年度から新規に医薬品機構の保健医療分野における基礎研究推進事業「コンピュータ分子設計法の高度化とその有効性の実験的検証」の分担研究課題「コンピュータ分子設計による核内レセプターリガンド候補化合物の合成と構造解析」, および, 国立医薬品食品衛生研究所特別研究「生物システムに作用する化学物質の機能と三次元構造相関の解明」を開始した. また, 前年度から引き続いて, 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)」, および, 環境庁の環境汚染物質の影響評価に関する総合研究「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」を実施した。

海外出張は, 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。また, 宮田と中島(山越)葉子技官が, 平成9年8月29日より9月7日までフランスに出張し, パリで開かれた1997年国際電気化学会議に出席し, 光励起C60の溶血作用, ならびに, 光照射下におけるフラレンの生物作用について研究成果を発表した。また, 宮田が, 平成10年3月20日より4月4日までイスラエル, ヨルダン, 米国に出張し, エルサレムとアンマンで開かれた第1回国際医療科学会議では光励起C60によるDNA切断機構について, また, グラスで開かれた第215回アメリカ化学会年会ではC60によるグルタチオンS-トランスフェラーゼの阻害について研究成果を発表した。また, 中島(山越)葉子技官が, 平成10年3月20日より3月30日までイスラエル, ヨルダンに出張し, エルサレムとアンマンで開かれた第1回国際医療科学会議に出席し, 光励起フラレンによる溶血作用機構について研究成果を発表した。また, 栗原正明第1室長と福原潔主任研究官が, 平成9年3月28日より4月4日まで米国に出張し, グラスで開かれた第215回アメリカ化学会年会に出席し, 栗原は種々のケトンから発生させたジオキシランによる立体選択的なエポキシ化について, また, 福原はレスベラトロールおよびその類縁物質によるDNA切断について研究成果を発表した。

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600 MHz核磁気共鳴装置)及び所内共同利用機器(400 MHz及び300 MHz核磁気共鳴装置)の管理を行った。なお, 共同利用機器運用業務は, 佐藤由紀子非常勤職員が行った。前年度から引き続き, 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。

平成9年度には, 有機化学部主催の講演会として, 「グルタチオンS-トランスフェラーゼの立体構造と分子多様性(東京薬科大学生命科学部分子生化学研究室井上英史博士)」, 「Inter-individual variation in drug metabolizing enzymes: cytochrome P450 and the glutathione S-transferases (Dr. Peter J. van Bladeren, Nutrition and Food Research Institute, The Netherlands)」, 「微小管機能制御物質の作用と化学(北里研究所生物機能研究所岩崎成夫博士)」を開催した。

平成9年度には, 大型機械としてギルソン製自動合成装置一式, 島津製分光蛍光光度計, および, バリアン製核磁気共鳴データ処理装置を購入した。

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) 生物システムに作用する化学物質の機能と三次元構造相関の解明: エポキシ化反応における基質のコンフォメーションと立体選択性との相関を明らかにした(特別研究費)。

2) 高分子ポリマー型フラレン誘導体の合成および殺菌活性に関する研究: 殺菌性を有する高分子ポリマー型フラレン誘導体の合成に有用なフレロピロリジン誘導体の合成を達成した(厚生科学研究費補助金)。

3) 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として, HIVプロテアーゼ阻害剤合成のための重要な鍵中間体の合成法を検討し, 立体選択的なエポキシ化を達成した(科学技術振興調整費)。

4) DNA二重鎖巻き戻し機能を持つDNA切断化合物の合成: DNA切断化合物1,6-ジヒドロキシフェナジンN-オキシドのアミノアルキル誘導体の合成に成功した(科学研究費補助金)。

5) 骨分化促進作用を有するC60誘導体の合成: 合成中間体として有用な活性型C60誘導体を合成し, 反応性を明らかにした(科学研究費補助金)。

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するエンジン類を分子設計し, 合成を達成した(一般研究費)。

7) 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: 置換フェニル及び置換ピリジルニトロソアミン類を合成し, 簡易型NO測定装置を用いてNO生成速度を明らかにした(一般研究費)。

8) 抗酸化剤の抗酸化メカニズムの解明に関する研究: 分子軌道計算によりカテキン類の構造及び電子状態について基本的パラメーターを得た(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: 活性メチレンを有するニトロソ化合物からNOとヒドロキシルラジカルが発生することを確認し, これらの短寿命活性種の生成機構を考察した(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: 分子軌道計算及び分子力場計算により, 環境化学物質の構造と毒性との相関を明らかにした(科学研究費補助金)。

3) ポリヒドロキシ芳香族炭化水素の生体に及ぼす影響

に関する研究：レスベラトロールが酸素ラジカルを発生してDNA鎖切断することを明らかにした（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) コンピュータ分子設計法の高度化とその有効性の実験的検証：コンピュータ分子設計による核内レセプターリガンド候補化合物の合成と構造解析を分担し、ウレア構造を有するレチノイド活性候補化合物の合成法の検索及び化学計算による構造解析を行った（医薬品機構基礎研究推進費）。

2) フラーレンの生体分子への影響に関する有機化学的解析：フラレンのDNA切断活性及び溶血活性について、活性発現メカニズムを各種スペクトル法を用いて明らかにした（一般研究費）。

3) DNA認識ペプチド誘導体による遺伝子発現の制御に関する研究：DNA切断能を有するアミノ酸誘導体の合成を目的として、その前駆体2-アルキルフェナジン誘導体を合成した（一般研究費）。

以上の研究は、加藤幸弘及び駒沢由香実習生（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）、永川真希実習生（共立薬科大学有機薬化学教室：望月正隆教授）、甲斐陽子実習生（昭和女子大学生生活科学部：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118年会（京都）、第13回フラレン総合シンポジウム（上山田）、1997 Joint International Meeting of the 192nd Electrochemical Society and the 48th annual meeting of the International Society of Electrochemistry (Paris), 16th PAC Meeting (Charlotte), 第23回反応と合成の進歩シンポジウム（熊本）、第14回フラレン総合シンポジウム（岡崎）、The First Regional Meeting on Medical Sciences: The Role of Free Radicals in Health and Disease (Jerusalem and Amman), The 215th ACS National meeting (Dallas), などで発表するとともに、Chem. Pharm. Bull., Chem. Lett., Fullerene Sci. Technol., Bull. Natl. Inst. Health Sci., Fullerenes: Recent Advances in the Chemistry and Physics of Fullerenes and Related Materials, などの学術誌、及び、厚生科学研究報告書、医薬品機構研究成果報告書、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（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9年度の研究業務として、免疫系細胞の機能に関

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分析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9年10月1日より、池淵第二室長が、医薬安全局安全対策課の併任官として、医療放射線の規制緩和及び施行規則の改正に伴う業務を担当した。

研究業績

1. 免疫系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）。さらに、好塩基球細胞に存在するエクトキナーゼの情報伝達における役割の解明も行った（文部省科学研究費）。次いで、化学物質及び食品のアレルゲン性並びに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. 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) 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の分子種について引き続き解析を行った（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に対するモノクローナル抗体を調製した。

ii) 神経系細胞に及ぼす真菌代謝産物の作用を検討した。

iii) OBCAM（オピオイド結合性細胞接着分子）cDNAを、CHO-K1細胞にトランスフェクトして、組換えOBCAMを発現させた（HS振興財団受託研究費）。

3. 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抗原結合活性、金属結合活性を検討した（国立機関原子力試験研究費）。

4. イムノアッセイ等を用いる微量検出法の開発

i) 内因性蛋白結合物質（フラン脂肪酸）に対する高感度イムノアッセイ法の開発を目的として、アッセイに用いる抗原、抗体の調製を検討した。

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、A. Fumigatus 抗原による血清学的検討を行った。

iv) エストロジェ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) 食品へのウシ異常プリオンタンパクの汚染を想定した高感度イムノアッセイ法の開発を目的として、高反応性の抗プリオン蛋白抗体の作製を開始した。また、牛肉中のプリオン蛋白の抽出・濃縮方法の予備検討を行った(厚生科学研究費)。

代謝生化学部

部 長 藤 森 観之助

概 要

平成9年度の研究として、生体における情報の受容、代謝変化に関する研究及び化学物質により誘発される代謝異常とその成因に関する研究を行なった。

人事面では、平成10年3月31日を以って嶺岸謙一郎部長が定年退官した。同氏は昭和47年4月に当所に入所、医化学部(後に代謝生化学部と改名)配属以来、一貫して、化学物質等の代謝物分析に関する研究に従事し、数々の研究業績を挙げ、当所並びに厚生行政における研究及び業務遂行に貢献した。平成10年4月1日付けで藤森観之助薬理部第2室長が代謝生化学部長に昇任・転入し、同日付けで代謝生化学部第二室長事務取扱となった。重点研究協力員の佐々木晴代博士は白血球細胞の機能タンパク質の探索および機能の解明とその制御に関する研究に前年度に引き続き従事した。なお当部の職員は大阪支所併任の田中寿夫技官を含め現在5名である。当部の学会発表は計9編であり、海外においては、鈴木和博室長および安達玲子技官が平成9年6月29日より7月3日までオランダのアムステルダムで行われた Cell signalling Mechanism に関する学会に参加し、白血球機能の活性化における制御蛋白コフィリンの役割について発表した。

研究業績

農薬、医薬品を含む生体外物質の生体動態および機能因子への影響(安全性)に関する分子医学的研究、並びに生体の液性防御機能に直接係わる血液細胞の機能制御に関する分子医学に基づく先端的研究を行なっている。

1. 生体における情報の受容、代謝変化に関する研究

(1) 白血球の活性制御に関する厚生科学研究を終了した。

白血球の活性化時のアクチンおよび活性制御蛋白であるコフィリンの細胞内動態を検討し、コフィリンが繊維化アクチンの形成・分解に寄与してい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

マクロファージの細胞運動活性(貪食機能)に及ぼす一酸化窒素NOの作用はサイクリックGMP関与であることを見出した。

(3) 好中球のコフィリンの役割に関する研究

活性化細胞内pHの変動によりアクチン制御蛋白であるコフィリンの活性を制御することを明らかにした。

以上の研究成果は第70回日本生化学会(東京)、第27回日本免疫学会総会(東京)、第6回日本バイオイメージング学会(東京)、日本薬学会第118年会(東京)およびFEBSのCell signalling Mechanismに関する学会(アムステルダム)で計6編発表した。

2. 化学物質の安全性に関する代謝生化学的研究

(1) 化学物質により誘発される脂質代謝異常とその成因に関する研究

動脈硬化因子を左右するリポ蛋白の構造蛋白であるアポBを標識し、肝細胞小胞体内から細胞外分泌までを経時的に追跡し、蛋白と脂質の会合を解析する方法を確立した。

(2) 既存化学物質の安全性に関する代謝研究

ゴム抗酸化剤であるN,N'-Dimethylphenyl-p-phenylenediamine(DMPD)のラット2年間混餌毒性試験における吸収・代謝・分布・排泄を2年間にわたって検討し安全性評価に資した。

以上の研究成果は日本薬学会第118回年会(東京)、第17回国際生化学・分子生物学会(東京)および第23回毒性環境衛生シンポジウム(東京)で計3編を発表した。

衛生微生物部

部 長 三 瀬 勝 利

概 要

本年度も前年度同様、腸管出血性大腸菌O157やサルモネラ検査等で当部は大変多忙であった。人事に関しては、37年に渡って当部の微生物検査や研究にたずさわってこられた小島満子さんが平成10年3月31日付けをもって定年退官された。今後のご活躍を祈念している。また平成10年4月1日付けをもって、米国国立癌研究所(NCI)より、有能な室井正志博士を主任研究官として迎えた。

業務成績

1. 特別審査

合計14件について特別審査を行った。

2. 行政検査

腸管出血性大腸菌O157関連の試験として、80キログラムのカイワレ種子より検出実験を行った。生きたO157は検出されていないが、志賀毒素陰性の大腸菌は検出されている。またPCRでカイワレ種子から志賀毒素遺伝子の存在が確認された。さらに30キログラムのカイワレ種子からサルモネラの検出実験を行い、2.2%の割合でサルモネラの汚染が認められた。

3. 規格・基準など

日本薬局方・微生物試験法の国際調和に関する研究(医

薬安全局審査管理課), エイズ医薬品候補スクリーニング研究 (医薬安全局, 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, と蓄場の微生物制御法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, フローズンチルド食品の微生物検査 (生活衛生局乳肉衛生課) などが行われた。

研究業績

エンドトキシン (内毒素) の研究を中心に多くの成果が得られた。

1. 内毒素に関する研究

エンドトキシン活性を支配する構造因子を化学合成リポド A 類似体を用いて解析した結果, 完全構造体 (サルモネラ, 大腸菌型) リポド A の水酸基をサクニル基などに変換しても活性が全く変化しないが, 前駆体構造はいずれの置換でも完全失活し, アンタゴニストに変換することから, 非還元末端の水酸基の置換が活性型・アンタゴニスト変換を支配していることを見いだした。

桂皮中に植物として初めてエンドトキシン活性を中和する物質を発見し, 精製を行い, その性状を検討した。菌種のいかにかわらず, すべての LPS に直接作用し抑制した。この抑制作用はウサギを使った発熱活性に対しても認められた。

2. 制限酵素に関する研究

汚染卵食中毒で話題となっている *Salmonella* Enteritidis ファージ標準株について制限酵素生産性を検討した。検討した38株中ファージタイプ 14b と 16 に制限酵素が認められた。前者は *SacII* の, 後者は *XmaIII* のアイソソマーを生産していることがわかった。

3. O157 に関する研究

食肉を汚染している腸管出血性大腸菌の検出法を検討し, i) 増菌培養の温度は42度が適当なこと; Rainbow 培地などが分離培地として優れていることなどを証明した。また, O157:H7 に汚染させたカイワレ大根種子を発芽させ水耕栽培させたところ, 茎部, 葉部など可食部全体が O157 に汚染されていた。

4. プロモーターやイニシエーターに関する研究

BALB/3T3 細胞 2 段階形質転換系では, チロシンフォスファターゼの阻害剤であるオルトバナジン酸はイニシエーターとしてよりも, プロモーターとして働くことを見いだした。

5. 真菌に関する研究

環境中の真菌はダニと共にアレルギーンとして重要であり, 洗濯が真菌除去に有効であることを示した。また, 酸化電位水には真菌殺菌効果があるが, 還元電位水にはないことを示した。

化学物質情報部

部長 神沼 二真

概要

全所的な研究情報計算基盤として, インターネットを基盤とするネットワークの整備を継続した。また WWW 上で公開している医薬品や化学物質の安全性に関する情報を充実した。化学物質安全性に関する国際協力では, 国際情報ネットワーク GINC のシステム開発を進めるとともに, GINC アジア会議を開催した。図書・情報サービスでは, 懸案であった蔵書システムの試験運用にこぎつけた。

支援業務 (業務成績)

1. コンピュータ環境の整備

科技厅の省際ネットワーク (IMnet) 経由で, インターネットへ接続する全所的な研究情報基盤の整備を継続した。本年はとくに, システムの状況やサービスの状況をユーザーにタイムリーに知らせるコミュニケーション誌「NICI フォーラム」を刊行した。

2. WWW による情報提供

インターネット WWW 環境を利用して提供している化学物質の安全性情報や, ICH を含む医薬品情報および環境中の健康影響汚染物質などに関する情報, さらに O-157 の発症地図など情報コンテンツを充実した。

3. 化学物質の安全性に関する国際協力

(1) 国際化学物質安全性計画 (IPCS) への協力

1) 国際簡潔評価文書 (CICAD) の作成

「トリフェニルスズ」のドラフトを作成し IPCS に送付した。また第 2 回 CICAD 原案最終検討会議 (ベルリン, 11月) に関沢室長が出席し 5 物質の CICAD 原案について討議した。

2) 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36物質の ICSC の原案を作成した。1997年4月 (ヘルシンキ) および10月 (ミラノ) の原案検討会議に山本主任研究官が出席した。また, IPCS で新たに更新された約400物質の ICSC を日本語訳し, 出版すると共に WWW で提供した。

3) 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, 化合物の統合データベースの充実, WWW ページの全文検索機能を追加した。また, 10月16日-18日まで, 東京で第3回東京 GINC 会議として GINC アジア会議 (海外16名, 国内10名) を開催した。

4) その他の事業

EHC (健康環境基準) の抄訳を刊行した。また9月に

ジュネーブで開催された IPCS の非公式のアドバイザー会議に神沼が出席した。

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、内分泌攪乱物質のリストアップとデータベース開発を開始した。

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信号伝達経路の探索機能を追加した。

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グラフィックスシステムの開発を続けた。本年は VRML (2.0) に準拠し、かつ JAVA を用いた、細胞分裂をインターネット上で動的に表現できる機能を開発した。

4. その他の研究

環境庁の地球環境研究総合推進費により、環境に漏出したレジンペレットで海岸に漂着したものを採集し、分類、分析した。また、レジンペレットを全国規模で監視するためのインターネット上のホームページ PD Watchers を開設し、研究情報交換に役立てた。

厚生科学研究費により、化学物質の被害事例に関するデータベースおよび解説を作成し、WWW による提供を開始した。また、化審法、毒劇法、水道法等をデータベース化し、WWW 上からも検索できるようにした。

同じく厚生科学研究費の「残留農薬安全対策総合調査研究」を分担し、農薬の安全性評価法の研究を行った。さらに「医薬品等化学物質の急性毒性の評価方法の国際比較による研究」に参加して、反応性が高く有害物質を生成しやすい化合物のデータベースの作成を開始した。

5. 図書・情報サービス

(1) 図書情報検索サービス

蔵書管理システムの整備を継続し、平成10年2月から試験的に貸出・返却及び蔵書検索のサービスを開始した。また、インターネットによる MEDLINE など文献検索案内機能を充実した。

(2) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌4タイトルを中止、5タイトルを新規に購入し、単行本370冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は333タイトル、管理している単行本は10,711冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から1,049件の依頼を受け、外部へ1,677件を依頼した。

(3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

当所の報告書編集委員会に協力し、第115号の作成と配布に協力した。

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5月以後の安全センターにおける人事異動は下記の如くである。5月に相賀裕美子毒性部室長の採用、7月に高田幸一病理部室長が審査センターへ、門馬純子毒性部主任研究官が医薬品機構へそれぞれ異動。平成10年3月に、高橋道人病理部長、中館正弘総合評価研究室長、内藤克司毒性部室長が定年退官、長尾重之薬理部主任研究官が退職。4月に、広瀬雅雄病理部長、渋谷淳病理部室長、山本雅也毒性部研究員、佐藤薫薬理部研究員の採用。藤森観之助薬理部室長の代謝生化学部長への、長谷川隆一毒性部室長の総合評価研究室長への、鈴木幸子、川崎靖毒性部主任研究官及び中沢憲一薬理部主任研究官の室長への昇格。

併任官としては、平成9年5月以来広瀬明彦総合評価室主任研究官が生活衛生局生活化学安全対策室へ派遣中であり、本間正充変異遺伝部主任研究官が大臣官房厚生科学課平成9年4月から10月まで派遣された。従って平成10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24、研究員11、動物飼育長1で総計58名であり、さらに技術・事務補助員11名、客員・協力・流動研究員17名、研究・実習生12名等が在籍している。3名が海外留学した。

海外出張として安全センタースタッフが例年通り厚生省・科学技術庁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 (詳細は、各部の報告を参照)。黒川の海外出張は4カ所で下記の通り。①中国毒理学会全国大会、97年5月13~16日、西安市。②ICH-4、97年7月12~20日、ブラッセル。③ IPCS Steering Committee on the Harmonization of Approaches to the Assessment of Risk from Exposure of Chemicals、97年9月2~7日、Research Triangle Park, NC, USA。④第13回 OECD/RAAB (Risk Assessment Advisory Body) 会議、97年11月29日~12月4日。①に関して詳述すると、24人の招待講演があり、呉徳昌学会理事長 (北京放射医学研究所) の基調講演「迎接21世紀的中国毒理学、China Toxicology Marching toward the 21st Century」が、特に今後の放射線の生体影響についてなされた。黒川は、「Regulatory Toxicology in Japan with Special Reference to the Chemical Substances Control System」と題して、日本の化審法について概説し、

さらに日本トキシコロジー学会と厚生省・国立医薬品食品衛生研究所についても紹介した。海外招待者としては、実中研の柳田知司先生が依存性について、オランダの Dr. Zeeuw が法医学的毒性学について講演した。

昭和56年度より開始された日米科学技術協力協定に基づく海外専門家との交流事業；非エネルギー部門（テーマA8 毒性学，日本側コンタクトパーソン，安全センター長）では，菅野純毒性部室長及び北嶋聡毒性部研究員（他に，佐々木食品部室長，埴岡環境衛生部研究員が同行）がダイオキシン類と内分泌攪乱物質関連情報の交換および講演を，NIEHS，NCTR 等で行った。

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），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・討論を行ない，それらの成果を平成9年7月のICH-4において発表した。

医薬品に関するGLP調査は，昨年度の医薬品機構との合意に基づき，安全センターの職員の調査への参加は，トキシコキネティクスに関する場合を除いて行わないこととなり，その原則のもとに順調に経過している。

OECD 高生産量化学物質の安全性点検作業に関しては，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およ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に報告するとともに今後の試験物質についての情報整理，試験計画作成をも行なった。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きている。しかしながら，OECD 関連事業の複雑化に伴い現体制の見直しが必要とされ，生活化学安全対策室との協議を開始している。

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，平成7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，それらの研究結果を積極的に学会・専門誌等に発表してきた。今年度で三年が経過したので，総括的報告を衛研報告書に掲載した（別掲）。

安全センターに関わる事項の審議・報告等は，原則として3週に1回の安全センター運営会議（センター長，各部長，省令室長，動物管理室長の7名）においてなされているが，厚生省，医薬品機構，審査センターに特に関連する問題では，直接当該担当者との討議の場として有効に活用されている。さらに海外の学会・会議等の報告書は，即国立衛研安全性生物試験研究センターホームページに掲載し

ているので参考とされたい。

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，厚生科学研究；大森班のメンバーにより編集作業が続けられてきた「化学物質のリスクアセスメント，その現状と問題点」（薬業時報社）が，97年10月に刊行された。厚生省と国立衛研による本邦初の専門的なリスクアセスメントに関する本が発行されたことは，極めて意義が大きく，売れ行きもよいとのことである。

医薬品機構基礎研究推進事業；新医薬品開発技術関連分野において，本年度から「医薬品の安全性・有効性を評価するためのヒト型試験系の開発に資する基礎的研究」（研究代表者，井上達毒性部長，平成9～13年度）が採択された。この研究は，予算・研究者等の規模からも大型であり，今後の毒性試験へのヒト型試験系導入の可能性を探るためにも，極めて重要なものと認識される。

新薬調査会に関する安全センターの業務は，審査センターとの協議の上，98年4月から毒性担当委員を，毒性班，病理班，変異原性班に分けて対応することとなった。この新体制により，以前に比べて簡素化・能率化の向上が期待できる。なお，この体制をより充実するために，審査センター毒性関連職員の研修が安全センター各部で行われた。

毒 性 部

部 長 井 上 達

概 要

平成9年4月1日付けにて，川島邦夫室長が大阪支所生物試験部長へ転出したが，その後任として，相賀裕美子主任研究官が新規採用となり，6月1日付けにて着任し，10月1日付けにて第4室室長に就任した。7月1日，当試験所は研究所と名称変更となり，医薬品機構に同日付けにて3室より，門馬純子主任研究官が調査専門員として転出した。（なお，門馬専門員は，平成10年4月1日付けにて，調査第一課長に就任している。）明るく平成9年度末の3月31日には，同日付けをもって，昭和45年以来28年間にわたり当所に勤務し，多くの試験・研究にわたって貢献した当部第一室・内藤克司室長が定年退官した。なお，内藤室長は長年の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。内藤室長は，翌，平成10年4月1日付けをもって，当所，客員研究官となり，JAICAの職務にて，在職当時より手掛けていた中華人民共和国天津市薬品検験所の指導のため，同国へ赴いた。平成10年4月1日付けをもって，長谷川隆一機器室長は省令室・安全性評

価研究室長となった。これに伴って、鈴木幸子主任研究官が機器室長に、川崎 靖主任研究官が3室室長として就任した。また、菅野 純第2室長が第1室長に、金子豊蔵第3室長が第2室長に配置替えとなった。平成10年4月1日付けにて、門馬主任研究官の後任として、東京大学薬学系大学院を修了した、新人、山本雅也技官が、新規採用となった。また、山梨大学医学部大学院を修了した宮城理恵博士は、客員協力研究員として、研究スタッフに加わった。平成10年2月1日より、東京大学大学院農学生命科学研究課博士課程を修了した原口清輝博士が協力研究員として、また、平成10年6月1日より、東京大学大学院理学研究課博士課程出身の高橋 雄博士が、医薬品機構研究員として研究スタッフに加わった。また、平成10年3月31日付けにて白井万紀非常勤職員が退職し、平成10年4月1日付けにて北條美伸非常勤職員が就任した。

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9年7月12日～20日、ブラッセル、ベルギー）、First International Symposium on Hematotoxicology in New Drug Developmentにて発表のため、に出張（平成9年6月15日～20日、ルガノ市スイス）、IPCS/OECD 内分泌障害性化学物質に関する合同会議への出席（平成10年3月8日～13日、ワシントンD.C.）、日米非エネルギー研究協力の一環として、内分泌障害性及びダイオキシン研究交流のために、米国、FDA、EPA（ワシントンD.C.）、NIEHS（ノースカロライナ州）に出張した（平成10年2月21日～28日）。金子豊蔵室長は第1回眼刺激性試験代替法に関する ECVAM ワークショップ（平成9年10月1日～4日、ロンドン）および眼刺激性のメカニズムに関する COLIPA ワークショップ（平成9年10月6日～8日）に参加し、Draize 眼粘膜刺激試験の問題点について発表した。菅野 純室長は、日米非エネルギー研究協力の一環として、米国 NCTR（アーカンソー州）、NIEHS、CIIT、EPA（いずれもノースカロライナ州）に出張した（平成10年2月21日～28日）。相賀裕美子室長は、国際発生生物学学会（平成9年7月5日～10日、ユタ州、米国）及び Meeting on Somite Development（平成9年10月5日～9日、フランス）に参加した。長谷川隆一室長は、WHO/EURO のダイオキシン類の毒性等価値（TEF）の再評価会議（平成10年6月15日～18日、ストックホルム、スウェーデン）、第9回 OECD ナショナルコーディネーター会議（平成10年12月3日～4日、パリ、フランス）及び OECD の第7回高生産量既存化学物質初期評価会議（平成10年3月25日～27日、シドニー、オーストラリア）に出席のため出張した。平林容子主任研究官は、First International Symposium on Hematotoxicology in New Drug Development にて発表のため（平成9年6月15日～20日、ルガノ市、スイス）、10th Molecular Biol-

ogy of Hematopoiesis にて発表のため、（平成9年7月2日～14日、ハンブルグ市、ドイツ）、The 39th Annual Meeting of the American Society of Hematology にて発表のために（平成9年12月4日～9日、サンディエゴ市、米国）出張した。川崎主任研究官は、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10年3月26日～4月5日、キーストン、米国）へ派遣された。高木篤也主任研究官は、生殖毒性に関するワークショップへ発表のため出張した（平成9年10月8日～10日、グラナダ、スペイン）。佐井君江技官は、文部省科研費（国際学術研究）により出張し、1997国際ギャップジャンクション学会（平成9年7月12日～17日、キラーゴ、米国）に参加、ならびにミシガン州立大学を訪問し、共同研究課題である発がんプロモーター機序の解析に関する実験を実施した（平成9年7月18日～8月15日）。北嶋 聡技官は、第19回国際アナリティカルサイトロジー学会（ISAC）（平成10年2月28日～3月5日、コロラドスプリングス、米国）に参加し、精巢生殖細胞系列に関する研究演題を発表した。

試験業務

1. 既存化学物質などの安全性に関する試験

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などの安全性に関する試験を行った。病理組織学的検索が修了し、2月に最終報告書を提出した（生活化学安全対策室移し替え）。

2. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する試験

新規物質として3-Iodo-2-propargylbutylcarbamate (IPBC)、10,10'-Oxy-bis(phenoxarsine)(OBPA)及びp-Chlor-phenyl-3-p-Chlorphenyl-3-iodopropargylformyl (CPIP)の28日間反復投与試験のための予備試験を実施した。ブチルセロソルブのラットによる28日間吸入毒性試験、Isobornylthiocyanacetate (IBTA)、1,2-Benzisothiazolin-3-one、及び3-Iodo-2-propargylbutylcarbamate のラットによる28日間反復投与試験を終了した。3,4,4'-Trichloro-carbanilide の28日間反復投与試験を実施中である（生活化学安全対策室移し替え）。

3. 食品および食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、プロポリス、ガルシニアエキス（新規）について、ラットによる12カ月間の慢性毒性試験の実施、もしくは実施に当たった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、フクロノリ抽出物、西洋わさび抽出物、クロー色素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もしくは、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) 毒・劇物指定のための急性毒性試験

三酸化チタン、シクロドデカトリエン、硫化アンモニウム (文献) の経口・経皮急性毒性試験及び皮膚刺激性試験を行なった (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、酸化的ストレスを誘発する化学物質の投与による臓器毒性の発現とその毒性発現機序を探る目的で、遺伝子改変動物を用いた解析を行った (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、検討を行い、ガイダンス案を作成し報告した (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

サルの子宮内膜症に関する実験結果について、文献考察を行った (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 S6 バイオテクノロジー-応用医薬品の安全性評価に関する研究を行い、Step 4 に達した文書の翻訳を加えて報告した (薬務局審査課)。

研究業務

1. 生殖・発生障害に関する基礎的研究

1) 体節形成における分節化と開始機構の解析

発生初期の体節形成における分節化機構を明らかにするため、遺伝子改変動物の作製と解析及び分節化に関する遺伝子のクローニングを行う。

2) Mesp1, Mesp2 遺伝子エンハンサー特異的欠損マウスの作製と解析

Mesp1, Mesp2 遺伝子の上流をレポーター遺伝子につないだ種々のベクターを作成後、マウスに導入、エンハンサーの解析を行うとともにエンハンサー特異的ノックアウトマウスを作製する。

3) 原腸陥入をモデルとした組織系形成の研究

原腸陥入によって形成される初期中胚葉に発現する遺伝子 Mesp1 の機能を解析することにより、中胚葉細胞の運命決定機構を探る。

4) 生殖細胞の発生と分化に関する基礎的研究

生殖細胞形成に及ぼすミトコンドリアのリボゾーマ RNA の関与を調べるため、リボゾーマ RNA を特異的に切断するリボザイムの over expression トランスジェニックマウスを作製し、解析する。また、マウス始原生殖細胞の発分化に関するクローニングを行う。

5) ダイオキシシン等内分泌攪乱環境汚染物質のヒト及び生態系に対するリスク評価に関する研究

マウス胚幹細胞は種々の細胞に分化できる多分化能を有する胚盤胞内部細胞塊由来細胞である。この性質を利用して内分泌攪乱性化学物質の発分化への影響を評価する。

6) 精巣細胞各種分化系列を標識する抗体の作製と精巣の分化・増殖に関する医薬品開発のための技術基盤の整備
セルソーターを用いて、精巣における精子形成過程の状態を、迅速かつ鋭敏に把握する解析技術を確立するため、検討を行う。

2. 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、とくにテロメアおよ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、細胞障害にあつ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

プロモデオキシユリジンを取り込んだ DNA 合成期の細胞は、300 nm 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すすめ、老化個体、カロリー制限下における造血幹細胞動態において一定の成果を得た (厚生科学研究健康地球研究推進事業、文部省科研費奨励)。

3) TGF- β の増殖抑制機構に関する研究

上皮系および造血幹細胞系での TG- 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 欠失マウスを用い、遺伝子変異の固定性 (genotoxic fixation) に関する試験として、パラクレシジンによる発がん試験を開始した。吸入による (職業暴露条件でのベンゼンの発がん性についての解析も進めた。遺伝子変異発現性 (genotoxicity expression) に関する実験については、復帰突然変異性陰性物質の中からはペンタクロロフェノール (PCP) を、また、内分泌障害性化学物質 (EDCs) の中からビスフェノール A や DES (ダイエチルスチルベストロール) を選定して検討を進めた (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、細胞増殖作用、細胞間連絡阻害ならびにアポトーシス阻害の関与について調べ、

発がんプロモーター作用の予測およ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) 肝障害性物質による臓器障害性及び発がんプロモーター作用に対する緑茶の抑制効果

肝障害性の環境化学物質である2NPが、酸化ストレスを伴ったミトコンドリア機能障害を起こすこと、また、これに対し緑茶が抑制作用を示すことを明らかとした。PCPによる発がんプロモーター作用に対する緑茶の抑制効果、ならびに細胞間連絡に対する効果を検討している。

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、大腸粘膜上皮における8-OHdGの動態等種々の条件設定を進めた（食品化学課）。

3. 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、アポトーシス誘発機序を解析する上での、遺伝子改変動物の有用性を検討し、終了した（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ならびに薬物依存性評価法に関する基礎的研究

アカゲザル静脈内薬物自己投与実験より、コカイン摂取に及ぼすセロトニン(5-HT₃)拮抗薬の影響について検討した。また、本年度よりビデオカメラによる行動観察を開始した（薬務局麻薬課）。

4. 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、成果は欧文誌に投稿中である。

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製によって、当該のリガンドの過剰も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）。

5. 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成

化学物質投与動物の血清、肺、心、肝、腎、脾、精巢中の必須元素の測定を行うと同時に、正常値の集積も継続し

ている（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9年度～平成11年度）。

2) 知的基盤「化学物質安全特性予測基盤の確立に関する研究

“生体内化学物質の挙動”で平成9年度はチオレドキシソ遺伝子改変マウスの生産、維持を行った（科学技術庁、平成9年度～平成11年度）。

3) 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日間試験法が改訂され、国際的ハーモナイズを考慮し、国内での同試験法に神経毒性試験法を追加すべく、その基礎的な指針を検討している（厚生科学研究、生活化学安全対策室移し替え）。

4) 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、胚幹細胞の外胚葉及び中胚葉系細胞への分化への影響についての基礎的検討を行っている（文部省科研費基盤研究A）。

5) ヒト型免疫系再構築マウスの開発

ヒト型組織適合抗原系を導入したマウスを作製することを通じて、ヒトの可移植性腫瘍組織やヒト正常組織の移植可能な実験動物の開発を目指す。そのため、ヒト染色体とマウスA9細胞のハイブリッド細胞約700クローンの中からヒトHLA領域を含む6番染色体を有するクローンをPCR法にてスクリーニングし、ES細胞と融合するクローンを同定した。

薬 理 部

部 長 大 野 泰 雄

概 要

有効性安全性評価のための科学技術開発に関する研究、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、生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究、医薬品等のトキシコキネティクス、及び医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究を行った。調査に関する業務としては、ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究、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研究を行った。行政協力の面では昨年引き続き、数多くの調査会に参画した。また、日本動物実験代替法学会主催、国立医薬品食品衛生研究所後援による動物実験代替法の現状とOECDガイドラインに関するワークショップ(平成10年1月30日)を組織・実行した(12月5～6日)。

人事面では、小泉修一技官は5月7日よりイギリス、ケンブリッジ大学バブラハ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。10月31日に一時帰国後、本現象に関与するチャンネルである可能性の高い遺伝子 *trp* との関連についての検討を行うため、12月1日より平成10年11月30日まで再出張する事となった。科学技術特別研究員の野上伸哉博士及び引間知広博士は昨年度より継続して採用され、それぞれ中枢神経系におけるATPの役割についての研究及び薬物の皮膚吸収に関する研究を行っている。平成10年4月1日付けで長尾重之主任研究官が退職した。また、藤森観之助第二室長が代謝生化学部長に、中澤憲一主任研究官が第二室長に昇任した。佐藤 薫博士が採用され、第二室に配属された。

国際会議のための短期海外出張として、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4文書の作成に関わった(7月14日~18日)。ついで、ロンドンで開催されたECVAMの会議に参加し、眼刺激性試験代替法について実施した施設間バリデーション結果について報告し、審議するとともに、ヨーロッパの代替法の行政的利用の状況及びバリデーション結果について討議し、今後どのような解析が必要か審議した。藤森観之助第2室長は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22日~10月1日)。また、カナダのトロントで開催されたOECD神経毒性ガイダンスに関する検討会議に出席した(3月30日~4月1日)。

国外の学会出張としては、中沢憲一主任研究官は韓国生物物理学会に招待され、「ATP受容体とチャンネルの細胞内カルシウム調節及び神経伝達物質による制御」について講演した(7月11日)。また、大野泰雄部長は米国ミシガン州 Ann arbor で開催された国際全身オートラジオグラフィ学会に出席し、「反復投与組織分布試験のハーモナイゼーションと我が国のガイドラインへの組み込み、特に定量的全身オートラジオグラフィについて」という題で講演した(9月21日~25日)。また、米国、メリーランド州ボルチモアで開催された、薬物相互作用に関する第2回国際シンポジウムに出席し、「薬物相互作用を新薬申請の段階でチェックする方策についての日本での検討結果」について講演した(11月19日~23日)。

我が国で開催された国際学会に関しては、大野が木更津で開催された日米シンポジウムにおいて「CNPによるイヌ肝CYP2B11の誘導と前癌症状の有無」について講演した(5月27日)。また、横浜で開催されたアジア毒科学会において「毒性試験法の国際的ハーモナイゼーションの最近の進歩：トキシコキネティクス」について講演した(7月2日)。

今年度においても日本薬理学会、日本薬学会、日本毒科

学会、日本分子生物学会等、多数の国内学会に部員が参加し、多くの講演・研究発表を行った。それらのうち、日本動物実験代替法学会第11回大会における、宇佐見らの「ラット全胚培養における異種補体成分C3の胚栄養因子活性に関する研究」の発表に対してゴールデンプレゼンテーション賞を授与された。

なお、平成9年度はトキシコキネティクスに関するGLP査察の確立のために延べ4人が医薬品の国内GLP査察を行った。

研究業績

1. 有効性安全性評価のための科学技術開発に関する研究

眼刺激性試験代替法として開発された各種の *in vitro* 試験法について行った施設間バリデーションの結果を統計学的に解析し、血清添加培養液を用いた細胞毒性試験により無刺激性物質と刺激性物質の識別、及びある程度の刺激性強度の評価が可能であることを示した。この結果に基づいて、代替法を従来のドレイズ試験法と組み合わせ、動物の使用数と苦痛を最少限になるような評価ガイドライン案を作成した(厚科研)。

医薬品開発及び評価におけるヒト組織を用いた試験系の意義について検討し、P450発現系のみでは不十分であることを示した。また、諸外国におけるヒト組織利用に関する米国のガイドラインや法律について調査し、米国臓器移植法や胎児・胎盤の使用に関する基準、ヒト組織の生物医学研究への利用に関するガイドライン、インフォームドコンセントの様式等の資料を収集した。ヒト肝組織の保存、供給、及び利用法について検討し、死後時間の経過した死体から摘出した臓器では薬物動態研究にはふさわしくないことを示した(厚科研)。

ブルーム症候群原因遺伝子の変異を酵母の相同遺伝子に入れ、生体反応の感受性の変化と疾患発生との関連について検討し、ATP結合活性の有無が、疾患発生と関連していることを示した。

薬理学的手法を用いたスクリーニング毒性評価法に関する研究においては、同程度の流涎を誘発する量の有機リン系農薬(トリクロルホン)及びカルバメート系農薬(オキサミル)を投与し、血清中 cholinesterase 阻害作用を比較し、有機リン系農薬の方が、カルバメート系農薬のそれより cholinesterase 阻害作用が長く持続することを示した(厚科研)。

ヒト薬物代謝酵素を用いた薬物の毒性試験系の開発においては、薬物およびある種の癌原物質の代謝に関与し、遺伝的多型性を示すヒト硫酸転移酵素分子種につき、野性型、および異型酵素の大腸菌内発現系を作成した。また、動物細胞内で野性型、異型硫酸転移酵素を発現させるためのベクターを構築した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

痛みの情報伝達における T4P 受容体の役割を明らかにする研究の一環として、後根神経節ニューロンにおける ATP の作用を電気生理学的に明らかにした。また、L 型 Ca チャネル拮抗薬シルニジピンが N 型 Ca チャネルをも濃度依存的に抑制することを明らかにした。P2X2、P2X3 受容体に対する ATP の作用を強制発現系を用いて検討し、P2X2 と P2X3 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 動態は、それぞれ単独の場合とは異なり、両者の中間的性質を持つことを明らかにした (委員長)。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

分子生物学的手法を用いた ATP 受容体・チャネルの神経薬理学的研究を行い、P2X2 受容体を既に持っている PC12 細胞に P2X3 cDNA を強制的に導入し、安定発現する系を作成している。また、シナプス伝達における機能分子の作用機構の解明に関する研究では、海馬培養神経細胞からのグルタミン酸放出を ATP が抑制することを明らかにした。また、ATP の作用点がシナプス前膜にあることが示唆された (科振調)。

4. トキシコキネティクスを考慮した発生毒性評価法に関する研究

ラット全胚培養を用いてセレンの発生毒性には、胚グルタチオンが関与することを明らかにした (委員長)。

食品添加物である biphenyl の代謝を雌雄の BDF1 マウス及び F344 ラットを用いて検討し、biphenyl の主排泄経路は尿中排泄であり、マウスでラットより速いことを示した。また、肝ミクロソームでの biphenyl 代謝活性もマウスがラットより高い傾向にあった。ラットにおける代謝は P-位の水酸化が中心で、BDF1 マウスでは P-位の水酸化のみならず O-または m-水酸化が起り、続いて毒性につながる 2,5-dihydroxybiphenyl が生成した。肝ミクロソームの O-水酸化体から 2,5-dihydroxybiphenyl の生成する代謝活性は雌マウスで高いことが雌マウスでのみ発生する肝ガンの原因と考えられた (厚移替)。

MBI と MMBI について、ゴム老化防止剤 Mercaptobenzimidazole (MBI) 及びそのメチル誘導体 Mercaptomethylzimidazole (MMBI) の甲状腺毒性発現における著しい相違についてトキシコキネティクスの観点からラットを用いて検討した。両化合物の血中未変化体濃度には顕著な差が見られ、甲状腺障害の弱い MMBI では、反復投与により代謝酵素誘導により AUC が MBI に比して著しく低下することが毒性発現の差の原因となっていることを明らかにした (試一般)。

ステロイドエステルの皮膚内代謝及び結合について検討し、ヘアレスマウスを用いて種差及び系統により差異のあ

ることを示した。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

ATP 受容体刺激による生理反応に対する内在性金属イオン (Zn^{2+}) の影響を検討した (厚科研)。また、有機リン系農薬である IBP の代謝をヒト肝ミクロゾーム及び P450 発現系で検討し、CYP3A で特異的に代謝されることから、同様に CYP3A で代謝される多くの医薬品等と相互作用を起こす可能性があることを示した (厚科研)。

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、ICH-step II のガイドラインに対する国内の意見を聴取・集約するとともに、ICH-4 での審議に反映させ、Step IV の合意を達成した。更に、合意文書の翻訳を完了し、厚生省に提出した (厚科研)。また、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、前者については和文草案を作成した。後者については研究班の草案に対する意見を我が国内外に求め、それらの意見を検討し、研究班としての最終案を作成し、厚生省に提出した (厚科研)。また、ダイオキシン及びコプラナー PCB 類の体内動態、毒性発現機序、毒性を弱めるための方法について文献調査を行った (厚科研)。また、ダイオキシンの子宮内膜症誘発可能性との関連で、その組織分布及び免疫毒性と子宮内膜症との関連、Ah 受容体と免疫毒性との関連、及び TCDD 暴露とヒト子宮内膜症との関連について調査した (厚科研)。

病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄
前部長 高 橋 道 人

概 要

前年度に引き続き、化学物質の毒性・発癌性に関する病理学的研究、自然発生病変の診断の確立に関する研究、安全性評価のための試験法・生体指標に関する研究、動物発癌モデルに関する研究及び発癌メカニズムに関する研究、環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を行った。

人事面では、高田幸一第二室長が平成 9 年 7 月 1 日付けで当研究所の医薬品医療機器審査センター審査第一部に主任審査官として異動した。また、豊田和弘研究官は平成 9 年 12 月 3 日より平成 10 年 3 月 31 日まで、ヒューマン・サイエンス振興財団の官民共同研究に携わる研究者の海外派遣事業により、米国 NIEHS (National Institute of Environ-

mental Health Sciences) の Maronpot 博士のもとで組織内微量遺伝子の選択的検出法の検討に関する研究に従事するため留学した。

安原加壽雄主任研究官は平成10年3月16日付けで日本大学から「N-メチル-N-ニトロソウレタン投与ハムスターにおける間質性肺炎および肺がんの病理発生」に関する研究業績により獣医学博士の学位を取得した。

短期海外出張は、高橋道人前部長がベルギー・ブラッセルで開催された第2回農薬の環境及びヒトへの健康リスクアセスメント会議に出席し、討議を行った(平成10年1月19～1月24日)。西川秋佳第一室長がイタリア・ローマで開催された49回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席し、討議を行った(平成9年6月17～6月26日)。また、ドイツ・ハノーファーで開催された「発がん性リスクアセスメントに関するIPCSワークショップ」に出席し、討議を行った(平成10年1月26～1月30日)。三森国敏第三室長はフランス・パリでのOECD第8回試験ガイドラインについてのナショナルコーディネーター会議に出席し、討議を行った(平成9年4月22日～4月26日)。さらに、フランス・パリでのOECD第9回試験ガイドラインについてのナショナルコーディネーター会議にも出席し、討議を行った(平成9年12月2日～12月7日)。また、米国・リサーチトライアングルパークで開催された国立毒性試験計画(NTP)科学顧問委員会および英国・ロンドンで開催されたCMR(国際医薬品研究センター)国際ワークショップに出席し、発表および討議を行った(平成10年2月3日～2月12日)。イタリア・ローマでの第50回FAO/WHO合同食品添加物(動物薬)専門家会議(JECFA)に出席し、討議を行った(平成10年2月16日～2月28日)。

国外の学会出張としては高橋道人前部長および古川文夫主任研究官が米国ハワイで開催された第4回日米癌学会合同研究会に出席し、発表および討議を行った(平成10年2月16日～2月21日)。

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) LECラットの肝炎発生前後における肝細胞の超微形態学的変化に関する実験を開始した。
 - 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討した結果、発症をやや増悪する傾向がみられた。
 - 3) WBN/Kobラットの膵炎発症に対するエストラジオールおよび合成トリプシン阻害剤の影響を検討する実験を開始した。
 - 4) ラット慢性腎症の発生に対するジョサマイシンの影響を検討する実験を開始した。

2. 化学物質による臓器障害に関する研究(食糧庁依託研究費)

- 1) 塩化カドミウムないしその汚染米をラットに2年間投与し、カドミウムの臓器障害性と臓器内蓄積との関連性を検討する実験を開始した。
- 2) 塩化カドミウムをラットに8カ月間混餌投与し、用量による体内吸収率の差異の有無について検討する実験を開始した。
- 3) ピリジン-トリフェニルボランをラットに4週間混餌投与及び2週間強制経口投与した結果、骨髄の主に赤芽球系細胞が傷害されることが明らかとなり、またBリンパ球傷害性が示唆された。
- 4) 大豆粉をラットに投与し、甲状腺および骨に対する影響を検索する実験を開始した。

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) ジョサマイシンのラットを用いた慢性毒性・がん原性試験を終了し、最高用量2.5%の投与でも顕著な毒性徴候は観察されず、がん原性は認められなかった。パラオキシ安息香酸イソプロピル、クチナシ青、乳酸鉄およびベクチン分解物のがん原性試験を継続中である。
 - 2) クロロフィルの亜慢性毒性試験を終了した結果、無影響量は1.66%と推定された。キチン、シソ抽出物、納豆菌ガムの亜慢性毒性試験を継続中である。没食子酸の亜慢性毒性試験の投与量設定のための予備試験を行った。
 - 3) ラット甲状腺二段階発がんモデルを用いてコウジ酸の腫瘍プロモーション作用の最小発現用量を求める検討を行った結果、プロモーション作用は比較的高用量に限定することが明らかとなった。
 - 4) 雌c-Ha-rasトランスジェニックマウスにニトロフロンゾンを混餌投与した結果、黄体ホルモンの上昇がみられ、それと卵巣腫瘍誘発との関連性が示唆された。
 - 5) チアンフェニコールをラットに5日間反復投与した結果、精巣毒性は発現せず、その誘発にはさらに長期間にわたる暴露が必要であることがわかった。
 - 6) DHPNによるラット二段階発がんモデルを用い、キシラジンと代謝物の2,6-キシリジンを一年間投与する実験を開始した。また、中間殺処分動物について鼻腔を組織学的に検索した結果、初期病変が観察された。
- #### 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) ラットの腺胃粘膜における細胞増殖活性の検索がMNNGなどの胃発がん物質のリスク評価に有用であることを明らかにした。
 - 2) 29種の発がん物質についての検証により、ヒトプロト型c-Ha-ras導入トランスジェニックマウスが発がん物質検出に有用であるとの結論に達した。

3) カーバメイト系のチラムをラットに反復投与した結果、末梢神経の神経終末に近い部位が選択的に障害され、本毒性が遠位軸索障害を特徴とすることが示された。

4) ラット肝中期発がんモデルを用い、クロフィブレートのプロモーション作用を検索した結果、P450 アイソザイムの誘導部位とコネクシン32の抑制部位が一致しない結果が得られた。

5. 有害性評価の生体指標に関する研究 (厚生省がん研究助成金)

1) HAQO 投与ラットの標的臓器において、DNA 付加体形成、超微形態学的核小体変化、アポトーシス、p53 蛋白発現、細胞増殖亢進などが相互に関連して起こることを明らかにした。

2) 腫瘍発生に関与する因子を解明するための *in situ* hybridization 法の応用について検討を開始し、プリン受容体を強制発現させた PC12 細胞において、その mRNA シグナルの検出に成功した。

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-アニシディン を c-Ha-ras 遺伝子導入および非導入マウスに 6 カ月間投与した結果、c-Ha-ras マウスになら腫瘍の誘発はみられなかった。

2) 新生児マウスにイニシエーション処置として ENU を投与し、離乳後に PNU ないしトリリス(2-クロロエチル)リン酸の反復投与を行った結果、PNU によりリンパ腫誘発が増強された。

3) 新生仔マウスを用いた二段階発癌モデルの検討のため、生後 1 週齢のマウスに MNU を単回腹腔内投与後、既知発癌物質 UDMH ならびに HQ を連続投与する実験を行った。

4) ウレタンとその代謝物のビニルカーバメイトを c-HA-ras マウスに 1 回投与し、組織検査及び遺伝解析を経時的に行った結果、誘発肺腫瘍に導入遺伝子の変異が必ずしも関与しないことがわかった。

5) ウレタンに対する p53 ノックアウトマウスの肺がん感受性を検討するための動物実験を行った結果、肺腫瘍誘発の増強はみとめられなかった。

6) P53 ノックアウトマウスのペルオキシゾーム増殖剤に対する肝発がん感受性の有無を検討するための動物実験を行った結果、肉眼的には肝腫瘍は誘発されなかった。

7) c-Ha-ras 導入マウスのフェノールフタレンに対する発がん感受性を検討するための投与実験を行った結果、肉眼的には腫瘍は誘発されなかった。

8) PhIP の低濃度域での発がんリスク評価をラット大腸粘膜における aberrant crypt foci の発生状況で検索した結果、閾値は 10 ppm と推定された。

9) 新生児マウスに BOP を単回投与し、26 週後に病理

組織学的に検索した結果、肝臓と肺に高頻度の腫瘍発生が認められた。

10) 新生児マウスに BOP を単回投与後、MeIQX を混餌投与する 26 週間の実験を開始した。

11) 新生児マウスに BOP を単回投与後、PhIP を混餌投与する 26 週間の実験を開始した。

12) p53 ノックアウトマウスに MNNG を飲水投与した結果、胃発がんに対して感受性が高いことを示唆する成績を得た。

13) p53 ノックアウトマウスに MNU を飲水投与し、胃発がんに対する感受性を検討する実験を開始した。

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, 喫煙財団研究費)

1) ハムスター腭発がんモデルのポストイニシエーション期にアブラナ科植物成分 PEITC を投与した結果、影響は認められなかった。

2) 水道水中変異原性物質 MX のラット腺胃発がんに対する影響を検索した結果、促進効果を示すことが明らかとなった。

3) ハムスター腭発がんに対する柑橘類成分 protocatechuic acid の影響を調べる実験を終了し、病理組織学的検索を開始した。

4) ハムスター腭発がんに対する合成イソチオシアネートの影響を調べる実験を終了し、病理組織学的検索を開始した。

5) ハムスター腭発がんに対するアロエの影響を調べる実験を開始した。

6) ハムスター腭発がんに対する柑橘類成分 auraptene の影響を調べる実験を開始した。

7) ハムスター腭発がんに対するショウガ科植物成分 1'-acetoxychavicol acetate の影響を調べる実験を開始した。

8) ハムスターに BOP を投与し、諸臓器における O6-methyl deoxyguanosine の発現を経時的に検索する実験を開始した。

9) 細胞増殖活性を指標とする短期胃発がん検索モデルにより、グルタチオン賦活剤などに抑制効果があることを見出した。

10) ラットに喫煙を負荷し、肝薬物代謝酵素系に対する影響を検索した結果、ハムスターとほぼ同様な影響を示すことが明らかとなった。

11) 喫煙によって促進されるハムスター上気道腫瘍に対する β -カロチンの影響を検索する実験を開始した。

12) c-Ha-ras 導入および非導入マウスにウレタンを投与した結果、内因性 k-ras 遺伝子の変異はみられなかったが、導入遺伝子の変異が高率にみられた。

13) エチルニトロソウレアをP53ノックアウトマウス(OYC由来)および野生マウスに単回投与した結果、子宮に内膜肉腫が高頻度に誘発され、短期子宮発がんモデルとしての有用性が示唆された。

14) P53ノックアウトマウスにMNURを投与し、肺における誘発腫瘍の組織像とがん遺伝子変異との関連性を検討する実験を行った結果、本系マウスでは遅発性の肝障害により死亡する動物が増加した。

15) MNURによるハムスター肺線維症モデルを用いて、タバコ特異的ニトロサミンであるNNKを飲水投与し、MNUR誘発腫瘍に対する修飾作用について検討した結果、なんら修飾作用はみられなかった。

16) DMBAでイニシエーション処置した高脂肪食摂取ラットにプラントゴオバタを26週間投与する実験を行った結果、乳腺腫瘍をプラントゴオバタが抑制する結果を得た。

8. 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) ダイオキシン及びコプラナー-PCBのリスクアセスメントに関する文献調査を行い、各物質についての発がん性の特徴を総括した。

2) 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

平成9年3月31日をもって定年退官された第2室松井道子主任研究官は平成9年4月1日より客員研究員として当部の業務に協力している。平成9年4月1日より厚生省大臣官房厚生科学課に併任官として赴任していた第1室の本間正充主任研究官は10月1日にて併任が終了した。

平成8年4月1日よりHS財団流動研究員として第1室にてトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異に関する研究に従事してきた王 雪氏、平成8年12月1日より科学技術庁フェローとして第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 Dr. Petr Gruz、平成9年2月24日より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 Dr. Jerome Wagner は、それぞれ引き続き研究に従事している。

平成8年10月1日より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および増殖動態に関する研究に従事している松野淳美氏、平成9年1月9日よりHS振興財団からの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樽松美治氏は、それぞれ引き続き研究に従事している。

HS財団の研究支援者活用事業の一環として百瀬真希氏が研究支援者として平成10年1月16日より第1室において培養細胞を用いた研究に従事している。

平成9年8月1日より第1室の鈴木孝昌主任研究官は科学技術庁長期在外研究員としてフランス、リヨンの国際発がん研究機構(International Agency for Research on Cancer: IARC)のDr. Hiroshi Yamasaki (Unit of Multistage Carcinogenesis)のもとで、生体内での遺伝子突然変異を直接検出する新技術の開発に関する研究に従事している。

第3室の田辺秀之研究員は平成10年3月に北海道大学大学院理学研究科より「FISH法を用いた免疫グロブリンC ϵ 遺伝子の染色体比較マッピングによるヒト及び高等霊長類の核型進化に関する研究」で理学博士の学位を授与された。

短期海外出張としては、林 真第1室長は平成9年4月13日～4月18日に米国環境変異原学会年大会に参加し、遺伝毒性と一般毒性試験での実験動物の共用に関するシンポジウムで発表を行った。

水沢 博第3室長は平成9年6月13日～20日まで米国インビトロバイオロジー学会に出席し、ATCCを中心とした米国細胞バンク委員会において細胞バンク相互の協力体制、品質管理システム、WWWを利用した情報提供システムの構築などの現状について情報交換を行った。

祖父尼俊雄部長は平成9年7月12日～7月20日にベルギー、ブリュッセルで開催されたICH遺伝毒性専門家会議及びICH-4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報告した。

祖父尼部長、林室長、能美健彦第2室長、松岡厚子主任研究官は平成9年9月7日～9月12日にフランス、トルーズで開催された第7回国際環境変異原会議に参加し、マウスリンフォーマ試験国際共同研究、末梢血を用いた小核試験の一般毒性試験への適用、新しいトランスジェニックマウスの開発について発表を行った。さらに、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異に関する研究3題、ヒトリンパ球由来細胞株のp53遺伝子変異に起因する染色体組換えに関する研究、B(a)P、DMBAで誘発される数的異常に関する研究、マウス末梢血小核試験の自動測定法に関する研究についてポスター発表を行った。

上記の国際会議のサテライトミーティングとして開催されたフィンランド(平成9年9月2日～5日)とイギリス(平成9年9月14日～16日)の会議に祖父尼部長が、ドイツ(平成9年9月3日～6日)の会議に松岡主任研究官が参加し、さらに林室長がエジプト(平成9年9月15日～9月18日)で行われた4th Alexander Hollaender Training Course in Genetic Toxicologyに参加し、小核試験法の講義を行った。また能美室長はフランス(平成9年9月15日～

9月17日), ストラスブルグの CNRS 研究所を訪問すると共にパリの CNRS 研究所を訪問し, 新しいトランスジェニックマウスの開発についてセミナーを行った。

平成9年10月28日~10月31日に米国 Delaware, Delaware 大学で開催された遺伝毒性連盟1997年秋期大会に祖父尼部長が出席し, 改定された OECD, ICH ガイドラインに関するシンポジウムに参加し, マウスリンフォーマ試験国際共同研究の成果について報告すると共に, 遺伝毒性試験の標準的試験の組合わせに関する論議に参加した。

平成10年2月13日~15日に米国ハワイ州, マウイ島で開催された日米医学協力研究会平成9年度突然変異・がん原専門部会に祖父尼部長が出席し, λ cII セレクション法を利用したトランスジェニックマウス突然変異検出系について発表した。また, 引き続き3月16日~23日に行われた第4回日米合同がん会議に出席し, 同様の内容についてポスター発表を行った。

祖父尼部長, 林室長, 能美室長, 本間正充主任研究官, 山田雅巳主任研究官は平成10年3月20日~3月28日に米国アナハイムで開催された米国環境変異原学会年大会に出席し, マウスリンフォーマ試験および培養細胞を用いる小核試験の共同研究について, 新しいトランスジェニックマウス系の開発, 遺伝的不安定性と p53 遺伝子の変異の関連, 大腸菌の自然突然変異促進に関与する遺伝子について, それぞれ発表を行った。

第2室においては, 新しく開発した YG 株を国内47アンプル, 国外35アンプルを供給し, エームス菌株は国内50アンプル, 国外2アンプルを供給した。

第3室(細胞バンク)では分譲用細胞の補充のため培養業務を通じて HS 財団を支援している。HS 財団への分譲作業移管に伴い, 平成9年度後半から新規細胞の登録作業を再開し, 秦野研究所の協力を得てヒト染色体パネル細胞の登録を完了し, さらにヒト由来細胞株など5株の新規登録作業を開始した。特に高品質の細胞株とするためマイコプラズマ除去等を含めそれぞれの細胞株について3~4か月かけて登録作業を実施している。品質検査として, これまで実施できなかったウイルス汚染検査を東大動物実験施設原澤亮助教授の協力を得て開始し, ウシ下痢症ウイルス(BVDV)で汚染されている細胞の割合が高いことが明らかになった。本ウイルスは血清によって持ち込まれる可能性が高いことから, ウイルスフリー血清の入手経路を確保し, 一部の細胞については除染法を適用しつつある。細胞の同定については FISH 法を用いた染色体検査を適用し, 新たに導入したヒト染色体パネル細胞の確認を行った。さらに, プライマリー細胞の利用が今後増加することを予測し, ヒト組織の研究資源化のために培地の開発や培養技術の開発に取り組んでいる。細胞株の情報については, 新たに性能を強化した専用のサーバーを設置し, 特に個々の培

養細胞の形態や品質管理結果を示す約1600枚の写真データを研究者に提供してきた。細胞バンク保存細胞株の p53 遺伝子の状態に関する共同研究結果も一覧表にまとめて WWW に公開し, 細胞を入手する際の参考資料として利用できるようにした。

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(イヌリン型ポリフラクタン, 魚鱗箔, サバクヨモギシードガム, ダンマル樹脂)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変異原性を明らかにするため, DNA の酸化損傷を修復する酵素を欠損した大腸菌株(*mutM*, *mutY*, *soxRS* 欠損株およびこれらの遺伝子二重欠損株)を用いて, 農薬および関連物質(*paraquat*, *diquat*, *menadione*, *plumbagin*, その他)について変異原性を検討した(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

有機砒素化合物(ジメチルアルシン酸, メチルアルソン酸, トリメチルアルシノキシド)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(*gpt delta*)を用いて, ENU によって誘発された *gpt* 突然変異体の突然変異スペクトルを, 同じく ENU 処理した Big Blue マウスの *lad* 突然変異スペクトルおよび ENU 処理した大腸菌の *gpt* 突然変異スペクトルと比較した。また, γ 線によって誘発された Spi-変異体のスペクトルを, Big Blue マウスの *lad* 突然変異スペクトルと比較し, それぞれ特異性を明らかにした(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* が主に自然突然変異を促進することを明らかにした。*dinP* の作用は F' プラスミド上の *lacZ* 遺伝子のみならず, λ フェージ *dI* 遺伝子でも観察され, -1フレームシフトといくつかの塩基置換変異を増大させていることが明らかになった(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_{ST}*, *cgt_{ST}* 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 MMS で処理した後にフェージとして回収し, これを *ada_{ST}*,

ogt_{ST} 欠損株に感染させたところ、野生株では突然変異の上昇が観察されなかったが、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の確立のためには、顕微鏡観察における小核の識別およびその分類の標準化およびその普及が重要であるとの結論から、代表的な染色体誘発物質で誘発された小核の写真集の作成を行った（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

6種類の制がん剤について、MutaTMMouseを用いて遺伝子突然変異誘発性を検討した。今回は5連続投与を行い、*lacI* および *dI* 遺伝子における突然変異を調べた。その結果2種類の制がん剤では骨髄および肺において突然変異頻度の明らかな上昇がみられた。また、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たところ、4種類の制がん剤で明らかな小核の誘発がみられた（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）の国際共同研究の結果、通常の短時間処理を行った場合にはMLAが十分に染色体異常誘発物質を検出することができないと結論された。しかし、24時間連続処理法を組み入れると、十分に染色体異常誘発物質を検出できることが判明した。一方、24時間処理で偽陽性が増加することが懸念されたため、本年度は非変異非発がん物質10種について試験を行った。その結果24時間処理では明らかな陽性結果は得られなかった（医薬安全局審査管理課）。

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

イメージアナライザーを用いる魚類小核試験解析システムの精度向上のため、魚類の赤血球の認識および小核認識のアルゴリズムの改良並びにノイズ除去フィルターの開発を行い、精度の良い赤血球および小核の認識・同定が可能になった。実験材料の最適化を行うため、ヒラメのクローン魚を作製し、モデル化合物としてマイトマイシンCの小核誘発性を検討した。しかし、小核の出現頻度が充分上昇しなかったため、個体間のばらつきを吟味できなかった。現在、自動解析システムを適用して、観察細胞数を増やし、検出感度を高めて再評価を行っている。神奈川県酒匂川の自然水を数カ所にわたって採取し、化学分析による汚染度の結果と細胞毒性の成績を比較検討した。その結果、両者の間に相関性のあることが判明した。また、酸性雨で問題となる環境水の酸性化が、タナゴ胚を用いる試験系において化学物質の染色体異常誘発性を増強するという結果が得

られた（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

新たに開発した突然変異検出用トランスジェニックマウス (*gpt delta*) に放射線を照射し、脾臓におけるSpi-突然変異頻度を測定すると共に、PCR法を用いてSpi-変異体の欠失サイズを推定した。また、*gpt delta* マウス同士を交配することによりホモ体を得た。ホモ化したマウスでは両方の16番染色体に導入した遺伝子が挿入されていることをFISH法により確認した（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、MucBとDNAポリメラーゼβサブユニットと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遺伝子に変異をもつヒトリンパ球由来のWTK-1細胞を用いて突然変異の特異性を検討し、p53遺伝子の変異が組換え修復機構に異常をもたらし、遺伝子の不安定化を引き起こすことが明らかになった。

14. 化学物質の変異原性に関する情報収集とデータベースの構築

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験および小核試験データの収集を行った。

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

ヒト上皮細胞のoutgrowth培養系での増殖制御機構を解析するために、増殖停止関連遺伝子のクローニングを行った。その結果サブトラクショナルクローニングによって3個の増殖停止に関連する未知の遺伝子が単離された。既知の遺伝子群の解析からサブトラクショナルクローニングが成功していると考えられる。倫理問題については、基礎的事項として、ヒト材料を用いて研究することの意義、承諾書の問題、倫理・法律の整備、国際社会での問題点などについて、検討を行った。これらの論議を基に具体的施策を提案していくことを目指している（HS財団受託研究費）。

16. CGH法および染色体ペインティング法による培養細胞株の染色体再配列の解析

FITCとRhodamineの2色の蛍光色素を使用してCGH (Comparative Genomic Hybridization)法の実験条件の検討を行い、細胞バンクの各種ヒト培養細胞株について、各染色体ごとにゲノムの増幅および欠失領域の特定を行なった。染色体数分布の計数とモード数の特定、Qバンド法による核型分析データとCGHデータを統合して、染色体再配列の総合的な解析を進めている（文部省科学研究費）。

17. 培養細胞研究資源の高度化と研究資源基盤整備に関する研究

本年度はこれまで実施できなかったウイルスによる培養細胞の汚染検査システムを確立するため、PCR法を用いてウシ下痢症ウイルス（BVDV）による汚染の実態を調査した。約20種類の細胞について調査した段階で、その80%以上が汚染されているという結果が得られた。また、BVDVの除去の可能性について検討を行った。新規細胞の登録は継続して実施しており、本年度は約5種類の細胞が新たに登録された。インターネットへの情報については利用者から高頻度に寄せられる質問を集計し、専門家による解説および実験方法の実技に関する情報の充実を図った。また、画像データについては年間200から300枚程度を新たにデジタルデータとして登録した（厚生科学研究補助金事業）。

18. 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

細胞バンク情報サーバーへのアクセスは昨年と比較して約30%ほど増加し、月間約1,000名を突破した。様々な品質管理手法の情報や画像情報の提供を高く評価しているようである。今年度は容量が大きい画像データをストレスフリーで利用出来るように、サーバーの能力の増強を図り、CPUの二重化とメモリー容量の増強を実施した。その結果、画像データの利用が極めて容易になった。現在までに静止画像のデータは約1600枚となったが、細胞の増殖の様子をムービーで見たいという希望も出てくるようになったので、連続画像としての自動記録システムの動作試験や作成した連続画像ファイルをネットワークで利用するためのフォーマットの検討を行った。現段階では高速通信網が使えない地域を考慮し、圧縮率の高いMPEGフォーマットが最適であるとの結論に達した。一部の画像はホームページ（<http://cellbank.nihs.go.jp/>）に掲載して試験的公開を実施した（厚生科学研究費補助金事業）。

総合評価研究室

室長 長谷川 隆一
前室長 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。

広瀬明彦主任研究官が平成8年5月1日付で厚生省生活化学安全対策室化学物質専門官に併任となった。

本年度は昨年度に引き続き、安全性生物試験研究センターの各部と連携して化審法に基づく新規および既存化学物質の安全性評価および現在進行中のOECD高生産量既存

化学物質の安全性点検作業に関する業務を行っており、また研究面ではリスクアセスメント手法および毒性予測に関する研究を行っている。海外出張としてはOECD関連で、中館正弘室長がOECD主催の「高生産量化学物質初期評価会議、ステアリング会合及び第26回合同会議」（平成9年6月、フランス）、「ステアリング会合及び第27回合同会議」（平成10年2月、フランス）、「高生産量化学物質初期評価会議」（平成10年3月、オーストラリア）に出席した。また、広瀬主任研究官は、厚生省職員として、国際化学物質安全性計画（IPCS）本部とOECD環境安全課に、化学物質対策に関する協議のため出張した。

化審法GLPの査察には、当室から1カ所、延べ1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に報告するとともに必要に応じて各国に提供した。なお、これらの試験データは、現在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。さらに、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および周辺情報の調査、さらに審査結果のデータベースへの入力を行っているが、本年度はスクリーニング毒性141物質、高分子化合物75物質、良分解性物質30物質の計246物質についての審査が実施され、その内48物質が指定化学物質相当と判断された。

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となる3種類のデータベースを構築し、これらのデータベースを利用しつつ下記に述べる種々の研究を行っている。

1) 化学物質安全性点検支援システム

本データベースシステムは、国の責任で点検を行うこととなっている既存化学物質やOECDの高生産量化学物質の点検作業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署の連携で開発したものである。本システムは一昨年度末で一応完成したが、本年度もさらに充実したものとするためデータ収集や帳票出力等について改良を加えた。現在までにOECD担当36品目、国内点検38品目について、急性毒性試験37件、28日間反復投与毒性試験38件、反復投与毒性/生殖毒性併合試験15件、簡易生殖毒性試験7件、変異原性試験2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1200品目のスクリーニングデータを入力し、利用している。なお、本データベースは厚生省とオンラインで結合しており、両方でデータの入力、検索が可能となっている。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、発癌性試験および反復投与毒性試験の各データを収集し、入力を行った。

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「化学物質のリスクアセスメントガイドライン」の最終取りまとめを当室が事務局となって行い、出版した(厚生省生活衛生局生活化学安全対策室に報告)。

3. 毒性予測に関する研究

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

医薬品医療機器審査センター

センター長 首藤 紘一

平成9年7月1日、医薬品医療機器審査センター設置に当たり、センター長を拝命した。同日付けで、福山圭一企画調整部長、平山一男審査第一部長、池谷壮一審査第二部長、水島忍審査業務室長及び森本和滋審査第一部審査管理官が就任し、センター長以下3部定員45人の体制で審査センターが発足した。苗村光廣審査第二部審査管理官は7月10日に着任した。

審査センターが設置されたということは、明治七年(1874年)3月に医薬品の品質の保証とわが国自前の医薬品製造を目指して国立医薬品食品衛生研究所の前身である司薬場が設立されて以来120年余りの薬事行政の歴史においても特筆されるべきものと言えよう。この組織は、21世紀に向けた新しい時代の中で、よりよい医薬品や医療用具等を世に送り出すために作られたものであり、国民みんなの側に立って、医薬品等を使う立場に立って、業務の執行に当たる所存である。この心構えに立って、適正、迅速な審査を行うことにより、国民医療、国民生活の充実と安全に貢献していきたいと考えている。

審査センター発足以来、国立衛研各部署や厚生本省、医薬品機構など各方面のご支援をいただき、おかげで、平成9年度の審査センター業務はおおむね順調に推移した。職員の半数以上は厚生本省や医薬品機構から異動した者であることに加え、医薬安全局から多数の職員が審査センターに併任していただき、審査センターはスムーズに立ち上がった。また、審査官には新たに採用された人も多く、7月には新人研修を行い、10月にはICHガイドラインを中心とした審査担当官等研修を行った。これらの研修に当た

っては国立衛研各部からも多数講師としてご協力いただいた。

近年医薬品等の開発は世界的規模で行われることが常態となっている状況を受け、承認審査手続きにおける国際的な調和を図っていくことがますます重要になってきている。審査センターにとってもこれは業務執行の仕方に直接影響する大きな課題であることから、平成9年7月にベルギーにおいて開催された日米 EU 医薬品規制整合化国際会議総会 (ICH-4) には平山審査第一部長他5名が、また、平成10年2月に米国で開催された ICH 常任委員会等には小職以下7名が出席をした。医療用具に関しても、平成9年9月にベルギーにて開催された医療機器国際整合化会議 (SG1) には木下審査第二部主任審査官が出席した。

わが国の医薬品や医療機器の審査体制については更に充実強化を図っていく必要がある。平成10年度には審査第三部の設置や12名の増員が認められたところであり、新年度からは、さらに強化された陣容で一層適切に業務を執行していきたい。

企画調整部、審査第一部、審査第二部

企画調整部長	福 山 圭 一
審査第一部長	平 山 一 男
審査第二部長	池 谷 壮 一

概 要

医薬品医療機器審査センターにおいては、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具について、その製造、輸入の承認や再審査、再評価のため、品目ごとに有効性、安全性及び品質の審査を行っている。新規性のあるものなどについては中央薬事審議会の調査会で審議が行われるが、調査会の事務局としての業務もその一環として行っている。

そのうち、企画調整部においては、承認や再審査、再評価の申請書類の受付、審査を終了したものについて審査結果の厚生本省への送付、治験届や治験中の医薬品等に係る副作用症例報告の受理、審査支援情報の収集や審査官への提供等を行っている。品目ごとの審査の事務は審査第一部及び審査第二部において行い、このうち、審査第一部は、医療用新医薬品のうち、消化器官用薬、泌尿生殖器官用薬、腫瘍用薬、抗生物質製剤、化学療法剤、生物学的製剤などを担当し、審査第二部は、その他の医療用新医薬品（循環器官用薬、中枢神経用薬、呼吸器官用薬、アレルギー用薬等）、医療用後発医薬品、一般用医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具を担当した。なお、平成10年度からは審査第三部が設置されることから、この分担は平成9年度限りのものである。審査第一部及び審査第二部においては、それぞれの分担に応じ、調査会の事務局業務を行った。

審査センターの設置に伴い、審査の仕方は調査会中心の外部審査から事務局中心の内部審査へ重点を移すこととされている。このため、薬学、医学、獣医学、統計学等各分野の専門知識を有する審査官がチームとなって審査を行うこととし、平成9年4月以降申請された新医薬品について順次審査チームを組織し、審査結果は審査レポートに取りまとめることとした。また、それ以前の申請品目についても専門分野を異にする複数の審査官で各調査会の担当を分担する体制を取った。

センター発足時の1つの問題として、従来からの申請案件に平成9年4月からの改正薬事法施行の直前に大量のいわゆる駆け込み申請が加わり、新薬の承認審査事務に相当の「滞貨」が生じていたということがある。このため、新薬関係調査会の審議の効率化を11月以降各調査会に依頼するとともに、新薬承認審査を迅速に行うための方策を検討し、国立衛研研究部門や医薬品機構との間の連携、協力体制を強化するための施策を平成10年1月以降順次実施してきているところである。審査内容の充実を図ると同時に、迅速に審査を行うことは重要な課題であり、新薬のタイムクロックを現行の1年半から1年に短縮すべく、更に努力していきたいと考えている。なお、審査センター発足後1年が経過し、審査事務の処理体制も軌道に乗ってきたことから、申請企業の「待ち時間」は相当に短縮されてきている。

審査センターにおいては、治験計画の届出や治験中の医薬品等についての副作用報告の受付を行っている。治験は届出制であり、あくまで治験の実施は治験依頼企業の判断と責任において行われるものであるが、審査センターとしても、安全性や新たに施行された新 GCP 適合性の観点から必要に応じ、企業に見解を照会する形で注意喚起する等所要の対応を行っている。また、これらは審査に当たっての参考情報として適宜活用を図っているところである。

以上の他、後発品の審査、海外も含めた GCP 査察の実施、再審査・再評価関係の審査事務などもしっかり実施した。

業務実績

平成9年7月に審査センターが設置されてから同年度末までの9カ月間における各業務の執行状況については次のとおりである。

製造又は輸入の承認申請について審査センターの審査を終了し、審査結果を厚生本省に送付した品目数は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の合計で6,800余に上る。これらは、更に本省において、必要なものは中央薬事審議会の各部会での審議を経て、最終的に承認の是非が判断され、必要な手続きが取られることとなるものである。

中央薬事審議会の審査関係の調査会は163回開催され、その全てに審査センター職員が事務局として出席した。

医薬品の治験については、計画の変更届（件数としてはこれが大半）などを含め2,677件の届出があった。また、治験中の副作用報告として5,354件の報告があったが、9割以上は海外のものであった。

承認申請品目のうち新有効成分である28成分に係る臨床試験について、申請企業、医療機関合計で84ヶ所に対してGCP査察を実施した。

医薬品再審査については247品目、医薬品再評価については579品目の処理を行った。

大阪支所

支所長 野口 衛
前支所長 小川 義之

大阪支所の発展的改組による「国立厚生科学基盤技術開発研究所（仮称）」の創設計画は、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」が発足して会合が開かれたがその後中断した。しかし、国立衛研等との連携を図りながら、画期的な医薬品や人工臓器の開発等の基盤となる研究を行うための整備構想の策定に必要な調査研究を厚生科学研究「厚生科学基盤技術政策調査研究」事業として行うための研究班が新たに組織され、主任研究者に寺尾允男所長が任命された。これと並行して、「国立厚生科学基盤技術開発研究所整備構想検討委員会」（座長：石井威望慶応大学大学院教授）が結成されて、2回の委員会が開催された（第1回平成9年10月20日、第2回平成10年3月31日）。この検討会で出される意見を踏まえて、研究班は整備構想の策定を行うこととなっている。

本年度は行政改革・省庁再編計画、財政構造改革等の緊急かつ重要課題が国のレベルで大きく取り上げられたが、今後の厚生省所管7試験研究機関の再編計画や支所の発展的改組計画に対しても大きく影響するものと予想される。また、本所では平成9年7月より医薬品医療機器審査センターが設置されるなどの組織上の大きな変化が見られたが、支所問題はこれらの大きなうねりの中で従前よりもやや比重が低下している感は否めないであろう。支所職員の将来展望を切り開くためには具体的に何を行うべきかについて考えていきたい。

支所の施設設備等の改修工事関係では、平成10年度には老朽化した冷暖房設備の改修が行われることになり、平成8年度の外壁改修・塗装工事と平成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、安全面とともに見栄えも改善されてきた。

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

検定・検査、標準品製造等の支所3試験部全体としての業務実績は、医薬品国家検査227件、食用タール色素製品検査571件、特別行政試験6件、一斉取締試験38件について実施し、標準品は医薬品試験用41品目（7,127個）、色素試験用品目（450個）を製造した。これらの検定・検査、標準品製造業務とともに、特別研究1課題、厚生科学研究6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試験部において大阪薬科大学学生（9名、3カ月）、大阪医療技術学園専門学校学生（2名、8カ月）、WHOフェロー研修生（1名、12日間）に対して行われた。

なお、平成10年3月31日付けで小川義之支所長が定年退職し、引き続いて4月1日付けで野口 衛和歌山薬用植物栽培試験場場長が支所長に就任した。また、柴田 正食品試験部長が平成10年3月31日付けで定年退職し、後任には4月1日付けで外海泰秀食品試験部第1室長が昇任した。その他、大阪支所庶務課の人事異動は次のとおりである。
(10.3.31付) 永久保雅弘 総務部庶務課（庶務課会計係）
(10.3.31付) 酒井 正 定年退職（庶務課庶務係）
(10.4.1付) 笠木直一郎 庶務課長（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）
(10.4.1付) 永堀雅幸 厚生省健康政策局研究開発振興課課長補佐に配置換え（庶務課長）

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。また、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は、平成9年3月を以て終了し、本年4月より国家検査に移行した。件数は前年度に比べやや増加した。また、ブドウ糖注射液及びリンゲル液の国家検査件数は、ほぼ前年度並みであった。新規標準品としてセクレチンほか5品目を新たに設定した。

谷本室長は、第16回国際糖尿病会議に出席し、糖尿病性網膜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7月19～28日、ヘルシンキ）。また、同室長は、JICA 専門家としてフィリピンの中規模食品医薬品試験所運営プロジェクトの指導のため、フィリピンに出張した（平成10年4月6～25日、マニラほか）。

業務成績

1. 国家検査

本年よりヒトインスリン製剤は、国家検査に移行した。全179件中、二相性インスリン製剤1件で総溶解インスリン値が規格外と判定され、不適とされた。その他は合格であった。また、ブドウ糖注射液47件、リンゲル液1件であり、すべて合格であった。

なお、ブドウ糖注射液及びリンゲル液の国家検査は、平成10年3月を以て終了した。

2. 一斉取締試験

ウリナスタチンを含有する製剤12件（注射液2件、用時溶解注射剤10件）につき、確認試験及び定量試験を行った結果、全品合格であった。

3. 特別行政試験

腹膜透析用剤6件につき、浸透圧、不溶性微粒子、カルシウム及びマグネシウム含量などの試験を行った結果、全品規格に適合していた。

4. 標準品製造

37品目につき、合計4,327個の標準品の製造を行った。また、新規標準品5品目を新たに設定した：セクレチン、組織培養ウロキナーゼ、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。また、本年4月よりリポフラビンほか10品目の日局標準品の製造につき、(財)日本公定書協会への委譲を行った。

5. 国際協力

WHO からの依頼により、ヒトインスリン原薬及び製剤中のポリマー成分試験法の設定及びヘパリンナトリウム国際標準品の力価評価のための国際共同検定に参加した。

国際協力事業団のフィリピン中規模食品医薬品試験所運用プロジェクトに協力した。

6. その他

中央薬事審議会の各種調査会における審議及び日本薬局方、日本抗生物質基準、日本薬局方外医薬品成分規格の改

正作業（医薬安全局審査管理課）、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

(1) 医薬品の規格及び試験法作成に関する研究

(1)-1 日局一般試験法の改正及び新規設定に関する研究

日局一般試験法「熱分析法」(案)を作成し、薬局方調査会に提出した。既に、調査会審議が終了し、内示案が出された。

「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。

また、生物薬品の品質評価のためのSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法及びアミノ酸分析法の国際調和案の作成に協力した。

(1)-2 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、医薬安全局監視指導課に報告した。

(2) 標準品の品質規格の設定に関する研究

(2)-1 組織培養ウロキナーゼ、セクレチン、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の各候補品につき、生薬部等を含む複数機関での共同検定による品質評価を行い、それぞれ定量試験用の標準品として確立した。

(2)-2 平成10年度新規製造予定の熱分析用シュウ酸カルシウム・一水合物及びバイカリン標準品製造のための調査研究を行った。

(3) 情報理論に基づいた分析値信頼性評価手法の開発

示差屈折計を検出器として用いる場合、使用するポンプに依存して、ベースラインに周期性ノイズが現れるが、ゼロウィンドウをノイズ周期に合わせることにより、FUMI理論の適用が可能であり、実際の繰り返し実験による精度が、理論的に予測される結果とよく一致することを明らかにした（HS創薬科学総合研究事業）。

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) 高分子多糖であるヒアルロン酸の超音波照射による分解挙動に及ぼすイオン強度やヒアルロン酸濃度などの影響につき、詳細な検討を行った。ヒアルロン酸濃度が増加し、水溶液中で絡み合いによる高次構造が形成され、特徴的な粘弾性が現れる条件下では、分解（分子量低下）が抑制されることが明らかとなった（HS受託研究費）。

(2) ヒアルロン酸の架橋ゲルとカチオン性医薬品との相

相互作用につき、ゲルの膨潤-収縮挙動より観察したところ、相互作用の強さは医薬品の臨界ミセル濃度 (cmc) に依存し、cmc の小さい医薬品ほど強い相互作用が認められた。この結果、架橋ヒアルロン酸ゲルとカチオン性医薬品との相互作用において、疎水性相互作用が重要な役割を果たしていることが示唆された (HS 受託研究費)。

(3) ヒアルロン酸のサイズ排除クロマトグラフィー (SEC)

による分子量評価法につき検討を行った。この結果、分子量200万以上の高分子画分においては、流速の増加により、みかけ上、分子量の低下することが観察され、SEC におけるクロマト条件設定の重要性を明らかにした (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

脂質微小エマルジョンの表面膜構造につき、主として蛍光分光法による構造解析を行い、脂質粒子の生体反応 (血漿蛋白質との相互作用) や物理化学的安定性との関連性について検討を行った。蛍光プローブの導入によるエマルジョン表面の微細構造の観察の結果、エマルジョン表面膜は、二分子膜 (リポソーム) と著しく異なる構造をもち、このことが脂質粒子の血漿アポリポ蛋白質による認識や凍結安定性の差異と密接に関連していることが明らかとなった (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

トロンビンをモデルたん白質として、たん白質-多糖相互作用による種々の条件下での安定性につき酵素化学的に検討し、その安定化機構に関する考察を行った (創薬科学総合研究費)。

(2) 薬物療法の最適化を指向した病因鑑別診断用医薬品の開発に関する研究

糖尿病患者の赤血球アルドース還元酵素 (AR) 量と糖尿病性網膜症の発症率との関係を明らかにし、糖尿病合併症の発症病因の鑑別指標としての AR 量測定の意義を明らかにした。

(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利用して、AR 阻害剤としての新規オキサゾール誘導体の *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ポリオール経路の関与を明らかにするために、各種臓器の AR 及び SDH の存在を RT-PCR 法で明らかにし、さらに培養シュワン細胞での AR の発現動態を mRNA レベルで解析し、AR の mRNA

発現は、高血糖下での浸透圧等のストレス負荷により上昇することを明らかにした。

(5) ヒト型試験系に関する研究

糖尿病合併症の治療を目的とした新規化合物の有効性と安全性を *in vivo* ヒト型試験系で評価する目的で、ヒト型 AR 遺伝子を発現する遺伝子改変マウスを作製することとした。そのため、先ずマウス AR 遺伝子のクローン化とターゲティングベクターの構築を行った。

食 品 試 験 部

部長 外海 泰秀
前部長 柴田 正

概 要

昨年に引き続きタール色素の製品検査、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、生体内生理活性物質の生化学的研究業務等を行った。

人事面では平成10年3月31日付けで柴田 正前部長が定年退官され、後任に平成10年4月1日付けで外海泰秀第一室長が就任した。同日付けで石光 進第二室長が第一室長に、辻 澄子主任研究官が第二室長に就任した。平成10年5月1日付けで岡田 舞技術補助員が採用された。

海外出張では外海泰秀室長 (当時) が平成9年10月27日より平成10年1月6日までフィリピン・農薬モニタリング体制改善計画短期派遣専門家として赴任した。石光 進室長は平成9年8月31日から9月5日までカナダ・バンクーバーで開催された World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences '97 に参加し、発表した。また吉井公彦技官は平成10年3月16日から19日まで米国・ヨセミテで開催された 10th California Pesticide Residue Workshop に参加し、発表した。

業務成績

1. 製品検査

タール色素571検体 (平成9年4月1日~平成10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

大阪薬科大学研究生3名の3カ月 (10~12月) の研修を行った。フィリピンからの研究生2名の3日間 (3月) の研修及びタイからの研究生1名の2カ月 (4~5月) の研修を行った。

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

食品添加物公定書と日本薬局方との調和をはかる観点か

ら、日本薬局方ヒ素試験法第4法と同じ操作手順で食用タール色素を用いて検討した。タール色素及びタール色素レーキとも回収率の低い結果が得られたことから、食用タール色素に本法を適用することは困難であると推察した。

(2) 食品中の添加物の分析法に関する研究

“食品中の食品添加物分析法”に記載されているトコフェロールの分析法は順相液体クロマトグラフィーにより、内部標準 (IS) としてトコールを使用して行うことになっている。しかし、トコールは市販されていない。そこで、そのISとして2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチル-6-クロマンールを用いその問題点を検討した結果、一部の食品に使用できることが判明した。

(3) 化学的合成品以外の食品添加物の規格基準に関する研究

既存添加物であるクエルセチンはルチン分解酵素によりルチンからも生成するため、クエルセチン及びルチンの同時定量法を検討した。逆相液体クロマトグラフィーにより同時定量が可能となり、そば加工品への添加回収率は90%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

アラクロール及びピリミノバックメチルのイソプロカルブ等既存告示試験法への適用性について検討した。また、アラクロールの類縁化合物であるブタクロール、ジメタクロール、メタザクロール、メトラクロール、プレチラクロール、プロバクロール、テニルクロール、ジエタチルエチル、アセトクロールについても同様の検討を行い、良好な結果を得た。

(2) 残留農薬迅速分析法開発に関する研究

平成9年度告示農薬の通知法 (迅速分析法) への適用性について検討した。EPTC, アクリナトリン, アセタミプリド, ジフェンゾコート, シプロコナゾール, シラフルオフェン, テブコナゾール, ピリプロキシフェン, ピリミジフェン, ブチレート, メトラクロールのうち、EPTC, ブチレートは揮散性のため回収不良、アクリナトリン, ジフェンゾコートはGPCで回収不良であった。その他については適用性を認めた。

(3) 食品中残留農薬の簡易分析法の開発に関する研究

アセトニトリル抽出/食塩水分配による抽出, Bond Elut SAX+PSA によるクリーンアップ, UV 及びFL同時検出のHPLCによる測定からなる青果物中残留農薬の一斉分析法を作製した。本法を輸入の野菜・果実に適用し、柑橘類からOPP, TBZ, イマザリル, クロルピリホス等を検出した。また、野菜からジメトエート, メタミドホス, DDVPを検出した。

(4) 農産物における複数農薬の残留実態の把握に関する研究

厚生省の既存告示試験法である“アルジカルブ等試験法”及び“メチオカルブ試験法”を統合して改良し、N-メチルカルバメート系農薬21種及びそれらの代謝物または異性体12種の、計33種を同時に定量する方法を確立した。本法ではジクロロメタンを使用せず、分析操作中に酸化される農薬をも検出できる方法とした。また、ポストカラム蛍光検出HPLC法であるため、検出限界は大多数について試料中0.01 ppmと高感度に測定できた。

(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

残留農薬のGC分析において問題となるマトリックス効果の詳細と対処法、結果の公開法について検討した。殺菌剤テクロフタラムの代謝物であるテクロフタラムイミドのGC分析においてマトリックス効果を示す主因物質としてリノール酸を検討した。また、殺菌剤トリシクラゾールのGC分析においてリノール酸がマトリックス効果を引き起こすことを明らかにした。さらに、文献調査によってマトリックス効果の起こりやすい農薬を検索し、現時点での最適な解決法を探った。これらの結果をホームページ化した。

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

穀類中の残留農薬を超臨界流体抽出 (SFE) し、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 並びに固相抽出ミニカラム (Sep-pak フロリジル) でクリーンアップした後、HPLC及びGCで測定する一斉分析法を作製した。本法により小麦、大麦、とうもろこし等からマラチオン、クロルピリホスメチル、ピリミホスメチル等を検出した。

4. 新開発食品素材の健康影響評価に関する研究

(1) フラボノイド化合物の生体内抗酸化能及び脂質代謝を指標とした安全性評価に関する研究

5週令のWister系雄性ラットにヘスベリジン $0.001-1.0\text{ g/kg}$ の用量で3週間連続経口投与し、血清及び肝臓中の脂質レベルの変化を調べた。食餌摂取量は投与量が 0.1 g/kg 以上で減少する傾向があったが、ラットの成長には有意な影響はなかった。 0.5 g/kg 以上で血清トリグリセライド及びリン脂質濃度の減少する傾向が認められたが、その他の血清脂質及び肝臓脂質については顕著な影響はなかった。また、フラボノイド化合物の生理作用等に関する文献調査も行った。

5. 生体内生理活性物質の生化学的研究

(1) 多価不飽和脂肪酸の安全性に関する研究

自動酸化した多価不飽和脂肪酸中の過酸化脂質の一つである脂肪属アルデヒドのHPLCによる簡易分析法を開発した。また、自動酸化した植物油中の脂肪属アルデヒド生成量と生体内抗酸化物質であるトコフェロールの含有量との関係を調査した。

(2) ヒドロキシルラジカルを生成する食用着色料の安全

性に関する研究

光照射することによりヒドロキシルラジカルを生成する食用着色料について探索したところ、タール色素である食用青色2号（インジゴカルミン）と同様に、リン酸リボフラビナトリウムからヒドロキシルラジカルの生成することを見出した。また、その生成メカニズムをラジカル補足剤の添加効果等により明らかにした。

生物試験部

部長 川島邦夫

概要

前年度に引き続き、医薬品の規格及び分析法に関する研究、細菌性発熱性物質の構造と作用機序に関する研究、天然由来医用材料の生物学的安全性評価に関する研究、胎児毒性の発現に関する研究、化学物質の生殖細胞形成および受精能に及ぼす毒性学的研究、既存化学物質の生殖毒性発現に関する研究、細胞の増殖・分化制御機構におけるストレス蛋白質の役割に関する研究などを行った。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事業の「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」、同財団による第2期創薬科学総合研究事業の「中枢神経系幹細胞樹立細胞系の開発」、厚生省特別研究の「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」に参加し、それぞれ成果を上げた。

海外出張は、江馬 真第二室長が米国での毒科学会第37回年会（平成9年2月27日～3月7日、シアトル）で塩化トリフェニルスズによる着床阻害の原因としての脱落膜反応の抑制について、また、Am. Coll. Toxicol. 第18回年会（平成9年11月8日～16日、マクレーン）でブチルベンジルフタレート of 早期胚致死作用の原因としてのラット子宮における脱落膜腫形成抑制についての成績をそれぞれ発表した。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カ月）を受け入れて行った。

人事面では平成9年6月1日から田中寿一技官が代謝生化学部との併任官として赴任し、同付けで、前田秀子が非常勤職員として採用された。

業務成績

1. 国家検査

インスリン製剤179件（生物試験，無菌試験），ブドウ糖注射液47件（発熱性物質試験，無菌試験）およびリンゲル液1件（生物試験，無菌試験）で，全品目とも合格であった。

2. 一斉取締試験

ヒアルロン酸ナトリウムを含有する製剤26件（エンドト

キシン試験）を行い，全品目とも合格であった。

3. 特別行政試験

輸液製剤4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2552個，胎盤性性腺刺激ホルモン100個，血清性性腺刺激ホルモン98個，インスリン50個をそれぞれ製造した。なお，平成10年度新規製造予定の低含量エンドトキシン標準品製造のための調査及び予備的研究を行った。

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の作成に協力した。

研究業績

1. 発熱性物質に関する研究

i) 医薬品の規格及び分析法に関する研究

エンドトキシン試験法に関する国際調和案の原案作成作業をほぼ完了した。また日局13第1追補のエンドトキシン試験法関係の改正案の作成に携わった。更に，平成10年度新規製造予定の低含量エンドトキシン標準品製造のための調査および予備的研究を行った。

ii) 細菌性発熱性物質の構造と作用機序に関する研究

マクロファージに対する細菌性発熱性物質（エンドトキシン）の作用機構を明らかにする目的で，細胞膜上のエンドトキシンレセプターと考えられるCD14の発現量と細胞のエンドトキシン応答性との相関性と，その応答性に及ぼす血清中のエンドトキシン結合蛋白質の影響などについて検討した。

iii) 天然由来医用材料の生物学的安全性評価に関する研究

天然由来医用材料中のエンドトキシンの定量法について基礎的検討を行った（厚生科学研究補助金）。

2. 医薬品等の有効性，安全性に関する研究

i) 胎児毒性の発現に関する研究

(1) 船底の防汚剤として使われてきた tributyltin chloride をラット胎児の器官形成期に1回経口投与して奇形胎児発現の感受期について検討したところ，妊娠8日及び妊娠11～14日に投与したときに奇形胎児が発現することが明らかになった。

(2) 可塑剤として使われている dibutyl phthalate をラット胎児の器官形成期に1回経口投与して奇形胎児発現の感受期について検討したところ，妊娠8～9日及び妊娠15日に投与したときに奇形胎児が発現することが明らかになった。

(3) 可塑剤として使われるフタル酸エステルの代謝物の一つである phthalic acid をラット胎児の器官形成期に投与して発生毒性について検討したところ，発生毒性を示さ

ないことが明らかになった。

(4) tributyltin chloride をラットの妊娠初期に経口投与して生殖障害作用について検討したところ、生殖障害作用は妊娠の早い時期に投与したときに強く発現することが明らかになった。

ii) 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

サイトカインの産生誘導因子であるエンドトキシンの検出手法として、従来より汎用されているリムルス試験法の有効性と限界ないし弱点を明らかにすると共に、その弱点を補完するべく、ヒト健康人の全血培養系やマクロファージ細胞株の培養系でのサイトカイン産生誘導能を指標とする検出手法を新たに考案、設定し、これらの手法を組み合わせることによるエンドトキシン検出システムの構築について検討した (HS 振興財団受託研究費)。

iii) 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

可塑剤 butyl benzyl phthalate (BBP) を妊娠ラット及び偽妊娠ラットに投与して BBP の胚致死作用と脱落膜反応抑制作用とを比較したところ、両作用はよく相関し、妊娠初期における胚致死は脱落膜反応抑制に起因することが示唆された (厚生省特別研究)。

iv) 既存化学物質の生殖毒性発現に関する研究

10週齢雄ラットに diheptyl phthalate を4週間投与し、雄性生殖能を調べたところ、精巣毒性は極めて弱く、雄の生殖能に影響しないことを明らかにした。

v) 化学物質の生殖細胞形成に及ぼす毒性学的研究

ethinylestradiol を妊娠後期のラットあるいは雄ラットに投与した場合、合成卵胞ホルモン剤は、雄の精子形成過程を障害するだけでなく、雌胎児の男性化を惹起することが明らかになった。

vi) 化学物質の受精能に及ぼす毒性学的研究

正常ラット精子を用いたハムスター卵貫通性試験の培養条件は、精子の前培養時間5時間、ハムスター卵への媒精時間4時間、トリプシン処理時間1分が最適であった。

3. 創薬研究及び創薬研究資源の開発に関する研究

i) 中枢神経系幹細胞樹立細胞系の開発

ラット胎生12日胚神経管より調製した神経上皮細胞は、EGF 添加培地中で浮遊性の細胞塊 (sphere) を形成しながら増殖した。この sphere は、シングルセルへの分散が可能で、分散した細胞は凍結保存および再培養による増殖が可能であった。この sphere の細胞マーカー遺伝子の発現を検討すると、中枢神経系幹細胞マーカーの強い発現が認められた一方で、神経細胞マーカーの発現は弱く、sphere が、主として未分化の中枢神経系幹細胞より構築されていることが示された。更に、この sphere を構成する細胞が培養条件により、神経およびグリアへの分化能を

保持しており、中枢神経系の研究に極めて有用な素材であることが示された (HS 振興財団受託研究費)。

ii) 細胞の増殖、分化制御機構におけるストレス蛋白質の役割に関する研究

ヒトメラノーマ細胞に各種の分化誘導剤を作用させ、ストレス蛋白質の一種である HPS70 の発現量の増減と細胞内分布の変化について検討した。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 島 山 好 雄

概 要

平成9年7月1日に国立衛生試験所が国立医薬品食品衛生研究所へ名称変更になったことに伴い、門柱名板・標識等の更新を行った。

また、昭和63年に購入したトラクターが性能劣化したため、平成9年8月に更新した。人事面では、初めて作業長会議が東京で開かれ、澤井清道作業長が出席して、栽培試験場行(二)職の人事異動に関する討議がなされた。

研究業務としては、厚生省麻薬課の委託研究である「けしの直接抽出法に関する研究」、同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」を行い、各報告書、指針案を提出した。なお、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」は終了した。

業務成績

1. 種子交換

採 取	280種 (筑波試験場へ送付)	
受け入れ	3件	25種
分 譲	38件	43種

2. 指導業務

ケシの講習会が平成9年7月29日に下川町で開催され、一般耕作者およ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. けしの直接抽出法に関する研究

けし栽培にはアヘン採取を目的とする栽培法と朔果の収穫を目的とする方法の2つがあり、後者では機械化による大規模経営が原則である。その場合、従来の条播・間引きという管理は不可能であり、直播・不間引か育苗・移植が考えられる。古来、けしの移植は不可能とされていたが、成型苗を利用すれば80%以上活着することは昨年、実証したので、今年もこの方法を利用した。温室にて早期育成した成型苗は直播・標準苗に比べ、収穫期の草丈・朔果の大きさ、莖重・果重が大きく、10a当りの果数も多く、有効な方法であることを確認した。実用化するためには今後、

ビニールハウス内で育苗する技術を開発する必要がある。

我が国の栽培品種である「一貫種」はアヘン多収性品種であり、直接抽出法では朔果の多収性と朔果中アヘンアルカロイド高含量性の品種を育成しなければならないが、品種育成に当たって、特性分類審査基準が作成されていない。そこで、草型・子葉の形状・莖の形状・葉の形状・花の形状・果実の形状・種子の形状・早晩性・環境耐性・病虫害抵抗性・成分を重要形質とする47項目の審査基準案を作成した。

2. 薬用植物栽培・品質評価指針に関する研究

トリカブトに対するリン酸肥料の効果について検討した。2年生の株当たり母根重は6月下旬から収穫期にかけて減少し、子根重は同期間、直線的に増加した。母根重・子根重に対するリン酸施用量の影響は小さかった。また、収穫期における母根径・子根径・子根長、10a当り収量に対する効果も認められなかった。

これまで継続して行った研究結果と合わせ、繁殖法・肥料・栽植密度・病虫害・収穫・調製・収量・特性分類より成る栽培と品質評価指針案を提出した。

他に、同様の書式によりクマコケモモの指針案も作成提出した。

筑波薬用植物栽培試験場

場長 西 孝 三 郎

概 要

人事関係では平成9年10月15日付で、栗原孝吾圃場作業長が伊豆試験場の圃場作業長に配置替えになり、後任として伊豆試験場の関根勉圃場作業長が着任した。また、宇都幸生圃場作業員が和歌山試験場に配置替えになった。

本年度の施設整備としては、研究本館の冷房用冷凍機2台が経年劣化による腐食で水漏れがはげしい状態であったため、筑波研究施設特別整備費で更新工事を実施した。

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「けし及び関連植物のモレキュラーレベルでの解析」、「薬用植物の遺伝的・形質的多様性の極長期保存技術構築に関する研究」、及びヒトゲノム・遺伝子治療研究事業による「薬用生物資源の保存及び保護に関する研究」も実施した。また、厚生省医薬安全局麻薬課の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」、厚生省健康政策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。

実習生の受け入れとしては、Singapore Polytechnic (Chemical Process & Biotechnology Department) の Miss Lee Moh Heng が平成9年5月12日から7月5日まで育種生理研究室でバイオテクノロジーに関する研修を、またJICAから派遣された鈴木みのり氏が平成9年6月16日から8月29日まで海外青年協力隊の事前研修として栽培研究室で研修を、さらに、香川県の安藤千代純氏が平成9年9月16日～11月14日及び平成10年3月16日～5月15日まで栽培研究室で研修をそれぞれ終了した。千葉大学からの実習生東野薫氏は平成9年4月1日～、筑波大学からの研究生中尾伸子氏は平成9年6月1日～、それぞれ研修中である。

なお、科学技術庁から派遣されている科学技術特別研究員の Dr. Mia Md. Wahiduzzaman 及びヒューマンサイエンス財団から派遣の流動研究員南基泰氏は、前年度に引き続き栽培研究室で研究中である。

平成10年3月10～11日、当試験場の会議室において、寺尾所長、斉藤副所長、清水総務部長、佐竹生薬部長出席のもと、平成9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9年度試験研究業務報告及び平成10年度試験研究計画等について討議を行った。

平成9年7月10日、昨年に引き続き「第7回薬用植物栽培技術フォーラム」を開催した。本多義昭京都大学教授、斎藤和季千葉大学教授、草野源次郎大阪薬科大学教授及び渡辺久昭北海道立中央農業試験場果樹部長を招き、講演を行ったほか、当所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、下村講一郎育種生理研究室長が平成9年6月20日から同年6月29日まで、植物培養細胞による有用物質生産に関する共同研究のため、フランスに出張し、柴田敏郎栽培研究室長が平成9年11月7日から同年11月11日まで、韓国に出張し、韓国薬用作物学会における特別講演並びに農村振興庁芍薬栽培試験場における薬用植物栽培に関するセミナーで講演を行った。また、酒井英二研究員は平成9年12月4日から同年12月10日まで、二国間国際共同研究「漢方薬基原植物の解明とその品質に関する研究」の研究打ち合わせ及び市場調査を行うため、中国に出張した。

業務成績

種子保管数(貯蔵庫)	380種類, 延べ1,850缶
交換用種子保管数	1,216種類/1998年 1,119種類/1997年
入手種子数	105件, 延べ 487種類
分譲種子数	197件, 延べ4,766種類
種子目録配布数	68ヶ国, 446機関

研究業績

1. 薬用植物の栽培に関する研究

1) カワラヨモギ, 茵陳蒿生産に関する研究

(1) 地域間差について

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栽培2年目の花穂の大きさ、開花期の比較検討、評価のための成分の定量、DIG-RAPD法による遺伝子解析を行った。

その結果、花穂の大きさは、系統間に有意差が認められ、海岸タイプで大きい傾向がみられた。開花期に関しては、海岸、河岸タイプでの明確な違いは認められなかったが、草型(匍匐型、直立型)については、海岸、河岸タイプで違いが確認できた。また、Dimethylesculetin及びCapillarisinの含量は系統間で有意差が認められ、主成分分析の結果大きく4つのタイプに分かれた。さらに、DIG-RAPD法を用いた系統分類では、海岸、川岸タイプに分類できた。

(2) 人為的交配種における早期F1作出確認法の確立

交配による優良系統・品種(多収、成分の安定)を効率的に育成する上で、F1個体を早期に確認する技術は不可欠である。日本国内より収集し、その形態的特徴や成分を明らかにした植物群を材料にして、生育の極初期段階でのF1作出の確認法について検討し、併せてF1及び自殖により得た個体群の純度の検討を試みた。

その結果、今回行った検定の範囲では人為的な自殖体は、遺伝的に均一であった。また、人為的交配種の作出の確認をDNAレベルで行えることが示唆された。

2) ケシの生育期及び切傷処理が植物体中のアルカロイド含量・収率に及ぼす影響

モルヒネ・コデインなどのアヘンアルカロイドをケシ植物体より効率よく安定的に得る方法を確認すべく、環境を制御した室内条件下・水耕栽培で、植物体各部位における上記アルカロイドの経時的な含量変化並びに切傷処理がアルカロイド含量に及ぼす影響について検討を行った。

その結果、モルヒネやパパペリン、ノスカピンは成熟株の乳液(あへんを含む)やさく果中に、コデインは若い株の乳液やさく果中に、テバインは乳液(あへんを含む)や細根中で高い含有率を示した。また、全草からのモルヒネ収量は、蕾期で株当たり4.8mg(乾燥全草当たり0.09%)、開花期で13.8mg(同0.12%)、あへん採取期で50.5mg(同0.25%)であった。あへん採取期にさく果よりあへんを採取した場合の全草からのモルヒネ収量は、あへんを採取しなかった場合と統計的に有意な差は認められなかった。

2. 薬用植物の組織培養に関する研究

1) 各種条件下でのベラドンナ馴化植物体におけるLittorineの消長

Littorineはトロパンアルカロイドの中間体であり、hyoscyamineの前駆物質の候補の一つである。ベラドンナはhyoscyamineを根や葉に蓄積し、種々の培養系も確立されている。それら培養物及び植物体におけるトロパン

アルカロイド組成については多くの研究がなされてきたがベラドンナにおけるlittorineの存在は長い間確認されていなかった。そこで、本年度shoot cultureの馴化・栽培過程におけるlittorine含量の変動を各種栽培条件下で検討した。

その結果、培養植物体では茎葉部・根部ともにトロパンアルカロイドはほとんど認められなかった。また、馴化後の圃場栽培株の根ではlittorineの含量とhyoscyamine含量の急激な上昇が認められた。一方、葉においてはhyoscyamineや6 β -hydroxyhyoscyamine, scopolamineの含量増加は認められたが、littorineは全く検出されなかった。以上の結果より馴化後初期のベラドンナの根ではlittorineが高濃度で存在し、その消長は栽培条件により大きく影響を受けることが明らかとなった。

2) 薬用植物の超低温保存に関する研究

ベラドンナ毛状根を、ガラス化法によって超低温保存(-196℃液体窒素中)を行い、保存後における毛状根のDNAの安定性を評価する目的で試験を実施した。

その結果、1か月間の超低温保存後、再増殖してきた毛状根のうち、トロパンアルカロイド含量の低かったクローン、超低温保存していない対象区と変わらない含量を示したクローン及びコントロールにおいてT-DNAバンドが確認され、T-DNA領域は安定に保存されていた。また、RAPD法による分析の結果、今回、分析に使用したプライマーを用いる限りにおいては、超低温保存したベラドンナ毛状根ではDNAの変異は認められなかった。これらの結果より、ベラドンナの毛状根のDNAにおいては、超低温保存後も安定に保存されており、ガラス化法による超低温保存におけるDNAの安定性に関しては、少なくともベラドンナ毛状根においては、全く問題がないものと結論できる。

3) Riプラスミドによる薬用植物形質転換に関する研究

オウレンの形質転換(毛状根)培養によるプロトベルベリン型アルカロイドの生産について試験を行った。

その結果、固形培地上の毛状根及びゴールのアルカロイド含量は、圃場栽培株の根と同程度であったが、いずれの培養物においても、圃場栽培株に比べcoptisine含量が低かった。また、各種基本培地(RCW2, WPG, HBM2)を用い、20℃及び25℃で液体培養を行ったところ、HBM2培地、20℃で培養したものが最もアルカロイド含量が高く、アルカロイド収量も多かった。最も根の形態を維持していたRCW2基本培地に、種々の無機塩類(塩化カリウム、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム)を添加して培養を行うと、アルカロイド含量には影響が認められなかったが、アンモニア体を含む区(NHCL及びNH₄SO₄)では生育が著しく阻害されたため、アルカロイド収量が減少した。

伊豆薬用植物栽培試験場

場長 飯田 修

概要

人事関係では、平成9年10月15日付けで関根勉作業長が伊豆から筑波へ、栗原孝吾作業長が筑波から伊豆へ、山田和也技官が和歌山から伊豆へ、さらに平成10年4月1日付けで井上修技官が伊豆から筑波へとそれぞれ各栽培試験場へ配置換えとなった。

平成9年8月1日付けで、高上馬希重氏が科学技術振興事業団の科学技術特別研究員として派遣され着任した。

施設整備関係では、ガラス温室3棟が新築され、平成10年3月20日に引渡しされた。既存温室を1号棟、2号棟としているため、新温室の呼称を3、4、5号棟とした。3号棟(65.59m²)は無加温、4、5号棟(各87.97m²)は加温温室で、5号棟の一部にはミスト機能を設けた。同工事の一環で、源泉タンク及び囲障フェンス(118m)の更新等を行った。

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、「カミツレ」の報告書を提出した。

業務成績

1. 種子交換

採種 159種(筑波試験場へ送付)

内訳	野生植物	80種
	標本植物	60種
	温室植物	19種

受入 10件 19種

分譲 11件 35種

2. 指導業務

平成9年11月20日、ケシの講習会が南伊豆町湊で開催され、耕作者、関係機関に対し講習を行った。

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. カミツレの栽植密度試験

カミツレは1株の生長量を大きくすると下位節の分枝が増加し、頭花の生産性が高まる。一方、開花期間が長くなるため適期一斉収穫が難しく、収穫に多大な労力を要することとなる。そこで、収量を低下させず、収穫労力の軽減を図る目的で、短期間に一斉開花させ収穫する密植栽培法を試みた。

畝幅60cm、株間15cmを慣行として、幅90cmの床に1m²当たり播種量を(1)0.125g、(2)0.25g、(3)0.50g

の3段階で散播した密植試験区を設けた。上記(1)~(3)の密植区の株数には播種量の差が得られなかったが、頭花収量は密植ほど高く、いずれの密植区も開花が揃い一斉収穫が可能であった。しかしながら、密植により草丈が高くなり徒長したため倒伏が起り、腐敗株が発生し、頭花を付けた有効株率は50~65%であった。今回の結果を参考に、適正な栽植法は幅90cmの床に、15cm四方程度に1株の割合での移植栽培が望ましいと考える。

2. ゲンノショウコの産地別種苗分類特性

前年度に作成したゲンノショウコの種苗分類特性表を用い、産地別種苗の特性調査及び茎葉の生産性を検討した。供試した種苗は当场保存種、伊豆半島自生3種、新潟、富山、茨城、山梨、熊本の各県自生の各1種及び種子島自生の2種を用いた。

最も特徴的な形質である花色は熊本と種子島の2種が赤色であったが、他はすべて白色であった。赤花系統は白花に比べ開花が遅く、茎葉重が大きい傾向にあった。茎、葉のゲラニイン含量は新潟産が最も高く、また全体的に葉の含量は茎の2~3倍高かった。

3. ウコンの種苗分類特性

薬用植物の種苗の長期保存方法等に関する研究の一環として、当场保存のウコンの種苗分類特性調査及び生産性を検討した。

供試系統は、種子島、武田、ジャワ1、ジャワ2、インド及びスマトラの6系統を用い特性調査を行い、スマトラを除く5系統について、種根茎を主根茎、側根茎一次及び側根茎二次の3部位に分け、部位別及び種根茎生重と収量の関係を調査した。スマトラ系統は種苗用の種根茎量が少なかったため特性調査のみを行った。

最も特徴的な主根茎の切断面の色は種子島、武田及びジャワの各系統が黄橙色、インド系統が橙色の濃い黄橙色、スマトラ系統が橙色であった。またインド系統には紡錘根がわずかに見られた。

和歌山薬用植物栽培試験場

場長事務取扱 斎藤 行生
前場長 野口 衛

概要

当场では、薬用植物の栽培法並びに調製加工法の生薬の品質に及ぼす影響の検討を中心課題として研究を進めているが、本年度は近隣の研究機関や研究者との共同研究がかなり前進し、キキョウ、トウキ、シヤクヤク、コウボク、エンゴサク等について実験に着手することができた。

また、野口前場長は神奈川県東洋医学会(平成9年6月15日)にて「漢方薬原料植物の栽培・調製加工法とその品

質], また生薬分析シンポ(平成9年11月14日)にて「中国薬膳の処方解析」について講演する等, 学会活動, 理論化活動面にも力を注いだ。

人事面では, 平成9年10月, 圃場作業員山田和也が伊豆試験場へ移動, かわりに宇都幸生が筑波より着任した。また, 平成10年4月, 野口場長は支所長として大阪支所へ配置換えとなり, 斎藤行生副所長が和歌山試験場長事務取り扱いの任についた。

施設面では, 下畑の道路ぎわ三方にキハダ苗を植え付け, 景観を整えることとした。また, 組織の名称変更に伴い案内板, 玄関の表札を取り替え, さらに, 旧堆肥舎を取り壊し, 現在跡地の利用法を考えているところである。

業務成績

1. 種子交換

採種	122
受入	5
分譲	6

2. 指導業務

野口前場長は, 地域住民への啓蒙普及活動として, 現場が長い間力を入れてきた地元住民サークル「薬草を食べる会」の10年間の活動を総括した講演「薬草を食べる一住民運動10年の経験から」を発表(京都, 平成9年9月28日), また薬草栽培を農業経営, 農業運動の側面から考察した「薬草と農業」(平成9年1月26日)や「身近にある薬草とその育て方」(平成9年6月1日)等地元の一般市民向けの講演会にも力を注ぎ, 平成10年4月29日には, 地元の住民サークル「ハーブを楽しむ会」の発足に際し, 記念講演を行った。

さらに, 地方公害研協議会主催の酸性雨情報交換会(白浜, 平成9年7月24日)では「紀州の薬草について」という演題で現場の研究活動の到達点を報告した。

さらに平成9年2月11日には, 現場のかつての業務に関連して「ケシの栽培法とアヘンの効能」について講演を行った。また, 場の団体見学並びに外部依頼計9回, 参加者延べ270人に薬草に関する講義, 指導を行った。

研究実績

1. トウキの栽培法とその品質に関する研究

1) 目的

移植の効果を明らかにするため, 各種土壌にて直植え, 移植栽培を試み, 根の形態及び精油含量を比較した。

2) 栽培法

平成8年11月14日に和歌山薬用植物栽培試験場の, 山砂, 川砂, 砂質畑土, 粘土質畑土, 山粘土の5種の土壌と常用量の肥料を入れた枠試験区圃場(1m²)にヤマトトウキ種子をは種し, 平成9年6月21日に苗を取り, 写真撮影した後, 砂質畑土より得た苗を直に上述の5種の土壌に各9本ずつ縦植え及び舟植えし, 同年12月26日に掘り上げた。

3) 精油含量

試料間の精油の含有量をGC-MSを用いて比較検討した。

4) 研究成果

a) 苗の段階では, 川砂では主根は小さく, 細いひげ根が多くてだが, それ以外の土壌では主根はやや太く, ひげ根は少なくなり, 粘土質土壌でこの傾向は大きくなった。

b) 移植苗より得たトウキは, 砂質土壌では細根が良く発達しているのに対し, 粘土質土壌では, 細根はややいじけたようにチリチリになっており, また縦植えに比べて舟植えでは形がやや変形しているが, 細根はやや長いようであった。

c) 砂質畑土区でそのまま栽培した対照区は根頭から数本が分枝した太いごぼう状を呈した。

d) それぞれの根について精油含量を分析したところ, 土壌の種類により, 精油含量及び組成に相違が現れた。

5) 考察

以上の結果から, 一般に畑地では直植えではごぼう状であるが, 移植すれば細根を生じ, また, 砂地では直植えでも細根の多いものが得られることが分かるが, 「古方薬考」(1841, 内藤尚賢)には「当帰には自生家生の2種があり, 家生のは根は肥大して尾が多い(馬尾当帰)のに対し, 自生のは根は桔梗に似て皮は紫黒色で, 此を伊吹当帰と為す」と記載され, また田中らは, 「自生当帰は川沿いあるいは溪流の岩場に分布している」と報告しており, 移植のない自生品でも砂地であれば馬尾状という形状のものが生じてもおかしくないと推測される。

6) 結論

トウキの根の細根は, 苗を移植することにより形成されるが, 砂質土壌を用いれば直植えでも細根ばかりのものを作成することができる。

2. 薬膳に関する文献調査

前年と同様に, 「中国薬膳大全」の文献調査を行った。

1) 本書に収載された料理の数は, 菜肴類154, 薬膳酒69, その他(粥類, 餅, 面, 飲料, 薬膳糖)合計254を含め総数477品目であった。

2) これら料理中への各生薬の出現頻度は, 枸杞子が菜肴類46, 薬膳酒その他9と一番多く使用され, 以下山薬, 当帰, 砂仁, 茯苓, 人參, 黄耆, 桂皮と続いた。

3) 靈芝, 菟絲子, 肉從蓉, 杜仲, 冬虫夏草, 鎖陽等の強壯生薬はかなり多く現れるものの, 麻黄, 大黄, 柴胡, 杏仁, 知母, 貝母等治療効果の明確な生薬は料理には極稀にしか用いられず, また, 毒性の強い附子を用いる料理が5例だけであるが発見された。

4) 食材としては, 猪肉, 鶏肉が多く用いられ, 海參, 猪腎, 魚翅がこれに続き, 鹿, 兎肉, 鮑, 団魚, 蝦もしばしば用いられた。

5) 用法は, 炒め物の場合は粉末 or 細末を材料に振りか

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い。但し、一部、鶏の腹の中に入れて煮込むものもみられた。

6) 生薬の組み合わせは基本的に漢方薬の処方と類似しており、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.)

7) 料理の効能は、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処方であり、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。

種子島薬用植物栽培試験場

場長 香月茂樹

概要

当薬用植物栽培試験場は空港に隣接しているが、防風林の生長に伴い、滑走路からの勾配が航空法に抵触する部分が生じている。このため、場入口の北西の部分について、平成10年2月支障木の地上部を法規に収まる範囲で、管理者の中種子町が伐採した。

人事面では、鍋木絃一技官が平成9年11月26日～28日の日程で筑波試験場・本所で会議・研修を行った。

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、「オオカラスウリ」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「ケシの直接抽出法に関する研究」、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。

研修生の受け入れをし、国際協力事業団の海外派遣予定の鈴木みのりさんが8月3日から8月9日まで在場し、主として熱帯系薬用植物の栽培法について指導した。

気象面では、梅雨の期間は6月2日から7月20日の49日間で、総降雨量は459.5mmであった。台風の接近・通過は6個あり、特記すべきものは下記のとおりである。被害は樹木・栽培植物等に見られただけで軽微であり、施設への被害はなかった。

6月27日～28日	8号		
最大瞬間風速	31.8 m/s	総降雨量	27.5 mm
9月14日～16日	19号		
最大瞬間風速	40.2 m/s	総降雨量	398.5 mm

業務成績

1. 種子交換

採種	368種	(筑波試験場へ送付)
内訳	野生種	248種
	栽培種	120種
	露地	118種
	温室	2種
受入	17件	47種

分譲 40件 119種

2. 指導業務

見学者 40件 272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5, 栽培法7, 植物鑑定3, 薬効・用法3, その他5件であった。

研究業績

1. ケシの直接抽出法に関する研究(尿素の葉面散布時期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1996年産種子で、1月31日に播種した。肥料条件は10a当たり、基肥として化学肥料(IB化成 10-10-10) 46.8 kg, 追肥として化学肥料(同) 30.0 kgを4月1日に側条施肥した。密度は条間75 cm, 最終株間15 cmとした。尿素濃度は20 g/lで地上部の全面散布とし、試験区は対照, 切傷前8日, 4日, 前日, 当日朝とした。

生育むらが生じ、有効株数とあへん収量の相関関係は見られなかった。モルヒネの含量は4日前の午後処理で特に高かった(17.9%, 対照12.8%)。

2. 薬用植物の品質評価法に関する研究

1) ウコンの催芽処理と収量に関する研究

インドネシア系の1996年収穫の主根茎の約30 gのものをを用い、4月23日株間30 cm・条間80 cmで定植(地表下約15 cm)した。基肥として堆肥1,500 kg, 化学肥料(IB化成 10-10-10) 100 kgを種イモと同位置に、追肥として硫安11.9 kg・塩化カリ14.05 kgを6月26日に側条施肥した。

出芽は、乾燥・湿潤状態いずれも35℃でもっとも早く、25℃・対照区と続き15℃がもっとも遅かった。主根茎数の形成は乾燥状態での各温度処理間の差異は少なく、湿潤状態では25℃で3.7個, 35℃で3.5個, 対照区で3.2個, 15℃で2.7個であった。収量は生体重・乾物重いずれでも湿潤状態の25℃で最高で、生体重は主根茎で1,199 kg/10a, 側根茎で549 kgであった。収量に占める主根茎の比は各処理間の差異はほとんどなく、約70%であった。

2) オオカラスウリの栽培化のための基礎的研究

局方カロコン・カロニンの基原植物であるが、過去に栽培例はない。1995年11月採種した種子島産の種子で、1996年8月7日ポット苗を株間90 cm・条間100 cmで定植した。基肥として堆肥1,000 kg/10a, 化学肥料(IB化成 10-10-10) 100 kgを施用した。

発芽適温(恒温状態, 12時間照明: 庫内中央で約10,000 lx)は約30℃で、発芽は播種後11日目から緩慢に推移した。1年生で開花・結実する個体もみられた。2年生の収量は、根の利用部位の生体重で460 kg/10a, カロコンとして136 kg, カロニンでは85 kgであった。種子は1果当たり109粒であった。害虫として、ウリハムシ・ネコブセンチ

ユウが見られたが、被害は軽微であった。

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、筑波試験場で編集され、植物目録1997年版として発行した。

ゲンノショウコの発芽試験を、合成樹脂の透明容器で濾紙を2枚敷き、水を飽和状態とし12時間照明の条件下で実施した。無処理の発芽は30℃以上では困難であった。種子処理（濃硫酸・傷付け）により、短期間でそろった発芽をした。濃硫酸処理では、胚軸・根の伸長不良、クロロシス、子葉の展開不良等の異常発芽の個体が多く、特に高温時に著しかった。

4. 野生・未栽培種の栽培化に関する研究

ペルー産生薬 Yawar piripiri は花が白色で夕刻に開花し、深夜には緞じること、球根が紅紫色であることなどから、*Eleutherine americana* Merr. アカネスイセンと同定できた。繁殖は球根の分球により、1球が4～数10球になった。冬季は地上部は枯死するが、露地での越冬は可能なことが確認された。

同 Piripiri (*Cyperus* spp.) は7系統を栽培し、草姿がシチトウ型・カヤツリグサ型・カヤツリグサ型で内生菌が寄生するものの3型に大別でき、いずれも冬季に地上部の一部が枯死するものの、地下部は無事越冬することが確認された。

Costus spicatus Sw. は固まった茎の挿し木と株分けによる繁殖が可能であった。低温に弱く、約15℃で葉縁部・若い部分の枯死を生じ、無加温ハウスでは地上部が完全に枯死した。このことから、種子島での露地栽培は困難である。

平成9年度所外研究員等受け入れ名簿

平成10年3月31日

(客員研究員) 10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	9.7.31	男	
熊田秀文	神奈川県立神奈川歯科大学	療薬部	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	
前川昭彦	(財)佐々木研究所病理部長	毒性部	7.4.1	10.3.31	男	
吉田あや	元京都大学	生薬部	8.6.10	9.6.2	女	
田中悟		毒性部	9.4.1		男	
福岡正道	昭和薬科大学	生物薬品部	9.4.1		男	
松井道子		変異遺伝部	9.4.1		女	
三木敬三郎	テルモ株式会社開発センター医科学研究所	化学物質情報部	9.8.1		男	

(協力研究員) 8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	9.11.30	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	10.1.8	女	
Chung Youn Son	九州大学薬学部物理化学教室	環境衛生化学部	9.10.1		女	
香川聡子	北里大学薬学部公衆衛生学教室	環境衛生化学部	9.10.1		女	
平塚秀明	三菱化成安全科学研究所	環境衛生化学部	9.12.1		男	

(流動研究員) 9名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	9.12.15	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	10.3.31	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	療薬部	8.9.4		男	
橋本統	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	9.4.1		男	
中村高敏	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	食品部	9.4.1	10.3.31	男	
近藤俊哉	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	9.4.1	10.3.31	男	
南基泰	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	筑波試験場	9.4.18		男	
百瀬真希	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	10.1.16		男	

(科学技術特別研究員) 5名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	
高上馬希重	科学技術振興事業団	伊豆試験場	9.8.1		男	
小村純子	科学技術振興事業団	薬品部	9.9.1		女	

(重点研究支援協力研究員) 7名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
佐々木晴代	科学技術振興事業団	代謝生化学部	8.8.1		女	
豊田淑江	科学技術振興事業団	生物薬品部	8.8.1		女	
小木美恵子	科学技術振興事業団	生物薬品部	9.4.1	10.3.31	女	
柴山理恵	科学技術振興事業団	生物薬品部	9.4.1		女	
ナディア・エル・ボライ	科学技術振興事業団	生物薬品部	8.8.1	9.10.30	女	
高木加代子	科学技術振興事業団	機能生化学部	8.8.26		女	
日向須美子	科学技術振興事業団	生物薬品部	9.11.1		女	

(科学技術庁フェロー) 4名

氏 名	国 籍	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性別
Y.LUO Petr Gruz	中国 チェコ	Beijing University Institute of Experimental Botany Academy of Sciences of the Czech Republic	薬 品 部 変異遺伝部	8. 7. 8 8.12. 1	9. 7. 7	男 男
Wagner Gerome	フランス	IRCAD	変異遺伝部	9. 2.24		男
KYUNG - SUN KANG	韓国	Michigan State University	毒 性 部	9. 5.20		男

(医薬品機構・派遣研究者) 1名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性別	備考
金 秀 良	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	変異遺伝部	9.11.17		男	

(研究生) 34名

氏 名	依 頼 者	受入部(室)	入 所	退 所	性別	備考
坂 口 圭 介	早稲田大学教育学部兼理工学総合研究センター教授	療 品 3室	8.11.11	9.11.10	男	
松 浦 克 子	国立予防衛生研究所食品衛生微生物部長	変異	9. 2. 1	9.12.31	女	
一 鬼 勉	福岡大学医学部教授	病理	9. 9.22	9.12.31	男	
高 橋 基 子	農林水産省農薬検査所長	毒性	9. 9.16	9.12.17	女	
岸 美 紀	川崎市健康福祉局衛生研究所長	変異	9.10. 1	9.10.31	女	
濃 野 正 典	横浜検疫所長	食添	9.10. 1	9.12.31	男	
安 井 義 徳	東京農林水産技術センター所長	食添	9. 8. 1	9.10.31	男	
安 住 聡 子	昭和女子大学教授	衛微 1室	5. 4.26	10. 3.31	女	
太 田 利 子	相模女子大学学芸学部助教授	衛生 3室	6.12. 1	9.11.30	女	
小 菅 旬 子	麻布大学獣医学部教授	衛微	7.10. 4	10. 3.31	女	
伊 藤 理 恵 乃	東邦大学薬学部	薬理 後世	7. 9.20	10. 3.31	女	
畝 山 寿 之	東京医科大学薬理学教室	薬理	8. 7.31	10. 3.31	男	
上 野 美 樹	東京医科大学薬理学教室	薬理	8. 7.31	10. 3.31	女	
高 橋 久 宜	麻布大学教授	病理	9. 4. 1		男	
池 田 尚 子	昭和女子大学大学院教授	病理	9. 4. 1		女	
堀 口 美 恵 子	東京農業大学農学部教授	変異	9. 4. 1		女	
久 光 隆	昭和大学教授	生物	9. 4. 1		男	
丸 山 若 重	東京大学薬学部教授	代謝	9. 3.24		女	
高 木 久 宜	麻布大学教授	病理	9. 4. 1		男	
田 村 啓	日本獣医畜産大学教授	病理	9. 5. 1			
上 野 紀 子	昭和大学薬学部長	環境	9. 4.14		女	
樋 口 行 人	東亜大学大学院長	生薬	9. 4. 1		男	
李 宜 融	日本大学生物資源科学部教授	生薬	9. 4. 1		男	
小 野 瀬 淳 一	明治医科大学第三薬理学教室	機能	9. 4. 8		男	
秦 英 代	財団法人人民政科学協会理事長	療 品	9. 5.26		女	
須 井 哉	財団法人食品薬品安全センター	変異	9. 9. 1		男	
梶 谷 高 敏	鳥取大学農学部	病理	9.10. 1		男	
梶 島 淳 一	日本大学生物資源科学部教授	食添	9.10. 1		男	
今 村 創	日本大学生物資源科学部教授	食添	9.11.21		男	
藤 澤 正 彦	東京大学農学生命科学研究科教授	衛微	10. 2. 1		男	
明 谷 早 映 子	東京大学大学院理学系教授	機能	10. 3. 1		女	
津 田 誠	星薬科大学理学教室助教授	薬理	10. 3. 1		男	
東 野 薫	筑波大学大学院バイオシステム研究科	筑波	9. 4. 1	10. 3.31	女	
中 尾 伸 子	筑波大学教授	筑波	9. 6. 1	10. 3.31	女	

(実習生) 47名

氏 名	依 頼 者	受入部(室)	入 所	退 所	性別	備考
金 秀 良	東京都立大学理学研究科教授	変異	8.10. 1	9.11.16	男	
富 川 ゆり子	麻布大学環境保健学部長	衛微	9. 1. 6	9.12.30	女	
阿 部 雅 美	日本大学生物資源科学部教授	食添	9. 3. 4	10. 2.28	女	
酒 井 信 夫	日本大学生物資源科学部教授	食品	9. 3.10	10. 3. 9	男	
藤 田 薫 子	昭和大学教授	生物	9. 4.15	9.12.31	女	
上 村 智 美	北里大学医療衛生学部長	食品	9. 4.28	10. 2.28	女	

氏名	依頼者	受入部(室)	入所	退所	性別	備考
川村博美	東京家政大学教授	食品	9. 5. 6	10. 3. 12	女	
久保祐子	東京家政大学教授	食品	9. 5. 6	10. 3. 12	女	
高橋智美	共立薬科大学長	食添	9. 5. 5	9. 12. 26	女	
松井幸子	共立薬科大学生化学教室教授	代謝	9. 4. 30	9. 12. 27	女	
喜多井多	共立薬科大学長	薬理	9. 5. 12	9. 12. 27	女	
竹端彩	実践女子大学生生活科学部教授	食品	9. 6. 2	9. 12. 26	女	
柴田安芸子	実践女子大学生生活科学部教授	食品	9. 6. 2	9. 12. 26	女	
登丸静香	実践女子大学生生活科学部教授	食品	9. 6. 2	9. 12. 26	女	
伊藤健司	日本大学理工学部長	環境	9. 5. 19	10. 2. 28	男	
忠地厚男	日本大学理工学部長	環境	9. 5. 19	10. 2. 28	男	
前島宗隆	日本大学理工学部長	環境	9. 5. 19	10. 2. 28	男	
石田絵里	昭和薬科大学教授	衛微	9. 8. 11	9. 12. 26	女	
中西礼子	お茶の水女子大学生生活科学部	衛微	8. 6. 24	10. 3. 31	女	
大塚直子	昭和女子大学教授	衛微	8. 9. 1	10. 3. 31	女	
伊大知里佳	昭和女子大学教授	衛微	8. 9. 1	10. 3. 31	女	
井上雅理	昭和女子大学教授	食添	8. 9. 1	10. 3. 31	女	
畑山こずえ	昭和女子大学教授	食添	8. 9. 1	10. 3. 31	女	
甲斐陽子	昭和女子大学教授	有機	8. 9. 1	10. 3. 31	女	
阿部有希子	昭和女子大学大学院教授	食品	8. 9. 1	10. 3. 31	女	
加藤幸広	日本大学生物資源科学部学部長	有機	9. 4. 1		男	
駒沢有香	日本大学生物資源科学部学部長	有機	9. 4. 1		女	
尾澤玉青	東京理科大学薬学部長	環境	9. 4. 8		女	
藤田薫子	昭和大学教授	生物	9. 4. 15		女	
佐藤直樹	中央大学理工学部長	情報	9. 4. 1		男	
佐々木信也	中央大学理工学部長	情報	9. 4. 1		男	
飯島豊	中央大学理工学部長	情報	9. 4. 1		男	
萩原真一郎	中央大学理工学部長	情報	9. 4. 1		男	
木下純	東京理科大学薬学部講師	生薬	9. 4. 1		男	
萩原勲	東京理科大学薬学部講師	生薬	9. 4. 1		男	
永川真希	共立薬科大学教授	有機	9. 5. 15		女	
高垣葉子	星薬科大学教授	生物	9. 5. 26		女	
三田麻美子	星薬科大学教授	生物	9. 5. 26		女	
金子由美	昭和女子大学大学院教授	有機	9. 8. 18		女	
互井千恵子	昭和女子大学大学院教授	食添	9. 8. 1		女	
小嶋裕美	昭和女子大学大学院教授	食添	9. 8. 1		女	
椛美智子	昭和女子大学大学院教授	衛微	9. 9. 9		女	
大久保千春	北里大学理学部教授	衛微	10. 3. 1		女	
渡辺香織	日本大学生物資源科学部教授	食添	10. 3. 2		女	
福田純子	日本大学生物資源科学部教授	食添	10. 3. 2		女	
酢山恵美子	日本大学生物資源科学部教授	食品	10. 3. 2		女	
安藤千代純	筑波薬用植物栽培試験場長	筑波	10. 3. 16		男	