

## 平成10年度業務概要

所長 寺尾 允 男

平成10年度は我が国の国立試験研究機関の独立行政法人化が検討され、国研にとって大変革の年であった。当所も対象機関の一つであったが国研として残ることとなり、従来にも増して医薬品の承認審査や健康危機管理にも重い責任を負うこととなった。

また、ダイオキシンや内分泌かく乱化学物質の健康影響に対する懸念が国民の間で広がり、当所もこの問題についていろいろな研究を行った。

## 試験研究業務

当所の業務目的は、医薬品、食品、食品添加物、医療用具、生活環境中で我々が日常接する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、調査及び行政試験等を行うことにあり、この目的に沿った多くの研究が従来から行われてきている。

平成10年度に行った研究成果として紙上発表した原著論文数は283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268～312ページにまとめてある。また、平成10年度に行った主要研究テーマは373～380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と連携して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)化学品プロジェクト
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
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. 日米二国間科学技術協力

なお、過去5年間、JICAのプロジェクトとして当所が全面的に協力して多大な成果を上げてきた中国天津薬品検所技術プログラムは平成10年11月をもって終了した。

## 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科学専門家としての参加、技術指導、国際学会あるいは外国の学会での発表及び招待講演、並びに外国人研究生の受け入れなどが主なものである。

平成10年度海外派遣研究者は延べ145人であった。内訳は留学5名、二国間共同研究あるいは学会への招聘又は参加延べ58人、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等16名のほか、行政に関連する国際会議等への出席が延べ66名であった。国際会議等への出席者内訳はICH 10

名、IPCS 15名、OECD 5名、FAO/WHO 合同会議 8名、その他 28名であった。

## 関連集会

平成10年7月7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8回薬用植物栽培技術フォーラムを厚生省健康政策局研究開発振興課と共催で開催した。

当所が深く関わっている全国衛生化学技術協議会の第35回年会は平成10年10月22日、23日の二日間、高知県衛生研究所、鈴木秀吉所長を年会長として、高知市において開催した。

## 人事異動

平成10年4月1日付けで野口 衛和歌山薬用植物栽培試験場長が大阪支所長に、藤森観之助薬理部第二室長が代謝生化学部長に、長谷川隆一毒性部機器試験室長が安全性生物試験研究センター総合評価研究室長に、外海泰秀大阪支所食品試験室長が食品試験部長に昇任した。また、広瀬雅雄名古屋市立大学医学部第一病理学講座助教授を病理部長に迎えた。

医薬品医療機器審査センターにおいては審査第三部の新設に伴い、平成10年4月、苗村光廣同センター審査第二部審査管理官が審査第三部長に昇任した。同年7月には平山一男審査第一部長の厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室長への就任に伴い、審査第一部長に池谷壮一審査第二部長が配置換えとなり、同第二部長の後任に村上貴久医薬安全局審査管理課医療機器審査管理官が就任した。

平成11年3月31日付けで齋藤行生副所長、野口 衛大阪支所長、祖父尼俊雄変異遺伝部長、及び西 孝三郎筑波薬用植物栽培試験所長が定年退職した。

## 総 務 部

部 長 長 田 守

## 1. 組 織

平成9年7月、医薬品等の承認審査体制の強化及び効率化を図るため、当所に医薬品医療機器審査センターが設置され、3年計画でその体制を整備していくこととなり、平成10年度、審査第三部の設置が新たに認められた。

## 2. 定 員

平成9年度末の定員は304名であったが、審査支援事務の強化に伴う増として1名、承認審査体制の充実強化に伴う増として8名、信頼性確保体制の充実強化に伴う増として3名、遺伝子治療薬の試験研究体制の充実強化に伴う増として1名、計13名の定員増が認められた。その一方で、第9次定員削減計画に基づき行政職(二)1名、研究職1名、

計2名の定員が削減されたことにより、平成10年度末の定員は、指定職2名、行政職(一)47名、行政職(二)18名、専門行政職50名、研究職198名、計315名となった。

### 3. 予算

平成10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、4,743,661千円で前年度に比較して64,802千円(1.4%)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  | 37,579千円  |
| ② 経常事務費の研究費の増<br>(研究員当積算庁費単価アップに伴う増 @1,400千円→@1,438千円)   | 3,603千円   |
| ③ 特別研究費の減<br>(第一次研究課題「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」に伴う減△874千円、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」に伴う減△1,094千円)         | △1,968千円  |
| ④ 施設管理事務経費の増<br>(北海道試験場及び本所自動車交換差金に伴う増3,400千円、庁舎管理費のうち自動車運転手メンテナンス振替2人→3人に伴う増7,542千円、北海道試験場けん引自動車交換差金終了減△8,492千円)          | 3,028千円   |
| ⑤ 総合化学物質安全性研究費の減<br>(安全性点検体制支援システム経費72,096千円→71,980千円、安全性試験法開発等研究費28,708千円→17,876千円、生活環境暴露評価基盤研究費31,742千円→28,310千円)        | △14,380千円 |
| ⑥ 研究情報活動基盤整備費の減<br>(研究情報ネットワークシステム基盤整備費21,902千円→21,387千円、研究情報整備費23,115千円→18,989千円、情報を基盤とする化学物質安全性国際協力事業費42,911千円→37,969千円) | △9,583千円  |
| ⑦ 内分泌かく乱性物質のリスク評価手法開発研究費の増(新規事項)   | 32,201千円  |
| ⑧ 新規食品等のアレルギー性評価法の基盤研究費の増(新規事項)  | 32,039千円  |
| ⑨ 医薬品医療機器審査センターに必要な経費の増  | 39,501千円  |

等が挙げられる。

#### (2) 移替予算

予算額は、162,979千円で前年度に比較して△746千円(0.45%)の減額となった。

新規課題としては、

国立機関公害防止等試験研究費が1課題(ダイオキシン等内分泌系かく乱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16,945千円)、国立機関原子力試験研究

費が4課題(生薬の電子線滅菌ならびに遺伝子解析法を主体とした照射生薬の検知法に関する研究12,606千円、照射食肉等の検知法に関する研究15,411千円、新規グルココルチコイド受容体の検索及びその臨床応用に関する基礎的研究6,999千円、低線量放射線による微生物毒素産生能の低減化に関する研究12,518千円)認められた。

なお、平成10年度事項別予算額は別紙のとおりである。

### 4. 施設整備等の状況

平成10年度の施設整備等については、以下のとおり整備を行った。

#### (1) 予算関係

- ① 本所2号館冷暖房用設備等改修工事
- ② 大阪支所本館及び別館1号館等冷暖房設備改修工事
- (2) 補正予算関係
  - ① ダイオキシン類分析のための施設、設備工事及び機器整備
  - ② 筑波薬用植物栽培試験場ガラス温室改修工事
  - ③ 種子島薬用植物栽培試験場ガラス温室改修工事

### 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「バイカリン標準品」、「シュウ酸カルシウム一水和物標準品」及び「エンドトキシン(100)標準品」を追加し、「エストリオール標準品」外10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73品目、色素試験用標準品38品目、計111品目となった。

### 6. 移転関係

#### (1) 本所

当所の移転については、昭和63年7月19日「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ついて」の閣議決定、翌平成元年8月24日「国の行政機関等移転推進連絡会議」において移転先地が府中市米軍基地跡地に決定された。移転に向けて今日に至るまでの間、関係省庁(大蔵省、建設省)、東京都及び府中市と各種折衝を進めてきたが諸々の要因(府中市の市民斎場問題、都市計画法の改正等々)により殆ど進展はみられなかったことに加え、平成7年4月には国立試験研究機関重点整備・再構築(案)の提示、さらには中央省庁等改革基本法に基づく省庁再編等の要素が生じたこと等から移転への作業が進展しなかった。

しかしながら、中央省庁等改革に係る大綱が平成11年1月に示されたことから、今後は、移転に向けた作業を精力的に進めることとなる。

#### (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

別紙

平成10年度予算額

事 項	平成9年度	平成10年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	備 考
	(A)	(B)	(千円)	
	(千円)	(千円)	(千円)	
(組織) 厚生本省試験研究機関	4,678,859	4,743,661	64,802	
(項) 厚生本省試験研究所	3,992,590	4,057,814	65,224	
国立衛生試験所に必要な経費	3,992,590	4,057,814	65,224	
既定定員に伴う経費	2,596,293	2,695,810	99,517	
人件費	2,596,293	2,695,810	99,517	
増員要求に伴う経費	0	37,579	37,579	
人件費	0	36,243	36,243	
人当経費	0	581	581	
研究費	0	755	755	
経常事務費	314,163	313,317	△ 846	
人当経費	9,154	8,937	△ 217	
一般事務経費	46,479	42,247	△ 4,232	
研究費	250,422	254,025	3,603	
官庁会計事務データ通信システムに必要な経費	8,108	8,108	0	
特別研究費	18,078	16,110	△ 1,968	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 (8,997千円) 2. 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 (7,113千円)
標準品製造費	46,288	42,490	△ 3,798	
安全性生物試験研究センター運営費	207,433	185,353	△ 22,080	
薬用植物栽培試験場運営費	103,399	97,398	△ 6,001	
施設管理事務経費	102,175	105,203	3,028	
受託研究費	165,277	107,430	△ 57,847	1. バイテクノロジーによるワカシの創製と改良技術の開発 (3,500千円) 2. バイテクノロジー応用医薬品の評価技術の開発 (6,253千円) 3. バイ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 (4,200千円) 4. バイテクノロジーを応用した毒性・薬効の新評価技術の開発 (9,501千円) 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 (8,253千円) 6. 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 (13,228千円) 7. 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 (7,000千円) 8. 医用材料と生体の相互作用の総合化技術の開発 (4,464千円) 9. 先端技術による廃棄物処理技術の開発 (3,200千円) 10. 薬用植物の科学的研究 (10,905千円) 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 (16,900千円)

事 項	平成9年度	平成10年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	備 考
	(A)	(B)		
	(千円)	(千円)	(千円)	
乱用薬物基礎研究費	19,142	17,086	△ 2,056	1 2. 神経系の機能・病態の解析と医療への応用 (11,926千円) 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(3,500千円) 1 4. 代謝調節機能に及ぼす環境要因の解析(4,600千円) 薬物乱用,特に依存性薬物の強化効果の修飾ならびに薬物依存性の評価法に関する基礎的研究 (17,086千円)
総合化学物質安全性研究費	132,546	118,166	△ 14,380	1. 安全性点検体制支援システム経費(71,980千円) 2. 安全性試験法開発等研究費(17,876千円) 3. 生活環境暴露評価基盤研究費(28,310千円)
移 転 調 査 検 討 費	2,673	2,381	△ 292	
共 同 利 用 型 高 額 研 究 機 器 整 備 費	101,233	90,409	△ 10,824	
培 養 生 物 資 源 保 存 管 理 基 盤 整 備 費	41,711	38,149	△ 3,562	
研究情報活動費基盤整備費	87,928	78,345	△ 9,583	1. 研究情報ネットワークシステム基盤整備費(21,387千円) 2. 研究情報整備事業(18,989千円) 3. 情報を基盤とする化学物質安全性国際協力事業(37,969千円)
抽出インプラント用具の適合性解析法研究費	20,705	18,450	△ 2,255	
遺伝子治療薬の品質、安全性等確保のための基盤研究費	33,546	29,898	△ 3,648	
内分泌かく乱性化学物質のリスク評価手法開発研究費	0	32,201	32,201	
新規食品等のアレルギー性評価法の基盤研究費	0	32,039	32,039	
(項) 血清等製造および検定費	602,106	641,618	39,512	
医薬品の国家検定及び検査等に必要経費	602,106	641,618	39,512	
一般事務経費	12,925	12,936	11	
事業費	109,991	109,991	0	
医薬品医療機器審査センターに必要な経費	479,190	518,691	39,501	
(項) 厚生本省試験研究所施設費	84,163	44,229	△ 39,934	
国立衛生試験施設整備費	84,163	44,229	△ 39,934	本所2号館冷暖房用設備等改修工事 大阪支所本館及び別館1号館等冷暖房設備改修工事
(移替予算)				
(組織) 厚生本省試験研究機関	163,725	162,979	△ 746	
国立機関公害防止等試験研究費	68,961	64,992	△ 3,969	
(項) 国立機関原子力試験研究費	94,764	97,987	3,223	
	4,842,584	4,906,640	64,056	

\* 予算額については両年度とも当初予算額  
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、国立試験研究機関の重点整備・再構築(案)に

示された大阪支所業務を東京に集約するとともに『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がうちだされたこと。

等から、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つとしていたが、中央省庁再編成等の大きな環境変化の中で、具体的な動きが取れない状況であった。

## 薬 品 部

部 長 小 嶋 茂 雄

## 概 要

平成 10 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、省庁再編により厚生省と労働省が合体して厚生労働省となることが決まっており、それに向けての厚生省内での体制の見直しが進められる中で、国の研究機関として残る道を選択した当所に対しても、行政サイドからの要求がさらに強まってくるものと思われる。また、国立公衆衛生院の研修部門が平成 14 年に和光に移転するのに伴い、その実験部門を当所が受け入れることになっていることから、当所の再編も焦眉の問題となってきた。平成 7 年に策定された厚生省の試験研究機関の再編案では、現在の薬品部の各室が 3 分され、大阪支所の薬品試験部や国立公衆衛生院の衛生薬学部などと合体して、薬剤研究部、医薬品科学部および生薬・麻薬部に再編成されることになっており、この大きな変化の波を乗り越えていくための積極的な対応が求められている。一方、研究面でも、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整える必要があるものと思われる。

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、後発医薬品の品質再評価の動きとも関連した経口固形医薬品の品質保証のための溶出試験適用に関する研究や溶出試験法のキャリブレーションに関する研究、ならびに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、ならびに毛髪への乱用薬物の移行に関する研究などを行った。

人事面に関しては、伊豆津健一主任研究官は、平成 10 年 7 月から厚生省大臣官房厚生科学課に外向している（外向期間は、当初 6 ヶ月の予定であったが、その後 1 年間に延長された）。また、小村純子氏は、科学技術特別研究員として、平成 9 年 4 月から第 1 室において医薬品のバイオアベイラビリティ評価法に関する研究を行ってきたが、平成 10 年 10 月に当所医薬品医療機器審査センターの審査官として採用され、同センター審査第 2 部に移った。

Karen S. Scott 氏が、科学技術庁の STA フェローとして、平成 10 年 8 月より、麻薬室においてベンゾジアゼピン系向精神薬の毛髪への取り込み機構に関する研究を行っている。森原元彦氏が、医薬安全総合研究推進事業（若手研究者育成活用事業）のリサーチレジデントとして、平成 10 年 9 月より、第 1 室において定期的試験/スキップ試験による医薬品の品質保証に関する研究を行っている。また、Valentino J. Stella 米国カンサス大学薬学部主任教授が、医薬安全総合研究推進事業（外国人研究者招へい事業）の研究者として、平成 11 年 1 月～2 月に第 2 室において医薬品の安定性試験に関する研究を行った。

短期の海外出張については、次のとおりである（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）：

青柳室長は、EP 主催の製剤試験法と物性試験法に関する国際会議（平成 10 年 10 月）において講演するため、スペインに出張した。小嶋部長、青柳室長および吉岡室長は、ICH5 準備会議（品質分野）に出席するため、ベルギー（平成 11 年 3 月）に出張した。また、石橋室長は、平成 5～7 年度に国際厚生事業団が開発した不正医薬品の鑑別試験法の英文版である「*Rapid Examination Methods against Counterfeit and Substandard Drugs*」の改定のための WHO 主催の検討会議（平成 11 年 5 月）に出席するため、ベトナムに出張した。

阿曾主任研究官は、コントロールドリリース学会第 25 年会（平成 10 年 6 月）における研究発表のため、米国に出張した。中原室長および木倉技官は、第 36 回国際法中毒学会（平成 10 年 10 月）において研究発表を行うため、米国に出張した。また、吉岡室長は、米国薬剤学会第 12 年会（平成 10 年 11 月）における研究発表のため、米国に出張した。

## 業 務 成 績

## 1. 特別審査試験

新薬 59 件について試験した。

## 2. 特別行政試験

あへん中のモルヒネの含量について試験を行い、医薬安全局麻薬課に報告した（国産あへん 20 件、輸入あへん 59 件、合計 79 件）。

## 3. 標準品の製造

次の向精神薬標準品を製造した：

塩酸 4-プロモ-2,5-ジメトキシフェネチルアミン (2-CB) (6g)

## 4. 国際協力

国際厚生事業団の第 14 回アジア諸国薬事行政官研修（平成 10 年 7 月）および第 9 回必須医薬品製造管理研修（平成 10 年 10 月）に協力して、アジア諸国の薬事行政官なら

びに医薬品製造管理者に対する研修を行った。

国際協力事業団の中国天津医薬品検査技術協力プロジェクトの平成10年度の研修員として平成10年9月7日に来日した天津市薬品検査所の王樹嵐薬師は、国立医薬品食品衛生研究所(薬品部)における7ヵ月間の生体内薬物分析に関する研修を終えて、平成11年3月25日帰国した。

小嶋部長は、同プロジェクトの終了時評価調査団の一員として、中国天津市薬品検査所を訪問し、医薬品検査業務に必要な技術移転の進捗状況を視察して、同プロジェクトの成果と問題点について評価を行った(平成10年7月)。また、天津市薬品検査所の主催により中国天津市で開催された第5回日中薬品分析セミナー(平成10年9月)において、化学合成医薬品の品質に関するICHガイドラインについて講演を行った。

#### 5. その他

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

また、処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインおよび含量違いの製剤の生物学的同等性試験ガイドラインを作成し、公表するとともに、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)を作成し、公表した(薬務局審査管理課)。

#### 研究業績

##### 1. 医薬品の分析法に関する研究

平成10年12月22日に監視指導課から通知された外用抗真菌薬(イミダゾール系抗真菌薬)の迅速分析法の適用外とされた外用抗真菌薬の試験方法を新たに開発した(薬務局監視指導課委託研究費)。

キャピラリー電気泳動を用いた他種成分配合の消化器官薬中のアズレンスルホン酸ナトリウム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塩酸メフ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」をさらに整備した。これにより、治験薬として供給するこれらの稀少薬の品質をよりよく確保できるようになった(官民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

指定検査機関の試験検査結果の信頼性確保を目的として、精度管理に関する検討を行った(薬務局監視指導課委託研究費)。

監視指導課、国研および地方衛研の間に、国立衛研をキーステーションとし、39機関、152名の参加した双方向ネットワークを試験的に構築し、検査データや試験法などに

関する情報交換を行った(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

中毒起因物質になりうると思われる医薬品8種について、その分析マニュアルを作成した(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

##### 2. 日本薬局方の規格および試験方法に関する研究

第13改正日本薬局方の第1追補および第2追補収載品目について、参照赤外吸収スペクトルを作成した。また、参照スペクトルの作成に関連して、臭化カリウム錠剤法により測定試料の調製を行うとき、塩酸塩の形の医薬品では塩素イオンが臭素と置換を起こすため、スペクトルに変化が現れる問題を検討し、一定の解決策を見出した(日本公定書協会/医薬品の規格及び試験方法に関する研究)。

医薬品各条への原薬の新規収載ならびに既収載品目の見直しの際に、ICHの原薬の不純物ガイドラインとの関連で、どのような点に留意して純度試験、特に不純物(類縁物質)の規格を整備するかを検討した(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

##### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

溶出挙動の異なる2種のインドメタシン顆粒および1種のインドメタシン錠を調製し、パドル法の50rpmにおける溶出速度の差違とバイオアベイラビリティの差違について比較検討した結果、溶出試験において同等でなくても生物学的には同等となるケースがあることが判明した(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

溶出試験の適格性を93施設で調査した結果、溶出試験器の振動に鋭敏なセファレキシリン徐放顆粒は、溶出試験の操作法の適格性を判断する上でも有用であることが判明した。また、振動に問題のある試験器はほとんど使用されていないことが分かった(医薬品機構/生物学的同等性の評価に関する研究)。

ICHで合意されている定期的試験/スキップ試験の我が国への導入を目指して、適用し得る試験項目や実施上の課題などについて検討した結果、GMPに基づく医薬品の品質保証が定着しつつある現状においては、含量均一性試験や確認試験などに定期的試験/スキップ試験を適用できること、管理図に基づくスキップ試験の採用が望ましいことなどを明らかにした(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

##### 4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

デキストランをはじめとする種々の水溶性高分子を添加剤とするタンパク質凍結乾燥製剤の分子運動性をパルスNMR緩和法、熱分析法および誘電緩和スペクトル法によって測定した。凍結乾燥製剤は、ガラス転移温度より20~30℃低い温度ですでに高い運動性をもつことが明らかになった(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

溶融法によって得られるニフェジピンの非晶質医薬品について、保存による経時的な結晶化現象を等温型マイクロ熱

量計および示差熱量計 (DSC) を用いて検討し, DSC が結晶化の評価法として, また, エンタルピー緩和現象の測定法として有用であることを明らかにした (官民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

$\gamma$ 線照射によって調製したデキストランゲルからのタンパク質の放出速度は, ゲルの網目サイズとタンパク質の分子サイズによって決まることが分かった。架橋度を調節し, 目的とするタンパク質の分子サイズに適合した網目サイズを有するゲルを調製することによって, タンパク質の放出速度を制御できることが明らかになった (国立機関原子力試験研究費)。

#### 5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

GC/MS および HPLC を用いた毛髪中のベンゾジアゼピン系催眠剤 (8 種) の分析法を確立し, これらの薬物をラットに投与した場合の毛髪への取込率を測定した結果, 塩基性の Flurazepam が比較的取込率が高かったものの, 他の薬物群と比較して, 毛髪への取込率の低い薬物群であることが明らかとなった (科学技術庁 STA フェローシップ研究費)。

アミノピリンを投与したラットの毛髪中の親化合物および 3 種の代謝物 (4-methylaminoantipyrine, 4-aminoantipyrine, 4-acetylaminoantipyrine) の分析法を確立し, 長期に投与を続けるほど代謝物の生成が促進されることを見出した。また, トリアゾラム投与のラット毛髪中の主成分は, 4-水酸化トリアゾラムであることを確認するとともに, パラコート投与のラット毛根中からパラコートを検出することに成功した (厚生科学研究/厚生科学特別研究事業)。

偽覚せい剤の Dimethylamphetamine と覚せい剤メタンフェタミンとの識別法を検討し, 毛髪分析により両者を識別する方法を確立した。併せて, ラットにおける尿や血液への代謝物の分布を毛髪中のそれと比較検討した (厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

6 種のフェネチルアミン系薬物 (*d*-phenylpropanolamine, *l*-phenylpropanolamine, cathine, 2-CB, diphenylamphetamine) と LSD について, 呈色反応, 赤外吸収スペクトル分析, 薄層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 (薬務局麻薬課委託研究費)。

アルコール併用時の覚せい剤中毒の際に体内で生成することが疑われている精神毒性の高い Tetrahydroisoquinoline (TIQ) を確認するための検討を行い, 覚せい剤とアルコールを同時投与した動物の毛髪中から TIQ を微量ながら検出することができた (乱用薬物基礎研究費)。

## 生物薬品部

部長 早川 堯夫

### 概要

生命科学の急速な進歩が製品化に直結する生物薬品の品質・安全性確保は, アイディア段階, 研究開発段階から, その動向をみながら対応を図っていく必要がある。特に, 遺伝子治療用医薬品, 細胞治療用医薬品, トランスジェニック動物/クローン動物由来医薬品などにおけるレギュラトリーサイエンスでは, これらに関わる先端的研究の渦中で, 自らも研究に従事しながら問題点を明らかにし, 解決法を探っていくことが重要であると思われる。

一方, 生物薬品の品質・安全性確保に関する問題を国際性との関係で捉える必要性もますます高まっている。それぞれの国や地域がもつ優れた科学や考え方が国際社会に集められ, その中で活用され, あるいは新たな創造を生み, 整合される方向が明確に目指されている。ここで, いかに関係社会との整合性を高め, 必要な国際貢献をし得るかは, まずは優れた科学性と, そして国際社会との交流の継続性に負うところが大きいと思われる。ICH 活動では, わが国の科学的蓄積や提示したコンセプトが大幅にとり込まれてきた。「バイオ医薬品の特性/品質, 規格」に関する ICH 国際調和文書が完成したが, それに対するわが国の貢献はきわめて大きかったと考えている。

人事面では, 平成 11 年 3 月 31 日付けで横田橋江主任研究官が定年退職された。同氏は 30 年 8 ヶ月の長きにわたって部の業務に精励された。その労に感謝している。平成 10 年 7 月 1 日付けで水口裕之氏が研究員として採用された。平成 10 年 10 月 1 日付けで遺伝子治療薬研究室が新設され, 室長に内田恵理子主任研究官が昇任した。小林 哲研究員が平成 10 年 10 月 1 日付けで主任研究官に昇格した。平成 11 年 4 月 1 日付けで河合 洋氏が研究員として採用された。平成 10 年 10 月 1 日付けで細野哲司氏が HS 振興財団よりヒトゲノム・遺伝子治療研究推進事業の流動研究員として派遣された。平成 11 年 4 月 1 日付けで村井 淳氏が HS 振興財団よりヒトゲノム・遺伝子治療研究推進事業の研究支援者として派遣された。

海外出張は以下の通りであった。早川部長: WHO における生物製剤標準化品質管理の進歩: 50 年記念シンポジウム等に参加 (スイス, 平成 10 年 10 月 24 日~31 日), ワクチン類の国レベルでの規制のあり方に関する WHO 専門家会議に参加 (スイス, 平成 11 年 1 月 19 日~25 日), 日米 EU 医薬品規制整合化国際会議 (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参加 (ベルギー, 平成 11 年 3 月 6 日~14 日), 米国化学会“生物薬品の有用性確保

に関する第9回学術大会”に出席(カナダ, 平成11年5月23日~28日); 川西 徹第3室長: 日米EU医薬品規制整合化国際会議(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(ベルギー, 平成11年3月6日~14日)

#### 業務成績

1. 特別審査 5件
2. その他

第13改正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), 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) LC/MS および LC/MS/MS を用いた糖タンパク質糖鎖の解析法を開発し, 未知糖鎖の構造, 糖鎖分岐構造および各糖鎖の相対比を解析できることを示した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ii) LC/MS による糖鎖構造解析法とペプチドマップ法を組み合わせたエリスロポエチンの糖鎖結合部位特異的な糖鎖の不均一性の解析法を確立した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) 時間分解蛍光法による抗血栓治療薬トロンボモジュリン(TM)の活性試験法の開発を目的として, 無水 DTPA を用いた TM のユーロピウム標識化を行なった。

iv) 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の一環として, DMSO 処理した HL-60 細胞の増殖性を指標とする G-CSF の生物活性測定法の科学的妥当性について検討した。

##### 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) 多形核白血球の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現に関する生物化学的研究の一環として, 抗 L-plastin 抗体を作成し多形核白血球の活性酸素産生酵素の細胞質因子と L-plastin の相互作用について解析した。その結果 L-plastin と細胞質因子は直接は結合しないことを明らかにした。

ii) 海馬神経細胞におけるグルタミン酸処置によるナトリウムイオン濃度調節機構の不可逆的障害には, 細胞内カルシウムイオン濃度上昇以外の機序が関係することを明らかにした。

iii) 血栓溶解剤の副作用の原因と考えられているプラスミンによる血小板凝集が, ADP アンタゴニストによって抑制されることを見いだした(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

##### 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) フォリスタチン(FS)のイソフォーム FS-288 および

FS-315の生物活性の違いを検討し, FS-288の方が, アクチビン, ヘパリンおよびヘパラン硫酸に対して高い親和性を示すことを確認した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ii) Con A アガロースを用いて分離した糖鎖結合 FS および非結合 FS について表面プラズモン共鳴法を行ない, FSの糖鎖は, プロテオグリカンを介したアクチビンのクリアランスに対して抑制的に作用していることが示唆された(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) 高転移性癌細胞の運動能は HGF 及び PDGF-AB によって誘導されること, また, ガングリオシド GD1a は, これらの因子で誘導される運動能を抑制することを明らかにした。さらに, これらの因子で刺激すると, 高転移性細胞は形態変化を起こすが, GD1a はこの形態変化を抑制することを見出した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iv) アクチビン A が, 高転移性腫瘍細胞の運動能を誘導することを見出した。

v) 3種類のヒト巨核球系培養細胞(MEG, HEL, CMK)について, TPA による分化誘導モデルの確立を試みた。

vi) 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ン A 依存的及び非依存的なグルココルチコイド受容体減少にプロテアソームが関与していることを明らかにした。

vii) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化について, G-CSF と GM-CSF のクロストークの解析を行った。その結果, GM-CSF による HL-60 細胞の好中球分化の抑制作用の最も大きな要因は, STAT3 の核移行の阻害であることを明らかにした。また, HL-60 細胞の好中球分化における p70 S6 キナーゼの役割についても検討した。

viii) 初代培養肝細胞における細胞内膜系のカルシウムチャンネル開口を画像化法で捉える方法の検討を行い, 内膜系へ低親和性カルシウム蛍光プローブを取り込ませ, 高速高空間分解能で画像化することにより開口の瞬間を捉える条件を見出した(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ix) 肝細胞で観察されるカルシウムウェーブと細胞内イノシトール3リン酸受容体チャンネルの細胞内局在との関係を明らかにした(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

x) 細胞内チロシンリン酸化反応のリアルタイム画像化法の開発を目的に, リン酸化チロシン抗体を用いた画像化の可能性を検討した(文部省科学研究費補助金)。

##### 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効率の向上を目的に, 陽イオン性高分子による封入 DNA 量の増加について検討

した(厚生科学研究費補助金)。

ii) 非ウイルスエピソームベクターの開発を目的に、プラスミドの複製、安定性に寄与するヒト染色体断片候補を取得した。またヒト細胞において染色体 DNA の安定性に寄与すると考えられているテロメア配列断片を調製した(厚生科学研究費補助金)。

iii) 非ウイルスベクター類の遺伝子導入効率と毒性発現の関係を *in vitro* でヒト細胞パネルを用いて検討し、評価に資するパラメーターに関する知見を得た(厚生科学研究費補助金)。

iv) 遺伝子組換え動物由来細胞製品の安全性確保について、特に遺伝子組換え動物の安定的かつ安全な生産維持、及び生体応用の際の安全性確保に必要な諸要素について検討を深めた。

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品質・有効性・安全性を評価するにあたっての評価基準をまとめた(厚生科学研究費補助金)。

vi) 細胞内に導入されたオリゴヌクレオチドの細胞内動態を捉える方法の検討の第一段階として、高感度顕微鏡画像化機器の構築に着手した。

#### 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においてフォリスタチン mRNA が変動することを見だし、フォリスタチン mRNA の変動が肝毒性指標として有用であることを明らかにした(厚生省特別研究)。

ii) 新規グルココルチコイド受容体の検索及びその臨床応用に関する基礎的検討として、新規グルココルチコイド受容体は既知の受容体に比べリガンドに対する結合において親和性が異なることを明らかにした(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

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、そのイオン機序を引き続き、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及び日本と中国との二国間での薬局方の生薬分野での国際調和を行った。

行政との対応では、13改正日本薬局方第二追補の作成試験、いわゆる合法ドラッグの生薬類の解明、モルヒネの資源としてのケシ濃縮物の検討、たばこの喫煙の影響、及び

生薬製剤の安全性に関する検討を行った。

海外出張は JICA 天津医薬品検査技術プロジェクトの専門家として尾崎幸紘室長が平成 10 年 6 月 26 日から 8 月 14 日まで及び川原信夫主任研究官が平成 10 年 7 月 29 日から 8 月 28 日まで中国に出張した。関田節子主任研究官は、アメリカの薬局方と薬用植物のシンポジウムに参加のため平成 10 年 9 月 23 日から 9 月 29 日までアメリカへ出張した。職員の移動については、李宜融氏を平成 11 年 4 月 1 日付けで定員外職員として採用した。淵野裕之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 12 月 1 日から受け入れ、尹永淑氏を長寿財団フェロー流動研究員として平成 11 年 1 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呉貴華氏(平成 11 年 1 月 15 日から 3 か月間)を研修員として受け入れた。

#### 研究内容

i) 薬局方関連で第二追補収載予定の生薬の基原を検討した。また、定量法の設定を検討した。又生薬の微生物限度試験と関連して、滅菌方法の検討を行った。その結果、微生物の制御法として電子線照射法は $\gamma$ 線照射と同様に 5~10K Gy で効果が認められた。生薬成分の変化に対しても電子線照射法と $\gamma$ 線照射法は同傾向を示した。

ii) 大麻の DNA 鑑定法の確立のための試験として、国内外より収集した大麻種子を発芽、育成させ、葉の形態による分類を行った。また、これらのうち 10 種から得られた DNA について AFLP 法による解析を行った。

iii) バイカリン標準品の候補品について、共同検定を受け持ち、品質評価を行った。覚醒剤原料メチルアンフェタミンの合成を行い、取り締まり業務における標準品とした。

iv) 生薬製剤の副作用の原因究明として、細辛および中国産製剤中のアリストロキア酸の定量を行った。マウスに投与するための小柴胡湯エキスを調整し指標物質の含量を測定した。

v) 新しい活性物質の探索として沖縄産及び南米産薬用植物のエキスを作成し、南米産 *ringa de vaca* に抗原虫作用を見だし、活性成分を単離同定した。又、避妊に用いられている *Cyperus prolixus* のメターノールエキスをラットに投与したところ下垂体遺伝子の発現には影響を及ぼさず、視索前野の Estrogen mRNA, Vasopressin V1a-RmRNA を変動していることが明らかとなった。

ブラジル産生薬 *Luffa operculata* より 2 種の新規 cucurbitacin 誘導体を単離し、構造決定を行った。ペルー産生薬 *Gentianella nitida* の成分検討を行い、ジクロロメタンエキスより IL-2 遺伝子発現増強活性を有する新規セステルペノイドを単離し、構造を決定した。南米産植物 *Brosimopsis oblongifolia* に 5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害活性を認められた。

vi) 生薬及び漢方処方作用の解明として中国産レンギョウのヘキサミン分画に抗炎症作用及び鎮痛作用が認められた。脳卒中易発症高血圧ラットに七物降下湯を投与し、病理学的に検討したところ、対照群に見られた脳の出血巣が湯剤投与群では有意に低下し、梗塞巣の程度も軽減していた。更に血管周囲腔の拡張や石灰沈着はいづれも観察されなかった。

vii) エンドセリン  $ET_A$  受容体を介する陰性変時作用の脱感作の細胞内機序を、蛋白リン酸化酵素との関連を中心に明らかにした。心臓の単離ペースメーカー細胞を用い、 $ET_A$  受容体を介する陰性変時作用のイオン機序を、電気生理学的手法により解明した。

viii) 温湯負荷マウスを用いた増精子のためのアッセイ法により *Codonopsis* sp., *Himatanthus* sp., *Pirocarpus* sp. に活性を認めた。

ix) 薬用植物栽培・品質評価指針 (part VII) 収載の生薬 (ウワウルシ, オオカラスウリ, キハダ, クコ, ヒロハセネガ) の調査を行った。

x) 薬用生物資源の保存と保護を目的に、薬局方収載薬用植物の視認調査を行いデータベース入力と一部の地図作成を行った。更に沖縄県, 広島県, 神奈川県と共催で、薬用植物の観察会を開催した。

xi) 真菌 *Trichoderma* spp. の長期保存下での指標化合物の定量を行い前年度と比較したところ、代謝産物生合成能の明らかな低下を認めた。

xii) 未規制医薬品中の興奮作用, 幻覚作用を期待して配合されることが予想される化合物として、メスカリン, ヨヒンビン, カフェイン等の分析法を検討した。また、成分の検討を目的に、*Psilocybe* sp. を培養した。瘦身茶に含まれる「センナ茎」の実体を明らかにするため、葉, 茎, 葉軸などの部位別のセンノシド量を測定し「茎」と称している物の殆どが「葉軸」であることを明らかにした。

#### xiii) 生薬の化学的品質評価の研究

生薬への $\gamma$ 線および電子線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。成分に関しては、オウバク, ジオウ, サイコについて検討をしたところ、指標成分には大きな変動は認められなかった。別にオウバクに関しては熱水抽出画分の HPGPC を行ったところ、溶出パターンに照射前後で異なった部分が認められた (科技庁・原子力)。

xiv) タバコの健康増進に及ぼす影響に関する研究として、タバコ主流煙・副流煙に含まれる化合物のデータベース化を行うと共にフィルターに収集した成分を GC-MS で検出した。

xv) 化学物質の機能と三次元構造相関の解明として、分子力場計算による chaetoglobosin 類の計算値と酵素活性法による活性発現の相関性を解析した。

## 療 品 部

部 長 中 村 晃 忠

### 概 要

中村晃忠は1999年4月1日付けで当所医薬品医療機器審査センター審査第4部長を併任することとなった。

HS 財団流動研究員・王 春仁博士は1999年3月末で退職した。交代に、4月1日付で朴正雄博士が流動研究員として採用され着任した。「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。

医薬品機構からの派遣研究員 Md. Abu Sayed 博士は、1998年10月に退職した。

科学技術特別研究員として市川明博士が1999年1月1日付で着任した。「遺伝子組込型人工臓器の安全性・有効性評価に関する基礎的研究」に従事している。

神奈川歯科大学・熊田秀文講師は引き続き客員研究員として「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。

### 業務報告

#### 1. 家庭用品関係

例年通りに、家庭用品に係わる毒性試験計画の一環として、(1) 計画の策定, (2) 分析法作成, (3) 試験物質の純度検定と安定性試験, (4) 細胞毒性試験を担当した。平成10年度の分析法設定および細胞毒性試験品目は下記の通りであった。

分析法設定：抗菌剤 2 種：10,10'-oxy-bis (phenoxyarsine) 1-bromo-3-ethoxycarbonyloxy-1,2-diiodo-1-propene

細胞毒性試験：抗菌剤 2 種：Hiba oil ; 2,3,5,6-tetrachloro-4-methylsulfonylpyridine および、ゴム添加剤 2 種：N-(1-methylheptyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine ; zinc butylxanthate

#### 2. 国際調和, 国際基準など

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/WG14「材料キャラクターゼーション」および ISO/TC194/WG15/TF1「免疫毒性」(London, 1998.10, 中村); ISO/TC194/WG15「医療用具の生物学的評価への戦略的アプローチ」コアグループ会議 (Brussels, 1998.12, 中村); ISO/TC194「医療用具の生物学的評価」年次総会 (Helsingor, 1999.5, 中村, 土屋); ISO/TC172「光学機器 (眼科器具を含む)」年次総会 (Balcerona, 1999.5, 土屋); ISO/TC194/WG14/TF1「免疫毒性」(Biltohoven, 1999.3, 中村)

ii) 国際調和関連会議への参加：第2回ヘンリー・スチュアート会議「医療用具の生物学的評価」(Brussels, 1998.12, 中村); 第9回 AAMI/FDA 国際標準会議 (Washington DC, 1999.3, 中村)

iii) 国際評価文書作成作業への参加: IARC Monograph「インプラント医療用具などによる発癌」作成作業 (Lyon, 1999.2-3, 中村, 土屋)

### 3. 医療用具関係国内基準改訂

各種の基準を改訂あるいは新規策定する作業に参画している。主なものは、(i) 薬事法第 42 条に基づく基準を ISO スタンドアードとの整合を考慮しつつ改訂する作業班、(ii) 医療用具の臨床試験の在り方に関する厚生科学研究班 (赤松班)、である。

### 研究業績

#### 1. 医用材料などの生体適合性評価に関する研究

##### I-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

標記アレルギーは植物生体防御蛋白質を抗原とするもので植物性食物によるアレルギーと交差するが、この種の蛋白質は胃液で分解することが分かった。すなわち、この種の蛋白質は食物摂取による感作抗原とはならないが、ゴムラテックス蛋白に呼吸器系あるいは経皮的に暴露され感作された人では、植物性食品を摂取してもアレルギーを発現することになるといえる (経常研究費)。

##### I-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

天然ゴムラテックス製品 (手術用手袋, 尿道カテーテル) の発熱活性の原因を以下の手段で追求した: ウサギによる発熱性試験, 各種のエンドトキシン試験, マクロファージからのサイトカイン誘導活性, エンドトキシン構成化学成分の分析, エンドトキシン吸着剤による失活, エンドトキシン阻害剤によるメディエータ放出の阻害。その結果, 天然ゴム製品による発熱はエンドトキシンに起因することが確かめられた (厚生科学研究費)。

##### I-3. 放射線照射によって医療用具から生じる揮発性物質に関する研究

透析器などの医療用具から発生する揮発性物質の定量を行い, その毒性評価を行った結果, 安全性に問題はないことが確認された (経常研究費)。

##### I-4. 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

$\gamma$ 線照射材料の表面分析 (FTIR, GPC, 摩耗性) を行い, 照射線量と表面変化との関係を明らかにした。  $\gamma$ 線照射ポリ-L-乳酸は骨芽細胞の骨分化を促進させた (原子力研究費)。

##### I-5. 金属酸化物微粒子の生体適合性評価に関する研究

ルチル型酸化チタンは, 試験条件下で, 細胞形質転換活性を認めなかったが, アナターゼ型酸化チタンでは活性を認めた (科学技術振興調整費)。

##### I-6. 医療用具・医療材料の細胞毒性評価に関する研究

直接眼に触れることになるコンタクトレンズケア製品の

細胞毒性試験を行った結果, ケア製品間で細胞毒性強度が異なることが明らかとなった (経常研究費)。

##### I-7. 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

人工血管に使用されるポリエステル (PET) はギャップ結合を強く阻害することが明らかになった。PET のオリゴマーやモノマーおよび溶出物に阻害活性はなかった。また, PET 表面でのギャップ結合阻害活性については, 結晶性, 非結晶性にかかわらず同程度に阻害が起こることが明らかとなった。一方, MPC-co-BMA ポリマーは細胞形質転換能およびギャップ結合阻害能とも検出されず, 優れた生体適合性を示した (HS 受託研究費)。

##### I-8. 医療用具・医用材料の有効性・安全性・品質評価に関する研究

N-硫酸化アルキルポリウレタンの合成法を検討し, スルホン化プロピル基置換率が各 9, 19, 47%になるサンプルの合成に成功した (厚生科学研究費)。

##### I-9. 発生毒性物質の安全性評価のための迅速・鋭敏な毒性指標の確立に関する研究

石灰化を指標とした新しい定量的骨分化培養系を確立した (特別研究費)。

##### I-10. マイクロマスカルチャーを用いた催奇形性の *in vitro* 試験に関する研究

ベンゾトリアゾール系 UV 吸収剤のギャップ結合阻害機構を阻害剤やウエスタンブロット法を用いて検討した結果, コネキシンのチロシンのリン酸化は関与していないことが明らかとなった (経常研究費)。

##### I-11. 医療用具などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究

ポリカーボネートおよびポリサルホン製透析器からのビスフェノール A (BA) の溶出状況を検討するため, 原材料中の BA 含量の検討および牛血清を含めた各種溶媒による溶出試験を行った。また, 林が開発した FUMI 理論によって分析系のバリデーションを行った (厚生科学研究費)。

### II. バイオ人工臓器に関する基礎的研究

#### II-1. 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

細胞間連絡機能を阻害するポリエチレン表面上では連絡機能を担うコネキシンの細胞内での局在性が通常と異なっているが, ポリエチレン表面にコラーゲンを固定することによって局在性が正常化することが認められた。この変化にはコネキシンのリン酸化状態が影響することが示唆された (経常研究費)。

#### II-2. QOL を指向した生体融和材料の新創出に関する研究

種々の微粒子による細胞間連絡機能への影響を評価する方法を検討し, 従来より高い感度で機能への影響を検出で

きることを明らかにした。また、同材料でもフィルム状の方がより強く機能を阻害することが認められた(科学技術振興調整費)。

### II-3. 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・品質評価に関する研究

ヒトおよび動物細胞・組織を利用した医療材料・用具の有効性・安全性・品質確保のための課題と原則を多数の専門家の討議を通じて整理し提言を行った。これらは研究班ホームページを通じて公開された(厚生科学研究費)。

### II-4. 自己化を獲得する機能組織の再生技術

ラットへの長期埋植で発癌を起こすポリ乳酸には発癌イニシエーション作用とギャップ結合阻害作用の両方があることを明らかにした。一方、ポリグリコール酸では発癌イニシエーション活性はなかった。ポリウレタンによる発癌強度と相関のあったギャップ結合機能阻害は、コネキシンのコーディング領域 DNA の変異によるものではなく、コネキシシン蛋白分子のリン酸化修飾が要因であることを *in vitro* で癌化したクローンを用いて明らかにした(医薬品機構基礎研究プロジェクト)。

### II-5. 遺伝子組込型人工臓器の安全性・有効性評価に関する基礎的研究

発現ベクターに組み込むコネキシシン遺伝子を PCR で増幅した。この遺伝子をもとに、部位特異的突然変異導入法でリン酸化部位に変異を導入した変異型コネキシシン遺伝子を作成した(科学技術振興調整費)。

## III. 微生物および微生物由来物質に関する研究

### III-1. リピド A アナログの合成に関する研究

リピド A 前駆体(Lipid IVa, 化学合成品 406)のバックボーンの 3'-位に結合する 3-ヒドロキシミリスチン酸の水酸基にメチル基を導入したアナログ(3'-Me-406)の合成が終了した(経常研究費)。

### III-2. 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

医療廃棄物処理に関する国際セミナーを開催し、日米欧の医療廃棄物処理の現状と今後の課題に関して討議した。また、米国に導入されている新処理技術調査および高周波照射処理装置の微生物不活性化能に関して検討した(厚生科学研究費)。

### III-3. 成人性歯周炎に関する基礎的研究と薬物開発への応用

*P. gingivalis* 線毛/γCTB コンジュゲートは、マウス鼻粘膜投与により血清中の IgG, IgA レベルおよび唾液中の分泌型 IgA レベルを顕著に上昇させ、成人性歯周炎の予防薬となり得ることを明らかにした(HS 受託研究費)。

### III-4. 新課題医療廃棄物の処理システム構築に関する研究

医療施設内においてプリオン汚染廃棄物を安全かつ容易

に処理するシステムとして、加圧アルカリ加水分解装置が応用できることを示した。また、米国の医療施設におけるプリオン汚染廃棄物処理の実態調査を行った(厚生科学研究費)。

## IV. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

### IV-1. 医用材料の物性・生物試験データベースに関する研究

既承認の医療用具に用いられている医用材料のデータベースに試験用データを追加入力した(経常研究費)。

### IV-2. インプラント用具の埋植情報の集積と分析に関する研究

日本の制度として適切なモデル用具として、整形外科用インプラント、眼内レンズなどを選択し、各学会に依頼して用具の使用状況および摘出事例を調査し、データベースを作成した(経常研究費)。

### IV-3. 摘出インプラントの分析法の開発に関する研究

眼内レンズ屈折手術学会を中心として、物理的・化学的分析を試行し、分析手法を検討した(経常研究費)。

### IV-4. 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

医療用具の事後評価に資するものとして不具合報告のデータベースを試作し、800 件以上のデータを入力した。技術的にはネットワーク上での参照を可能にした(経常研究費)。

## V. 医療用具の適正使用に関する研究

### V-1. 眼内レンズおよびコンタクトレンズの適正使用に関する研究

種々の素材の摘出眼内レンズについて組織学的な検討を行った。また、コンタクトレンズに関連する眼障害の臨床と現在各企業が作成しているレンズとケア用品の使用説明書の記載方法について検討した(経常研究費)。

### V-2. 医療用具の添付文書の記載要領に関する研究

医療用具全般の取り扱い説明書などの作成実態を調査した結果、記載要領の自主基準が不十分であったため、医療機関および製造業者で構成する研究班で添付文書の基本的な記載要領ガイドラインを策定した(厚生科学研究費)。

### V-3. 医療用具の不具合情報等の適正管理に関する研究

各企業におけるインプラント用具の情報管理体制の実態と情報開示の意識を調査すると共に、「医薬品等安全性情報報告制度」の在り方について今後の検討事項を明らかにした(厚生科学研究費)。

## VI. 医療用具の滅菌バリデーションにおけるバイオバーデン菌抵抗性の変動要因の究明

滅菌で損傷を受けたバイオバーデン菌の生育が市販生育培地のメーカーあるいはロットによって異なることが判明した。その原因を究明したところ、培地中のカルシウム濃度の違いに起因することが分かった。通常の培地のカルシウム濃度の変動範囲は抵抗値の変動の急な範囲にあって、

少しのカルシウム濃度変化が生育に影響を与えることが分かった（厚生科学研究費）。

## VII. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報に関する研究

### VII-1. 接触アレルゲンに関する情報の収集・提供に関する研究

日本接触皮膚炎学会が刊行する「接触アレルゲン解説書」の作成準備のために、家庭用品関連化学物質のうち、染料、着色剤および抗菌剤について、日本における接触皮膚炎の発生状況、原因化学物質に関する文献収集を行った（移替予算）。

### VII-2. 抗菌防臭加工剤に関する情報の収集・提供に関する研究

市販抗菌防臭加工製品の市場調査および分析調査を行いデータベース化した（移替予算）。

### VII-3. 広域ネットワークを利用した家庭用品の安全性情報の収集・提供に関する研究

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

## VIII. 家庭用品に含まれる化学物質の呼吸器系暴露の安全性に関する研究

### VIII-1. 家庭内空気汚染物質と化学物質過敏症の関連性に関する研究

化学物質過敏症との関連が疑われているホルムアルデヒドをマウスに経皮塗布した場合、TMAによる感作誘導が増強され、IgE抗体価の上昇が認められた。一方、DNCBによる感作誘導には著しい変化はなく、惹起反応はむしろ低下した。よって、ホルムアルデヒドの経皮暴露はI型アレルギー反応を増悪する一方、IV型アレルギーは抑制されることが分かった（厚生科学研究費）。

## IX. 家庭用品に含まれる化学物質の皮膚暴露の安全性に関する研究

### IX-1. 抗菌加工製品による皮膚障害に関する研究

合成皮革製椅子による接触皮膚炎事例2例の原因物質は、各々10,10'-oxy-bis(phenoxyarsine)および2,3,5,6-tetrachloro-4-methylsulfonylpyridineであること、また、靴の臭い取り用防かびシールによる事例の場合は、 $\alpha$ -bromocinnamaldehydeであることを確認した（移替予算）。

## 環境衛生化学部

部 長 安 藤 正 典

## 概 要

当部では、生活関連化学物質の経気道、食品経由を除く経口及び経皮の三大暴露経路からの安全性評価をそれぞれの媒体特有の変化などによる生物学的にあるいは分析化学

的に評価する研究を実施している。平成10年度の研究業務は、その時々におけるそれぞれの分野における課題に対する研究の他、経口、経気道、経皮暴露の観点から共通の課題が提示された。内分泌攪乱物質の生活環境における存在量調査は他省庁と同様に厚生省でも緊急且つ迅速に結果を国民に示さなければならないような大きな業務となった。室内空気での関連では、室内空気中のフタル酸エステルなど15種類の内分泌攪乱性化学物質の存在量調査のための予備的研究が開始された。また、食品を除く経口暴露の代表である水道水中の存在量調査では、原水、浄水の25種類に及ぶ化学物質の存在量と共に水道管等の内面塗装剤からの溶出に関する調査も綿密に検討された。さらに、故意に皮膚に塗布する化粧品等での内分泌攪乱物質の使用状況の調査などが行われた。一方、内分泌攪乱性化学物質の一つである、ダイオキシン類の水道や水道原水中の存在量調査には、極微量なため独自の測定方法及び精度管理マニュアルの確立を行った。

室内空気に係わる課題では、揮発性有機化学物質の個人暴露調査を室内空気中化学物質安全対策事業（厚生省生活衛生局化学物質安全対策室）と当所暴露評価研究所との研究組織と内容とを合わせて実施した。さらに、防虫剤であるパラジクロロベンゼンの安全性評価の一環として、存在量調査と個人暴露の実態を全国的に実施し、貴重な資料を得た。

水道に係わる課題では、WHOによる飲料水ガイドラインの中間的な改正が行われたことと関連して、わが国でのそれら化学物質水質基準化の動向を見極めるための多くの施策に関連した調査研究（農薬類、金属類、マイクロシステン等）を実施した。この結果は、平成11年3月における水道水での監視項目等の新設や見直し等に反映された。

経皮に係わり化粧品関連分野では、長年にわたって取り組んできた包括協議や種別許可基準等の問題がほぼ解決したことなども踏まえて、基準や規制に係わる業務の比重を軽くし、化学物質による経皮に係わる皮膚アレルギーや皮膚機能に与える影響などの新しい研究に取り組んでいる。

また、暴露研究では、室内空気に係わる研究として室内化学物質の分析方法の開発やそれをを用いた全国の状況についての研究を地方衛生研究所と共同で研究を実施した。ヒ素の暴露に関しては、インドー日本の二国間共同研究が2年目に入り、具体的な共同研究機関として西ベンガル州jadavpur大学と研究を開始した。1つには、Jadavpur大学postdoctoralを3ヶ月招聘したこと、大学postdoctoralをSTAフェローで2年間研究に従事させたこと及び試験的にインドヒ素汚染地域の血液、尿等の試料についてヒ素の形態分析を行った。

## 業務成績

### 1. 空気関係

前年度に引き続き、大気汚染の調査研究として東京都内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. 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い、わが国の飲料水水質基準を見直すため、未規制農薬類、1,4-ジオキサン等の測定方法の策定と実態調査及びそれらの毒性データの収集を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。水道水及び水道原水に含まれる可能性がある内分泌攪乱性を疑われている化学物質の測定方法を設定した。また、水道用資材から溶出する可能性のある内分泌攪乱性を疑われている化学物質の測定方法を設定し、模擬溶出試験を行った(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あり方について検討し、全国的精度管理の実施に向けた組織や実施要領等の具体案を作成した(厚生省生活衛生局水道整備課)。水道水質危機管理システムの充実を図るため、研究開発を行った(厚生省生活衛生局水道整備課)。

## 3. 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塩酸プロカイン及び塩酸ジブカインの試験法を作成した(厚生省医薬安全局審査管理課)。

## 研究業績

### 1. 室内空気関連

#### 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) 建築物の多様化に対応した新たな維持管理手法の構築に関する研究では、ビル管理法が制定されて以来30年近くになり、維持管理上、種々の問題点が出てきている。本研究においてはビル管理法の改正にむけて問題点の抽出、検討を行った。

(2) 建築物内における総揮発性有機化合物(TVOC)の調査研究では、TVOCのガイドライン設定の基礎資料の提出を目的として、居住環境内におけるTVOCの実態調査を実施した。更に、新築住宅内におけるTVOC濃度の平衡到達時間と換気回数との関連性を明らかにした。

#### 2) 建築物内空気質の安全性に関する研究

(1) 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では、建材、内装剤等から放散し、かつ、刺激性及び神経毒性を有する有機リン酸エステル類について、居住環境内における汚染の実態を明らかにした。

(2) 室内空気中の化学物質が起因とされる疾患と化学物質の関連性に関する研究では、化学物質過敏症等の発症に関与が指摘されているVOCs、HCHO、有機リン化合物等の実態調査を新築住宅をターゲットに年間を通して実施し、

複数汚染物質の挙動を明らかにした(厚生科学研究費)。

#### 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(VOCs)の定量法の検討では、sick building syndromeやsick house syndrome等の原因物質として注目されているVOCsについて、全自動加熱脱着GC/MS法の基礎的検討(室内空気用標準ガスの開発を含めた)を行った。

(2) 室内空気中の有機リン化合物の分析法の検討では、10種類の有機リン化合物(対象物質は前年度と同じ)について、分析法の高感度化を図る観点から、GC/FPDに大量試料導入装置を装着し、試料導入量の直線性等の基礎的検討を行い、実用性を明らかにした。

(3) 室内空気中の化学物質の測定法に関する研究では、固体捕集-溶媒抽出-GC/MS法、固体捕集-加熱脱着-GC/MS法を用いたVOCsの分析法の確立を目的として、全国の衛生研究所10機関等と協力して基礎的検討を行った(厚生科学研究費)。

## 2. 水道水質関連

### 1) 水質基準及び試験方法の設定に関する研究

(1) 水中標準分析法として、固相抽出-ガスクロマトグラフィー質量分析計によるベンタゾン、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、トリクロピルの一斉分析法の条件を設定した。また、高速液体クロマトグラフィーポストカラム法によるカルボフランの測定条件を設定した(厚生省生活衛生局水道整備課)。

(2) 1,4-ジオキサンの固相抽出-ガスクロマトグラフィー質量分析計による測定条件を設定し、環境モニタリングのために解決すべき問題点について検討を加えた。

(3) 水道原水に含まれている可能性のある、アルキルフェノール類や内分泌を攪乱することを疑われている化学物質の測定条件を検討した。ビスフェノールA、フタル酸ジエチルヘキシル、ノニルフェノール類の一斉分析を考慮に入れた測定方法を設定した。

(4) ミクロシスチンの高速液体クロマトグラフィー質量分析計による高感度選択的測定法を検討し、環境試料から調製した標品の分析を容易に行えるための検討を加えた。

(5) オクチルフェノールポリエトキシレート(POE)の生物分解物であるオクチルフェノールモノエトキシレート体、オクチルフェノキシ酢酸及びオクチルフェノールの塩素化体を標準品として合成した。これらの化合物のガスクロマトグラフィー質量分析計による分析法を確立した。

(6) 水中生物に関して、再現性が高く、精度のよい定量法を確立し、その定量法を行う上で適した測定計測板を考案した。

(7) これまで未規制であったベンタゾン、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、トリクロピル、カルボフラン等の農薬類の、ヒトの肝薬物代謝酵素系に及ぼす健康影響に関する文

献調査を行った。

### 2) 水道薬品または水道用品の安全性に関する研究

(1) 水道用品から水道水に溶出する恐れのあるアルキルフェノール類, フタル酸類アジピン酸類, スチレン 2 量体・3 量体などの内分泌系を攪乱する恐れのある物質の溶出の程度を検討した。

(2) 水道用ダクタイル鋳造管内面エポキシ樹脂粉体塗料の水道水への溶出程度を検討した。塩化ビニルモノマー, スチレンモノマー, エピクロロヒドリン等の溶出に関して検討した。

### 3) 水道水の安全性に関する研究

(1) 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 P4504A1 遺伝子制御領域に対する結合活性を指標とした環境汚染物質評価法を確立し, 種々の化学物質に対する応答について調べた。

(2) 界面活性剤の水道水源及び利水過程における挙動と適正管理に関する研究: オクチルフェノールポリエトキシレートの生物分解物であるオクチルフェノールモノエトキシレート体, オクチルフェノキシ酢酸及びオクチルフェノールの塩素化体のステロイド代謝に及ぼす作用を中心に, 内分泌系に対する影響について検討した。その結果, CYP3A の誘導に伴って, 遺伝子障害性のある 4-ヒドロキシエストラジールの生成量が顕著に増加することを明らかにした。

(3) オクチルフェノールポリエトキシレートの生物分解物であるモノエトキシレート体やカルボン酸体及びオクチルフェノールの塩素化体のヒトエストロゲン  $\alpha$  受容体との結合親和性を蛍光偏光競合結合アッセイ法により検討した。

(4) 酵母の遺伝子組換え体である Two-Hybrid System を用いて, フェノール類のヒトエストロゲン  $\alpha$  受容体との結合親和性を測定し, 内分泌系への攪乱作用の強弱について考察を加えた。フェノール類の構造とヒトエストロゲン  $\alpha$  受容体との結合活性との間の関係を検討した。

(5) トリアジン系農薬類 3 種の代謝に関与するラット肝シトクロム P450 分子種を明らかにし, その代謝産物の同定・生成比及び雌雄の性別による相違を明らかにした。

(6) ラット肝初代培養細胞を用いて, 5 種類のクロロプロパノン類の細胞毒性を検討した。塩素原子の増加と共に毒性作用は軽減し, 置換する位置により細胞毒性の強弱が変化することを明らかにし, 構造活性相関による毒性発現機構を推定した。

(7) 藍藻毒であるミクロキスチン LR のオゾン処理生成物の肝細胞毒性作用について検討し, ミクロキスチン様の作用物質がオゾン処理によりほとんど消失することを明らかにした。この結果より, 藍藻毒の除去・分解にはオゾン処理が有効であることを明確にした。

### 3. 化粧品など経皮暴露関連

1) 化粧品の試験法に関する研究では, 衛生試験法の化粧品試験法にエストラジールおよびエチニルエストラジ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。昨年度に引き続き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。

2) *In vitro* 試験法を用いた化粧品の安全性評価法及びその国際的ハーモナイゼーションに関する研究では, *in vitro* の安全性試験法について調査及び実験的研究を行うことにより, 化粧品などの安全性評価にどこまで *in vitro* の試験が利用できるか文献的及び実験的な検討を行う。試験項目としては, OECD ガイドライン化が検討されている眼刺激試験, 皮膚刺激性試験, 皮膚光毒性試験及び経皮吸収試験を対象とした。この内, 第二室では, 経皮吸収試験法を城西大学薬学部森本教授と共同して実施した。実験方法は, 縦型の Franz 型拡散セルを用い, 防腐剤の一種である安息香酸ナトリウム, サリチル酸が 32℃ でモルモットの腹部剥離皮膚を透過する際の透過速度, lag time 及び市販化粧水あるいは乳液に添加したときの透過速度, lag time の変化を検討した (厚生科学研究補助金)。

3) 医療材料などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究では, 化粧品および医薬部外品に含まれると想定されるエンドクリン障害物質の経皮吸収的な試験をモルモットの剥離皮膚を用いて実施すると共に化粧品および医薬部外品の可溶化剤として多用され, 皮膚角質層への影響が懸念される界面活性剤の存在下でのエンドクリン障害物質の経皮吸収に関する影響を, エポキシ樹脂イソステアリン酸エステルビスフェノール A エポキシ樹脂オレイン酸エステル等の出発原料として用いられるビスフェノール A について検討した。0.05 % ビスフェノール A の 5 % プロピレングリコール溶液 1 ml を donor 側に添加したとき, ビスフェノール A は約 10 時間の Lag time の後, receptor 側に出現し, 透過速度  $3.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  であり, 24 時間後の累積透過量は  $51 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  であった。donor 側の界面活性剤がビスフェノール A の経皮吸収に大きな影響を与えることが示唆された (厚生科学研究補助金)。

4) 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では, 過酸化脂質の正常ヒト表皮ケラチノサイト及び CHO 細胞に対する細胞毒性への影響について検討し, 過酸化脂質が細胞膜脂質を過酸化し, サイトカイン放出量の変動を引き起こして細胞毒性を発現することを示唆した。更にブラジル産生薬抽出物及び漢方処方について細胞毒性防御効果を指標とする活性評価を行った。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コーティングの有無による 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。

また, 皮膚角質層に対する界面活性剤の影響を *N*-lauroyl

amino acid を用いて検討し、透過指標物質のメチルパラベンおよびサリチル酸の皮膚透過速度を用いて評価した。

#### 4. 暴露評価研究関連

##### 1) 暴露評価基盤研究

暴露評価基盤研究の一環として、平成10年度は対象物質として VOCs を設定し、全化協に加盟する30機関と協力して、VOCs の個人暴露量(主婦、勤労者等)の実態を全国規模で明らかにした。

2) *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

昨年度に引き続き肥満細胞様培養細胞(RBL-2H3)を用いて脱顆粒誘導の指標である $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ活性を測定することによって環境汚染物質のアレルゲン性を評価した。内分泌攪乱物質や発がん物質を含む150検体の化学物質について評価を行い、その中から antimony (III) chloride, Cadmium chloride, 2,6-Di-t-butyl-4-methyl-phenol, Sodium lauryl sulfate, Diphenylmethane, Diethylbenzene をはじめとする総25種類の化学物質から有意なアレルギー誘発性が認められた。これらの物質の殆どはこれまでアレルギー誘発性に関する報告例がなく、今回初めてアレルゲンとしての可能性が示唆され、今後これらの物質に対する具体的な調査が必要とされた(環境庁未来環境創造型基礎研究推進制度)。

3) 有害ヒ素の健康影響評価と地下水低減化技術開発に関する研究

インド国西ベンガル州では、近年地下水のヒ素汚染を招き、ヒ素中毒患者が多発し、汚染面積8,300km<sup>2</sup>、汚染地域人口三千万人、汚染水飲用人口百万人、発生患者数二十万人に及ぶ深刻な事態に至っている。事態解決のための科学的あるいは資金的な状況は極めて乏しく、我が国との共同研究が急務の課題である。そこで、インド国側の協力機関として、インド国西ベンガル州カルカッタ市の Jadapur 大学環境科学部 Chakuraborurti 教授との共同研究を実施し、ヒ素中毒患者からの尿、血液、爪、毛髪中のヒ素含有量の測定及びヒ素形態分析を行った(科技厅国際共同研究総合推進制度：二国間型)。

## 食 品 部

部 長 豊 田 正 武

### 概 要

平成10年度の食品衛生分野において特記すべき事は、内分泌攪乱化学物質いわゆる環境ホルモンについての関心が益々高まり、環境ホルモン学会が創設され、また同時に厚生省の平成10年度暫定予算として内分泌攪乱化学物質による健康影響に関する研究班が組織され検討が実施された

事である。当部も本研究班に分担研究班として参加し、内分泌攪乱作用の疑いのあるとされているフェノール化合物等について食品の汚染実態調査を行った。また食品化学課により本年度より実行されることとなった残留農薬の基準値の見直しに伴い、既告示分析法の見直しに関する業務が開始された。引き続き、食品保健課、乳肉衛生課と協力しダイオキシン類等の食品中汚染実態調査及びトータルダイエットスタディーによる1日摂取量を調査した。

通常業務として、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、組換え食品の検知法に関するワークショップに出席のためベルギー・ブリュッセルに出張(平成10年6月2日~7日)した。またFAO/WHO合同食品規格計画第31回食品添加物・汚染物質部会及び専門委員会に出席のためオランダ・ハーグに出張(平成11年3月19日~27日)した。合田幸広室長はFAO/WHO/UNEP合同マイコトキシン国際会議に出席のためチュニジア・チュニスに出張(平成11年3月1日~8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

超臨界流体抽出を用いた穀類中の残留農薬の多成分分析法を開発し、有機溶媒抽出法と比較した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

ロ) 残留農薬基準値未設定農薬の残留分析に関する研究  
キザロホップエチ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)。

ハ) 残留農薬告示分析法見直しに関する研究

ダミノジッド、臭素、含窒素系7農薬について、コラポラティブ・スタディーを行って分析法を評価した(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

農薬のGC/MS測定における試料マトリックスの影響について検討した。

ホ) 農作物における複数農薬の残留実態調査研究

国産農産物について複数農薬残留実態調査を実施した(厚生省生活衛生局食品化学課)。

2) 内分泌攪乱化学物質に関する研究

11種フェノール化合物の一斉分析法を開発し残留実態を調査した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

3) 有機スズ化合物の生化学的研究

有機スズ暴露によるマダイの有機スズ代謝への影響を検

討した（科学技術庁）。

4) 食品中に溶出するアルミニウムの摂取形態に関する研究

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、1日摂取量を推定した。またアルミニウム分析法の精度管理を行った（厚生省生活衛生局生活安全総合研究）。

5) 畜水産食品中の残留動物用医薬品の試験法に関する研究

トリクラベンダゾール及びモキシデクチンの検査法を確立した（厚生省生活衛生局乳肉衛生課）。

6) 食品中のダイオキシン類の汚染実態調査研究

22種食品中のダイオキシン類等の実態調査を行い、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）。

7) かび毒の汚染実態調査に関する研究

食道癌多発地域と食品のフモニシン汚染との関連性を検討した（厚生省癌研究）。またアフラトキシンの分析法の改良と広範な食品への応用性を検討した（厚生省生活衛生局生活安全総合研究）。

2. 汚染物モニタリングと情報

1) 全国から収集されたモニタリングデータは約235万件に達した。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（厚生省生活衛生局生活安全総合研究）。

2) 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（厚生省生活衛生局生活安全総合研究）。

3) 中毒試料中の原因物質の検索分析法

農薬、かび毒、シアン、ヒ素、メタノールの分析法マニュアルを作成した（厚生省生活衛生局厚生科学特別研究）。

3. 新開発食品の評価

1) バイオテクノロジー応用食品の評価に関する研究

組換え大豆中除草剤耐性遺伝子の検知法を開発した。また遺伝子組換え後代交配大豆と非組換え大豆との主二次代謝物を比較した（厚生省生活衛生局生活安全総合研究）。

2) 新開発食品の食品化学的特性の評価に関する研究

食品蛋白質のマウスを用いた簡易抗原性評価手法の開発を行った。また人参、赤キャベツ、リングゴ未熟果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。更にカテキンの抗酸化機構について検討した（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、オルトチロシン法とESR法の比較検討を行った（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、玩具等に関する試験、研究業務であるが、他に、第7版食品添加物公定書の作成や、既存添加物名簿収載品目リストに対して、平成10年度に追加・訂正の申出があった事項につき、その妥当性を確認するための調査を行った。また、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究として、「食品添加物の開発手法及び食品添加物の品質・安全性の評価・試験方法に関する研究」を行っている。

人事面では、佐々木史歩技官が平成10年6月30日付で退職し、秋山卓美技官が平成10年7月1日付けで採用となり、第二室に配属された。

Kavita Shah氏をSTAフェローとして平成10年6月8日から受け入れた。

長岡 恵氏を科学技術特別研究員として平成11年1月1日から受け入れた。

劉宏民（Liu Hong-Min）教授をヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として平成11年1月16日から受け入れた。

河村葉子室長は第51回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のため、ジュネーブに出張した（平成10年6月7日～6月20日）。

山田隆部長は、国際食品規格委員会第22回分析・サンプリング部会出席のためブダペストに（平成10年11月21日～11月29日）、国際食品規格委員会第31回食品添加物汚染物質部会に出席のため、ハーグに出張した（平成11年3月18日～3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、食品中からの食品添加物分析法の検討を行った。「食品中の食品添加物分析法（厚生省食品化学課）」を大幅に改訂する予定であるため、その準備として、改訂すべき試験法を集め、詳細な検討を行った（食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課）。

(2) 第7版食品添加物公定書作成のため、改正すべき品目の各条、及び新規に収載する既存添加物の規格について検討を行った（食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課）。

(3) 新規食品添加物として申請されたスクラロースとアセスルファミカリウムについて規格及び試験法の検討を行った（食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課）。

(4) 輸入チューインガム中の未知色素について試験を行い黄色5号の副色素であることを確認し、その含量が規格値を超えることを認めた(生活衛生局検疫所業務管理室検疫所依頼検査)。

(5) 燻煙処理を行った鮮魚に関して、燻煙の分析、燻煙にしたマス中の一酸化炭素の定量、燻煙処理したマグロ切り身の赤色度の変化等について検査を行った(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課)。

(6) 天然保存料のカワラヨモギ抽出物, 酵素分解ハトムギ抽出物, ツヤプリシン(抽出物), ホオノキ抽出物, レンギョウ抽出物につき抗菌活性を調べ, また, 前3者の主成分の化学構造を検討した(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課)。

(7) 医薬品添加剤規格の国際調和作業に協力した(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)。

(8) 天然添加物のアレルゲン性につき, ラットガン化好塩基球細胞を用いて, *in vitro* 試験を行った。

(9) 二重収束型高分解能 ICP-MS による, 生体中微量元素の分析法につき検討した。

#### 研究業績

##### 1. 食品添加物等の規格基準設定に関する研究

(1) 食品中の指定外添加物であるパラオキシ安息香酸メチル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) 第7版食品添加物公定書の中で, 人体や環境に有害な試薬を使用している項目を拾い出し, 今後の改訂の資とした(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(3) 食品添加物として申請のあったスクラロースの含量試験法として銀電極を用い, 硝酸銀溶液で滴定する方法について検討した(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課)。

(4) 食品中のアルギン酸の分析法を開発した。ペクチン質との分別が可能となり, マメ製品にも適用できた(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課)。

(5) 輸入食品中の未知着色料の定性を迅速化するため, 指定外着色料28品目について HPLC を行い, 指定食用色素12品目との相対保持時間を求めた(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(6) ガムベースの1種である酢酸ビニル樹脂中の酢酸ビニルモノマーの分析法を開発し, ガムベースに応用した(食品添加物規格基準設定費, 生活衛生局食品化学課)。

(7) 酵素を用いて製造されるクチナシ青色素につき, 分子量, メタノール含量, 遊離アミノ酸量, 及び確認試験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)。

(8) 黒色を呈する天然着色料の炭末色素及びイカスミ色素につき, 確認試験法, 純度試験法, 色価測定法について

検討した。

(9) シントウ中のカプサイシノイドを, 超臨界流体抽出/超臨界流体クロマトグラフィーを用いて分析する方法を検討した。

##### 2. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 平成6年度に全国で行われた食品添加物の行政試験の結果を基に, 食品中の16種34品目の濃度を求め, それを基に摂取量の推定を行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(2) 平成8年度に全国で行われた食品添加物の行政試験の結果を基に, 食品中の保存料の濃度を求め, それを基に摂取量の推定を行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(3) 中毒試料中の原因物質(重金属)の検索分析法につき検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

(4) タバコの煙中の化学成分につき, GC/MSによる分析方法を検討した(厚生科学研究費, 健康政策局)。

(5) トリプトファン製品による好酸球増多筋肉痛症に関する文献調査研究を実施した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品保健課)。

##### 3. 食品添加物の開発手法及び食品添加物の品質・安全性の評価・試験方法に関する研究

(1) 色素産生植物培養細胞の培地中に重金属を過剰添加した時の色素産生量の増加, 及び重金属により誘導されるペプチドの誘導機構について検討した(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

(2) 天然物に糖を結合させた天然添加物である酵素処理ルチン(抽出物), 酵素処理イソクエルシトリン, 酵素処理カンゾウにつき, 構成成分の分析及び構造決定を行った(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

##### 4. 器具・容器包装等の安全性に関する研究

(1) ポリスチレン製品及び即席食品中のスチレンダイマー及びトリマーの分析法を開発した(科学技術振興調整費, 科学技術庁)。

(2) 即席食品容器を含むポリスチレン製品の材質中のスチレンダイマー及びトリマー残存量を調査するとともに, 即席食品への移行量を分析し, 移行に関わる因子を検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(3) 缶飲料中のビスフェノールAの分析法を開発して, 市販飲料中のビスフェノールA移行量を分析するとともに, 缶コーティング材や内容飲料の影響を考察した(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)。

(4) シリコンゴム製器具類中の残存化学物質の検索を行い, 酸化防止剤, 可塑剤, 及び原料または添加剤由来の環状ポリジメチルシロキサン類を検出した。さらにそれらの溶出傾向も検討した(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

(5) 各種酸化防止剤を添加したポリエチレン、ポリプロピレン及びポリスチレンのモデル試料を用い、 $\gamma$ 線照射によるポリマーの変化に対する酸化防止剤の影響及び酸化防止剤の消長について検討した(国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

(6) ポリ塩化ビニル製のおもちゃについて, 幼児が口に含まれた場合のフタル酸エステル類の溶出に近い溶出量を見いだすための条件を検討し, 暴露量算出の基礎的検討を行った(厚生科学研究費, 生活衛生局食品化学課)。

## 有機化学部

部長 宮田 直樹

### 概要

平成10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, 前年度から引き続き, 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)」、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」、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」、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」を実施した。

学会出席のための短期外国出張としては, 宮田が, 平成10年5月4日より10日まで米国に出張し, サンジエゴで開かれた193rd Meeting of the Electrochemical Society(第193回電気化学会)に出席し,  $C_{60}$ によるグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性阻害機構について研究成果を発表した。また, 栗原正明第1室長が, 平成10年6月27日より7月4日までイリアに出張し, ベニスで開かれた12th International Conference on Organic Synthesis(第12回国際有機合成化学会)に出席し, ジオキシランを用いた立体選択的エポキシ化反応について研究成果を発表した。また, 宮田と山越葉子技官が, 平成10年8月31日より9月14日までブラジルに出張し, カラグアツバおよびサンパウロで開かれた9th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research(第9回国際フリーラジカル会議)およびそのサテライト会議(Singlet Molecular Oxygen: Chemical, Biological and Medical Aspects)に出席し, 光励起フラレーンによる生物活性発現機構について研究成果を

発表した。また, 末吉第2室長と丹野雅幸主任研究官が, 平成10年11月12日より16日まで台湾に出張し, 新竹で開かれた1998 International Symposium on Organic Reactions(1998年有機反応国際シンポジウム)に出席し, 末吉はNOドナー: N-ニトロソ化合物におけるN-NO結合のラジカル解裂について, また, 丹野は無溶媒条件下N-ニトロソウレア類の熱分解について研究成果を発表した。また, 宮田が, 平成10年11月18日より25日まで米国に出張し, ワシントンD.C.で開かれた5th Annual Meeting of the Oxygen Society(第5回酸素学会)に出席し, レスベラトロールによるDNA切断反応について研究成果を発表し, さらにメリーランド州ベセスダのNIH(米国国立衛生研究所)にて, フラレーンの生物作用について講演を行った。また, 宮田と福原潔主任研究官が, 平成11年3月2日より8日まで米国に出張し, サンタバーバラで開かれたAnnual Meeting of the Oxygen Club of California: '99 Word Congress(カリフォルニア酸素学会年会: 1999年世界会議)に出席し, レスベラロールおよびその類縁物質のDNA切断機構について研究成果を発表した。また, 末吉, 丹野, 栗原が, 平成11年3月20日より26日まで米国に出張し, アナハイムで開かれた217th American Chemical Society National Meeting(第217回米国化学会年会)に出席し, 末吉はN-ニトロソ化合物の室温における一酸化窒素発現能について, 丹野は芳香族N-ニトロソウレア類の熱分解メカニズムについて, また, 栗原はプロテアーゼ阻害剤の合成鍵中間体アミノエポキシドの合成について, それぞれ研究成果を発表した。

なお, 山越は, 上記の9th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research(第9回国際フリーラジカル会議)において, 最近の研究成果「Generation of Oxy Radicals by Photoexcited Fullerene ( $C_{60}$  and  $C_{70}$ ) in an Aqueous Solution - an EPR Study-」により, Young Investigator Award(若手研究奨励賞)を受賞した。

長期外国出張としては, 山越が, 平成11年3月31日より科学技術振興事業団長期在外若手研究員として2年間の予定でスイスに出張し, スイス連邦工科大学F. Diederich教授のもとで「人工超分子による選択的分子認識と機能発現に関する化学的研究」を開始した。

国際会議のための外国出張としては, 宮田が, 平成10年4月21日より26日までスイスに出張し, ジュネーブのWHOで開かれた28th Consultation on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances(第28回医薬品国際一般名(INN)策定委員会)に出席した。

平成10年10月26日より, Abu Shara Shamsaru Roufが, 医薬品機構の派遣研究員として「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」の研究に加わった。

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)の管理は、栗原、福原が行った。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、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。

有機化学部主催の講演会として、平成11年1月28日に「制がん物質の細胞標的化へのアプローチ(生命工学工業技術研究所生体物質部部長奥野洋明博士)」を開催した。また、宮田が世話人となり、平成10年12月11日にSFRR Japan (Society of Free Radical Research - Japan)の後援のもと、第13回生体フリーラジカル研究会を当所講堂にて開催した(参加者約110名)。

宮田、末吉は、厚生省日本薬局方調査会委員として、日本薬局方の規格の作成、並びに、収載品の化学名や構造式の決定と改正に従事した。また、宮田は、厚生省中央薬事審議会医薬品名称調査会委員として医薬品の一般名(JAN)の決定に、また、世界保健機関/国際医薬品一般名命名委員会(WHO/INN)委員として国際一般名(INN)の選定作業に従事した。また、末吉は、日本化粧品工業連合会全成分表示名称専門委員会命名部会のアドバイザーとして、化粧品全成分表示名称リストの作成に協力した。

## 研究業績

### 1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) 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アミノエポキシドの合成を達成した(科技厅科学技術振興調整費)。

2) DNA二重鎖巻き戻し機能を持つDNA切断化合物の合成: 新規に合成した1,6-ジヒドロキシフェナジンN-オキシド誘導体が好氣的条件下及び嫌氣的条件下でDNA鎖を切断することを明らかにした(文部省科学研究費補助金)。

3) 骨分化促進作用を有するC<sub>60</sub>誘導体の合成: C<sub>60</sub>にピロリジン環を結合させたフレロピロリジン類を合成し、これらが軟骨組織に親和性化合物の合成のための有用な中間体になることを示した(文部省科学研究費補助金)。

4) フラーレンを基本骨格としたがん光線力学療法薬の開発研究: フラーレンが光還元剤/酸素系で効率良く還元型活性酸素種を生成しDNAを切断することから、がん光線力学療法薬のファルマコフォアとして有用であることを明らかにした(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業費)。

5) 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: 化学計算を用いたサイトカラシン類のコンフォメーション解析を行い、最安定三次元構造を明らかにした(国立衛研特別研究費)。

6) 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特定の水素の引き抜きが抗酸化作用の発現に重要であることを明らかにした(一般研究費)。

7) パーオキシナイトライトを発生する化合物の合成と機能解析: パーオキシナイトライトを遊離する化合物として、一酸化窒素とスーパーオキシドを発生するSIN-1類似化合物を合成した(一般研究費)。

8) 代謝活性型NOドナーの開発: 代謝酵素の作用によりNOを遊離する化合物として、脂肪族および芳香族アミジン類を合成した(文部省科学研究費補助金)。

9) 薬効成分を有する天然物の安全性に関する研究: 分子軌道法計算を行い、Aristolochic acid類とAristolactam類の性質を比較し、後者の方が還元されにくいことを明らかにした(厚生科学研究費補助金)。

10) 非ペプチド型HIVプロテアーゼ阻害剤の分子設計と合成: HIVプロテアーゼ阻害活性を有するサイトカラシン類から発想した非ペプチド型阻害剤の分子設計を行い、候補化合物として二環性ラクタム化合物を得た(一般研究費)。

### 2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

1) NO遊離化合物を活用した環境汚染窒素酸化物に関する研究: 新規水溶性NO遊離化合物を合成し、それらがプラスミドDNAを切断す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) 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: レスベラトロール誘導体を合成し、フェノール性水酸基の数と位置がDNA切断活性に影響を与え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) 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: 新規に合成したフェナジン骨格を有するアミノ酸誘導体がDNAと強い親和性を有すること、および、還元剤存在下DNAを切断することを明らかにした(一般研究費)。

2) 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、レチノイド活性を有する化合物を合成する目的でウレア誘導体の合成法を確立した(医薬品機構基礎研究推進費)。

3) 光励起されたC<sub>60</sub>、C<sub>70</sub>の生体分子との反応に関する研究: 光励起されたC<sub>60</sub>、C<sub>70</sub>が生理的条件下、スーパーオ

キシドおよびヒドロキシルラジカルを発生することを明らかにした（一般研究費）。

4) DPV 法を利用した簡便なりガンドレセプター相互作用解析手法の開発：CV法を用いて、化学物質とDNAとの相互作用を調べ、相互作用に伴い酸化還元波がDNAの濃度依存的に減少することを明らかにした（文部省科学研究費補助金）。

以上の研究は、駒沢由香学士（東京薬科大学生命科学部分子生命科学科分子生化学研究室：高橋健治教授）、小田原毅実習生（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）、山科敦子実習生（共立薬科大学有機薬化学教室：望月正隆教授）、金子由美実習生（昭和女子大学生活科学部：谷村顕雄教授）、岡田英治実習生（東京薬科大学生命科学部分子生命科学科分子生化学研究室：高橋健治教授）、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、The 193rd Electrochemical Society Meeting (San Diego), 第20回磁気共鳴医学会-第2回 SFRR Japan 合同学会（横須賀）、12th International Conference on Organic Synthesis (Venice), 第15回フラーレン総合シンポジウム（岡崎）、Singlet Molecular Oxygen: Chemical, Biological and Medical Aspects (Caragatatuba), IX Biennial Meeting of International Society for Free Radical Research: Free Radical Research for the 21th Century (Sao Paulo), 第71回日本生化学会大会（名古屋）、1998 International Symposium on Organic Reactions (Hsinchu), 反応と合成の進歩シンポジウム（千葉）、5th Annual Meeting of The Oxygen Society: Oxygen '98 (Washington D.C.), 生体フリーラジカル研究会（東京）、第16回フラーレン総合シンポジウム（岡崎）、Oxygen Club of California: 1999 World Congress (Santa Barbara), The 217th ACS National meeting (Anaheim), 日本薬学会第119年会（徳島）、などで発表するとともに、Chem. Pharm. Bull., Bioorg. and Med. Chem. Let., J. Am. Chem. Soc., Tet. Let., Fullerenes: Recent Adv. in the Chem. and Phys. of Fullerenes and Related Materials, Arch. Biochem. Biophys., Biol. Pharm. Bull., Biomed. Chromatogr., Bull. Natl. Inst. Health Sci., 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、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究報告書、環境庁総合研究プロジェクト別環境保全研究成果集、科学技術庁科学技術振興調整費（総合研究）成果報告書、文部省科学研究費（基盤研究、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10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継続して行ったが、主たる研究業務は、薬物アレルギー、食物アレルギー、プリオン蛋白に関わる研究に移行している。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、引き続き池淵第二室長が、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医療法施行規則等の改正に関する業務を担当した。また、齋藤嘉朗技官が、平成10年7月15日より、カナダのトロント大学のWilliams博士のもとで抗原提示蛋白とその機能制御蛋白に関する研究に従事するため留学した。

### 研究業績

#### 1. 免疫担当細胞の機能に関する研究

(i) 免疫毒性試験法及び薬物等による免疫毒性に関する調査研究を継続した。また、有機リン系農薬をモデル系として用い、アレルギー亢進指標をいくつか検討した（厚生科学研究費）。

(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並びに神経系細胞との相互作用に関する研究を行った（文部省科学研究費）。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ケモカイン等の種々の因子の測定法の検討を行った（特別研究費）。さらに、好塩基球細胞に存在するエクトキナーゼの探索並びに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及び、血清を用いる *in vitro* での抗原性の確認法に関する研究に着手した（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) ヒト成長ホルモン結合蛋白に対するモノクローナル抗体の性質を検討した。

(ii) 昨年度樹立したOBCAM（オピオイド結合性細胞接着分子）発現細胞株について、DNA, RNA, 蛋白質レベルで性質を検討した。

#### 3. モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究

(i) モノクローナル抗体の抗原特異性の改変の遺伝子工学的手法について検討した。

#### 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し、その血中濃度測定への応用を検討した。

(ii) 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。

(iii) 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、ヒト乳癌細胞に対する標識化合物の結合能と、細胞増殖能の関係を検討した(国立機関原子力試験研究費)。

(iv) 食品や医薬品原材料への異常プリオン蛋白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、ウサギ、ニワトリ、マウスを用いて高反応性の抗プリオン蛋白抗体(ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体)を複製し、その特性を解析した(厚生科学研究費)。

### 代謝生化学部

部長 藤森 観之助

#### 概要

平成10年度の研究として、生体における情報の受容・機能あるいは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あるいは機能異常に関する研究など生体保護・機能保持に重点を置いた研究を行った。国際行政協力としては、WHO/FAO 残留農薬合同会議のための担当農薬の毒性評価ドラフト作成があった。人事に関しては、平成10年7月1日付けで藤森 観之助部長が第2室長併任を解かれ、最上知子主任研究官が第2室長に昇任した。またシンシナティ大学医学部薬理学教室ポスドク(東京大学薬学系大学院修了)として研究を行っていた佐藤陽治博士を10月1日付けで新規採用した。

業務関連の海外出張として、藤森部長はWHO/FAO 残留農薬合同会議(平成10年9月21日~10月1日、イタリア)およびICH-S7 安全性薬理試験ガイドライン EWG 会議(平成11年3月8日~11日、ベルギー)で討議・作業を行った。研究関連の海外出張として、最上知子室長が第38回アメリカ細胞生物学会年会(平成10年12月12日~15日)に出席するため科学技術振興調整費により米国へ出張した。佐藤陽治技官は第71回アメリカ心臓学会科学部門会議(平成10年11月8日~11日、米国)において心筋機能におけるホスホランバンの役割およびカルセクエストリンの役割について発表した。

#### 研究業績

##### 1. 生体における情報の受容・代謝変化に関する研究

(i) 白血球の活性制御に関する研究を行うためにコフィ

リン結合蛋白検索用ファージディスプレイ実験系を確立した(受委託研究)。

(2) 好中球のコフィリンの役割に関する研究を行うためにコフィリンアンチセンスによる発現制御系を確立オリゴヌクレオチドの細胞内導入効果を検討し、有効性を確認している(文部省科学研究費補助金)。

(3) NOの食細胞機能に対する効果に関する研究を行い、サイクリック GMP が関与していると思われる NO による白血球の遊走を検討した結果、コフィリンの変形細胞膜領域への移行・集積を明らかにした。さらに *in vitro* 系で食細胞の機能的成熟(分化)に対する NO の影響を検討し、気相/液相平衡から大気中 NO 濃度を推定する系を確立した(環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

##### 2. 化学物質等により誘発される代謝異常に関する研究

(1) 代謝性因子を標的とした高脂血症の予防・治療薬の開発に関する研究を行い、フッ素置換脂肪酸誘導体の新規分泌制御作用を明らかにした(受委託研究)。

(2) アポリポ蛋白分泌制御における糖鎖の機能に関する研究を行い、アポ B の N 型糖鎖の VLDL 分泌における重要性を明らかにした(文部省科学研究費補助金)。

##### 3. 心筋の機能制御と病態・創薬に関する研究

(1) 心筋小胞体カルシウム制御蛋白を標的とした研究を行い、ホスホランバンの5量体形成が心筋制御に必要であることを明らかにした。

##### 4. 医薬品・化学物質等の安全性評価のための技術開発に関する研究

(1) 一般薬理試験ガイドラインの改訂案として検討・作成した安全性薬理試験ガイドライン案を基に医薬品等国際ハーモナイゼーション会議(ICH)での正式議題化を実現した(厚生科学研究補助金)。

(2) OECD 試験法の精度管理に関する研究として12試験研究機関による28日間神経毒性試験を協同で行い、試験における精度、評価等の問題点を神経行動毒性研究会で検討し、生活化学安全対策室に報告書を提出した(厚生省移替予算)。

### 衛生微生物部

部長 棚元 憲一  
前部長(副所長) 三瀬 勝利

#### 概要

医薬品、食品等における微生物学的試験及び研究を進展させた。

人事に関しては当部の部長を13年に渡って務められ、多大な功績を残された三瀬勝利部長が平成11年3月31日をもって定年退官され、引き続き平成11年4月1日付けで当

研究所の副所長に就任された。新部長には平成 11 年 4 月 1 日付けで棚元憲一第一室長が昇任した。同じく平成 11 年 4 月 1 日付けで大阪大学微生物病研究所博士課程修了の大西貴弘氏を研究員として迎えた。また平成 11 年 1 月 1 日より、科学技術特別研究員として安住聡子博士を迎えた。

海外出張は以下の通りであった。松谷佐知子主任研究官は平成 10 年 9 月 1 日から平成 11 年 2 月 28 日まで英国オックスフォード大学生化学部でヒト人工染色体の構築に関する研究を行った。高鳥浩介室長は平成 10 年 7 月 16 日より 7 月 20 日まで、中国広東州珠海市での第 4 回中国国際真菌学会議に出席し研究発表を行った。棚元憲一室長は平成 10 年 9 月 10 日より 9 月 17 日米国に出張し、ニューメキシコ州サンタフェで開催された国際エンドトキシン学会で研究成果を発表をした。三瀬勝利部長、及び高鳥浩介室長は平成 10 年 10 月 31 日より 11 月 6 日まで、アメリカハワイ州での第 33 回有毒微生物専門部会日米合同部会に出席し、研究発表を行った。菊池裕主任研究官は平成 11 年 3 月 8 日より 3 月 17 日まで米国に出張し、ニューメキシコ州タオスでのキーストンシンポジウムで研究成果を発表した。

## 業務成績

### 1. 特別審査

合計 7 件について特別審査を行った。

### 2. 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）、新医薬品に用いる品質評価技術を高度化するための調査及び研究（医薬安全局）、殻付き卵のサルモネラ汚染の制御に関する研究、と畜場および食肉の HACCP に関する研究（生活衛生局乳肉衛生課）、調理施設と食品製造業における衛生管理に関する研究、農産物の微生物汚染実態に関する研究、調理施設におけるドライシステムによる微生物制御の有用性評価に関する研究（生活衛生局食品保健課）、JIS-Z-2911「かび抵抗性試験法」の改定作業（日本規格協会・通産省工技院標準部）、生活環境中の汚染物質の存在状況に関する研究報告（公害健康被害補償予防協会）等が行われた。

### 3. その他

中央薬事審議会の各調査会（医薬安全局審査管理課）、食品衛生調査会（生活衛生局食品保健課、乳肉衛生課）、HACCP 主任技術者講習（生活衛生局食品保健課、乳肉衛生課）、食品保健特殊技術講習（生活衛生局食品保健課）、毒素等国際規制対策推進研究調査委員会（通産省基礎産業局生物化学産業課）、生物化学的プロセスの標準化に関する調査研究委員会（日本規格協会・通産省工技院標準部）などに協力した。

## 研究業績

### 1. 内毒素に関する研究

グラム陰性菌でありながら全菌ではリムルス活性を示さない *Flavobacterium meningosepticum* のリピド A を単離し、その構造決定を行った。その結果、このリピド A は同一菌種中に 2 種のリピド A 骨格をもち、脂肪酸として (R)-3-OH iC17:0, (R)-3-OH iC15:0, (R)-3-O- (iC15:0) -iC17:0 及び (R)-3-OH C16:0 を持つ特徴的な構造体であることを明らかにした。

LPS 不応答性 C3H/HeJ マウスはガラクトサミンの前感作により *P. gingivalis* 由来の LPS で強い致死作用を示すこと、さらに同 LPS を C3H/HeJ マウスに前投与した場合、LPS に特徴的なトレランスが誘導されることを見出した。一方、LPS 応答性マウスに対して同様の致死作用、及びトレランスの誘導を引き起こすサルモネラ LPS、及び緑膿菌の蛋白-LPS 複合体は、いずれも C3H/HeJ マウスには活性を示さなかったことから、*P. gingivalis* の LPS が C3H/HeJ の活性化に中心的な役割を果たしていることを示した。

### 2. O157 に関する研究

PCR 法による食肉からの腸管出血性大腸菌 O157 ペロ毒素産生遺伝子の検出について検討し、O157 が菌数にして約  $5 \times 10^7$  cfu (colony forming unit) /mL 存在していた生肉でも、検討した PCR 法では検出できなかった。DNA 精製で血液成分除去する必要がある。

かいわれ大根の芽および牛挽肉から O157 を検出・分離するための試験法を検討し、ノボピオシンを加えた変法 EC 培地 (mEC+n) 42°C・18 時間培養後に免疫磁気ビーズを用いて集菌し、選択分離培地には CT-SMAC および酵素基質を添加した BCM O157 および CHROMagar O157 が優れていることを見出した。

### 3. 植物分類への PCR の応用に関する研究

クワ科植物において Takhtajan の分類で 2 つに分類されている Moraceae と Cannabaceae が PCR によって区別され得るのかどうかを検討し、Moraceae と Cannabaceae は二つに分類されること、さらに生薬粉末の鑑別法に PCR 法を導入することによって鑑定が可能であることを示した。

### 4. イニシエーターに関する研究

[60]フラレーン (C<sub>60</sub>) の光活性化による細胞生物学的影響を調べた結果、C<sub>60</sub> は、可視光照射により活性化され、C<sub>60</sub> の濃度、照射時間に依存した細胞毒性を示すこと、及びその条件下では、細胞トランスフォーメーションのイニシエーション活性を示すことを明らかにした。

### 5. 真菌に関する研究

市販消毒剤の真菌に対する殺菌効果について検討し、EtOH (70% v/v)、活性塩素 55 μg/ml の酸化水、200 μg/ml 次亜塩素酸 Na は殺菌性は強いが、いずれも有機物存在下では不活化されることを明らかにした。

白線病と密接な関連があると疑われている蹄真菌症 (Onychomycosis) の、病理学的、真菌学的解明を試みた。

また、ズーノーシスの関係から体表感染微生物について解析し、細菌では *Staphylococcus hyicus*, *S. aureus* が、一方真菌では *Trichophyton equinum*, *Microsporium equinum* が分離され、皮膚炎との関わり、人畜での伝播等を明らかにした。

## 化学物質情報部

部長 神 沼 二 眞

### 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を拡充するとともに、医薬品や化学物質の安全性等に関する情報提供機能をさらに充実した。横浜で開催された化学物質安全性に関する政府間会合で GINC のデモを行った。また、ケミカルハザードを想定した健康危機管理対応事業をスタートした。

### 支援業務 (業務成績)

#### 1. コンピュータ環境の整備

科技庁の省際ネットワーク (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。このネットワークへの接続マシンは平成 8 年の 200 台、平成 9 年 400 台から 600 台を越えた。

#### 2. 電子メールの利用と WWW による情報提供

主として電子メールと WWW を利用し、ケミカルハザードに対応した専門家のネットワークを試験的に立ち上げた。またこれまで提供してきた化学物質の安全性情報や、ICH、審査管理課通知等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、さらに食中毒一般の発症地図、漂着レジンベレット分布図などに関しては、コンテンツを一層充実した。

#### 3. 化学物質の安全性に関する国際協力

##### (1) 国際簡潔評価文書 (CICAD) の作成

6月末に第3回CICAD原案最終検討会議の東京での開催を支援した。また第4回CICAD原案最終検討会議(ワシントンDC, 12月)に関沢室長が出席した。これらを通じて、日本が担当した物質を含む10物質のCICAD原案について討議した。

##### (2) 国際化学物質安全性カード (ICSC) の作成

所外国内委員の協力を得て、日本分担分20物質のICSCの原案を作成した。1999年3月(ブリュッセル)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340物質のICSCについて日本語翻訳作業を進めている。1998年9月には米国シンシナチでICSCの各国語への翻訳検討会議が開かれ、山本主任研究官が出席した。

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

GINC のホームページの作成を続けた。また、11月26日-28日、東京で第4回東京GINC会議(化学物質の安全性に関する情報交換ネットワークの構築と促進)(海外17名、国内16名)を開催した。

#### (4) その他の事業

10月にベルリンで開催されたIPCSのアドバイザー会議に神沼が出席した。また、GINCアジア計画、および地球環境研究総合推進費による研究の一環として北京、天津、青島、ソウルを訪問し、化学物質の安全性の東アジアネットワークの構築を進めた。

7月に、第3回CICAD会議のサテライトとして、第7回ケミカルセーフティーフォーラム「健康・環境リスク評価の考え方とそのダイオキシン、内分泌攪乱物質への適用」を海外からの演者3名と国内の3名のパネリストを迎え、所内で開催した。

### 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. 新しい分子計算法の開発

外部の専門家の協力を得て、化合物と生体系の相互作用を分子レベルでリアリスティックにモデリングするためのab initio ベア近似計算法のプログラムを開発している。

#### 3. 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關与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。

#### 4. その他の研究

海岸に漂着したレジンベレットの分類、分析を続け、汚染物質の表面に吸収することを見いだした。

厚生科学研究費により「内分泌攪乱物質等、生活環境中の化学物質による健康リスク評価における不確実性の解析に関する研究」として、ダイオキシン、有機錫、植物ホルモン物質、農薬の健康リスク評価における不確実性に関する研究と調査を行った。厚生科学研究費により毒劇物中毒事件に関する研究として、過去の毒劇物事件等に関する調査と分析を行った。また、化審法、毒劇法、水道法等を収載した化学物質に関する規制・法律のWWWページに情報の追加と更新を行った。

#### 5. 図書・情報サービス

##### (1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌36タイトルを中止、20タイトルを新規に購入し、単行本356冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は317

タイトル、管理している単行本は 11,067 冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から 1,200 件の依頼を受け、外部へ 2,034 件を依頼した。

#### (2) 図書情報検索サービス

所内にある図書・資料類をインターネットにより検索できるシステムの整備を行った。また、インターネットによる MEDLINE などの文献検索案内機能を充実した。

#### (3) 貴重本のデジタル化

貴重本の劣化を防ぐため、Geerts 氏が執筆した日本薬局方論文草案のデジタル化 (PDF ファイル) を行った。

#### (4) 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 116 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 10 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。平成 11 年 3 月に、祖父尼俊雄変異遺伝部長、津田充宥薬理部室長が定年退官。4 月に、林真変異遺伝部室長が同部部長に、本間正充同部主任研究官が同部室長に、小沢正吾薬理部主任研究官が同部室長に、それぞれ昇格。Peter Cruz の変異遺伝部研究員への採用。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。

従って平成 11 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 23、研究員 10、動物飼育長 1 で総計 56 名 (前年度より 2 名減) であり、さらに技術・事務補助員 14 名、客員・協力・流動研究員 18 名、研究・実習生 18 名等が在籍している。今後の問題として、特に毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室の増員が上げられる。

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、① WHO/ECEH・IPCS によるダイオキシン類に関する耐容一日摂取量 (TDI) 再評価会議、ジュネーブ WHO 本部、平成 10 年 5 月 25 日～29 日、② IPCS 国際化学物質安全性計画運営委員会、ジュネーブ WHO 本部、平成 10 年 9 月 7 日～8 日であった。

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、井上達毒性部長、菅野純毒性部室長及び小野敦、山

本雅也毒性部研究員がダイオキシン類と内分泌攪乱物質関連情報の交換を行った。

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 (平成 10 から 12 年度) の安全性部門において、5 名の研究協力者及びのべ 39 名の協力研究者の参画を得て、発がん性 (S1B, S1CR)、遺伝毒性 (S2B)、反復投与毒性 (S4B)、安全性・一般薬理試験 (S7B)、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 5 分野についてのガイドライン作成等専門家会合を開催・討論を行ない、それらの成果を平成 11 年 1 月の ICH 報告会で発表した。

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が、将来的に GLP 評価委員会委員の問題が残る。

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。

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が、昨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。

平成 6 年に安全センターが中心となり、「毒性試験用語集」を発行し関係者に好評であったが、配布用ストックがなくなり、かつかなりの変更を要する時期となって改版の必要が生じた。この件を日本トキシコロジー学会に依頼し、トキシコロジー専門家によって学会内に新たに用語集作成小委員会 (委員長、黒川雄二) を設けて平成 11 年春から作業を開始し、平成 13 年度末に刊行の予定である。

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、「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) が採択されている。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。

新薬申請資料調査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、平成 10 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されており、更に平成11年10月予定の調査会廃止により安全センターの負担が軽減すると予測されている。同時に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。しかし、この予測・期待に関してはかなり厳しいものがありそうで、今後もこの方式を見直すために審査センターとの継続的な協議が是非必要と思われる。

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いる。今後も、それらの成果を広く社会に発表して貢献することが重要であろう。

安全センターに関わる事項の審議・報告等は、原則として4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。

## 毒 性 部

部 長 井 上 達

### 概 要

平成10年度は、常勤研究員の転入出人事に変化がなかった。厚生技官佐井君江博士は、10月、主任研究官に昇任した。10月よりダイオキシン研究の強化のため、東京農業大学より渡辺昌教授を客員研究員として迎えたほか、平成11年4月からは、日本大学より森本幸治博士を客員協力研究員として迎えることとなった。また、平成10年10月よりソウル大学からポストドクトラルフェローとして来所して研究に従事していたByoung-II博士は、平成11年4月から、医薬品機構派遣研究員として新たにヒト型試験系開発の研究を中心にすえて研究を継続することになった。また同じく平成11年4月より、国立感染症研究所から北林あや博士をヒューマンサイエンス財団流動研究員として、また東京大学農学部より五十嵐勝秀博士を研究生としてそれぞれ迎え入れた。

試験・調査・研究などの業務関連での海外出張では、井上達部長は内分泌攪乱化学物質に関するWHO/IPCSの会議への出席（平成10年6月23日～28日、ワシントンDC, 米国）、国際トキシコロジー学会での発表（7月5日～11日、パリ市、フランス）、韓国内分泌攪乱国際シンポ

ジウムへの招待講演のための出席（10月12日～14日、ソウル市、韓国）、OECD/EDTAの内分泌障害性化学物質に関する合同会議への出席（11月11日～15日、パリ市、フランス）、WHO/IPCSの内分泌攪乱物質に関する編集会議と米国健康財団研究所の訪問と「本邦における内分泌攪乱化学物質研究」と題する招待講演（12月8日～16日、ワシントンD.C及びニューヨーク市、米国）、日米非エネルギー研究協力の一環として、内分泌攪乱物質に関する研究交流のためミシガン州立大学への公式訪問（平成11年3月12日～18日）、また、OECD/EDTAの内分泌攪乱化学物質の検出試験系の開発のための専門家会議への出席（4月17日～21日、パリ市、フランス）のため、それぞれ出張した。菅野純室長は、韓国毒科学会及び韓国環境変異原学会共催の特別シンポジウム「遺伝子導入及び欠失動物モデル—その毒性学研究への応用」での講演（平成10年10月8日～11日）、OECD/EDTAの内分泌障害性化学物質に関する合同会議（11月13日～19日、パリ、フランス）への出席、WHO/IPCSの内分泌攪乱物質に関する編集会議への出席と内分泌攪乱物質に関する研究交流のためのミシガン州立大学訪問（12月8日～17日、ワシントンD.C及びランシング、アーカンソー州、米国）、日米非エネルギー研究協力の一環として、内分泌攪乱物質に関する研究交流のため米国NCTR（リトルロック、アーカンソー州、米国）、NIEHS（リサーチトライアングルパーク、ノースカロライナ州、米国）を訪問（平成11年3月22日～31日）、また、OECD/EDTAの内分泌攪乱化学物質の検出試験系の開発のための専門家会議、及びNational Coordinator Meetingへの出席（4月17日～24日、パリ、フランス）のため、それぞれ出張した。相賀裕美子室長は、コールドスプリングハーバー学会（Conditional Genetic Technologies in the mouse及びMouse Molecular Genetics）（平成10年8月31日～9月6日、ニューヨーク州、米国）及びIIGB（International Institute of Genetics and Biophysics）Meeting（平成10年10月10日～13日、イタリア）に参加した。平林容子主任研究官は、The 40th Annual Meeting of the American Society of Hematologyにて発表のためマイアミ市へ（平成10年12月4日～8日、マイアミ市、米国）、「第4回IBC異種間移植に関する国際会議」に出席のためボストン市へ（平成10年12月10日～12日、ボストン市、米国）それぞれ出張した。佐井君江主任研究官は、文部省科研費（国際学術研究）により出張し、1998年国際トキシコロジー学会（平成10年7月4日～11日、パリ、フランス）に参加、またその後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10年7月26日～8月16日）。さらに12月には再び科学技術振興調整費（国際研究交流育成）によりミシガン州立大学へ出張し、ギャップ結合細胞間連絡制御における酸化的ストレスに関する

研究交流を行った（平成10年12月10日～12月18日）。北嶋 聡技官は、第8回国際トキシコロジー学会（ICT）（平成10年7月4日～11日、パリ、フランス）に参加し、精巣生殖細胞系列に関する研究演題を発表した。小野 敦技官は、日米非エネルギー研究協力の一環として、核内レセプターシンポジウム（主催：米国がん学会、平成11年1月8日～1月12日、インディアンウェルズ、米国）に発表のため参加し、引き続き米国 NIEHS, CIIT, EPA（ノースカロライナ州）に出張した（平成11年1月7日～17日）。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11年1月30日～2月7日、夕ホ、米国）に参加し、内分泌攪乱物質に関する研究発表を行った。山本雅也技官は、核内レセプターシンポジウム（平成11年1月8日～1月12日、インディアンウェルズ、米国）に発表のため参加し、引き続き米国 NIEHS, CIIT, EPA（ノースカロライナ州）に出張した（平成11年1月7日～17日）。

#### 試験業務

##### 1. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する試験

3-Iodo-2-propargylbutylcarbamate (IPBC), 10,10'-Oxy-bis(phenoxarsine)(OBPA)及び p-Chlor-phenyl-3-p-chlorophenyl-3-iodopropargylformyl (CPIP) の28日間反復投与毒性試験を実施した。Zinc butylxanthate (ZBX) の28日間反復投与毒性試験のための予備試験を実施した（生活化学安全対策室移し替え）。

##### 2. 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ヵ月間の慢性毒性試験を行っている（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日間混餌投与を実施した（厚生省食品化学課）。

##### 3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

###### 1) 毒・劇物指定のための急性毒性試験

フルオロスルホン酸及び3-ニトロベンゼンスルホン酸の経口・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）。

#### 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ソーム RNA の関与を調べるため、リボソーム 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生分化に関するクローニングを行う。

###### 5) ダイオキ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。この細胞を利用して内分泌攪乱性化学物質の発生・遺伝子毒性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認するため、検討を行う。

###### 7) 脊椎動物の体節形成の分子機構に関する発生遺伝学的解析

体節形成において重要な役割を果たすと考えられる遺伝子、Mesp2, Dll1, Dll3 および paraxis のノックアウトマウスを掛け合わせて、遺伝学的解析を行う。

###### 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

細胞寿命や発がんに関与するとされる、テロメアやテロメアーゼのレギュレーション機構の研究、およびこれらの変化を指標とした細胞障害の評価系構築のため、実験動物および p53 欠失マウスの発がん過程におけるテロメアの長さやテロメアーゼ活性について検討をすすめている（科技厅国研原子力）。

###### 2) プロモデオキシユリジン投与 (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 (BUUV 法) の開発に関する研究

前年度までにほぼ技術的に完成した BUUV 法を用い、p53 遺伝子欠失マウスの培養性造血前駆細胞の動態解析を、

定常状態及びベンゼン暴露下にて行いこれまで知られていなかったユニークな成果を得た(文部省科研費奨励)。

### 3) TGF- $\beta$ の増殖抑制機構に関する研究

昨年までに造血幹細胞TGF- $\beta$ のシグナル伝達経路にp53が関与する経路とそうでないものがあることが明らかにしたので、本年度はこの経路に関与すると考えられる各種抑制因子を用いた検討を行い成果を得た(文部省科研費・基盤)

### 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(厚癌研・指定研究)

(1) c-Ha-ras 遺伝子導入マウスに一次発がん剤としてウレタン 1000mg/kgを単回腹腔内投与し、その後ブチルヒドロキシトルエン(BHT)を投与すると、発生腫瘍のサイズにおいて3週間の実験期間でBHTのプロモーション効果が検出され、本マウスを用いた肺を標的とした発がん性プロモーター物質の早期検出系樹立の可能性が示された。

(2) p53 遺伝子欠失マウスに p-cresidine, benzene, 及び DES(ディエチルスチルベストロール)と DENを掛け合わせた二段階発がん性試験の結果を整理した他、骨髄移植アッセイ系による約10週間で発がん試験結果が得られるモデル系を樹立した。

(3) p53 遺伝子欠失マウスをはじめ c-myc, ADFなどの各種遺伝子改変動物による発がん特性の解析を進めつつある。さらに交配による系統の変更・多重遺伝子改変マウスの作出などにより発がん特性のヒトへの外挿の可能性が検討できる系の樹立を目指す。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、パラクレシディンによる発がん試験を開始した。

### 5) 自己複製シグナル制御による臨床応用可能なヒト造血幹細胞の体外増幅法の開発に関する研究

造血幹細胞の体外増幅のための培養条件を養育細胞層を用いるなどして検討した他、その無限増殖性にかかる理論問題としてのp53やklotho遺伝子欠失マウスなどによる、造血幹細胞の特性の検討を進めた(医薬品機構, 中畑班)。

### 6) アリールヒドロカーボン受容体と造血幹細胞のシグナルクロストークに関する研究

アリールヒドロカーボン受容体を介するシグナルが造血幹細胞に与える影響を造血シグナル経路とのクロストークの面から解明する。本年度は培養性造血前駆細胞及びin vitroで増殖と分化を制御可能な初代培養性B細胞系コロニーを用いた解析を進める。

### 7) 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)。

8) 発がんプロモーター作用に対する緑茶の抑制効果  
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。

### 9) 発がんプロモーター物質のin vitro短期検出系の開発に関する研究

ギャップ結合細胞間連絡阻害作用ならびにギャップ結合構成分子の発現・修飾、さらにアポトーシスへの影響を指標とした、インビトロ発がんプロモーター検出系の樹立について検討している(生活安全総合研究事業)。

10) 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細胞増殖活性等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毒性に関する研究

1) 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

アカゲザルの臨床血液検査値に及ぼすコカインおよび覚せい剤反復静脈内投与の影響について検討した(薬務局麻薬課)。

### 4. シグナル伝達系を介した細胞障害発生機構の研究

1) 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への影響が懸念される化学物質の作用機序とその検出系の樹立のための研究(OECD対応の試験法開発を含む)を行っている(厚生科学研究生活安全総合研究事業, 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応, 環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

生後21日齢の未成熟ラットと卵巣摘出した成熟ラットに17 $\beta$ -estradiolを投与し、子宮肥厚の感度を比較検討した。また卵巣摘出マウスに各濃度の17 $\beta$ -estradiolを投与し、経時的に子宮重量、上皮及び間質のBrdU標識率の変化を比較した。

内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討するため、モデル系としてのマウス初代神経幹細胞培養系と、エストロゲンレセプターを特異的に認識するRT-PCR法の確立をめざし研究を進めている。

### 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、精巣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10年度はチオレドキシ

ン遺伝子過剰発現マウスにパラコートを投与し、生体への影響についての基礎的検討を行った（科学技術庁、平成9年度～平成11年度）。

### 3) 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に関する研究、およ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 TDI の設定のための調査研究、臨床薬物動態試験ガイドランス作成に関する調査研究、薬物相互作用検討ガイドランス作成に関する調査研究を行った。行政協力の面では昨年に引き続き、新医薬品や化粧品・医薬部外品などの承認審査、化学物質の安全性評価、GLP 評価など、数多くの調査会に協力した。

人事面では、容量性カルシウム流入現象に関与するイオンチャンネルについて研究するために、平成9年12月1日よりイギリス、ケンブリッジ大学バブラハム研究所のペリッジ教授のもとに留学していた小泉修一技官が帰国した（平成10年11月30日）。科学技術特別研究員の引間知広博士は昨年度より継続して採用され、医薬品の皮膚吸収および代謝に関する研究を行っている。津田誠博士は平成11年1月より同研究員として採用され、中枢における ATP 受容体と痛みに関する研究を行っている。また、平成11年3月31日付けで津田充寿第四室長が退職した。これに伴い、4月1日付けで紅林秀男第三室長が第四室長に異動し、小澤正吾主任研究員が第三室長に昇任した。なお、津田充寿元室長は薬理部の客員研究員として引きつづき生体内における一酸化窒素やニトロソ体生成の研究に従事することとなった。

国際会議のための短期海外出張としては、大野泰雄部長がロンドンで開催された ECVAM 主催の眼刺激性試験代替法に関する会議に出席し、我が国で行われた眼刺激性試験代替法バリデーション結果とそれに基づいて作成した眼刺

激性評価ガイドランス案を説明し、コメントを求めた（6月15日～17日）。国際学会としては、大野泰雄部長がパリで開催された国際トキシコロジー学会に参加し（7月6日～9日）、肝臓由来細胞を用いた安全性評価法について招待講演を行った。また、オーストラリアのケアンズで開催された国際薬物動態学会に出席し（11月26日～29日）、昨年6月に厚生省より通知された非臨床薬物動態試験ガイドラインについて説明した。井上和秀第一室長はライブチッチで開催された国際薬理学会のサテライトシンポジウム（IUPHAR Satellite International symposium- Nucleotides and Their Receptors in The Nervous System）に組織委員として参画するとともに、海馬からのグルタミン酸および GABA 放出に対する ATP の影響について招待講演を行った（7月30日～8月7日）。また、ロサンゼルスで開催された米国神経科学会年會に参加し（11月6日～11月14日）、海馬からのグルタミン酸放出について発表した。中沢憲一第二室長はミュンヘンで開催された第13回国際薬理学会（7月26日～31日）に招待され、神経型 ATP 受容体のゲート機構と内因性活性物質との相互作用について講演した。

国際協力としては、JICA の中国天津医薬品検査技術プロジェクトにおいて、篠内桃子主任研究員は遊離肝細胞を用いた肝細胞毒性研究法の技術指導のために、天津に出張した（9月17日～10月15日）。

### 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バリデーションの結果に基づいて作成した、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が最少限になるような評価ガイドライン案を英訳し、欧米のコメントを求めたが、特に問題となる指摘は無かった。そこで研究班の最終案として厚生省に提出した（厚科研）。また、臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する国際的ハーモナイゼーション研究（ICH-M3）の一環として、2週間の反復投与毒性試験による雄性生殖能評価の可否についての情報を得るために病理部および多くの医薬品企業等の協力を得て、バリデーションを開始した（厚科研）。臨床試験の予見性を高めるための、ヒト組織を用いた医薬品の安全性・有効性評価手法の確立に関する研究においては凍結ヒト肝細胞は融解後も viability が比較的高く維持でき、培養も可能であることを示した。また、ヒト肝細胞の保存方法について文献調査を行い、HS 財団に報告した（厚科研、委員長）。

アフリカツメガエル卵母細胞発現系を利用した有効性・安全性評価系開発に関する研究においては、ラット型のニコチン受容体をアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させ、その薬理学的性質を検討し、この系がこの受容体を標的とする化学物質の有効性・安全性の評価に利用できる可能性

を示した(財公研)。

ヒト薬物代謝酵素を用いた薬物の毒性試験系の開発研究においては、ヒト抱合系薬物代謝酵素を発現する動物細胞系を開発することを目標に、まず、野生型、および異型ヒト硫酸転移酵素遺伝子の大腸菌内発現系を作成し、これを用い、異型酵素が野生型酵素に比し不安定な酵素タンパクであることを示した。これにより、ヒト硫酸転移酵素の多型の機構の一端が明らかになった。薬物代謝活性の多型性とハイリスク患者における薬物評価に関する研究においては、ヒトフェノール硫酸転移酵素の多型の出現の割合を、日本人について明らかにした(委員長)。

ダイオキシン等内分泌攪乱環境汚染物質のヒトおよび生態系に対するリスク評価法に関する研究においては、ピオチン化エストラジオールを合成し、生体分子相互作用検出装置に用いるエストラジオール固定センサーチップを作成した。作成したセンサーチップを用いてヒト組み替えエストロゲン $\alpha$ 受容体と化学物質の結合を解析するための実験条件を検討したところ、エストロゲン受容体結合が知られている物質に、エストロゲン受容体とセンサーチップとの結合に対する阻害作用が認められた(環公害)。また、ピオチン化エストロゲン受容体応答配列オリゴヌクレオチドを合成し、生体分子相互作用検出装置に用いるオリゴヌクレオチド固定センサーチップを作成し、同様の検討を行ったところ、エストロゲン受容体結合が知られている物質に、エストロゲン受容体とセンサーチップとの結合に対する促進作用が認められた(試一般)。

内分泌攪乱物質による生殖への影響とその作用機構に関する研究においては、エストロゲンの影響を受けやすい鳥類初期胚において性分化関連遺伝子発現に及ぼす影響を *in situ* ハイブリダイゼーション法により明らかにした。正常雄胚の性腺では抗ミュラー管ホルモン (AMH) mRNA 発現が著しく、アロマターゼ mRNA の発現はほとんどみられない。しかしエストロゲン処理により AMH mRNA 発現は著しく低下し、アロマターゼ mRNA 発現は著しく増加した(科振調)。

## 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

中枢神経系における ATP 受容体の機能に関する研究では、ATP が培養海馬細胞標本からのグルタミン酸放出を抑制し、この作用に G-蛋白共役型 ATP 受容体が関与することを明らかにした(委員長)。また、グリア・ニューロン・ネットワークでの ATP の機能に関して検討し、ニューロンから放出される ATP はミクログリアを活性化し神経栄養因子様作用を持つプラスミノーゲンを外液カルシウム依存性に放出することを示した(委員長)。また、痛みの情報伝達における ATP 受容体群の役割について検討し、脊髄後根神経節ニューロンにはイオンチャンネル型 ATP 受容体が

発現している痛みの発生に関与している可能性を示した(文科研)。

## 3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

ATP 受容体チャンネルの構造-機能相関について分子生物学的手法および神経薬理学的研究を行い、ATP 受容体チャンネルの構造を分子生物学的手法により改変し、開口およびイオン透過に関わるアミノ酸残基を同定した(文科費)。

## 4. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

食品添加物の安全性評価における代謝の役割に関する研究においては、食品添加物である Diphenyl が BDF1 マウス CYP4A および CYP2B 型の誘導を示すことを示した。また、Biphenyl の毒性代謝物 2,5-dihydroxybiphenyl の生成に、ラット CYP2C11 が関与することを示した(厚特研)。環境汚染化学物質の安全性評価における代謝の役割に関する研究においては、有機りん系農薬 Diazinon のラットでの代謝を *In Vivo* および *In Vitro* で検討した。また、内分泌攪乱物質ビスフェノール A の体内動態をラットおよびサルを用いて検討し、ラットでは著しい腸肝循環が認められることが明らかになった(厚移替)。

甲状腺障害物質、2-Mercaptobenzimidazole (MBI) 反復投与ラットと甲状腺摘出ラットへ LPS を投与し、血中および尿中の NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- 量の測定により、体内一酸化窒素産生量を調べた。MBI と LPS の複合投与でのみ、血中 NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- 量が上昇したが、逆に尿中への NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- 排泄量は抑えられた。

## 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

残留農薬の相乗毒性に関する薬物動態学的研究を行い、IBP のラットミクロソームを用いた *In Vitro* および *In Vivo* 代謝試験においてケトコナゾールとの相互作用により代謝が抑制されること、また、血中濃度が高まることを示した(厚科研)。

化学物質による障害感受性の内的遺伝子背景に関する研究においては、ブルーム症候群原因遺伝子の酵母相同遺伝子の N 末、C 末の欠損変異株を作成し、DNA 修復および減数分裂における機能領域について明らかにした。

## 6. その他

臨床薬物動態試験ガイダンスおよび薬物相互作用ガイダンスの作成のための研究班を組織し、検討を開始し、中間報告書を厚生省に提出した。また、ダイオキシン類の耐容一日摂取量 (TDI) 設定のための厚生省と環境庁の合同会議に出席し、トキシコキネティクスの立場から協力した。

## 病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄

## 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、高橋道人部長が平成10年3月31日付けで定年退官し、その後任として名古屋市立大学医学部より広瀬雅雄博士が平成10年4月1日付けで着任した。また、同4月1日付けで渋谷淳博士が第二室長として採用され、畝山智香子研究官が同10月1日付けで主任研究官に昇任した。また、国際協力事業団を通じて中国天津医薬品検査技術プロジェクトの研修員として、天津市薬品検査所薬理室より劉雲氏が平成11年2月1日より半年の予定で派遣され、毒性試験に関連する病理診断技術の習得のための研修を行っている。

短期海外出張は、西川秋佳第一室長がスイス・ジュネーブで開催された第51回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、討議を行った(平成10年6月9日～6月18日)。また、米国・ワシントンDCで開催された第4回国際簡潔評価文書(CICAD)最終検討会議に出席し、討議を行った(平成10年12月8日～12月11日)。さらに、フランス・リヨンで開催された「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11年2月16日～2月18日)。三森国敏第三室長はフランス・リヨンで開催された国際癌研究機関モノグラフ作成作業委員会に出席し、討議を行った(平成10年6月1日～6月11日)。さらに、イタリア・ローマでの第52回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)に出席し、討議を行った(平成11年2月1日～2月13日)。

国外の学会出張としては、広瀬雅雄部長、渋谷淳室長、小野寺博志主任研究官が米国ニューオーリンズで開催された第38回米国トキシコロジー学会に出席し、発表および討議を行った(平成11年3月14日～3月18日)。

## 研究業績

## 1. ラットの自然発生病変に関する研究

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行い、発症直後から肝細胞内に二次性ライソゾームが多数観察され、免疫電顕にてDNA付加体が核内に観察された。

2) 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した結果、慢性膵炎の発生を遅延した。

3) 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した結果、慢性腎症を抑制した。

## 2. 神経毒性の改善に関する研究

1) 抗癌剤であるピンクリスチンをラットに投与し、誘発される神経変化に対してのグルタミン酸の効果についてRota-Rod 法および超微形態学的な検索を開始した。

## 3. カドミウムの健康影響に関する研究(農林水産省依託研究費、環境庁依託研究費)

1) 微量の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動物実験を終了し、臓器中カドミウムの蓄積、誘導メタロチオネインの解析、病理組織学的検査を継続中である。

2) 微量塩化カドミウムないしその汚染米をラットに8ヶ月間混餌投与し、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終了し、用量によりカドミウムの吸収率が変わらないことを明らかにした。

3) カドミウムの長期間低濃度曝露による腎障害発現の閾値について文献を収集した。

## 4. 骨粗鬆症と栄養因子に関する研究

1) 大豆粉をラットに10週間投与し、骨への影響を病理学的に検索する実験を開始した。

## 5. 生薬成分の副作用に関する研究(厚生科学研究補助金)

1) 生薬である小柴胡湯のマウスモノクロタリン誘発間質性肺炎に対する修飾作用およびインターフェロン $\alpha$ の相互作用の検索を開始した。

## 6. 食品添加物の毒性並びに発がん性に関する研究(食品等試験検査費)

1) クチナシ青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。ベクチン分解物、乳酸鉄、パラオキシ安息香酸イソプロピルのがん原性試験は終了し、病理組織標本検索を開始ないし継続した。硫酸アンモニウム、キシロース、アカネ色素のがん原性試験の用量設定のための3カ月投与試験を終了し、用量設定を行った。塩化マグネシウムのがん原性試験の用量設定のための3カ月投与試験を開始した。

2) キチン、シソ抽出物、オレンジ色素の90日間反復投与毒性試験を行った結果、投与に起因する毒性は認められなかった。納豆菌ガムの90日間反復投与毒性試験は終了し、病理組織学的検索を開始した。また、補骨脂抽出物、没食子酸、トコトリエノールの90日間反復投与毒性試験を継続中である。

3) 抗甲状腺物質による甲状腺発がんプロモーション作用への下垂体除去の影響についてラットを用いた実験を行い、病理組織学的解析を継続中である。

4) 甲状腺二段階発がんモデルを用いて、コウジ酸によるイニシエーション作用を検討した結果、弱いイニシエーション作用を有することが示唆された。

7. 動物用医薬品の毒性並びに発がん性評価に関する研究(食品等試験検査費)

1) チアンフェニコールをラットに反復投与する実験を追加し、精巢毒性発現メカニズムを検討した結果、セルトリ細胞への弱い毒性作用のあることがわかった。

2) フルメキンの肝腫瘍イニシエーションないしプロモーション作用の有無を検討するため、p53 ノックアウトマウスを用いた実験を開始した。

8. 動物用医薬品の残留防止対策に関する研究(厚生科学研究補助金)

1) DHPN ラット二段階発がんモデルを用い、キシラジンとその代謝物 2,6-キシリジンを1年間投与する実験を終了し、病理組織学的に検索した結果、2,6-キシリジンに鼻腔に対するプロモーション作用が、また、キシラジンに甲状腺に対するプロモーション作用のあることがわかった。

2) p53 ノックアウトマウスおよび rasH2 マウスを用いて 2,6-キシリジンおよび t-ブチルヒドロキノンについての発がん性の有無を検討する実験を行った。

9. 食品中化学物質の相互作用等に関する研究(厚生科学研究補助金)

1) 食品中および添加物の抗酸化作用を示す化合物と亜硝酸をラットに同時投与して、上部消化管に対する病理組織学的な検索を行った。

10. 内分泌かく乱化学物質の人体影響に関する調査研究(厚生科学研究補助金)

1) フルタミドおよびメチルテストステロンのラット経口・28日間反復投与毒性試験を実施し、臓器重量、血清ホルモンレベル、病理組織所見、雌の性周期がホルモン関連作用の検査項目として有用であることを明らかにした。

11. 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(厚生科学研究補助金)

1) ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックマウスと p53 ノックアウトマウスについての短期発がん性試験系に関する実験及び文献を収集し、これらの試験系の有用性や問題点について検討を行った。

12. 安全性試験法開発に関する研究(厚生科学研究補助金)

1) Ca-ATPase 阻害剤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は障害されず、Ca-ATPase 阻害剤が必ずしも distal axonopathy を引き起こさないことがわかった。

13. 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(厚生省特別研究費)

1) 大腸、前立腺等に発がん性を有する加熱分解産物の PhIP を F344 雄ラットに単回経口投与後、経時的に電子顕微鏡にて検索した結果、投与4時間後の大腸腺上皮細胞および投与24時間後の前立腺上皮細胞に核小体分離が観察された。

14. 発がんメカニズム解明のための新手法に関する研究(文部省科学研究費)

1) 肝および甲状腺発がんのプロモーション時期に特異的に発現する遺伝子の同定および細胞増殖に関連する情報伝達系の解析を開始した。

15. トランスジェニックマウスの特性に関する研究(喫煙財団依託研究費, 厚生科学研究補助金)

1) 種々の発がん物質で誘発されたヒトプロト型 c-Ha-ras 導入トランスジェニックマウスにおける皮膚と前胃の乳頭腫について遺伝子解析を行った結果、それらの腫瘍誘発に導入遺伝子の点突然変異が必ずしも関与しないことが分かった。

2) c-Ha-ras マウスのエチルニトロソ尿素に対する発がん感受性を検討した結果、標的臓器は前胃、肺であり、p53 ノックアウトマウスのそれとは異なることが明らかとなった。

3) 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、肝腫瘍は誘発されなかった。

4) c-Ha-ras マウスのフェノールフタレインに対する発がん感受性の有無を検討した結果、腫瘍はいずれの器官にも誘発されなかった。

5) p53 ノックアウト CBA マウスのフェノールフタレインに対する発がん感受性の有無を検討するための6カ月混餌投与実験を継続した。

16. 環境因子の発がんリスク評価に関する研究(文部省科学研究費)

1) ラット肝 GST-P 陽性細胞巣を指標として、DEN の低濃度域でのリスク評価を行った。

2) lacI 導入 p53 欠損マウスを用いて、MeIQx の発がん性に関する動物実験を行った。

3) gpt delta マウスを用いて、MeIQx の発がん性に関する動物実験を行った。

17. 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究(厚生省がん研究助成金)

1) 新生仔マウスを用いた二段階発がんモデルを作成する目的で、生後1週齢の新生仔マウスに MNU を単回腹腔内投与し、腫瘍発生状況を検討した後、既知発がん物質 UDMH ならびに HQ のプロモーション効果を確認した。

2) 新生児マウスに ENU を単回投与し、離乳後に PNU

ないトリリス (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) 新生児マウスに BOP を単回投与し、離乳後に MeIQx を 26 週間混餌投与する実験を行った結果、このモデルの有用性が明らかにできなかった。

4) 新生児マウスに BOP を単回投与し、離乳後に PhIP を 26 週間混餌投与する実験を行った結果、このモデルの有用性が明らかにできなかった。

#### 18. 消化器癌発生に影響する食品中の要因に関する研究 (厚生省がん研究助成金、喫煙財団依託研究費)

1) ラット胃癌がんモデルによるオーラプテンとアセトキシキャピコールの胃に対する抑制効果の動物実験を開始した。

2) ハムスター BOP 膀胱がんモデルのイニシエーション段階でのアロエの影響を検索を行う動物実験を終了した。

3) ハムスター二段階膀胱がんモデルを用いて、柑橘類成分プロトカテキユ酸の影響を検討する実験を終了し、病理組織学的検索を行った結果、膀胱がんの進展過程を抑制した。

4) ハムスター二段階膀胱がんモデルを用いて、ショウガ科植物含有成分の影響を検索した結果、肝内胆管腫瘍の発生に対する抑制効果が認められた。

5) ハムスター二段階膀胱がんモデルを用いて、柑橘類含有成分オーラプテンの影響を検索する動物実験を終了した。

6) ハムスターに発がん物質 BOP を投与し、O6-メチルデオキシグアノシンの生成を経時的に検索する動物実験を終了した。

#### 19. トランスジェニックマウスの化学発がん増強メカニズムに関する研究 (文部省科学研究費)

1) p-クレシディンで c-Ha-ras 遺伝子導入マウスに誘発された膀胱腫瘍における遺伝子変異を解析した結果、導入遺伝子に変異は見られなかった。

2) p53 ノックアウト CBA マウスと野生型マウスに DEN でイニシエーション処置した後、フェノバルビタールを 26 週間投与したところ、p53 ノックアウトマウスに肝腫瘍とその前駆病変が有意に増加した。

3) p53 ノックアウト CBA マウスのメチルニトロソ尿素に対する発がん感受性の有無を検討するための 6 か月間飲水投与実験を継続した。

#### 20. 喫煙関連発がんの制御機構と予防に関する研究 (喫煙財団依託研究費)

1) 喫煙の負荷はハムスターの肝臓における生体異物代謝酵素系に影響することを明らかにした。

#### 21. タバコ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究 (厚生科学研究補助金、喫煙財団依託研究費)

1) 肝及び大腸発がんにおけるタバコ煙と MeIQx の相互

作用を追求するためのラットを用いた実験を開始した。

#### 22. 実験的肺線維症における肺腫瘍誘発に関わる諸因子の解析 (喫煙財団依託研究費)

1) MNUR の投与条件を変更した再実験を行い、p53 が肺線維症に併発する肺腫瘍誘発に関与するか否かを検討した結果、p53 は必ずしも肺腫瘍誘発には関与しないことが明らかとなった。

2) ハムスター MNUR 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 の投与経路を皮下に変更して再実験を実施し、肺線維症から肺腫瘍誘発の可能性について検討した結果、NNK は誘発腫瘍に対して何ら修飾作用を示さなかった。

#### 23. 食品の発がん抑制に関する研究

1) DMBA でイニシエーション処置した高脂肪食摂取ラットに、プランタゴオバタを 26 週間投与する実験を行い、全身臓器における発がん修飾作用を検討した結果、乳腺腫瘍以外については何ら修飾作用は見られなかった。

2) 短期間発がんモデルにおける IP6 とミオイノシトールの抑制効果の検討を行った結果、抑制効果は明らかではなかった。

3) 多臓器発がんモデルにおける IP6 とミオイノシトールの抑制効果の検討のための動物実験を開始した。

#### 24. 内分泌かく乱化学物質の発がん修飾作用に関する研究 (科学技術振興調整費、厚生科学研究補助金)

1) p53 ノックアウト CBA マウスにエチルニトロソ尿素を投与することにより子宮腫瘍が早期に誘発されることから、このモデルを用い内分泌かく乱作用のあるエチニールエストラジオール (EE) ないしメトキシクロールの子宮腫瘍に対する修飾作用を検討した結果、EE は強いプロモーション作用を示した。

2) ラットの甲状腺二段階発がんモデルを用いて、内分泌かく乱作用のあるメトキシクロール、アトラジン、ビスフェノール A の甲状腺腫瘍に対する修飾作用を検討した結果、いずれにもその様な作用はなかった。

3) p53 ノックアウトマウス (OYC 由来) にエチルニトロソ尿素を投与することにより子宮腫瘍が早期に誘発されることから、このモデルを用い各種内分泌かく乱化学物質の子宮腫瘍に対する修飾作用を検討した結果、エチニールエストラジオール (EE) ではプロモーション効果を認めたが、メトキシクロールではその効果が明らかではなかった。

#### 25. 食品による膀胱発がんに関する研究 (食品等試験検査費)

1) アリルイソチオシアネート (AITC)、およびベンジルイソチオシアネート (BITC) とその抱合体をラットの膀胱内に注入した結果、AITC、BITC とグルタチオン抱合体、システイン抱合体で膀胱上皮細胞増殖亢進が見られたが、アセチルシステイン抱合体では増殖亢進はなかった。

## 26. 抗酸化剤の発がん抑制に関する研究

1) 大腸発がん物質 PhIP のラット薬物代謝酵素誘導における抗酸化剤 HTHQ 併用投与の影響を調べるため2週間の混餌投与を行った結果, HTHQ では肝 P450 分子種の誘導が起こるが, PhIP のみでは明らかな酵素誘導が起こらないことがわかった。

## 27. 非遺伝子傷害性物質による胃発がんに関する研究

1) カテコールをラットに混餌投与する動物実験を行い, 1日, 3日, 7日, 14日と経時的に屠殺して胃を採取した。

## 28. 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

1) システムを構築し, データ入力を行うとともに, 安全性評価業務と評価手法の研究を開始した。

## 変異遺伝部

部長 林 真  
前部長 祖父尼 俊雄

## 概要

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 が平成10年10月1日付けで厚生技官として採用され, 引き続き第2室で試験, 研究業務に携わることとなった。平成9年3月31日をもって定年退官した第2室松井道子主任研究官は平成10年度も客員研究員として当部の業務に協力している。平成11年3月31日付けで祖父尼俊雄前部長が定年退官し, 平成11年4月1日付けで林 真前第1室長が部長に, 本間正充前主任研究官が第1室長に就任した。

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 雪氏は平成11年3月31日で終了し, 4月より中国北京の中国薬品生物製品検定所毒理室において遺伝毒性の試験, 研究に従事することとなった。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. Jérôme Wagner は平成10年5月帰国した。

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 振興財団の研究支援者活用事業の一環として平成10年1月16日より百瀬真希氏が, また平成10年10月1日よ

り田所聡氏が研究支援者として第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, 平成10年7月31日に帰国, 第一室の業務に復帰した。

平成10年6月11日に, 厚生省生活衛生局化学物質安全対策室と共催で, 過去3年間に実際に申請の届けを出した企業を対象として, 化審法のガイドライン改訂に伴う問題点を中心に技術懇談会を開催した。

平成10年11月7日~20日まで, 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団外国人研究者招へい事業 (ヒトゲノム・遺伝子治療研究推進事業) の一環として英国コバンス研究所より Dr. Richard Marshall を招聘し, 第1室および第3室において「ウエルナー症候群患者由来細胞における染色体異常誘発性」に関する共同研究を行った。

平成10年11月20日~29日まで, 医薬安全総合研究推進事業・外国人研究者招へい事業の一環として, 英国コバンスの Dr. David Kirkland を招聘し, 第1室において「マウスリンフォーマ細胞 L5178Y を用いる突然変異試験における用量間隔に関する研究」を行った。また, 後半は大阪で開催した国際ワークショップのための準備会の開催に協力した。

平成10年11月22, 23日に, 平成11年の3月にワシントンで開催される遺伝毒性試験法に関する国際ワークショップのための準備会を日本環境変異原学会年大会のサテライトミーティングとして大阪で開催した。各ワーキンググループの座長を招聘し, ワシントン会議の討議内容に関して議論すると共に具体的な打ち合わせを行った。

短期海外出張としては, 林 真前第1室長, 松岡厚子主任研究官は平成10年8月19日~9月6日にドイツのエッセンで開催された第4回染色体異常国際シンポジウムに出席した。林前室長は末梢血を用いる小核試験の自動化に関する研究の成果を講演し, 松岡主任研究官は哺乳類培養細胞における異数性誘発に関する発表を行った。また, 国際シンポジウムの前後に, 主に化審法の評価のための試験を行っているドイツと英国の6研究機関 (Cytotest Cell Research GmbH, GSF-Institut fuer Saecugtiergenetik, Covance Laboratories, SafePHarm Laboratories, Huntingdon Life Science, Glaxo Wellcome Research and Development) を訪問し, 遺伝毒性の最近の動向に関する講演を行うと共に情報交換を行った。

祖父尼俊雄前部長は平成10年9月4日~9月12日までオーストリア・ザルツブルグで開催されて欧州環境変異原

学会に出席し、ICH および OECD の新しいガイドラインに関するワークショップにおいて「マウスリンフォーマ試験における染色体の構造ならびに数値異常との関係」について講演すると共に、および「閾値が介在する変異原性のメカニズム」と題するシンポジウムにおいて日本の規制当局における経験と今後の展望について発表を行った。

能美健彦第2室長は平成10年9月6日～15日まで、米国・メイン州バーハーバーで開催された「リスク評価のための動物モデルに関するシンポジウム」に出席し、突然変異検出用トランスジェニックマウスの開発について講演した。また9月16日～19日までフランス、ストラスブルグの国立中央科学研究所（CNRS）において開催された HFSP（Human Frontier Science Program）シンポジウムにおいて大腸菌の自然突然変異を促進する蛋白質に関し講演を行い、HFSP 共同研究の進め方に関し打ち合わせを行った。

能美健彦第2室長は平成10年9月27日～10月3日までメキシコ、アカプルコで開催されたメキシコ遺伝学会、環境変異原学会合同年會に参加し、遺伝子工学的手法を用いて開発した変異原性試験法について講演した。

増井 徹主任研究官は平成10年9月6日～17日までオランダ、フランス、英国を訪問。オランダではユトレヒトの国立発生学研究所、フランスはパリで高等師範学校、英国ロンドンのヨーロッパ版細胞バンクを訪問し、情報交換とセミナーを行った。また、英国オックスフォードで開催された英国細胞生物学会に出席し、「ヒト正常上皮由来の増殖停止関連遺伝子によるアポトーシスの誘導」に関する発表を行った。

祖父尼俊雄前部長は平成10年9月21日～26日まで国際協力事業団の中国天津医薬品検査技術プロジェクトに係わる短期専門家として出張し、「遺伝毒性試験の ICH ガイドラインについて」講演を行うと同時に、プロジェクト全体に関する意見交換を行った。

林 真前第1室長は平成10年10月10日～22日までフランスリヨンの国際癌研究機構（IARC）で開催された癌モノグラフ会議に遺伝毒性の専門家として出席し、モノグラフの作成に携わった。

水沢 博第3室長は平成10年5月30日～6月4日までアメリカインビトロバイオロジー学会（旧米国組織培養学会）に出席し日本の厚生省細胞バンクの現状について発表を行った。また、6月26日～29日までは、韓国ソウル大学医学部がん研究所細胞バンク（朴教授）で主催した韓国細胞株ワークショップに招待されて培養細胞の品質管理手法等に関する招待講演を行った。また、平成10年10月17日～24日まで、フィリピン諸大学との学術交流ならびに細胞バンクシステム確立のため、フィリピン大学をはじめ5ヵ所の研究施設を訪問し、意見交換ならびに指導を行った。12月1日～14日まで、韓国細胞バンクの担当者を招聘し、

韓国細胞バンクにおける情報システムの状況および現状について講演を実施した。また、システムの構築等に関するコンピュータシミュレーション等を共同で行った。

山田雅巳主任研究官は平成10年10月23日～11月1日まで、フランス、ボルドーで開催された第6回抗変異発がん抑制機構国際会議に出席し、大腸菌の自然突然変異を抑制する *dinB* の変異体について発表を行った。

増村健一研究員は平成10年11月11日～17日まで、米国、フロリダ州フォートメイヤースで開催された米国癌学会主催の「内因性変異原」に関する会議に出席し、開発したトランスジェニックマウスにおいて検出される自然突然変異の特徴について発表を行った。

祖父尼俊雄前部長は平成10年11月28日～12月5日まで、タイのバンコクで開催された第3回ヒト集団における環境変異原国際会議に参加した。変異原性発現の機構解明に加え、ヒトへの暴露量の評価、感受性の個人差、疾病との関係、等が議論された。

能美健彦第2室長は平成11年2月8日～12日まで、米国、ハワイ州、マウイで開催された日米がん研究協力事業セミナーに参加しトランスジェニック変異原性試験の開発について講演し、発がん予防研究における動物モデルの役割について意見交換を行った。

林 真前第1室長は平成11年2月28日～3月9日まで OECD GLP 相互受け入れのための加盟国相互訪問プロジェクトに参加するためベルギーを訪問し、米国 FDA およびハンガリーの査察官と共にベルギー当局の行う査察に同行した。

能美健彦第2室長とピーター・グルーズ研究員は、平成11年3月14日から米国ノースカロライナ州ダーラムのデューク大学メディカルセンターを訪問し、大腸菌 *DinB* 蛋白質の結晶解析条件の検討を行った。能美室長は3月17日に大腸菌の SOS 突然変異について講演を行い、3月21日～23日まではマサチューセッツ州、マサチューセッツ工科大学生物学部を訪問し、大腸菌の突然変異誘発促進蛋白質について意見交換を行った。グルーズ研究員はデューク大において3月28日まで実験を行い、その後帰国した。

祖父尼俊雄前部長、林 真前第1室長、能美健彦第2室長、本間正充前主任研究官は平成11年3月23日から米国ワシントンに出張し、環境変異原学会に併設されて開催された第2回遺伝毒性試験法に関する国際ワークショップに主催者およびワーキンググループの座長として出席した。また、祖父尼俊雄前部長を除く3名は引き続き環境変異原学会にも出席し、最近の成果に関する発表を行った。

#### 研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究
2. 種類の天然添加物（酵素処理イソクエルシトリンおよび精油除去ウイキョウ抽出物）について哺乳類培養細胞を

用いる染色体異常試験を行った(生活衛生局食品化学課)。

## 2. 農薬の変異原性に関する研究

農薬およびその関連物質について mutM 破壊微生物を用いて変異原性を検索した(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, トリメチルアルシンオキシド)について昨年度に引き続き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連続処理法について行った(環境庁企画調整局環境保健部)。

## 4. 遺伝子改変テスターを用いる第二世代変異原性試験法の開発

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, PhIP 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解析した(HS 財団受託研究費)。

## 5. 化学物質の総合的評価手法に関する研究

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*, *ogt* 遺伝子を破壊した大腸菌株に, メチルメタンサルフォネート処理した入フェージを感染させ変異原性を検索した(生活衛生局生活化学安全対策室)。

## 6. 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行われた共同研究のまとめの論文の作成を行った(労働省化学物質情報課)。

## 7. 培養細胞を用いる異数性検出系の開発ならびに異数性誘発機構の解明に関する研究

チャイニーズ・ハムスター細胞株 V79-MZ 細胞株において, ジメチルベンツアントラセンが代謝活性化系非存在下で倍数性を誘発することが判明した。しかし, 通常染色体異常試験で用いている CHL/IU 株では同一条件下で異数性を誘発しなかった。さらに, ベンツピレンは不完全な紡錘体を形成し, 結果として異数性が誘発されることが判明した。

## 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

MeIQ<sub>x</sub> により誘発された Big Blue マウスの突然変異について, 従来用いられた *lacI* 遺伝子と同様に *cII* 遺伝子を用いて変異頻度の解析, 誘発された変異の同定が可能であることが明らかとなった(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

ICH の S2 グループにおいて問題となっている *in vitro* 培養細胞を用いる小核試験について, EU を中心とした国際共同研究に参加し, サイトカラシン処理の必要性等, 試験法を中心に検討した(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

魚類, 貝類, ウニ等の水生生物を用いる小核試験法の確立を行い, 水環境汚染のモニタリングのための試験系の確立を行った。また, 水質汚染を定性的に評価するため, 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を引き続き行い, その成績を比較検討した(国立機関公害防止等試験研究費, 環境庁)。

## 11. 変異細胞の選択技術の確立と突然変異の塩基配列の解析に関する研究

開発したトランスジェニックマウスにガンマー線を照射し, 脾臓において検出された欠変異の特徴について分子レベルで検討した(国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

## 12. 誤りがち DNA 修復による突然変異誘発の分子機構の解析に関する研究

誘発突然変異におけるトランスリジョン DNA 合成の役割について検討した(文部省科学研究費)。

## 13. 化学物質による生体高分子の修飾と生物学的障害および発現機序に関する分子生物学的研究

p53 タンパクの発現を欠失したヒトリンパ球由来の TK6-E6 細胞を用いて突然変異の特異性を検討し, TK6-E6 細胞では組換え修復能が欠損しているため, DNA の 2 本鎖切断は速やかに修復されず, 染色体の欠失や転座をもたらすことが明らかとなった(科学技術振興調整費, 重点基礎研究, 科学技術庁)。

## 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

*In vitro* 染色体異常試験のデータの整理を行い, データ集の作製を行った。

## 15. 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

ヒト由来組織の凍結保存及び回復法について検討を加えた。倫理規定の原案を作成し, 登録時の書式等についての原案を作成し, 公表した(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

細胞バンクの各種ヒト培養細胞株(計 8 種)について, CGH 法による各染色体ごとのゲノムの増幅および欠失領域の特定を行い, さらに染色体ペインティング法によるデータを加え, それらを統合して染色体再配列の総合的な検討を行った(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

培養細胞の長期的保存のための「種」細胞の一部について再構築を実施した。月間 3~4 種類の細胞を対照にマイコプラズマ汚染が見いだされたものについては除去を実施した。ヒト細胞からのウシ下痢症ウイルス(BVDV)の除去

法を確立した。それに基づいて、ヒト由来細胞の培養については、変更可能な細胞については全て BVDV フリー血清に変更した（厚生科学研究費補助金事業）。

#### 18. 細胞株の相互混入確認のための新たな実験手法に関する研究

ドイツの細胞バンク DSMZ より、我国で樹立された血管内皮系細胞株 ECV304 に疑問があるという連絡が平成 10 年 12 月に入った。緊急な課題として、これを確認すると同時に迅速に細胞株の確認を実施できる手法として新たに STR-PCR 法の導入についての検討を開始することとした。ECV304 のケースについては、確かに他の細胞の混入であること、それが有名な癌細胞 EJ-1, T24 と同じものであることを確認した。新規細胞ならびに培養時に確実に細胞がユニークであることを確認することが出来る細胞管理システムの確立が必須であることが指摘され、その構築に向けて研究を開始した。

#### 19. 培養細胞株情報サーバー構築に関する研究

コンピュータによる培養細胞管理システムを更新し、Windows 上で扱えるようにし、細胞バンク管理業務の効率化を図った。細胞バンク情報を公開している WWW サイトを他のサイトとの連携をより緊密にとれるようにするため、基本システムをこれまでの全文データベースから、HTML を用いたスタイルに改めることとした。今年度のホームページへのアクセスは月間平均 1200 名に増加した（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

#### 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は平成 9 年 5 月 1 日より継続して厚生省生活化学安全対策室化学物質専門官との併任として新規化学物質および既存化学物質の安全性試験結果の予備評価に従事している。平成 10 年 6 月 1 日付けで、小泉陸子技術補助員が就任し、OECD の評価文書作成の補助を行っている。

本年度は昨年度に引き続き、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化審法に基づく新規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、また研究面では環境化学物質および水道汚染物質の毒性評価に関する研究を行っている。

海外出張としては OECD 関連で、長谷川室長が OECD 主催の「第 10 回ナショナルコーディネーター会議」（平成 10

年 9 月、フランス）、「高生産量化学物質初期評価会議及び第 28 回合同会議」（平成 9 年 10～11 月、フランス）に出席した。また、鎌田主任研究官は、厚生省職員として、「第一回 POPs クライテリア専門家グループ会合」（平成 10 年 10 月）、「IPCS（国際化学物質安全性計画）における TDI の取り扱いに係わる国際的動向調査及び OECD における既存化学物質安全性点検計画（第 3 次点検計画）に係わる動向調査」（平成 11 年 3 月）のため出張した。

化審法 GLP の査察には、当室から 2 カ所、延べ 2 名が参加した。

#### 業務業績

##### 1. OECD 高生産量化学物質の評価文書の作成

1993 年から開始された OECD 高生産量化学物質安全性点検計画に関する業務として、本年度は 1998 年 3 月に開催された第 7 回初期評価会議において合意されたジフェニルクレジルリン酸、ジクロロペンタジエンおよび（1-メチルエチル）ベンゼンの評価文書を修正・完成させ、OECD 事務局に送付した。続いて、4 物質の評価文書案を作成・送付し、10 月に開催された第 8 回初期評価会議において討議した。そのうち合意の得られたベンジルクロライド、ペンタエリスリトールおよび 2,6-ジクロロベンゼンの 3 物質の評価文書を修正・完成させ、OECD 事務局に送付した。さらに、1999 年 7 月に開催される第 9 回初期評価会議に提出するための 8 物質の評価文書案を作成し、OECD 事務局ならびに加盟各国に送付した。

##### 2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和 48 年 10 月 16 日制定され、昭和 49 年 4 月施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」『化審法』は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験（いわゆるスクリーニング毒性試験）実施を要求している。この試験結果から新規化学物質は、指定化学物質または白物質として公表されている。この試験結果の評価作業に協力するとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成 10 年度は計 242 の新規化学物質についての評価作業を行った。

##### 3. 既存化学物質の安全性評価業務

1993 年から開始された OECD 高生産量化学物質安全性点検計画の業務に関連した化合物と国内独自の既存点検物質のスクリーニング毒性試験を、厚生省が国内の受託試験機関に委託している。これらの試験計画書の確認と最終報告書のピアレビュー及び評価作業に協力するとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。

##### 4. 化審法の届出業務の電子化に伴う業務

行政改革の一環として、新規化学物質の届出業務を電子化することとなり、それに伴う新規化学物質の評価作業手順や新規化学物質データベースの変更作業に協力している。

##### 5. その他（各種調査会等）

中央薬事審議会医薬品添加物調査会、残留農薬安全性評価委員会、医薬品 GLP 評価委員会、内分泌かく乱作用を指標とした農薬リスク評価法試験法検討会、ダイオキシン類の TDI 見直しに関するワーキンググループ、既存天然食品添加物の安全性評価に関する調査研究班会議、生活環境審議会水道部会水道管理専門委員会および化学物質安全性評価検討会〔環境庁〕の活動に協力した。

#### 研究業務

##### 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2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構築に関する研究

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 高生産量化学物質の点検作業及び新規化学物質の審査業務によって生じるデータの管理、利用の目的で、総合評価研究室と安全性生物試験研究センター各部の連携で開発したものである。本システムは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 1300 品目のデータを入力し、安全性評価作業に利用している。

##### 2. 化学物質の乳幼児における毒性発現に関する研究

離乳直後の動物に対し、適切かつ可能な投与方法や投与期間の設定等の検討を行い、広範な種類の化学物質について、同一の化学物質の成熟動物に対する無毒性量と乳幼児に対する無毒性量を求め、この値や毒性変化を比較することにより、乳幼児における毒性発現の特性を把握するための研究を本年度から開始した。

##### 3. ラット $\alpha 2\text{U}$ グロブリンの分析手法に関する研究

ラットを用いた毒性学的試験で、雄の腎臓の組織学的検査で特異的に見られる好酸性小体または硝子滴所見は、雄ラットのみが産生する  $\alpha 2\text{U}$  グロブリンと化学物質複合体の蓄積により発現するとされている。そこで、 $\alpha 2\text{U}$  グロブリン抗体を作成し、それを用いた免疫組織化学的検討を行うため、雄ラットの尿から  $\alpha 2\text{U}$  グロブリンを分離・精製し、

ウサギを用いて抗体の作成を行った。

##### 4. 内分泌かく乱化学物質の毒性評価に関する研究

内分泌かく乱作用の検出法について文献調査し、まとめるとともに内分泌かく乱物質とされている化学物質のうち、特にヒトが暴露される可能性が高いビスフェノール A について、主に一般毒性、エストロゲン様作用、生殖発生への影響を文献調査し、評価した（平成 10 年度厚生科学研究費補助金 生活安全総合研究事業：内分泌かく乱化学物質等、生活環境中化学物質による人の健康影響についての試験法に関する調査研究：分担研究）。また、環境化学物質の内分泌かく乱作用について、日本油化学会、医薬品包装研究会および日本石油学会で講演するとともに、内分泌かく乱作用の検出法について食品衛生学雑誌で解説した。

##### 5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

日本水道水質基準の中間見直しのために、アンチモン、ニッケル、ジオキサン、ジクロロ酢酸、抱水クロラル、ホルムアルデヒドの 8 物質について、最近 10 年間のすべての毒性関連情報を整理・評価するとともに、一般毒性、生殖・発生毒性、発がん性について耐容 1 日摂取量 (TDI) の提案を行った（平成 10 年度厚生科学研究費補助金 生活安全総合研究事業：水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究：分担研究）。また、ジクロロ酢酸については、さらに詳細な再調査・評価を行い、水環境学会誌に公表した。

##### 6. ダイオキシンの毒性評価に関する研究

平成 10 年 5 月に WHO で行われたダイオキシン類の 1 日摂取量 (TDI) の改定作業を受け、日本でも平成 8 年に暫定的に設定されたダイオキシン類の TDI の見直しを行うため、ダイオキシン類の実験動物に対する毒性影響を最新の知見を踏まえ再調査し、その毒性評価を行った。また、ダイオキシン類の毒性影響をまとめた総説を日本薬学会の会員誌及び日本トキコロジー学会誌に公表した。

##### 7. 既存天然食品添加物の安全性評価に関する調査研究

平成 7 年度から始まった既存天然食品添加物の安全性評価の一環として、既存食品添加物名簿 489 品目中、安全性が確認されていない 139 品目について安全性試験成績を収集し、基本的な安全性評価が行われているが、当室ではこれら安全性試験成績のうち単回及び反復投与毒性試験の試験結果を評価しており、平成 10 年度は 10 品目について安全性評価を行った（平成 10 年度厚生科学研究費補助金 既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究）。

#### 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 月に設立された、医薬品医療機器審査センタ

一発足以来、国立衛研各部や厚生本省、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10年度の審査センター業務はおおむね順調に推移した。審査体制については更に充実が図られることとなり、4月から新たに審査第三部が設置され苗村光廣部長が就任した。また、7月の人事異動により審査第一部に池谷壮一郎部長が、審査第二部に村上貴久部長がそれぞれ就任した。増員も12名が認められ、このため、4月から5月にかけて新人研修を行った。また、平成11年1月から2月にかけて、医薬品機構と共催で技術研修を行い、審査担当職員の専門知識のレベルアップを図った。

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11年度には審査第四部の設置や11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適切に業務を執行していきたい。

また、平成11年中には審査関係の調査会は廃止される見込みであり、これにより本格的な内部審査体制が確立するとともに、審査における科学的評価の部分は名実ともに当審査センターが責任を負うこととなることから、一層質を引き締めて審査業務に当たってきたい。

企画調整部、審査第一部、審査第二部、審査第三部

企画調整部長	福 山 圭 一
審査第一部長	池 谷 壮 一
審査第二部長	村 上 貴 久
審査第三部長	苗 村 光 廣

## 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、審査第二部及び審査第三部において行い、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、審査第二部は、そのほかの医療用新医薬品（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）を、審査第三部は、医療用後発医薬品、一般

用医薬品、医薬部外品、化粧品並びに体外診断用医薬品及び医療用具を担当した。なお、平成11年度からは審査第四部が設置されることから、この分担は平成10年度限りのものである。審査第一部、審査第二部及び審査第三部においては、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、主として安全性の観点から必要に応じ、企業に見解を照会したりコメントを行う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。

以上のほか、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10年度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9,200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215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4,007件の届出があった。また、治験中の副作用報告として10,854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ものに係る臨床試験について、申請企業、医療機関合計で68カ所に対してGCP査察を実施した。

医薬品再審査については128品目、医薬品再評価については220品目の処理を行った。

## 大阪支所

支所長 岡田敏史  
前支所長 野口 衛

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)(基盤研)の創設計画は、平成7年4月に試験研究機関の重点整備・再構築(案)として提起されたものであり、その後、同年度中にそのあり方に関する検討会が発足したものの、社会経済状況の急変により具体的な青写真づくりに至らないまま休眠状態にあった。平成9年度には厚生科学研究班が組織され、「厚生科学基盤技術調査研究」が行われる一方、「基盤研整備構想検討委員会」(座長:石井威望教授)が組織され、同年中に2回の検討会が開催され、基盤研の構想(案)がまとめられた。以上のような経過をたどりながら、この構想を具体化するための大きな動きは、平成10年度中みられなかった。

平成11年1月、行政改革推進本部による省庁付属試験研究機関のうち、独立行政法人化が望ましい機関がリストアップされ、国立衛研は対象外とされた。省庁再編の方向及び独立行政法人への移行組織が明確化される中で、半ば休眠状態にあった重点整備・再構築の動きが、平成11年4月以降、急に慌ただしいものとなってきている。平成12年度予算要求に向けて、再編成のための全体調整及びグループ別調整が急速に進められつつあり、平成11年度の早い段階で当初のグランドデザインに対する見直し(微調整)を完了させ、再構築へ向けて動き出そうとしている。

施設・設備等の改修工事関係では、老朽化した冷暖房設備の全面的な取り替え工事が行われた。これに付随して、懸案であった男子用トイレの改修工事も行われ、車椅子利用者に対する配慮もなされ、面目を一新した。

試験検査業務については、ヒトインスリン製剤に対する国家検査及び食用タール色素に対する製品検査が引き続き実施された。ただし、ヒトインスリン製剤に対する国家検査は、平成11年3月を以て2年間の検査期間を終了するが、1社については、前年度に不適合品を出していること及び製造施設の移転後1年余りしか経過していないことから、引き続き検査を継続することとなった。

平成10年度の国家検査、製品検査、標準品製造等についての大阪支所全体としての業務実績は、次のとおりである:医薬品の国家検査211件、食用タール色素の製品検査284件、一斉取締試験150件について実施した。このうち、製品検査及び一斉取締試験で各1件ずつの不合格品があった他は、すべて合格であった。また、標準品については、医薬品試験用34品目(6,441個)を製造した。

平成10年度の厚生科学研究費補助金及びHS財団の創薬

等ヒューマンサイエンス総合研究事業による研究費は、従来までの仕組みに代わり、公募による事前審査を経て決定されることになり、レギュレーションに関わる重要な研究課題だからといって、所内的な判断だけで容易に研究費を獲得できる状況でなくなっている。これらの研究費により、支所において実施された研究課題数は、厚生省特別研究2課題、厚生科学研究8課題、食品等試験検査費3件、HS振興財団受託研究3課題のほか、薬品試験部及び生物試験部は、医薬安全局監視指導課による「後発医薬品の再評価事業」への協力を行った。それらの成果については、以下の支所各部による業務報告のとおりである。

研修指導は、大阪医療技術学園専門学校専攻科学生(3名、8ヶ月)に対して行われた。

なお、平成11年3月31日付けで野口 衛支所長が定年退職し、引き続いて4月1日付けで岡田敏史薬品試験部長が支所長に就任した。また、薬品試験部長は岡田支所長が事務取扱をすることとなった。その他、大阪支所庶務課の人事異動は次のとおりである。

(11.3.31) 赤川俊彦 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構へ転出(庶務課課長補佐)

(11.4.1) 中島一登 総務部庶務課庶務係長(庶務課会計係長)

(11.4.1) 遠藤 薫 庶務課課長補佐(医薬安全局麻薬課総務係長)

(11.4.1) 栗野久子 庶務課庶務係長(庶務係主任)

(11.4.1) 松本竜希 採用

## 薬品試験部

部長(支所長事務取扱) 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性医薬品の高分子特性評価とそれらの応用に関する研究、エマルジ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、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機序の解明とそれに基づく薬物療法の最適化設計に関する研究、ヒト型試験系の確立に関する研究などを行った。

また、HS財団のヒューマンサイエンス基礎研究事業及び創薬科学総合研究事業は、平成10年度より一本化され、新たに創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業としてスタートしたが、この研究事業に1課題で参加したほか、厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究事業の3課題に分担研究者として参加し、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査が昨年度に引き続き行われ、件数は前年度に比べやや増加した。なお、ブドウ糖注射液及びリンゲル液の国家検査は、昨年3月末をもって終了し、今後は製薬メーカーによる製造者責任に基づく製造及び品質管理が行われることとなった。また、ヒトインスリン製剤の国家検査も1社については、本年3月末をもって終了し、他の1社については、最近になって不適品を出したことから、製造施設の移転があったことなどから、当面、国家検査を継続することとなった。

新規標準品として、バイカリン及びシュウ酸カルシウム一水和物の2品目を新たに設定した。

谷本室長は、WHOの臨時アドバイザーとして、不正医薬品の試験・検査技術の研修指導のため、タイ国に出張した（平成10年7月20日～30日、バンコク）。また、同室長はJICA専門家として中国の天津薬品検査技術プロジェクトの指導のため、中国に出張した（平成10年8月6日～9月30日、天津）。岡田部長は、韓国医薬品食品衛生研究所（KFDA）の招きにより同国に出張し、日本薬局方標準品の製造及び供給に関する現状紹介を行った（平成10年10月11日～14日、ソウル）。

#### 業務成績

##### 1. 国家検査

ヒトインスリン製剤の国家検査は208件あり、すべて合格であった。また、ブドウ糖注射液3件も、すべて合格であった。なお、ブドウ糖注射液の国家検査は、平成10年3月を以て終了しており、今回検査の対象となったものは、国家検査対象期間中に受け付けられていたものである。

##### 2. 一斉取締試験

今年度の一斉取締試験は、後発医薬品の再評価事業の一環として行われることとなった。平成10年度の再評価対象品目とされたシメチジンなどβ-ブロッカー11件につき、崩壊試験又は溶出試験を行った結果、1件につき、溶出試験で不適となった。その他は、すべて合格であった。

また、後発品の多い注射液製剤137件につき、異物試験を行った結果、すべて合格であった。他に輸液製剤2件につき、浸透圧試験などを行った結果、すべて合格であった。

##### 3. 標準品製造

33品目につき、合計4,041個の標準品の製造を行った。また、新規標準品2品目を新たに設定した：バイカリン、シュウ酸カルシウム一水和物。また、本年4月よりエピテオスタノールほか11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。

##### 4. 国際協力

WHOからの依頼により、不正医薬品の試験検査・検査技術の指導を東南アジア諸国及び中国の技術者に対して行った。

また、国際協力事業団の天津薬品検査技術プロジェクトに協力した。

##### 5. 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（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「浸透圧測定法」の改正案を「浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）」として提案し、局方調査会において審議された。その結果、ほぼ原案どおり承認され、内示案として公開された。

「粘度測定法」、「電気滴定法」及び「pH測定法」につき、改正案を作成し、局方調査会に提出した。現在、審議中であり、本年中に審議終了の予定である。

また、昨年に引き続き、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バルミチン酸レチノール）含有製剤のHPLC法による迅速分析法案につき、東西技術委員会からの意見を考慮して再提案の結果、酢酸レチノール含有製剤及びバルミチン酸レチノール含有製剤の迅速分析法として承認され、都道府県宛通知された。

###### (2) 標準品の品質規格の設定に関する研究

(2)-1 ヘパリンナトリウム標準品及びバイカリン標準品の各候補品につき、生薬部及びその他の外部機関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。

また、シュウ酸カルシウム一水和物標準品の候補品につき、装置メーカー及び製薬メーカー等の計12機関での共同検定による水分含量の評価を行い、熱重量分析装置のための校正用標準品として新規設定を行った。

(2)-2 平成11年度新規製造予定のニコチン酸トコフェロール、スウェルチアマリン及びトロンボモジュ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

UVを検出器とするHPLC分析においては、データの取り込み間隔を小さくするとベースのノイズは大きくなり、ピークの測定精度は、面積測定ではあまり影響を受けないが、ピーク高さの測定ではその測定精度は低下し、相対標準偏差（RSD）は大きくなった。また、検出器のレスポンスは、あまり測定精度に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

#### (4) 医薬品の光学分割に関する検討

ヒヨスチアミンは、逆相系の光学分割カラムを用いることにより、良好な光学分割が可能となることを見いだした。これによりロートエキス製剤中のヒヨスチアミンの光学分割を試みたところ、製品間でラセミ化の度合いに若干の差異が認められたことから、植物体からの抽出又は精製過程でのラセミ化の可能性が示唆された。

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

##### (1) 低分子量ヒアルロン酸の調製

高分子多糖性医薬品のヒアルロン酸は、水溶液中で超音波照射を受けることにより、低分子へと分解されることから、超音波分解を利用した低分子量ヒアルロン酸の調製を試みた。超音波照射によるヒアルロン酸の分解においては、ノンランダムな高分子鎖切断により分子量分布の小さい低分子化試料が得られること、超音波の強度あるいは溶液のイオン強度を調整することにより、意図した分子量を有する低分子量ヒアルロン酸を比較的容易に調製可能であることが示唆された(HS受託研究)。

##### (2) 酸性多糖類と医薬品との複合体生成

デキストラン硫酸とある種のカチオン性医薬品は、特異的な相互作用により、水溶液中で容易に不溶性微粒子を形成することを見いだした。また、脂溶性の高いテトラサイクリン類は、水溶液中で酸性多糖類と複合体を形成し、カルシウムなど2価の金属イオンの存在下では、熱可逆性のゲル構造体を形成することが明らかとなった(HS受託研究)。

#### 3. 分散系製剤の品質評価とその有効利用に関する研究

脂質分散系製剤の品質評価法として<sup>13</sup>C-NMRによる観察を行い、これまでの蛍光評価法による結果と比較した。その結果、NMR法を用いることで、蛍光法では困難であった原子サイトレベルでの粒子構造の評価が可能であることが示唆された。また、NMR法によって明らかとなった粒子構造の違いとエマルジョン製剤の保存安定性及び血中消失挙動との関連性についても検討を行い、粒子表面脂質だけでなくコア脂質の構造の重要性を初めて明らかにした。

#### 4. 創薬基盤技術の開発に関する生物化学的研究

##### (1) 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

培養シュワン細胞にはアルドース還元酵素(AR)及びソルビトール脱水素酵素(SDH)のmRNAが発現しており、培地中のグルコース濃度はARmRNAの発現に影響を与えなかったが、浸透圧の上昇が、ARmRNAの発現を誘導することを明らかにした。

##### (2) ヒト型試験系に関する研究

129/SVJマウス由来遺伝子ライブラリーから、マウスARcDNAをプローブとしてAR遺伝子をクローニングし、

塩基配列を決定し、制限酵素地図を作製した。また、マウス遺伝子を欠損させていたヒトAR遺伝子を発現するノックアウトマウスを作製するためのターゲティングベクター構築のための設計図を考案した。

##### (3) 糖尿病合併症の発症機序の解明とそれに基づく薬物療法の最適化設計に関する研究

糖尿病性神経障害の発症機序の一つとしてのポリオール経路は、末梢神経シュワン細胞で強く発現しており、培養シュワン細胞を用いた実験から、AR阻害剤が高血糖下でのポリオール代謝を是正することが示唆された。この結果から、AR阻害剤による薬物療法は、生体内ARレベルを指標として投与設計することが重要と考えられた。

## 食品試験部

部長 外海 泰秀

### 概要

昨年に引き続きタール色素及びレーキの製品検査、輸入食品検査、残留農薬の分析等に関する研究、食品添加物等の安全性に関する研究、新開発食品等の安全性確保に関する研究などを行うとともに、新たに内分泌かく乱物質の食品・食器からの暴露に関する調査研究を行った。

人事面では平成11年3月末で松村郁子技術補助員が退職し、同年4月1日付けで天倉吉章研究員、開原亜樹子技術補助員が採用された。

海外出張では外海泰秀部長が平成10年8月2日より7日まで英国・ロンドンで開催された第9回農薬化学国際会議に、石光進及び辻澄子室長は平成10年9月13日から17日にカナダ・モントリオールで開催された第112回AOAC国際会議に、吉井公彦研究員は平成11年3月20日から25日に米国・サクラメントで開催された第11回カリフォルニア残留農薬ワークショップにそれぞれ参加し、発表した。また外海泰秀部長は平成11年3月14日から20日までフィリピン農薬モニタリング体制改善計画の運営指導調査団としてマニラへ出張した。

### 業務成績

#### 1. 製品検査

タール色素及びタール色素レーキ284検体(平成10年4月1日～平成11年3月31日)について検査を行った。食用黄色5号の1件が他の色素の項で不合格となった。

### 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

食用タール色素のヒ素試験法への水素化物-ICP発光分析法の適用を検討した結果、還元気化-原子吸光法の感度

と同等であり、測定時間の短縮が可能であることが明らかになった。本法を用いて市販食用タール色素中のヒ素含有量を調査した結果、いずれも規格値の十分の一以下であった。

#### (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添加物のうちの5品目(クエン酸イソプロピル, dl- $\alpha$ -トコフェロール, 過酸化水素, 亜硝酸ナトリウム, 硝酸カリウム及びナトリウム)の分析法を、有害試薬を極力回避した第七版食品添加物公定書に従って改正した。

#### (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

第7版食品添加物公定書に記載された既存添加物であるd- $\alpha$ -トコフェロール及びミックストコフェロールについて、高速液体クロマトグラフィーを用いた分析法を作成した。

### 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

エマメクチン安息香酸塩及びその代謝物(アミノ体, ホルミルアミノ体, N-メチルホルミルアミノ体, 8,9-Z 異性体)の蛍光誘導体化HPLCによる一斉分析法を作成した。本法では数種の固相抽出カラムを連結し、迅速に試験を行えるよう工夫した。大根については蛍光化阻害物質のあることが分かったので、より厳密なクリーンアップが必要であった。本法を各種農作物に適用したところ、良好な結果を得た。

#### (2) 農薬告示分析法見直しに関する研究

フルスルファミド, ベンタゾン, イナベンフィドの告示分析法の改訂法を提案した。上記3農薬の現告示法では抽出に有害溶剤ジクロロメタンを使用し、誘導体化後GCで個別に分析する方法となっている。提案法では抽出にアセトニトリルを用い、穀類ではヘキサンで洗浄・脱脂後シリカゲルカラムでクリーンアップし、HPLCで同時測定した。一方、野菜ではアセトニトリル抽出液を食塩飽和リン酸緩衝液と振り混ぜて水層を分離後、シリカゲルカラムでクリーンアップし、HPLCで同時測定した。本法を米・あぶらな科野菜を中心とした基準設定農作物に適用し、良好な結果を得た。

#### (3) 残留農薬の超迅速分析法開発に関する研究

平成9年度残留農薬迅速分析法開発で検討された方法の農作物への適用性について検討し、その問題点を明らかにした。本法は検討農薬に対しておおむね良好な適用性を認めたが、対象農薬が多数であるためGC/MSのデータ解析に時間を要した。そこで、対象農作物ごとにSIMスケジュールを作成し、その作物の規制対象となっている農薬だけを測定することを提案した。

### 3. 輸入食品検査に関する研究

輸入農産物の試験方法に関する調査研究では穀類中残留農薬の分析における各種脱脂法の比較検討を行った。穀類中の残留農薬を分析するには脂質が妨害するため、それを除去することが重要な問題となる。脂質の除去法として超臨界流体抽出(SFE)法、ヘキサン/アセトニトリル分配法、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)法並びに固相抽出ミニカラム法を検討し、その優劣を比較した。また、農作物中各種農薬をSFE抽出、GPC精製した後、GCまたはHPLCで測定する、多成分一斉分析法を作成し、輸入農作物に適用した。

#### 4. 新開発食品等の安全性の確保に関する研究

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では、5週令のWistar系雄性ラットにケルセチンまたはルチンを0.01-1.0 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含量及び血清TBARS値及び遊離フラボノイド濃度を測定した。対照群に比べ血清トリグリセライド濃度がルチン1.0 g/kg投与時にのみ有意に減少した以外は、脂質含量には有意な影響は認められなかった。血清TBARS値は用量依存的に減少し、血清遊離フラボノイド濃度と負の相関が認められた。

#### 5. 内分泌かく乱物質の食品・食器からの暴露に関する調査研究

##### (1) フタル酸エステル類の暴露に関する調査研究

内分泌かく乱作用が疑われているフタル酸エステル類12種の食品中含有量を測定するために、バックグランドを低減化しGC/MSを用いた高感度一斉分析法を作成した。3ヶ所の地方衛生研究所と共同して同一試料を用いた分析及び添加回収実験を行った結果、回収率はd-体標準品で補正することによりほぼ均一な値が得られたが、一部の分析値には機関間で差が見られた。

##### (2) 食品中の植物エストロゲンに関する調査研究

9種植物エストロゲンの大豆及びその加工品中の含有量を、フォトダイオードアレイ検出器付きHPLCで測定した。酸加水分解したものを総量とし、酸加水分解しないものをgenuineとして算出した。その結果、食品の加熱処理や発酵により、加工食品中の遊離型の割合が増加した。大豆及びその加工品から植物エストロゲンの日本人の一日摂取量は、遊離型として約27.75 mgと推定された。

## 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、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, 内分泌かく乱化学物質等, 生活環境中化学物質による人の健康影響についての試験法に関する調査研究, タバコ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究, 医療材料などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究, ビスフェノール A, ゲニステイン等の繁殖影響及び体内動態に関する調査研究, 細胞周期の制御機構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「培養細胞を用いたインビトロ発熱性物質試験法の開発に関する研究」, 同財団による「アトピー性皮膚炎自然発症 (NC) マウスを用いた皮膚搔痒症の発症機序の解明と新規治療薬の創製」, 厚生省特別研究の「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38回年会(平成11年3月13日~20日, ニューオリンズ)でジフェニルスズのラットにおける胚致死作用についての成績を発表した。

人事面では平成11年4月1日から田中寿一技官が代謝生化学部との併任を解除された。

## 業務成績

### 1. 国家検査

インスリン製剤 208 件(生物試験, 無菌試験), ブドウ糖注射液 3 件(発熱性物質試験, 無菌試験)で, 全品目とも合格であった。

### 2. 一斉取締試験

後発品の多い注射剤 137 件(発熱性物質試験, 無菌試験)および輸液製剤 2 件(発熱性物質試験, 無菌試験)を行い, 全品目とも合格であった。

### 3. 標準品製造

エンドトキシン標準品 2400 個を製造した。

### 4. その他

前年度に引き続き日本薬局方の改正(薬務局研究開発振興課), 特にエンドトキシン試験法の改正案及び国際調和案作成に協力した。

## 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

局方エンドトキシン試験法の国際調和に向けて, 日局試験法の見直しを行った。また, 低含量エンドトキシン標準品(エンドトキシン 100 標準品)を新規に設定した。

#### ii) 天然由来医用材料の生物学的安全性評価に関する研究

ラテックス製医療用具の使用により惹起される発熱の原因について追究し, エンドトキシン汚染が主たる原因であることを明らかにした(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) 可塑剤として使われている dibutyl phthalate (DBP) をラットの妊娠後半に投与したところ, オス胎児の肛門一生殖器間距離が短縮し, 精巣下降不全が観察され, DBP の内分泌攪乱作用が示唆された。

(2) 船底の防汚剤として使われてきた tributyltin chloride をラットの妊娠初期に投与したときに観察される着床阻害作用と飼料摂取量との関係について検討したところ, 着床阻害は, 摂餌量減少ではなく, 投与された TBTCI そのものによって惹起されることが明らかになった。

(3) triphenyltin chloride 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, 奇形胎児の発現が有意に上昇することはなかったが, 着床後の胚死亡率の上昇が認められた。

#### ii) 培養細胞を用いた発熱性物質のインビトロ試験法の開発に関する研究

新規試験法開発の第一段階として, 発熱性物質に高感度に応答するヒト単球細胞株をクローニングした。また, 同細胞株の指標細胞としての有意性, 有用性を検証するための実験に着手した(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

tributyltin chloride (TBTCI) を偽妊娠ラットに投与したところ, 脱落膜反応を抑制することが明らかになり, TBTCI による着床阻害との関連が示唆された(厚生省特別研究「安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究」での分担研究)。

#### iv) 化学物質の生殖細胞形成に及ぼす毒性学的研究

Diethylstilbestrol を妊娠後期のラットに投与した場合, 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となった。

#### v) 化学物質の受精能に及ぼす毒性学的研究

$\alpha$ -chlorohydrin を雄ラットに投与し, 精子の受(授)精能を自然交配の成績とハムスター卵貫通性試験の成績を比較検討した結果, ハムスター卵貫通性試験の受(授)精率は, 自然交配による受(授)精率より高かった。

#### vi) 内分泌かく乱化学物質等, 生活環境中化学物質による人の健康影響についての試験法に関する調査研究

ラットの妊娠初期に投与した DBP による胚致死作用は妊娠母体の生殖機能に対する悪影響を介して発現することを示唆した(厚生科学研究費補助金分担研究: フタル酸エステルによる生殖障害に関する研究)。

#### vii) タバコ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究

妊娠ハムスターに喫煙負荷を行ったところ, 胚致死率及び外表奇形発現頻度の上昇は認められないことを明らかに

した（厚生科学研究費補助金分担研究：タバコの喫煙による次世代への影響）。

viii) 医療材料などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究

DBP をラットの妊娠後半に投与したところ、オス胎児の肛門一生殖器間距離が短縮し、精巣下降不全が観察され、DBP の内分泌攪乱作用が示唆された（厚生科学研究費補助金分担研究：フタル酸エステル等の発生毒性）。

ix) ビスフェノール A、ゲニステイン等の繁殖影響および体内動態に関する調査研究

ビスフェノール A 及びゲニステインのラット二世世代繁殖試験のための文献調査を行い、試験計画書を作製し試験を実施中である（厚生科学研究費補助金分担研究：ビスフェノール A 及びゲニステインのラット二世世代繁殖試験）。

x) ヒノキチオールラットのラットにおける催奇形作用に関する研究

ラットの胎児器官形成期にヒノキチオールを投与したところ、高投与群において母体重増加抑制、摂餌量低下、胎児体重低下、胚死亡率上昇等が惹起されることを明らかにした（厚生科学研究費補助金）。

### 3. 創薬研究及び創薬研究資源の開発に関する研究

#### i) 中枢神経系幹細胞の増殖と分化に関する研究

ラット胎生 12 日胚神経管より調製した神経上皮細胞を低カルシウム無血清培地で培養すると、神経及びグリア細胞への分化が誘発された。これに対して、カルシウムフリー無血清培地中で培養すると神経細胞への分化は維持されず、上皮細胞様の形態を示す細胞のみが残った。以上の観察より、神経細胞の形態形成および維持にカルシウムイオンが重要な役割を持つことが示唆された。

#### ii) 細胞周期の制御機構に関する研究

がん細胞に対するインターロイキン 1 の増殖抑制作用の分子機構について検討し、細胞周期の進行を負に制御する CDK インヒビター p21 Cip1 が関与していることを明らかにした。

iii) アトピー性皮膚炎自然発症 (NC) マウスを用いた皮膚掻痒症の発症機序の解明と新規治療薬の創製

NC マウスおよび対照マウス (Balb/c その他) の皮膚構成細胞 (ケラチノサイト、繊維芽細胞等) の採取方法および培養諸条件の検討を行った。また、各構成細胞の同定法を確立した (HS 振興財団受託研究費委託研究：NC マウス皮膚構成細胞 (ケラチノサイトおよび繊維芽細胞等) の培養系の確立；日本オルガノン、富山医科薬科大学、鐘紡)。

## 北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎  
前場長 畠 山 好 雄

### 概 要

平成 11 年 4 月 1 日付で、畠山好雄場長が筑波試験場長に配置替えになり、後任として筑波試験場の柴田敏郎栽培研究室長が着任した。

研究業務としては、厚生省医薬安全局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」、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・品質評価指針作成に関する栽培試験」、厚生科学研究費、ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業による「薬用生物資源の分布調査とその活用に関する研究」を実施し、各報告書及び指針案を提出した。

研究生の受け入れとして、大阪大学薬学部の竹田経子氏が薬用植物の採種と植物園の冬期管理の準備作業に関する研修のため、平成 10 年 10 月 4 日から 9 日まで研修を行った。

### 業務成績

#### 1. 種子交換

採取 266 種 (筑波試験場へ送付)

受け入れ 25 件 76 種

分譲 31 件 42 種

#### 2. 指導業務

けしの講習会が平成 10 年 8 月 27 日に名寄市保健所で開催され、一般耕作者及び関係機関に対し講習を行った。その他、例年どおり、多数の来場者に薬用植物の情報提供を行った。

### 研究業務

#### 1. けしのあへん多収穫技術の開発

前年度までに、セル苗の育成による移植栽培法を確立したが、今年度は引き続いて、トレイの種類があへん収量に及ぼす影響を 5 種類のトレイを用いて比較検討した。その結果、ペーパーポット区の収量が最も高く、従来の直播法よりも高い収量が得られ、前年度までの結果を確認するとともに、セル苗による移植栽培法の実用性が明かとなった。

#### 2. けしの直接抽出法に関する研究

朔果およびアルカロイド収量に及ぼす、栽培形態 (セル苗利用による移植及び直播栽培の比較)、機械による培土、腋芽の切除ならびに収穫期の影響について検討した。その結果、本実験においては朔果収量は直播栽培が高かったが、アルカロイド収量は移植・直播栽培間では差は認められなかった。また、アルカロイド収量は、完熟期における朔果の収穫により高まることが判明した。なお、腋芽の切除や

機械培土の効果は、本実験においては認められなかった。

3. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験  
トリカブトの植付け時の種根重量が、母根・子根収量に及ぼす影響について、2系統・6試験区(2.0~19.4 g)を設定して検討した。栽培1年目における結果では、地上部乾物重・母根・子根収量は種根が大きくなるにつれて増大する傾向が認められたが、10.5~13.4 g以上では差は認められなかった。

#### 4. トウキの新品種育成に関する研究

トウキの栽培生産においては、栽培2年目における抽苔を抑制することが必要である。本種は冬期の低温に感応して花芽が誘導され抽苔に至るため、本州で育成された系統は北海道においては抽苔が起りやすく、抽苔耐性を有した(難抽苔性)品種が求められてきた。1980年に導入したヤマトトウキを母本として9世代選抜を繰り返して育成した系統について、新品種審査基準にもとづく特性調査を実施した。その結果、育成された品種の個体間変異は、各形質ともに従来の系統に比べ極めて小さかったが、抽苔性については従来の系統とほぼ同程度の結果となり、抽苔耐性形質の獲得は不十分であると考えられた。

### 筑波薬用植物栽培試験場

場長 畠山好雄  
前場長 西孝三郎

#### 概要

人事面では、平成11年3月31日を以って西孝三郎前場長が定年退官され、後任に畠山好雄北海道薬用植物栽培試験場長が同年4月1日付けで着任した。また、同日付けで柴田敏郎前栽培研究室長が北海道薬用植物栽培試験場長に転任となり、その後任に細川敬三技官が就任した。

本年度の施設整備としては、研究本館の冷暖房配管工事を昨年に引き続き、筑波研究施設特別整備費で行った。また、温室3棟の中1棟は建替え、1棟は開閉装置および暖房用配管の更新を、当所施設整備費で実施した。

研究業務としては、(財)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で、「薬用植物の種に特異的な機能の分子生物学的解析」および、「植物バイオテクノロジーによる次世代薬用資源の開発に関する研究」を行い、厚生科学研究費補助金により、「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」、「薬用生物資源の保存及び保護に関する研究」を実施している。他に、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」、同健康政策局研究開発振興課の委託研究「薬用植物栽培・品質評価法に関する試験」も継続している。今年、突発的に、中国から麻黄の輸出禁止が

うちだされ、これに対処するため、5栽培試験場・3大学・1県立試験場にて「マオウの国内栽培に関する研究」を開始することにした。

実習生の受け入れとしては、JICAから派遣された武田恵枝氏が平成10年5月11日から6月12日まで海外青年協力隊の事前研修として、さらに、宮崎県農政水産部から派遣された本山宏氏が平成10年10月1日から11月30日まで研修をそれぞれ終了した。千葉大学からの研究生東野薫氏は平成9年4月1日~研修中で、筑波大学からの研究生中尾伸子氏は平成11年3月31日で研修を終了した。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、栽培研究室で研究に当たっている。

平成11年3月2日、本所第一会議室において、寺尾所長・齋藤副所長・長田総務部長・佐竹生薬部長出席のもと、平成10年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、同10年度研究業務・11年度研究計画を報告、討論した。平成10年7月7日には第8回薬用植物栽培技術フォーラムをつくば市の科学技術庁研究交流センターにて開催し、岩尾総一郎研究開発振興課長・糸川秀治東京薬科大学名誉教授・野呂征男名城大学教授・山岸喬北見工業大学教授・水上元 助教授の招待講演及び3試験場の研究報告を依頼した。

海外出張は、柴田敏郎栽培研究室長が平成10年10月8日~16日まで中国に赴き、延辺大学薬学院において栽培・調製の技術指導に当たった。また、下村講一郎育種生理研究室長が同年11月5日~8日まで韓国に赴き、大韓民国植物組織培養学会において特別講演を行った。

#### 業務成績

種子保管数(貯蔵庫)

交換用種子保管数

入手種子数	823点
分譲種子数	5175点
種子目録配布数	75ヶ国 431機関

#### 研究業績

##### 1. 薬用植物の栽培に関する研究

###### (1) 茵陳蒿生産に関する研究—エコタイプ

カララヨモギにはほふく型と直立型があり、ほふく型は海岸にのみ分布し、直立型は河岸を主とし、内陸部の人為的攪乱地・道路脇・山道法面・海岸などにも分布がみられた。両草姿型の区別は、筒状花冠が完全に開花し花粉が飛来するまでの時期ならば、頭花のサイズや形状から可能であるが、それ以降になると、判別は不可能であった。

###### 2) 石川県手取川のエコタイプ

石川県美川海岸及び手取川河口から14.5km上流までの9地点で自生調査を行った。その結果、海岸の集団は全てほ

ふく型であり、河岸のものは直立型であることが確認されたが、河口付近では中間的草姿の株が見出され、自然交雑の可能性が示唆された。RAPD 分析によっても、集団間及び集団内で遺伝的多様性が認められ、同一水系内で集団間の遺伝子交流が起こっていることが推測された。

### (3) カワラヨモギとオトコヨモギの自然交雑について

両種の自然雑種が生薬中に混入した際の鑑別に資するため、両種および自然雑種の開花の早晩性・頭花の形態・成分含量の比較を行った。自然雑種はカワラヨモギとオトコヨモギの混生集団中に自生し、葉の形は中間的特徴を示し、染色体数もカワラヨモギ  $2n=18$ 、オトコヨモギ  $2n=36$  に対し、 $2n=27$  であった。カワラヨモギの頭花の長さや幅はオトコヨモギ、自然雑種より有意に小さかった。また、オトコヨモギと自然雑種では筒状花冠裂片部に分泌嚢が確認できた。頭花中の CAP 及び DME 含量はカワラヨモギが各 0.02~0.69, 0.03~1.52% であるのに対し、他の 2 種は trace であった。

### 2. *Scutellaria* 属植物の DNA 解析

PCR 産物として 95 種類のバンドが検出された。この中、種特異的バンド 26 本を 8 種類のプライマーから確認できた。特に、プライマー A-02 では *Scutellaria* 3 種各々に特異的なバンドを同時に確認できた。

rpl16 領域と PS-ID の塩基配列を各 400bp と 121bp に決定した。その結果、前者の領域で 5 ケ所、後者の領域でも 5 ケ所の塩基が異なっており、検討した 5 種 (*S. altissima*, *S. baikakensis*, *S. galericulata*, *S. incana*, *S. lateriflora*) は塩基配列の相違から識別可能であった。また、rpl16 の塩基配列情報から作成した系統樹による 5 種の類縁関係を明らかにした。

### 3. 薬用植物の超低温保存に関する研究

多くの植物においては 0.3M しよ糖を含む培地で前培養が行われているが、ムラサキ培養細胞では、前培養を行わずに保存処理を施した細胞に解凍後、再生が認められ、前培養後保存処理を行うと再生しなかった。ガラス化液処理温度及び時間については、0℃よりも 25℃処理の方が再生が良好であり、最適処理時間はクローンにより異なっていた。シコニン高生産株は非生産株に比べ、長い時間のガラス化液処理 (25℃, 15 分間) が良好であり、非生産株は 10 分以上処理を行うと解凍後、再生が認められなかった。

### 4. ペパーミント培養シュートにおける香り成分及びコーヒー酸誘導体の生産

ペパーミントシュート培養中の光条件と物質生産の関連を検討した。シュート (ca. 7mm, 約 0.04g) を 4000lux・16 時間照明下で培養した場合、約 1 週間で発根し、3 週間で過ぎると草丈 10cm 以上になり、6 週目には新鮮重量 0.3g に達した。香り成分は、培養 1 週目では主成分として carvone が生産され、他に menthone, pulegone も極微量生

産されたが、親植物の主成分である menthol は全く認められなかった。また、コーヒー酸の 2 量体である RA は生産されたが、3 量体の LA および 4 量体の LAB は検出されなかった。

一方、暗黒条件下で培養されたシュートは葉の展開が認められず、白色で細長く伸長し、6 週間の培養でも新鮮重量 0.02g までしか生育しなかった。その香り成分は、carvone のみが培養開始直後から極微量検出されただけである。コーヒー酸誘導体は培養期間中 RA のみが生産され、その含量は 16 時間照明と同様の値であった。

暗黒下で 3 週間培養したシュートを 16 時間照明に移すと、白色の幼植物は培養開始 1 日目で緑化が始まり、5 日目には葉数 4 枚以上に増加した。しかし、香り成分は carvone のみであり、含量も 16 時間照明に比べ非常に低い物であった。コーヒー酸誘導体は RA のみが検出され、暗黒下から照明下に移しても含量変化は少なく、その生産に対し光照射は必ずしも重要因子ではないようである。植物体は土壌移植後順調に生育し、7 週間で平均 2.5g 以上に増加した。香り成分は主成分が carvone であることに変わりはないが、移植後 3 週間になると、ペパーミントの主成分である menthol の生産も始まり、コーヒー酸については、RA の他、5 週目には 3 量体である LA の生産も認められた。

## 伊豆薬用植物栽培試験場

場 長 飯 田 修

### 概 要

平成 10 年 4 月 1 日をもって、当場は創立 50 周年を迎えた。記念事業として、記念誌「五十年史」を作成し、関係機関及び関係者に配布した。

研究業務としては、厚生科学研究費補助金によるヒトゲノム・遺伝子治療研究事業「薬用生物資源の分布調査とその活用に関する研究」を受け、北海道及び青森県における野生トウキの自生地調査並びに沖縄県西表島の植生調査を行った。また、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・品質評価指針」に関する栽培試験を行い、「クコ」の報告書を提出した。

研究員の受け入れとしては、科学技術振興事業団の科学技術特別研究員である高上馬希重氏は、前年度に引き続き研究活動を継続している。

機器の購入については、所内大型機器購入費により DNA 解析装置 (超低温冷凍庫、遺伝子増幅装置、微量高速遠心機、電気泳動撮影装置) を導入した。

施設整備関係では、場長官舎の屋根瓦葺き替え工事を所内施設整備費で行った。9 月 16 日の台風 5 号の強風により、第 1 及び第 2 温室のガラスが合計 9 枚破損し修理した。ま

た、8月12日午後7時から27時間にわたり南伊豆町全域が停電し、施設や機器には直接的な被害はなかったものの、冷凍・冷蔵庫、気象観測装置や自動警備機能などが停止し、業務に大きな支障をきたした。

生薬標本の受け入れについて、生薬部より約500点、大阪支所の仲介により、厚生省医薬安全局監視指導課大阪神戸薬事専門官事務所より約400点の標本が寄贈された。

### 業務成績

#### 1. 種子交換

採種 194種(筑波試験場へ送付)

内訳 野生植種 104種

標本植物 83種

温室植種 7種

受入 74件 122種

分譲 23件 33種

本年度の主な導入植物は、シナジンコウ *Aquilaria sinensis* Gilg(栽培種)、野生トウキ各種、ウコン属各種(栽培種)、カラスビシャク各種(栽培種)などであった。

#### 2. 指導業務

平成10年8月28日、会場において耕作者及び関係機関に対するケシの講習会を行った。本年はあへん収納日に合わせ実施した。

#### 3. 薬用植物の自生地調査

上記自生地調査のほか、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。

### 研究業務

#### 1. あへん滲出量と蒸散量の関係

ケシ未熟果実を切傷した時にしみ出るあへん量の多少は、植物体内の水分状態に大きく影響を受けるとの予測を基に、ケシ果実における蒸散量とあへん量の関係を検討した。

蒸散量の測定は、切傷直前の未熟果実をビニール袋で被い強制的に蒸散させ、その水分量を脱脂綿で捕捉して行った。処理は日光下の日中と夜間にそれぞれ異なる個体で行い、その後にあへんを採取し、両者の関係を求めた。

その結果、いずれの処理条件下においても、あへん量と蒸散量との間には一定の関係が見られなかった。今後、自然状態下での蒸散量の測定あるいは植物体内の水分状態を直接的に測定し、両者の関係を再検討したい。一方、あへん中のモルヒネ含量は袋掛けにより高くなる傾向が認められたため、この点について次年度に詳細に検討する予定である。

#### 2. チンネベリーセンナの1年生植物の生育と成分

センナの国内生産の可能性を探るため、チンネベリーセンナを用い、1年生植物の生育と成分を明らかにするため栽培試験を行った。

検討項目として、圃場への定植時期、施肥量及び生産性に関わる生長要因の解析を設定した。

加温温室下で播種、育成した幼苗を用い、時期を変えて圃場に移植した結果、5月15日以降の移植が良好であった。それ以前の移植では活着率が極めて低かった。しかしながら、早期定植で活着した株のその後の生長は順調であった。施肥量の効果は明確に確認できず、むしろ地力や圃場の位置による影響が大きいように思われた。すなわち、植物体の生長量は圃場周辺部で大きく、中央部で小さい傾向が観察された。

無肥料条件下で栽培した株群から生長量が極端に異なる大小株を選び、生産性に関わる要因を検討した結果、両者の分枝数が大きく異なること、また1株当たりの収量に寄与する第一次分枝の占める割合が大きいことから、収量を高めるためには第一次分枝の発生を多く促す栽培法が必要であった。

小葉の総センノシド含量は、施肥量により異なり0.4～16.4mg/gのばらつきが見られた。今後施肥量条件をはじめ、収穫時期、部位別及び収穫後の乾燥条件とセンノシド含量の関係さらには検討する予定である。

また、作業上の問題として、センナの収穫目的部位は小葉であるため、収穫作業は手作業に頼らざるを得ず困難であった。収穫後の調製作業が栽培の普及を妨げる大きな要因になりうると懸念された。

### 和歌山薬用植物栽培試験場

場長事務取扱 三瀬勝利

前場長事務取扱 斎藤行生

### 概要

人事関係では、平成10年7月1日付けで酒井英二研究員が筑波試験場から配置換えとなった。同年9月1日付けで物品供用官が宇都作業員から酒井研究員へ、同年10月1日付けで出納員が赤川課長補佐(大阪支所)から酒井研究員へそれぞれ引継がれた。平成11年3月31日付けで、場長事務取扱斎藤行生副所長が定年退官され、同年4月1日付けで三瀬勝利副所長が場長事務取扱として就任した。また、酒井英二研究員は同日付けで主任研究官となった。

施設関係では、台風7号、10号により、敷地西側フェンスが倒壊し、作業舎でも瓦が飛び、壁に穴が開き、ドアが吹き飛ばす等の被害を受けた。無加温ガラス温室は、骨組みに歪みが生じ1/3近くのガラスが割れた。台風被害復旧として、西側フェンスの撤去および設置、作業舎の修繕、温室の改修工事を行った。また、庁舎内の照明器具、コンセントの増設を行った。

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調査を行い、「キハダ」の報告書を提出した。平成10年7月の薬用植物栽培

技術フォーラムにおいて、『カワラヨモギ』について、同年9月の生薬学会では漢薬『羅布麻』について、平成11年3月の薬学会では『センナ茎』について研究報告を行った。

研究備品については、平成10年7月に筑波試験場より顕微鏡システム、実体顕微鏡システムおよび顕微鏡写真撮影装置の供用替えを行った。

気象関係では、台風の直撃があり、施設及び栽培植物に被害を受けた。

平成10年9月21日 台風8号 田辺市上陸（近隣市）

最大瞬間風速 11.4m/s 総降雨量 29.5mm

平成10年9月22日 台風7号 御坊市上陸（当场直撃）

最大瞬間風速 51.7m/s 総降雨量 77.5mm

平成10年10月17～18日 台風10号 関西地方通過

最大瞬間風速 42.1m/s 総降雨量 91.5mm

その他では、敷地北に隣接する民地との境界問題が表面化した。足立施設係長に来和頂き、川辺町役場立会いの上で、民地所有者との話し合いがもたれ、十数年来に渡るわだかまりを解消し解決した。

#### 業務成績

##### 1. 種子（種苗）交換業務

採種 57種（筑波試験場に送付）

導入 5件 11種

分譲 8件 32種

##### 2. 指導業務

見学者は、年間で275名余りを数えた。おもに団体見学であり、毎回スライドを使用して1時間程度の講義を行った。

電話等（E-mailを含む）により、植物の利用に関して（18件）、栽培に関して（10件）の問合せがあった。

野口前場長が中心となり当試験場を活動の場としてきた地元住民サークル「薬草を食べる会」は、その事務局を試験場より独立させた。

和歌山県薬用植物調査研究委員会に参加し、薬草栽培のあり方について意見を述べた。

##### 3. 薬用植物の調査

キハダの収穫に立ち会い、栽培管理、収穫方法等について実地調査を行った。

#### 研究業績

##### 1. 薬用植物栽培・品質評価指針に関する研究

栽培キハダ林の調査として、7月22日に奈良県生駒郡の信貴山麓の栽培地での収穫状況を調査した。植付け後の管理は行き届いておらず、林床下は笹で覆われていた。樹齢20年前後で、胸高直径が20cm、樹高さ20mの木から乾物で約10kgのオウバクが収穫できた。この時期は、形成層の分裂が活発で、樹皮及びコルク層を簡単に剥ぐことが出来た。（栽培指針 Part 7）

##### 2. 羅布麻の資源について

漢薬である羅布麻は、近年の健康茶ブームにより日本でも使用されるようになってきた。近縁植物との分布が重なっていることもあり、原料の基原を明らかにすることが重要課題と思われる。先に、成分パターンの特徴、葉の形態の特徴を明らかにしているため、サク葉標本をもとに中国での分布について検討を行った。羅布麻の産地とされている新疆省から基原植物を特定できない標本が見つかった。今後、異なる栽培条件下での成分、形態の変化を検討する必要があることが示唆された。（生薬学会で発表）

##### 3. センナ茎の鑑定

無承認無許可医薬品の範囲基準に関連し、近年多量に消費されている「いわゆるダイエット茶」に配合されているセンナ茎について、使用状況の調査を市場品を用いて行った。その結果、茎以外にも多くの葉軸の配合が確認でき、原料段階で、茎と葉軸を区別していないことが明らかになった。さらに、一部については小葉の配合も認められた。葉軸は、小葉同様に専ら医薬品に分類されるため、このままでは薬事違反の疑いがあることを示唆した。葉軸と茎の鑑別については、多方面より問い合わせがあり、厚生省、東京都等に資料（鑑定マニュアル）を送付した。（薬学会で発表）

#### 種子島薬用植物栽培試験場

場長 香月茂樹

#### 概要

人事面では、平成11年3月31日、行政職（二）職員 関寅一郎技官が定年退職した。

施設整備として、ガラス温室が改築され、平成11年3月26日引き渡され、旧温室の植物を移植・移動した。旧温室は4月末までに取り壊しが完了した。備品としてトレンチャーを購入した。

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、「クチナシ」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「薬用植物資源の保存保護に関する研究」等を実施した。

気象面では、梅雨の期間は6月2日から7月2日の31日間で、総降雨量は821.0mmで、この期間中の6月21日集中豪雨があり、最大時間雨量63.0mm（18:00～19:00）が記録されたが、特に被害はなかった。台風の接近・通過は2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。

9月18日 6号

最大瞬間風速 36.6m/s・総降雨量 26.5mm

10月16日～17日 10号

最大瞬間風速 27.0m/s・総降雨量 48.5mm

#### 業務成績

##### 1.種子交換

採種 299種(筑波試験場へ送付)

内訳 野生種 185種

栽培種 114種

露地 110種

温室 4種

受入 31件 67種

分譲 35件 158種

##### 2.指導業務

見学者 36件 278名以上

問い合わせ件数は30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11,薬効・用法7,その他(地域振興,薬用植物の自生地,販売先等)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

有機質肥料と化学肥料の施肥効果に関する試験を行った。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27日に播種した。肥料条件は総施肥量としてN:63, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:28.8, K<sub>2</sub>O:20.1(kg/10a)を施用した。

生育期間中の天候不良(多雨・多湿・日照不足等)により、病害が多発し、開花直後までにほぼ枯死した。特に有機質肥料の多施用区での被害が顕著であった。

##### 2.薬用植物の品質評価法に関する研究

クチナシの繁殖と育苗に関する試験を実施した。挿し木は、生育適温(約20℃以上が望ましい)の管理条件下であ

れば、周年可能であった。自然条件下では、6月～10月で新梢が固まった部分の挿し穂を使用した場合、最良であった。種子繁殖は、生育のばらつき、定植までの仕事内容の繁雑さ、各個体の形質のばらつき等により、実務上不適当と思われた。

##### 3.野生・未栽培種の栽培化に関する研究

アカネスイセンに対する温度条件(15～35℃)による発根・発芽試験を実施した。いずれも高温条件下で早期であった。低温で緩慢であり、15℃では発根はするものの、発芽は100日後もしていない。鱗茎の大中小では、大で反応が早く、小は緩慢または無の傾向が見られた。

##### 4.薬用植物資源の保存及び保護に関する研究

種子島における薬用植物の分布確認と効能・用途について調査した。130科597種(内栽培種277種)を明らかにした。

島という極めて狭い地域内で、沿岸部の多くが無霜地帯、内陸部が降霜地帯という自然条件として非常に得難い環境にあるため、温帯的(本土)植物と亜熱帯的(琉球)植物が同居している状況が再確認された。そのほか、以下のような貴重な状況・現象が把握できた。熱帯・亜熱帯では常緑のものが、冬季の自然環境の悪化(特に低温)による落葉。本土では越冬が困難で1年草的植物が多年草的または木本的植物として生育している状況。本土では冬季休眠するが、その間わずかではあるが生育し、周年活動が認められること。開花・萌芽が不自然な植物の存在・通常年では露地栽培は困難だが、暖冬の年、また無加温のビニールハウス等では越冬・生育が可能な熱帯・亜熱帯植物に多くあること。

## 平成10年度所外研究員等受け入れ名簿

平成11年3月31日

## (客員研究員) 11名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
下村裕子	東京薬科大学名誉教授	生薬部	4.10.1		女	
熊田秀文	神奈川歯科大学口腔細菌教室助手	療品部	4.10.22		男	
一戸正勝	東京家政大学教授	衛生微生物部	7.4.1	11.3.31	男	
田中悟	前当所毒性部動物管理室長	毒性部	9.4.1	11.3.31	男	
福岡正道	昭和薬科大学薬物動態学教授	生物薬品部	9.4.1	11.3.31	男	
松井道子	元当所変異遺伝部	変異遺伝部	9.4.1	11.3.31	女	
三木敬三郎	テルモ医学研究所顧問	化学物質情報部	9.8.1		男	
内藤克司	元当所毒性部	毒性部	10.4.1	11.3.31	男	
高橋道人	元当所病理部	病理部	10.4.9	11.3.31	男	
中館正弘	元当所総合評価研究室	総合評価研究室	10.4.9		男	
渡辺昌	東京農業大学応用生物科学部教授	毒性部	10.12.1		男	

## (協力研究員) 8名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
小林茂樹	昭和薬科大学講師	有機化学部	8.6.1	11.3.31	男	
松藤寛	日本大学生物資源科学部助手	食品部	8.6.10	11.3.31	男	
鄭然孫	九州大学薬学部特別研究員	環境衛生化学	9.10.1		女	
香川聡子	北里大学薬学部公衆衛生学教室講師	環境衛生化学部	9.10.1		女	
樽松美治	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	10.1.9		女	
満長克祥	東邦大学薬学部生薬学教室助手	薬理部	10.4.1	11.3.31	男	
宮城恵理	山梨医科大学医学部	毒性部	10.4.1	11.3.31	女	
村松芳多子	共立女子大学家政学部助手	衛生微生物部	10.4.9		女	

## (流動研究員) 11名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	11.3.31	男	
王春仁	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	療品部	8.9.4		男	
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	
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	11.3.31	女	
小出達夫	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	10.4.1	11.3.31	男	
田所聡	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	変異遺伝部	10.10.1	11.3.31	男	
細野哲司	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生物薬品部	10.10.1	11.3.31	男	
瀨野裕之	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	生薬部	10.12.1		男	
Liu Hong-Min	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	食品添加物部	10.12.1		男	
佐久嶋順一郎	(財)ヒューマンサイエンス振興財団	食品部	10.12.1		男	

## (科学技術特別研究員) 9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	11.3.31	男	
引間知広	科学技術振興事業団	薬理部	8.10.1		男	
Mia,Md Wahiduzzaman	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	11.3.31	女	
市川明	科学技術振興事業団	療品部	11.1.1	11.3.31	男	
長岡恵	科学技術振興事業団	食品添加物部	11.1.1	11.3.31	女	
安住聡子	科学技術振興事業団	衛生微生物部	11.1.1	11.3.31	女	
津田誠	科学技術振興事業団	薬理部	11.1.1	11.3.31	男	

## (重点支援協力研究員) 6名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
豊田淑江	科学技術振興事業団	生物薬品部	8.8.1		女	
佐々木晴代	科学技術振興事業団	代謝生化学部	8.8.1	11.3.31	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	
柴山恵	科学技術振興事業団	生物薬品部	9.4.1		女	
日向須美子	科学技術振興事業団	生物薬品部	9.11.1		女	
日向昌司	科学技術振興事業団	生物薬品部	10.4.1		男	

## (派遣研究員) 6名 Abu Shara Shamsur Rouf

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
Md. Abu Sayed	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	療品部	9.10.27	10.9.30	男	
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	11.3.31	男	
康景宣	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	毒性部	10.6.1	11.3.31	男	
高橋雄	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	毒性部	10.6.1	11.3.31	男	
Abu Shara Shamsur Rouf	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	有機化学部	10.10.26		男	
板橋由佳	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構	療品部	10.11.1	11.3.31	女	

## (リサーチ・レジデント) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
森原元彦	長寿科学振興財団	薬品部	10.9.1		男	
尹永淑	長寿科学振興財団	生薬部	11.1.1	11.3.30	女	

## (科学技術庁フェロー) 3名

氏名	国籍	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
Kavita Shah	インド	Banaras Hindu University	食品添加物部	10.6.1		女	
Karen Skinner Scott	英国	University of Glasgow	薬品部	10.8.1		女	
N.chandrasekaran	インド	School of Energy Sciences Department of Environment Madurai Kamra University	環境衛生化学部	11.2.1		男	

## (研究生) 37名

氏名	依頼者	受入部(室)	入所	退所	性別	備考
太田利子	相模女子大学学芸学部助教授	衛微	6.12.1	10.11.30	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	
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	11.3.31	女	
高木久宜	麻布大学教授	病理	9.4.1	11.3.31	男	
李宜融	日本大学生物資源科学部教授	生薬	9.4.1	11.3.31	男	
小野瀬淳一	明治薬科大学第三薬理学教室	機能	9.4.8	11.3.31	男	
田村啓	日本獣医畜産大学教授	病理	9.5.1		男	
糺谷高敏	鳥取大学農学部	病理	9.10.1		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	11.1.31	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	11.2.28	男	
松井幸子	共立薬科大学学長	代謝	10.4.10	11.3.31	女	
山田丈士	日本医科大学教授	薬品	10.4.13	11.3.31	男	
山田典代	昭和薬科大学教授	変異	10.5.1	11.3.31	女	
山本雄幸	昭和大学教授	生物	10.5.11	11.3.31	男	遺伝子
中村英明	岐阜大学教授	病理	10.7.1		男	
宮内慎	順天堂大学医学部教授	病理	10.7.1		男	
Byung-Il Yoon	ソウル大学獣医病理学教室教授	毒性	10.9.1	11.3.31	男	
佐藤基英	横浜検疫所長	食品	10.9.1	10.10.31	男	
中根孝久	昭和薬科大学	生薬	10.9.1		男	
WANG Shu Lan	天津市薬品検査所主管薬剤師	薬品	10.9.7	11.3.25	女	
西岡暢彦	農林水産省農薬検査所長	毒性	10.9.16	10.12.15	男	
山本淳子	岐阜県食肉衛生検査所長	衛微	10.10.5	10.11.4	女	
富岡昭裕	群馬大学教授	薬理	10.10.15	11.3.31	男	
李仁朱	国立水産物検査所長	食品	10.10.19	10.10.23	男	
Wu,Gui-Hua	天津市薬品検査所主管薬剤師	生薬	10.10.26		男	
Anchalee Chuthautti	タイ国公衆健康局所長	毒性	10.11.2	10.11.6	女	
Pranee Chavalittumron	タイ国公衆健康局所長	毒性	10.11.2	10.11.6	女	
Li,Ming-Ke	国際協力事業団所長	情報	10.11.2		男	
重本由香里	広島大学教授	薬理	11.1.7	11.3.31	女	
青木啓子	福井県衛生研究所長	食品	11.1.25	11.1.29	女	
Liu,Yun	国際協力事業団所長	病理	11.2.3		女	
東野薫	千葉大学大学院自然科学研究科	筑波	9.4.1	11.3.31	女	
中尾伸子	筑波大学教授	筑波	9.6.1	11.3.31	女	
本山宏	宮崎県農政水産部長	筑波	10.10.1	10.11.30	男	
竹田経子	大阪大学薬学部部長	北海道	10.10.4	10.10.9	女	

(実習生) 49名

氏名	依 頼 者	受入部(室)	入 所	退 所	性 別	備 考
相原真紀	お茶の水女子大学生生活科学部	衛微	8.6.24	11.3.31	女	
中西礼子	お茶の水女子大学生生活科学部	衛微	8.6.24	11.3.31	女	
阿部有希子	昭和女子大学大学院教授	食品	8.9.1	11.3.31	女	
藤田薫子	昭和大学教授	生物	9.4.15	10.12.31	女	
互井千恵子	昭和女子大学大学院教授	食添	9.8.1	11.1.30	女	
小嶋裕美	昭和女子大学大学院教授	食添	9.8.1		女	
金子由美	昭和女子大学大学院教授	有機	9.8.18	11.3.31	女	
大久保千春	北里大学理学部教授	衛微	10.3.1	11.2.28	女	
渡辺香織	日本大学生物資源科学部教授	食添	10.3.2	11.2.26	女	
福田純子	日本大学生物資源科学部教授	食添	10.3.2	11.2.26	女	
酢山恵美子	日本大学生物資源科学部教授	食品	10.3.2	11.3.1	女	
堀口真治	中央大学教授	情報	10.4.1	11.3.24	男	
柴田操	日本獣医畜産大学教授	衛微	10.4.1	11.3.31	女	
篠原秀美	昭和薬科大学教授	有機	10.4.1	11.3.31	女	
金子裕美	東京理科大学教授	環境	10.4.1	11.3.31	女	
佐々木春美	星薬科大学教授	食添	10.4.1	10.12.28	女	
倉田敦代	東京理科大学講師	生薬	10.4.14	11.3.31	女	
小林雄輔	星薬科大学教授	生物	10.4.17	11.3.31	男	
清水万紀子	昭和薬科大学教授	薬理	10.4.20		女	
小田原毅	日本大学教授	有機	10.4.20	11.3.31	男	
岡田英治	東京薬科大学教授	有機	10.4.20	11.3.31	男	
山川祥夫	昭和大学教授	生物	10.5.6	10.12.25	男	
菜原恭子	実践女子大学教授	食品	10.5.11	11.2.26	女	
中村みち恵	実践女子大学教授	食品	10.5.11	11.2.26	女	
熊谷奈央子	実践女子大学教授	食品	10.5.11	11.2.26	女	
生田研一	日本大学理工学部長	環境	10.5.18	11.2.27	男	
中村木豊	日本大学理工学部長	環境	10.5.18	11.2.27	男	
鈴木洋一郎	日本大学理工学部長	環境	10.5.18	11.2.27	男	
山科敦子	共立薬科大学教授	有機	10.6.1	11.3.31	女	
成松伶子	共立薬科大学学長	食品	10.6.29	10.12.28	女	
濱野美紀子	共立薬科大学教授	代謝	10.6.29	10.12.22	女	
中島明子	昭和女子大学大学院教授	食添	10.8.1		女	
柏田智子	昭和女子大学大学院教授	情報	10.8.1		女	
浅井綾	昭和女子大学大学院教授	情報	10.8.1		女	
杉山悦子	昭和女子大学大学院教授	有機	10.8.3		女	
福島彩子	昭和女子大学大学院教授	食添	10.8.3		女	
本多麻理子	昭和女子大学大学院教授	食添	10.8.28		女	
大川高晶	昭和女子大学大学院教授	評価室	10.9.1		女	
川上裕里	昭和女子大学大学院教授	食品	10.9.10		女	
藤井麻理	昭和女子大学大学院教授	食添	10.9.21		女	
志波早苗	昭和女子大学大学院教授	評価室	10.10.1		女	
楢村友加里	日本大学生物資源科学部教授	生物	11.2.19		女	
風間宏美	日本大学生物資源科学部教授	生物	11.2.19		女	
山田光男	日本大学生物資源科学部教授	食添	11.2.23		男	
杉村優美	日本大学生物資源科学部教授	食添	11.2.23		女	
吉村幸代	日本大学生物資源科学部教授	食添	11.3.1		女	
大槻崇	日本大学生物資源科学部教授	食品	11.3.1		男	
菊井美里	麻布大学環境保健学部部長	衛微	11.3.1		女	
若林靖貴	北里大学教授	衛微	11.3.4		男	