

総務部

部長 長田 守

1. 組織

平成九年七月、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たことに伴い、3年計画でその体制整備を行ってきている。

平成十一年度は、審査第四部の設置が新たに認められ、より一層の審査体制の充実強化が図られた。

2. 定員

平成10年度末の定員は315名であったが、審査支援体制の充実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10名、ダイオキシン及び内分泌かく乱物質の分析と評価研究業務の強化に伴う増として1名、計12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研究職2名の定員が削減されたことにより、平成11年度末の定員は、指定職2名、行政職（一）48名、行政職（二）18名、専門行政職60名、研究職197名、計325名となった。

3. 予算

平成11年度予算の概要は次のとおりである。

(1) 一般予算

予算額は、5,239,630千円で前年度に比較して495,969千円（10.5%）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 | 77,946千円 |
| ② 経常事務費の研究費の増
(研究員当積算庁費単価アップに伴う増@1,438千円
→@1,468千円等) | 24,512千円 |
| ③ 施設管理事務経費の減
(自動車交換差金に伴う減△3,400千円、庁舎管理費に係る人件費アップに伴う増580千円) | △2,820千円 |
| ④ 摘出埋植医療用具の適合性解析法研究費の増 | 26,284千円 |
| ⑤ 遺伝子治療薬の品質、安全性等確保のための基盤研究費の増 | 3,969千円 |
| ⑥ 内分泌かく乱化学物質のリスク評価のための分子発生毒性学的手法開発研究費（新規事項）の増 | 31,060千円 |
| ⑦ 内分泌かく乱性化学物質のリスク評価手法開発研究費の減 | △32,201千円 |
| ⑧ 新規食品等のアレルゲン性評価法の基盤研究費の減 | △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 | |

56,586千円

⑩ 国立医薬品食品衛生研究所施設整備経費の減

△18,106千円

等が挙げられる。

(2) 移替予算

予算額は、185,464千円で前年度に比較して22,485千円（13.8%）の増額となった。

新規課題としては、

国立機関公害防止等試験研究費が2課題（①大気中多種化学物質暴露による疾病発生要因解明と寄与率評価に関する研究21,779千円、②環境中の内分泌障害性物質が生体防御系に与える影響に関する研究22,931千円）、国立機関原子力試験研究費が4課題（①血液脳関門を透過する放射性組換え抗体の開発6,800千円、②γ線照射による穏やかな重合を利用した精密な放出制御機能を有する刺激応答性薬物送達システムの設計8,098千円、③新規ペプチド標識法を用いるアレルゲン性試験法の開発に関する研究6,337千円、④突然変異の誘発を促進する蛋白質の構造と機能に関する研究18,464千円）認められた。

なお、平成11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11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 北海道薬用植物栽培試験場堆肥舎改修工事
- ② 本所8号館屋上冷却塔改修工事

(2) 補正予算関係

- ① 本所11号館内装改修等工事
- ② 本所3号館培養細胞研究資源保存施設拡充工事
- ③ ダイオキシン類研究のためのケミカルハザード動物実験施設等設置工事
- ④ 本所14号館空調設備等改修工事

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「スウェルチアマリン標準品」、
「ニコチン酸トコフェロール標準品」を追加した。

これにより、当所が製造し、交付している標準品は医薬品等試験用標準品75品目、色素試験用標準品38品目、計113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

別紙

平成11年度予算額

事 項	平成10年度 (A)	平成11年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	備 考
	(千円)	(千円)	(千円)	
(組織) 厚生本省試験研究機関	4,743,661	5,239,630	495,969	
(項) 厚生本省試験研究所	4,057,814	4,515,253	457,439	
国立医薬品食品衛生研究所				
に必要な経費	4,057,814	4,515,253	457,439	
既定定員に伴う経費	2,732,053	3,094,415	362,362	
人件費	2,732,053	3,094,415	362,362	
増員要求に伴う経費	0	77,946	77,946	
人件費	0	76,385	76,385	
人当経費	0	790	790	
研究費	0	771	771	
経常事務費	314,653	338,369	23,716	
人当経費	9,518	10,394	876	
一般事務経費	42,247	40,615	△ 1,632	
研究費	254,780	279,292	24,512	
官庁会計事務データ通信システムに必要な経費	8,108	8,068	△ 40	
特別研究費	16,110	16,118	8	1. 安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究 (9,005千円) 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	42,490	42,490	0	
安全性生物試験研究センター運営費	185,353	185,145	△ 208	
薬用植物栽培試験場運営費	97,398	97,969	571	
施設管理事務経費	105,203	102,383	△ 2,820	
受託研究費	107,430	107,521	91	1. パイテクロニクスによるワカシの創製と改良技術の開発 (3,500千円) 2. パイテクロニクス-応用医薬品の評価技術の開発 (6,261千円) 3. パイテクロニクス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. パイテクロニクス-を応用した毒性・薬効の新評価技術の開発 (9,518千円) 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 (8,261千円) 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 (13,240千円) 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 (4,470千円) 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 (10,921千円) 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) 12. 神経系の機能・病態の解析と医療への応用 (11,950千円) 13. レセプターなどの細胞膜を介した生体調節機構の解明と医療への応用 (3,500千円) 14. 代謝調節機能に及ぼす環境要因の解析 (4,600千円)

(大蔵省、建設省、国土庁)、東京都及び府中市と種々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

事 項	平成10年度	平成11年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	備 考
	(A)	(B)	(千円)	
乱用薬物基礎研究費	17,086	17,010	△ 76	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 (17,010千円)
総合化学物質安全性研究費	118,166	118,026	△ 140	1. 安全性点検体制支援システム経費 (71,865千円) 2. 安全性試験法開発等研究費 (18,041千円) 3. 生活環境暴露評価基盤研究費 (28,120千円)
移転調査検討費	2,381	1,408	△ 973	
共同利用型高額研究機器整備費	90,409	90,413	4	
培養生物資源保存管理基盤整備費	38,149	38,046	△ 103	
研究情報活動基盤整備費	78,345	78,333	△ 12	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. 研究情報整備費 (18,994千円) 3. 情報を基盤とする化学物質安全性国際協力事業費 (37,952千円)
摘出埋植医療用具の適合性解析法研究費	18,450	44,734	26,284	
遺伝子治療薬の品質、安全性等確保のための基盤研究費	29,898	33,867	3,969	
内分泌攪乱化学物質のリスク評価のための分子発生毒性学的手法開発研究費	0	31,060	31,060	
内分泌かく乱性化学物質のリスク評価手法開発研究費	32,201	0	△ 32,201	
新規食品等のアレルギー性評価法の基盤研究費	32,039	0	△ 32,039	
(項) 血清等製造及検定費	641,618	698,254	56,636	
医薬品等の承認審査、国家検定及び検査等に必要経費	641,618	698,254	56,636	
一般事務経費	12,936	12,986	50	
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	518,691	575,277	56,586	
(項) 厚生本省試験研究所施設費	44,229	26,123	△ 18,106	
国立医薬品食品衛生研究所施設整備経費	44,229	26,123	△ 18,106	本所8号館屋上冷却塔改修工事
(移替予算)				
(組織) 厚生本省試験研究機関	162,979	185,464	22,485	
(項) 国立機関公害防止等試験研究費	64,992	73,715	8,723	
(項) 国立機関原子力試験研究費	97,987	111,749	13,762	
	4,906,640	5,425,094	518,454	

* 予算額については両年度とも当初予算額

況」の実態調査の結果、国有地の非効率利用との指摘があり、集約整備について、別地移転を含め検討が必要とされており、

当所としては、

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

③ 更に、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11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。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、生物学的同等性の評価に関する研究や溶出試験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。今年度から5省庁の共同プロジェクトとして始められたミレニアムプロジェクト（薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業）にも、薬品部として積極的に参加することとし、ターゲットとする疾病の患者における薬物動態の検討を担当して、このプロジェクト研究に寄与するとともに、今後、薬品部が医薬品の有効性、安全性に関わる種々の研究課題に生化学的な側面からもアプローチしていける体制を整えていく端緒としたいと考えている。

厚生省試験研究機関の再編に関しては、国立公衆衛生院の工学系部門の当所への移転が中止されるなど、再編の規模が平成7年のグランドデザイン案に比べて縮小されたものの、国立公衆衛生院研修部門の和光移転（平成14年4月）に伴い、医薬品部門では同院の衛生薬学部を当所が受け入れることになっていること、また、同じ時期に当所大阪支所をベースに基盤技術研究センターを設立して、独立行政法人化するとの構想も急浮上してきたことなど、これまでまだ先のことを考えてきた変化の波が間近に迫ってきており、これ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。こうした中で、現在薬品部で行っている業務についても見直しを図っていく必要があると思われる。

人事面に関しては、米国FDA医薬品評価センター薬物動態部門次長の Henry J. Malinowski 博士が、第4期マンズフィールド研修員として来日し、平成11年11月～平成12年3月の5ヶ月間、第1室において、日本と米国の生物学的同等性ガイドラインの間に違いがあるのは何故か、また、米国と日本で同じ医薬品の服用量が違いがあるのは何故かなどの課題について調査・研究するとともに、日本における医薬品の審査システム（特に、その中で国立衛研の果た

している役割など）についての理解を深めた。また、科学技術庁のSTAフェローとして、平成10年8月から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 Karen S. Scott 氏（英国）の研究期間が平成12年7月まで1年間延長された。

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室において医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究を行っている。また、中島由起子氏が、ミレニアムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業の医薬品機構からの派遣研究員として、平成11年4月より、第1室においてターゲットとする疾病の患者における薬物動態に関する研究を行っている。

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、国際薬学連合（FIP）主催の生物学的同等性評価に関する国際会議（平成11年9月）において講演するため、英国に主張した。中原室長は、第37回国際法中毒学会（平成11年9月）への参加のため、ポーランドに出張した。

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）（平成11年10月）に出席するため、米国に出張した。伊豆津主任研究官は、米国薬剤学会第13年会（平成11年11月）における研究発表のため、米国に出張した。また、鹿庭主任研究官は、米国薬学会主催の生体試料分析のバリデーションに関するワークショップ（平成12年1月）において講演するため、米国に主張した。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬67件について試験した。

2. 一斉取締試験

塩酸クロルプロマジン錠（溶出試験） 8品目

3. 特別行政試験

あへん中のモルヒネの含量について試験を行い、医薬安全局麻薬課に報告した（国産あへん16件、輸入あへん119件、合計135件）。

4. 標準品の製造

次の向精神薬標準品を製造した：

4.メチルチオアンフェタミン（10g）

ガンマヒドロキシ酪酸（10g）

5. 国際協力

国際厚生事業団の第15回アジア諸国薬事行政官研修（平成11年6月）および第10回必須医薬品製造管理研修（平成11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。

青柳室長は、国際協力事業団の中国天津医薬品検査技術

プロジェクトの短期専門家（バイオアベイラビリティに関する技術援助）として、中国天津市薬品検験所に1ヶ月間（平成11年11月）出張した。また、医薬安全総合研究事業の外国人研究者招へい事業により、天津市薬品検験所唐元泰副所長を日本に招へいし、当所薬品部などにおいてネットワーク化に関する共同研究を行った（平成11年10～11月）。

6. その他

中央薬事審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議（医薬安全局審査管理課、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターおよび安全課）、日本薬局方の改正作業（医薬安全局審査管理課）、日本薬局方外医薬品規格および医薬品添加物規格の改正作業（医薬安全局審査管理課）、地方衛生研究所技術者講習会（医薬安全局監視指導課）、麻薬および乱用薬物に関する情報収集（医薬安全局麻薬課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（通商産業省）などに協力した。

処方異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドラインおよび含量異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドラインを作成した（平成12年2月公布）。また、剤形異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（案）の作成を行った（平成11年12月内示）（医薬安全局審査管理課）。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

希少疾病（熱帯地域からの輸入感染症および輸入寄生虫症）用の未承認医薬品であるグルコネートキニーネ注射液およびアーテスネート製剤（4製剤）の品質に関する研究を行い、国内における緊急供給体制を確保した（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）。

指定検査機関（地衛研）の検査結果の信頼性確保を目的に、溶出試験に関する精度管理を実施した。また、標準品の配布を行った（医薬安全局監視指導課委託研究費）。

国立衛研をキーステーションとし、監視指導課、国研及び地方衛研の間に57機関、190名参加の双方向ネットワークを構築して試験的運用を行い、検査データや試験法などに関する情報交換を実施し、ネットワークの有用性を検証した（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

一般試験法の残留溶媒試験法、窒素定量法、吸光度測定法および赤外吸収スペクトル測定法に関する研究を行い、改正作業を行った。また、確認試験のための参照紫外可視吸収スペクトルおよび参照赤外吸収スペクトルを作成した（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）。

不純物（類縁物質）の分析方法について検討し、医薬品各条の表記を整備した（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

インドメタシンを酸性医薬品のモデル薬物として用い、*in vitro/in vivo* 相関性はpH6.5の溶出試験条件が優れていること、ならびに生物学的同等性を保証するためには、水を試験液として、パドル法の50rpmで溶出試験を実施するのが望ましいことを明らかとした（厚生科学研究／医薬安全総合研究事業）。

溶出試験器の振動キャリブレーションの開発を目指して検討した結果、アセトアミノフェン顆粒の有用性が示唆された。また、溶出挙動の同等性の判定法について検討し、 f_2 関数による判定結果と「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」の方法による判定結果との間に大きな差はないことを明らかとした。溶出試験のデータの再現性は、サンプリングノズルの大きさやビーカーの形状の違いによって影響を受けることを明らかとした。さらに、吸入剤の生物学的同等性試験について検討し、許容域を拡げるのが望ましいことを示した（医薬品機構／生物学的同等性の評価に関する研究）。

ICHで合意されている工程内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、最終製品に至るまで品質特性が基本的に変化しない試験項目であれば、新薬のみならず、既存薬においても適用可能であること、行政的にはGMPの枠内で運用可能な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）。

薬剤学的手法の一つである母集団ファーマコカイネティクス／ファーマコダイナミクスを用いてリスクの高いサブ集団を検出する方法を確立することを目的として、生体試料中の降圧剤ロサルタンの分析法を確立した（医薬品機構からの受託研究）。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

高分解能 ^{13}C 固体NMRを用いて、タンパク質凍結乾燥製剤中のタンパク質分子およびデキストラン分子の運動性を測定した結果、分子運動性の限界温度以上になると、デキストランの運動性が急激に高まり、それに連動してタンパク質の分子運動性も高まる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）。

ニフェジピン、フェノバルビタール、フロプロピオンなどの非晶質医薬品について、NMR緩和時間に基づいて分子運動性を測定した結果、ニフェジピンはその他の医薬品に比較して、室温においても高い運動性を持つことが明らかとなり、その高い運動性が保存時における速い結晶化速度に繋がること示唆された（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）。

γ 線照射による方法によって調製したイソプロピルアクリルアミドなどのモノマーから成る刺激応答性ハイドロゲルの膨潤速度は、重合開始剤を用いる従来法によって調製したゲルに比べて小さいことが明らかとなり、 γ 線照射に

よる方法によって調製したゲルにおいては均一なゲルネットワークが形成されていることが示唆された(国立機関原子力試験研究費)。

各種タンパク質や電解質高分子と非イオン性高分子間を含む単相の初期溶液が、凍結することにより、混合相として濃縮する、あるいは各高分子を主とする相に分離することを熱分析から明らかにした。高分子や共存物質の選択が混合性制御の有用な手段であることが示唆された。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

フェニトイン、フェノバルビタールなど、薬物中毒の頻度の高い薬物をそれぞれラットに投与し、毛髪から投与薬物およびその水酸化代謝物を確認した。フェニトイン、フェノバルビタールにより薬物中毒を起こしたヒトの毛髪からも使用薬物とその代謝物を検出し、毛髪によるそれらの薬物中毒診断の有効性を示した(厚生科学研究/厚生科学特別研究事業)。

動物を用いたあへんの吸入実験に先立ち、目的とするあへん成分の高感度同時分析法を検討した。また、あへんの気化実験について基礎的検討を行った(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

Deprenyl, 4-MTA, GABA および Quazepam 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(医薬安全局麻薬課委託研究費)。

LSD について動物実験を行うとともに、GC-MSを用いた毛髪中の LSD およびその代謝物である 2-Oxo-3-hydroxy LSD の定量法を確立した(乱用薬物基礎研究費)。

生 物 薬 品 部

部 長 早 川 堯 夫

概 要

先端性と国際性が依然としてキーワードである遺伝子、タンパク質、細胞などから構成される生物薬品の創製は、先端的生命科学研究や技術的進展の所産である。従って、その品質・安全性評価の科学を最も適正に行うには、自ら先端的研究の渦中において問題点の把握と、解決策の検討を行うことが肝要であると思われる。

国際社会は、人々の保健衛生に資するよう、科学行政の整合性、わが国からの優れた科学的データやコンセプト、人や情報の継続的交流を求めている。21世紀を展望するさまざまな場面において、糖タンパク質糖鎖の最新解析技術や、タンパク質性バイオ医薬品、遺伝子治療薬、細胞治療薬等の評価科学に関わるメッセージを世界に向けて発信し、本分野における国際貢献に寄与してわが国の存在感を示す

ことが出来たのは幸いであった。

健康は人間生活の基本であり、どのような社会(国家)であれ、保健衛生に関する行政機構、及び衛生科学に関する研究機関は、最重要な社会的システムとして設置されている。行政機構と研究機関という互いに異なる機能体が、共通目標を持ちながらも自律したものとして国に存在するには必然の理がある。保健衛生の確保が行政と科学を基盤としている以上、こうした多重構造、多層構造の存在は、国内的にも、国際的にもきわめて重要な意義がある。当部は生物薬品分野でその一翼を担うべく活動してきた。その際、評価科学といえども、使命感のみならず、科学者の精神的な自由度をいかに確保するかが、その発想、創造力、洞察力、創意工夫、そして時間を惜しまぬ努力などを相乗的に増幅して発揮できるか否かの重要な鍵であることを改めて認識した年であった。当所の他の部門と同様、活動成果は国際的に高い評価を得ていると思われるが、これは限られた人数が力を増幅して得た結果に他ならない。

人事面では、平成11年7月1日付けで日向昌司氏が主任研究官として採用された。平成11年7月1日付けで福田めぐみ氏が重点支援研究員として派遣され、平成11年12月31日付けで退所された。ヒューマンサイエンス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細野哲司氏が平成12年1月1日付けで重点支援協力研究員として採用された。中国より日中笹川医学研究者(中国医学研修生)として徐志利氏を平成11年4月1日より1年間受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。早川部長：国際シンポジウム“2000年以降の生物薬品”で講演及び日米欧三極薬局方調和検討委員会に出席(フランス：平成11年9月22日～平成11年10月2日)、国際討論集会“ICHとカナダの医薬品規制システム”で講演及びカナダ衛生省を訪問及び講演(カナダ：平成11年11月13日～平成11年11月20日)；水口裕之研究員：American Society of Gene Therapy, 2nd Annual Meetingに出席(米国、平成11年6月9日～13日)

業務成績

1. 特別審査試験 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)、厚生科学審議会専門委員会、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) 糖タンパク質製剤の特性・品質評価法としてLC/MS及びLC/MS/MSを用いた糖鎖マッピング法及び糖ペプチドマッピング法を開発し、モデル糖タンパク質エリスロポエチン

の糖鎖構造及び部位特異的糖鎖不均一性を解析できることを確認した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

ii) 新規医薬品候補フォリスタチン(FS)の糖鎖の構造解析を目的として、ヒトFS発現ベクターをCHO細胞に導入することによってFSを安定かつ高発現する細胞株(CHO-FS)を樹立し、組換えFSの大量調製法を確立した。また、LC/MSやHPAECを用いてFSの糖鎖構造を解析し、主にシアル酸が結合したフコシル二本鎖型糖鎖であることを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) FSの糖鎖の機能解析を行うために糖鎖構造を改変することを目的として、N-アセチルグルコサミン転移酵素III(GnT-III)発現ベクターをCHO-FS細胞に導入し、GnT-III安定発現株(CHO-FS/III)を樹立した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iv) アクチビンAとHGFが肝転移を起しやすしい癌細胞の運動能を相乗的に促進することを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

v) ガングリオシドGD1aはHGF受容体c-Metのチロシンリン酸化を抑制することにより、HGFにより誘導される細胞運動及びアクチンフィラメントの形成を抑制していることを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vi) ガングリオシドGD1aは高転移性癌細胞による血管内皮増殖因子VEGFの分泌を抑制することを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vii) バイオテクノロジー応用医薬品の生物活性の評価法の開発の一環として、DMSO処理したHL-60細胞の増殖性を指標とするG-CSFの生物活性測定法について、マウス細胞を用いる測定法と比較検討した。viii) 時間分解蛍光法を用いるための糖タンパク質をランタノイドと錯体を形成する標識剤で標識する方法を開発した。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究の一環として、ホスファターゼ阻害剤のcalyculinAが存在するとfMLP刺激による好中球活性酸素生成はCaイオン非要求性になることを明らかにした。

ii) ADPがP2TACサブタイプを介してプラスミンによる血小板凝集をpotentiateすることを見だし、血栓溶解剤の副作用抑制にP2TACアンタゴニストが有効である可能性を示唆した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

iii) 海馬神経細胞における高濃度グルタミン酸処理によるイオン濃度調節機構の異常は、フルクトース等のエネルギー産生を賦活する物質により抑制されることを明らかにした。

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) ヒト肝癌由来細胞株HepG2においてアクチビンC及びEが発現していることをRT-PCRによって確認した。

ii) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として、初代培養ラット肝細胞におけるハービマイシンA(HA)依存的なグルココルチコイド受容体(GR)の減少に関与するプロテアーゼについてさらに検討を行った。

その結果、既に関与を明らかにしているプロテアソーム以外に関与するプロテアーゼは見いだせなかった。従って、HA依存的なGRの分解においてプロテアソームが特異的に作用していることが示唆された。

iii) 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の研究に関して、HL-60細胞を用いた検討を行った。その結果、HL-60細胞の好中球分化の過程でトランスフェリン陽性細胞と陰性細胞が出現すること、前者は増殖型であり後者は分化型であることを明らかにした。

iv) 初代培養肝細胞の細胞内貯蔵部位からのイノシトール-3リン酸によるカルシウムイオン放出の濃度依存性は、細胞間では大きな違いがあるが細胞内の部位差は小さいことを、画像化によって明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

v) 初代培養肝細胞におけるカルシウムウェーブの開始点は、細胞内イノシトール-3リン酸受容体が密に存在する領域と一致することを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vi) 心室筋細胞と心房筋細胞の細胞内貯蔵部位からのカルシウムイオン放出を高分解能で超高速に捉え、比較した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

vii) 数種のタンパク質由来のSrc homology 2領域と緑色蛍光タンパク質(GFP)との融合タンパク質発現プラスミドを作製するとともに、各種細胞内で発現させ、チロシンリン酸化刺激に伴う細胞内の蛍光変化を検討した (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) プラスミドDNAを核に送達する機能を有するキャリアタンパク質の作製方法について検討した (厚生科学研究費補助金)。

ii) EBウイルスベクターの自律複製領域をプラスミドの複製、安定性に寄与するヒトの染色体DNA断片と置換したベクターを構築し、遺伝子発現の持続性を検討した (厚生科学研究費補助金)。

iii) 非ウイルスベクター類による細胞への遺伝子導入量と遺伝子発現効率の関係について検討し、安全性評価指標に関する知見を得た (厚生科学研究費補助金)。

iv) gutless adenovirus vectorの作製が可能なシステムを構築し、染色体外での自律複製を可能とするEBNA1とOriP配列を有したgutless adenovirus vectorを作製した (厚生科学

研究費補助金)。

v) トランスジェニック動物を利用して製造された医薬品の品質・有効性・安全性の評価法の素案を作成するとともに、医薬品生産のためのクローン動物利用の現状と問題点を調査した(厚生科学研究費補助金)。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

i) 安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究として、肝疾患モデルラットにおいてインヒピン β A, β B, β C, β E mRNAの変動を見だし、これらmRNA量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と免疫化学的に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

概 要

昨年度に引き続き、主として生薬の規格・試験法の基礎研究及び生薬成分、天然物有害物質の化学的試験及び安全性の試験、生薬薬理学的研究を行った。薬局方の生薬の微生物限度値に関する研究を行っている。エンドセリンET_A受容体の脱感作機序の解明を行った。国際的交流としてはWHOの伝統医薬の研究及び評価指針の作成、フィリピンの薬局方への技術援助及び日本と中国との二国間での薬局方の生薬分野でのハーモナイゼーションを行った。

行政との対応では、14改正日本薬局方の作成試験、いわゆる合法ドラッグの生薬類の解明、タバコの煙の成分、大麻の鑑定法、けしがら濃縮物(CPS)のモルヒネ含有量、国際調和の観点から食薬成分の見直しを行った。

海外出張は佐竹元吉部長、関田節子室長、川原信夫主任研究官が平成11年7月18日から7月25日まで中国に出張し、第2回日中生薬標準規格検討会に参加した。佐竹部長はWHOの伝統医薬の研究・評価のためのガイドライン作成のための会議に出席のため、平成12年4月10日から4月12日まで香港に出張し、フィリピン薬局方作成のためのシンポジウム参加のため、平成12年2月28日から3月1日までフィリピンに出張した。

代田修研究員がアメリカコロンビア大学化学研究室での研究交流を修了して平成12年3月23日帰国した。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、尹淑永氏を長寿財団フェロー流動研究員として、下村裕子氏を客員研究員としてそれぞれ引き続き受け入れ、中根孝久氏を公定書協会流動研究員として平成11年10月1

日に受け入れた。アメリカからFDAのコンラッド・チェン氏(Dr. Conrad Cheng)を科学技術庁流動研究員として、平成11年8月より3カ月間受け入れた。中国から李書淵氏を日中医学研究交流生として、平成12年4月1日より1年間受け入れた。

二国間共同研究のため中国から中華人民共和国衛生部薬典委員会副秘書長周福成氏及び一室副主任齋平氏、薬品生物製品検定所副秘書長王国榮氏、中薬室副主任薬師田金改氏、中薬室主任薬師趙淑杰氏を平成12年3月13日から3月17日まで受け入れ、第3回当部主催の薬局方生薬に関する日中国際共同研究シンポジウム(3月14日、16日)で討議を行った。

研究業績

i) 漢方処方薬の効能、効果の評価として炎症の治療に用いられている漢方処方薬の構成生薬であり、抗炎症作用があることを既に示した、連翹の70%メタノールエキスの抗炎症作用を示す活性成分を単離、同定し、さらにその作用形態を解明した。

i) 第14改正日本薬局方の微生物限度試験法

細菌及び真菌、特定微生物に対する生薬の微生物限度試験法を検討し、限度値の設定を計り日本薬局方フォーラム9(3)への収載案を作成した。

ii) 第14改正日本薬局方のトウガラシ、トウガラシ末、エンゴサク、センブリ、センブリ末、サンシシの定量法、成分含量測定法、及び確認試験法について検討し、日本薬局方フォーラム9(3)への収載案を作成した。

iii) 理化学試験用標準生薬としてウイキョウ、シャクヤク、シャゼンシ、シャゼンソウ、オウギ、オウゴン、トウキ、センキュウ、ソウフツ、トウヒ、ハッカ、ポウイ、ポウコン等について産地の異なる数ロットの形態を比較検討すると共に成分比較のためのTLC法を試みた。

iv) アリストロキア酸に起因する副作用報告が続いている。アリストロキア酸についての動物実験を計画しているが、多量のサンプルが必要で、なおかつ、アリストロキア酸には多くの類縁体が存在するため、製剤中の定量法の確立ならびに作用メカニズムの解明には純度の確実な化合物を用いることが要求されることから、これらの化合物の分離と純度試験法について検討した。(薬効成分を有する天然物-生薬、漢方製剤-の安全性に関する研究)

v) 未規制薬物の成分の分析を行い、エフェドリン類、カワイン、メラトニン、リドカインの各製品にはいずれも含有量に大きな差があることを明らかにし、麻黄入りタバコ中のエフェドリン類の肺吸収の可能性は低いと推定した。マジックマッシュルームの幻覚成分シロシン、シロシピンの簡易分析法を開発すると共に市場品の定量を行った。フユアオイ健康茶に関して、その原植物はセンノシド類を含まず、製品中の成分はセンナに由来することを明らかにした。(未規制薬物の乱用防止に関する研究)

vi) ヒアルロニターゼ, プラスミン等に作用する薬用植物を検索し, 阻害活性を示す植物 19 種を見出した. 湯温負荷後の精子形成促進作用と性行動障害改善作用を検討し, ツルニンジン抽出フラクションに顕著な改善作用を認められた. ペルー産生薬マカには同作用は認められなかった. (HS 薬用植物の開発研究)

vii) 日本薬局方, 中国薬典の生薬に関する規格の調和を目指して共通テーマで研究を行い, 品質規格ならびに安全性に関する規格を討議した. それぞれの国の独自性を尊重しながら, 共通点については今後両国の追補作成時に記載の統一を検討することとした. (生薬に関する日本薬局方と中国薬典の調和に関する研究)

viii) 薬用生物資源の保存・保護を目的に, 薬用植物の基原植物の解明, 計画的増殖・国内の自生地調査を行い, データベース化を進めて分布図を作成した. 国外の薬用植物に関しても土壌等の環境調査を行い成分への影響を解析した. さらに, 薬用植物の品質や増殖と関連ある微生物の性質を明らかにするため, 生化学的性状や代謝産物について検討を行った. (薬用生物資源の分布調査とその活用に関する研究)

ix) 大麻の乱用防止を目的に, 鑑別方法の開発のため世界各地より導入した *Cannabis sativa* 種子をファイトトロン内で播種し, 人口気象条件下で, 種子を発芽生育させ, 第 1 節から第 2 節の葉を RAPD 法による解析, 第 3 節から第 5 節の葉は CBD, CBN, THC の成分分析を検討した. また種子の外部形態と植物体の第 5 葉の形態から葉の容態を比較し, 種子の根端細胞における染色体を観察した.

南米産薬用植物の抗原虫活性成分

x) ペルー産及びブラジル産のキク科の植物 “Lingua de vaca” (*Elephantopus mollis* H.B.K.) に含有されている抗リーシュマニア活性成分として, 6 種類の新規化合物を含む 10 種類のセスキテルペノイドを単離しその化学構造を決定した.

xi) 生薬の滅菌法の一つとして, 放射線照射滅菌の有効性・安全性の検討を行った. 滅菌効果については, 検討を行ったほとんどの生薬が, 10kGy の照射で, < 10(cfu/g) の効果が得られた. 成分に関しては, 低分子化合物は, 照射前後で含量に大きな変化は認められず, ロット間の差より小さかった. 別に, オウバクのゲルクロマトグラフィーで変化の認められた部分の精製を試み, それは高分子多糖と推定された. (科技厅・原子力)

xii) 骨代謝を制御する骨芽細胞分化促進因子及び破骨細胞形成因子の遺伝子発現変動をモニターするバイオアッセイにおいて活性を示したブラジル産薬用植物 *Luffa operculata* の成分検索を行い, 2 種の新規 cucurbitacin 誘導体を単離・構造決定した. またペルー産薬用植物 *Gantianella nitida* の成分研究を行い, IL-2 遺伝子発現増強活性を有する新規 xanthone 誘導体を単離し, その構造を決定した.

xiii) 円二色性分光法を用いた微量成分の絶対構造決定法

の確立と生体成分および新規天然医薬分子への応用に関する研究と題し, 生体常成分であるファイトスフィンゴシン及びファイトセラマイドの微量分析法確立と, スクワレンセンターゼ阻害活性やファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する天然有機化合物である CP-225, 917 の絶対構造解析について研究を行った.

xiv) 薬用植物栽培・品質評価指針 (part VIII) 収載生薬 (クチナシ, センブリ, トウスケボウフウ, ハナトリカブト, ブクリョウ) の調査を行い, 指針原案を作成した.

xv) モルヒネ製剤原料としてあへんに替るもとと考えられるけしがら濃縮物 (CPS: Concentrate of Poppy Straw) のモルヒネ含量を測定し, これらが阿片の代替品として十分なモルヒネ含量を有することを示した.

xvi) 麻黄の中国から日本への輸出規制に伴い, 今後生薬の確保が困難になることが予想される. そこで中国産麻黄の代替品として他の地域に自生する麻黄及び国内に於ける栽培品の経時変化によるエフェドリン含量をそれぞれ測定し, 栽培条件による影響を検討した.

xvii) たばこ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究. ガラスフィルターに捕集されたたばこの煙を MeOH で抽出した後, シリカゲルカラムおよび ODS HPLC により分離・精製を行った. 精製された化合物は各種分光機器を用いそれらの構造を決定した結果, Cigatin A 及び B という新規化合物が単離された. その他, 4 種類の化合物がたばこ煙から初めて単離された.

療 品 部

部 長 (副所長事務取扱) 三 瀬 勝 利
前部長 中 村 晃 忠

概 要

療品部長として, 長年国内・国外で活躍された中村晃忠博士は, 2000年3月31日付けで定年退官された. また, 同博士は, 審査センター第4部長を併任されて, 医療用具の審査体制作りにも力を注がれたが, その任も同時に解かれた. なお, 中村晃忠前療品部長は, 長年の医療用具の生物学的評価の標準化と国際調和に関する努力と成果の功績を認められ, 2000年度日本バイオマテリアル学会科学功績賞を受賞された.

5月末日現在, 後任は選考中であり, 三瀬副所長が療品部長事務取扱となっている.

1999年1月より科学技術特別研究員として採用されている市川明博士, および, 1999年4月より HS 流動研究員として採用されている朴正雄博士は, とともに, 1年間延期することとなった.

1999年12月24日付けで Md. Shahidur Rahman 博士が STA

フェローとして採用され、また、2000年4月1日付けで長田和浩博士が医薬品機構からの派遣研究員として採用され着任された。

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11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：ゴム加硫促進剤 N-(1-methylheptyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine(MHPPD)、抗菌剤 2,3,5,6-tetrachloro-4-(methylsulfonyl)pyridine(TCMSP)

細胞毒性試験：ゴム加硫促進剤 zinc isopropylxanthate (ZIPX)、抗菌剤 N-n-butyl-1, 2-benzisothiazoline-3-one(BBIT)、2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole(TCMTBT)、4, 4'-tetramethylenebis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide) (TMBCDPB)

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「医療用具生物学的評価」の2000年度年次総会を、5月23日-27日の5日間、湘南国際村センターで開催し、国内外から約80名が参加した。組織委員会は、療品部第三室が主体となり、朝8時からの講演、引き続き、各WGと密度の濃い内容であり、国際調和と親善に、参加した部員一同活躍できた(参加者、療品部：中村前療品部長、土屋、配島、中岡、伊佐間、長田、朴、審査センター：鈴木、志村、厚生省：長谷川、田村)。

ii) 国際調和関連会議への参加：Regulatory Affairs Professionals Society:

Global tissue regulations (Washington, D.C.,1999,10,中村), NIH technology assessment conference on improving performance through retrieval information:Challenge and opportunities (Bethesda, 2000,1,佐藤)

研究業務

I. 医用材料などの生体適合性に関する研究

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

口腔アレルギー症候群と診断された患者のIgEが認識する果物抗原の多くは、人工胃液で容易に消化される蛋白質であることを示した。また、天然ゴムラテックスに含まれる塩基性 β -1,3-グルカナーゼが、交叉反応性糖鎖抗原を有することを確認した(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

ウサギ発熱活性を指標としたコラーゲン製品のサーベイ試験において2製品が陽性を示した。両製品中に含まれる発熱性物質を同定するために、化学分析および各種の生物学的実験を行った結果、両製品ともに、相当量のエンドトキシンを含有していることが明らかになった(厚生科学研

究費)。

I-3. 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

低分子量ポリL-乳酸は、正常ヒト骨芽細胞の骨分化を抑制させることを明らかにした(原子力研究費)。

I-4. 金属酸化微粒子の生体適合性評価に関する研究

酸化ジルコニウム微粒子は、細胞間連絡能を阻害したが、細胞形質転換活性は認められなかった(科学技術振興調整費)

I-5. 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

各種分子量サイズのヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸およびアルマタン硫酸の正常ヒト皮膚繊維芽細胞機能に及ぼす影響を調べた結果、多糖類の分子量や導入方法の違いによって細胞の接着・伸展・増殖・ギャップ機能への影響が異なることが明らかになった。また、PET材料の細胞形質転換活性は陰性であった(HS受託研究費)。

I-6. 医療用具・医療材料の有効性・安全性・品質評価に関する研究

合成した硫酸化ポリウレタンのV79代謝協同阻害活性を調べ、動物での発癌試験用フィルムを作製した。ポリエーテル型ポリウレタンのソフトセグメント部分が炭素数の異なるポリオールからなるポリウレタンについて代謝協同阻害活性を調べ、阻害陰性を示す材料要因を明らかにした(厚生科学研究費)。

I-7. 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

3種の金属塩のギャップ機能阻害強度と神経分化阻害強度とは高い相関性があることを明らかにした(特別研究費)。

I-8. 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

マイクロマスカルチャー法による*in vitro*細胞分化培養システムは、金属イオンの催奇形性を迅速に評価できるシステムであることが明らかになった(経常研究費)。

I-8. 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

ポリカーボネート及びポリスルホン製血液透析器からのビスフェノールA溶出動態を明らかにした。また、血清と同等のビスフェノールA溶出を与える疑似溶媒組成について検討した結果、17.2%エタノール水溶液が血清の代替溶媒として使用できることを明らかにした。

II. バイオ人工臓器に関する基礎的研究

II-1. QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究

前年度の方法で各種粒子が細胞機能に与える影響を検討したところ、粒子と細胞との接触時間も影響が大きいことが明らかとなった。また、セラミックスからなる粒子においても、高分子粒子同様、その形状が細胞機能に影響する

ことがわかった(科学技術振興調整費)。

II-2. 自己化を獲得する機能組織の再生技術

ポリ乳酸は材料に接触した細胞のコネキシンをチロシンのリン酸化修飾により、阻害することが明らかになった。ポリ乳酸で形質転換したクローンは、著しい軟寒天増殖能を示した。ポリウレタンの腫瘍発生強度と高い相関性のあったギャップ結合機能阻害は、コネキシン遺伝子の変異ではなく、早期には、翻訳後修飾が、後期には、遺伝子発現が顕著に抑制されて、機能性のコネキシン蛋白が減少する事が *in vivo* 阻害の要因であることを明らかにした(医薬品機構基礎研究プロジェクト)。

III-3. 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んだコネキシン43遺伝子をラット癌細胞株に導入し、コネキシン43を安定に高発現する細胞株を樹立した。マウス軟骨前駆細胞株に導入し、コネキシン43を安定に高発現する細胞株を樹立した(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. 成人性歯周炎に関する基礎研究と薬物開発への応用

抗原量、アジュバンド活性などを評価するため、Pg線毛/rCTBコンジュゲートの血清IgG、IgAおよび分泌型IgA抗体誘導能を詳細に検討した。また、鼻腔粘膜・肺組織への影響を病理学的診断したと共に、Pg-LPS/rCTB化学結合型コンジュゲートを調製した(HS受託研究費)。

III-2. 新課題医療廃棄物の処理システム構築に関する研究

日本の医療施設におけるTSE廃棄物の取扱方法および処理方法の実態を明らかにすると共に、医療および医療廃棄物分野におけるTSE汚染物処理の世界的動向を調査した(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。また、材料マスターファイルの雛形を試作した(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

骨セメント使用状況調査、眼内レンズ摘出事例のデータベースの作成を各学会に依頼して行った(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・化学的分析を行い、分析手法を検討すると共に、標準的分析法を模索した(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

国内の不具合情報に関するデータベースを作成して平成年度の約1100件のデータを入力し、米国の報告例と共に、イントラネットでの利用を可能にした(経常研究費)。

V. 医療用具の適正使用に関する研究

V-1. コンタクトレンズ、眼内レンズの適正使用に関する研究

摘出された眼内レンズについて組織学的検討を行った、また、コンタクトレンズ(CL)による眼障害に関して検討を行い、ケア不良、過剰使用など多くは使用者の問題であったが、説明不足もみられた(厚生科学研究費)。

V-2. 医療用具等の添付文書記載要領に関する研究

医療用具等の添付文書記載要領ガイドを厚生省クラス分類の立場で評価することができた(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

医療機関におけるリスクマネジメント委員会の組織化および医療用具の不具合の現状を明らかにできた。不具合が発生しているにも関わらず、厚生省へ報告されていない現状が明確になった(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

昨年度までの研究で確定した再現性の得られる培地を用いて生物指標の性能の変動要因について研究した。担体、一次包装ならびに菌懸濁液の可能性が考えられるため、それらを変えて実験した結果、担体ならびに/あるいは一次包装が変動要因の原因と考えられたが、更に、詳細に検討する必要がある。菌懸濁液は原因ではなかった(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している「接触アレルゲン解説書」において、家庭用品関連化合物のうち、染料、着色剤、抗菌剤等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情報収集を進め、日本語版、英語版の作成準備を行った(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

家庭用品規制に関わる公定分析法の問題点の指摘と改良法について、地方衛研との間で意見の取りまとめを行った(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

ホルムアルデヒドをマウスに28日間連続吸入暴露させたところ、TMAによる感作誘導が増強したが、IgE抗体価の変化はなかった。一方、DNCBによる感作誘導にも著し

い変化はなかった。また、マウスの系統差による反応性の差も認めなかった(厚生科学研究費)。

VIII-2. 家庭用エアゾル製品の急性中毒事故防止に関する研究

トリガータイプの家庭用エアゾル製品について、製品の情報収集を行った結果、フッ素系樹脂を配合された製品はなくなった。

VIII-3. 家庭用品による家庭内空気の汚染に関する研究

化学物質過敏症の患者情報をもとに、家庭用芳香消臭脱臭防臭剤に配合される香料成分について、文献情報と共に、症状との関連性を検討したが、明らかにできなかった(移替予算)。

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

膝補強用ポリクロロブレン製パッドによる接触皮膚炎事例において、ゴム加硫促進剤のdiethylthiourea (DETU) が主要な原因化学物質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

当部が行っている生活関連化学物質の安全性評価研究は、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媒体特有の変化などによる生物学的あるいは分析化学的に評価する研究を実施しているが、最近新たな動きがみられている。平成11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の課題に対応する研究が実施された。

室内空気に係わる課題では、昨今の室内空気質の国民の関心の高さが増し、生活環境への国の関与がガイドラインなどの形で求められている。このため、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との研究組織と内容を合わせて実施し、厚生省から発表された。さらに、これを受けて、現在室内空気中化学物質のガイドライン作りが進行し、その基礎的研究を実施している。

水道に係わる課題では、2003年のWHO飲料水ガイドラインの大改正に向けて関連する化学物質の調査研究(農薬類、金属類、マイクロシスチン、非イオン界面活性剤等)を開始した。

経皮に係わり医薬部外品・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、本来実施しなければ

ならない皮膚に関連する基礎的研究として科学技術庁振興調整費による研究である「日常生活においてひふを守る総合研究」として皮膚と生活環境とを結ぶ疾病であるアトピー性皮膚炎を主体とした研究を多くの皮膚科医と共に開始した。また、生活環境に由来する多くの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・バングラディッシュ・日本との多国間共同研究を実施していくための予備的研究を西ベンガル州Jadavpur大学と研究を開始し、Jadavpur大学post-doctoralを3ヶ月招聘したこと、Madurai Kanaraj大学post-doctoralをSTAフェローで2年間研究に従事させたこと及び本格的にインド・バングラディッシュヒ素汚染地域の人の血液、尿、爪、毛髪及び食物等の試料についてヒ素の形態分析を行った。また、UNEP及びWHO主催によるヒ素モノグラフ作成会議が行われ、地下水ヒ素汚染の指針となるプロトコルの作成作業が進展している。

平成10年に引き続き内分泌攪乱物質の生活環境における存在量調査が室内空気、水道水及び化粧品について実施された。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水質の指針値が示され、極微量の測定方法及び精度管理マニュアルのための体制についての在り方が検討された。

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昨年に引き続き行った(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)。

水道水質検査機関が規制緩和に伴い民間機関でも検査が可能となったことから、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）。

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副腎皮質ホルモン、塩酸ピロカルピン及びビタミンL1の試験法を作成した。（厚生省医薬安全局審査管理課）

研究成績

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、ビル管理法が制定以来、30年近くになり維持管理上、種々の問題点が浮上してきている。又、新たな基準項目の追加等も含めてビル管理法の改正に向けて問題点の抽出、検討を行った。

(2) 近年、社会福祉施設（特別養護老人ホーム）において脱臭目的の観点からオゾン脱臭装置が使用されている。本研究においては特養ホームにおけるオゾン脱臭装置の設置状況、健康影響に関するアンケート並びに実態調査等を行い、ビル管理法の改正に向けての基礎的資料の蓄積を図った。

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、内装材等から放散する有機リン酸エステル類の放散量試験を行い、トリブチルホスフェート、トリス（2-クロロエチル）ホスフェート、トリクレジルホスフェート、トリス（ブトキシエチル）ホスフェート等の放散量を明らかにした。

(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と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改築住宅を中心に行った（厚生科学研究補助金）。

3) 空気中の汚染物質の分析法に関する研究

(1) 空気中のアルデヒド類の拡散型サンプラーの開発研究の一環として、今回は市販のDNPHカートリッジを用いて、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドのサンプリングレイトの算出、温度の影響、標準測定法との同時測定等の基礎的検討を行い、実用性を検証した。

(2) 神経毒性や発がん性が指摘されている有機リン化合物の粒子状及びガス状の形態別測定法並びに粒径別測定法の開発を行い、その実用性を明らかにした。

(3) シックビルディングシンドロームや化学物質過敏症等の発症に関与が指摘されているホルムアルデヒドと揮発性有機化合物について、可搬型の自動計測器の開発を行うと共に基礎実験を行い、その実用性を検証した（環境庁国立機関公害防止等試験研究費）。

(4) 内分泌攪乱性化学物質として注目されているフタル酸エステル類の形態別測定法の基礎的検討を行った。特に、

捕集媒体のロシブランクの低減化に重点をおいて検討した。

(5) 居住環境内のホルムアルデヒド濃度がガイドライン値に適合しているか否かを評価する際、現場サイドで簡単にホルムアルデヒド濃度を測定できる簡易計測器の開発と評価試験を行い、その実用性を明らかにした。

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) 水道水の標準分析方法に関する研究（厚生科学研究費）

水質標準分析法として高速液体クロマトグラフ法による農薬ジクワット、アセフェート、メタミドホス、メソミル、ベノミル、カルバリルの測定方法を設定した。ベノミルについては、加水分解後その生成産物を分析する方法を設定した。また、農薬グリホサートおよびアミノメチルリン酸については、誘導体化を行った後、高速液体クロマトグラフ法により測定する方法を設定した。グリホサート、アミノメチルリン酸および農薬カルボフランについて、高速液体クロマトグラフーポストカラム法による測定方法を設定した。エンドスルファン α および β 、トリフルラリンについてGC/MS法による分析方法の検討を行った。

(2) 水中の環境汚染物質の分析方法に関する研究（厚生科学研究費）

非イオン界面活性剤、陰イオン界面活性剤およびそれらの環境中での分解産物について、LC/MS法による分析結果と従来から使用されている発色法による分析結果を比較検討し、個別分析のための情報を提供した。

(3) 水中生物の検査方法の開発に関する研究

標準計数板（特許申請中）を作製し、一昨年までに確立した再現性が高く精度のよい水中生物の定量法の実態調査に向けた検討を行った。さらに、測定方法に関する手引きとしてCD-ROMを作成した。

(4) 未規制物質の水質ガイドライン策定のための評価に関する研究

内分泌系をかく乱する疑いのあるエンドスルファン α および β 、トリフルラリン、ベノミル、メソミル、カルバミル、カーボフラン等の農薬類について、ヒトに対する健康影響に関する文献調査を行った。

2) 水道用薬品または水道用品の安全性に関する研究

(1) 水道用品等の安全性に関する研究

水道用品から水道水に溶出する恐れのあるビスフェノールA、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジ-n-ブチル、ノニルフェノールなどの溶出の程度を調べた。水道用資機材のアクリルアミドモノマー、二酸化塩素、銀の分析方法と安全性に関して検討した。

(2) 水道用塗料の衛生性に関する研究

水道用ダクタイル鉄管内面エポキシ樹脂粉体塗料と鋼管用無溶剤型エポキシ樹脂塗料の水道水への溶出の程度

と、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の溶出に関して検討した。

3) 水道水の安全性評価に関する研究

(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 (国立機関公害防止等試験研究費)

シトクロム P450A1 遺伝子制御領域に対するペルオキシゾーム増殖因子受容体結合活性を指標として確立した環境汚染物質評価法を用い、河川水抽出物、塩素処理河川水抽出物および一般焼却場排水等の環境試料に対する応答を調べた。塩素化有機化学物質に対する応答と濃度の間に相関関係が認められた。

(2) 界面活性剤の水道水水域及び利水過程における挙動と適正管理に関する研究 (国立機関公害防止等試験研究費)

1,4-ジオキサンの肝シトクロム P450 に対する影響を初代培養ラット肝細胞を用いて検討し、1,4-ジオキサン暴露によって CYP2B1/2 が濃度依存的に誘導されることを明らかにした。

(3) ダイオキシン等内分泌系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 (国立機関公害防止等試験研究費)

オクチルフェノールポリエトキシレート of 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やオクチルフェノキシ酢酸のエストロゲン様活性について酵母 Two-Hybrid System 法を用いて検討した。この試験法では、これらの化合物はエストロゲン様活性が極わずかにのみ認められることを明らかにした。

(4) 水道水における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究 (厚生科学研究費)

二酸化塩素処理ミクロシチン-LR 溶液中にミクロシチン様の活性を持つ未知化合物が残存していることを、初代培養ラット肝細胞を用いて明らかにした。

(5) 内分泌かく乱化学物質の水道水からの暴露などに関する調査研究 (厚生科学研究費)

モデル浄水処理過程の各段階から分取した試料水の抽出濃縮試料中に含まれるエストロゲン受容体結合親和性を有する化学物質の挙動を、蛍光偏光競合アッセイ法を用いて調べた。抽出濃縮試料に含まれる蛍光物質が測定を妨害する可能性を示した。蛍光物質またはエストロゲン受容体結合物質は、高度浄水処理で削減されていること示唆する結果を得た。

酵母 Two-Hybrid System 法による化学物質のエストロゲン様活性の比較検討結果から、ベンゼン環の官能基の位置に対してパラ位に水酸基が存在することが活性の強さに重要であることを明らかにした。

(6) ラット肝細胞及び肝ミクロソームのエストロゲン代謝に対する環境化学物質の影響に関する研究 (文部省科学

研究費)

HPLC-ECD によるエストロゲン代謝物の測定法を確立し、4-tert-オクチルフェノール関連化合物によるシトクロム P450 の誘導とそれに伴うエストロゲン代謝の変化を初代培養ラット肝細胞を用いて明らかにした。

4) 水道水質検査・管理システム構築に関する研究

(1) 水質試験法の精度管理に関する研究

我が国で行われている外部精度管理の現状を調査し、具体的な実施例をまとめた。諸外国での外部制度管理の制度、国際規格に基づく認定制度を調査した。これらの調査結果を基にして、我が国で水質検査における外部制度管理を実施の際の要綱の一提案例をまとめた。また、今後精度管理を実施する際の問題点を整理し、まとめた。

全国的に同一試料で行われた分析結果に関して、測定技術や測定結果の解析方法等について、精度向上や信頼性の確保に必要な点を解析した。(厚生省生活衛生局水道整備課)

(2) 水質危機管理システムの構築に関する研究

我が国で実施されている水道水質の危機管理システムの現状を調査し、まとめた。現在使用されている危機管理システムの原理と対象物質の種類、適用範囲、実際の使用状況を想定したモデル実験の結果を検討し、今後の危機管理システムを考察した。

(3) 水道原水中の有害物質監視に関する研究

農薬類等、水道原水中に含まれている可能性のある有害化学物質約 150 種類についての実態調査結果をまとめ、検出頻度、最高濃度、測定の定量下限値などについて検討した。

3. 化粧品など経皮暴露関連

1) *In vitro* 試験法を用いた化粧品の安全性評価法およびその国際ハーモナイゼーションに関する研究では、試験項目として、OECD ガイドライン化が検討されている経皮吸収試験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メチルパラベンおよびエチルパラベンが 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 および市販化粧水にそれら防腐剤を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)。

2) 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阻害物質として爪化粧品の溶剤に用いられるフタル酸ジエチルを取り上げた。0.05% フタル酸ジエチルの 20% エタノール溶液 1.0ml をモルモットの腹部剥離皮膚が装着された Franz 型拡散セルに加え、32℃ で receptor 側に透過するフタル酸ジエチルを測定したとき、フタル酸ジエチルは 12.4 時間の lag time の後、receptor 側に現れ、その透過速度は 2.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ であった。界面活性剤のドデシル硫酸ナトリウムあるいは塩化ベンザルコニウムで 2 時間処理された剥離皮膚を透過するフタル酸ジエチル量は約

2倍増加した（厚生科学研究補助金）。

3) 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、スクワレンモノヒドロペルオキシド（SQOOH）の正常ヒト表皮ケラチノサイト及び3次元培養細胞に対する細胞毒性への影響について検討し、SQOOHがラジカル連鎖反応により細胞膜脂質を過酸化し、IL-2あるいはIL-4放出量の増加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SQOOHの肥満細胞の脱顆粒に与える影響についても検討し、SQOOHが細胞毒性を生じない濃度でも脱顆粒を引き起こすことを示唆した。紫外線散乱剤として化粧品に多用されている酸化チタンの粒子径によるOHラジカルの生成量及び細胞毒性の差違並びに抗酸化剤の影響について検討した。

4) 生活環境からのアトピー性皮膚炎等の増悪化学物質の検索と評価法に関する研究 化粧品、家庭用品で接触皮膚炎あるいはアトピー性皮膚炎等の報告がなされている化学物質の検索を行うと同時にそれら化学物質の肥満細胞の脱顆粒への影響について検討した（科技厅生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究）。

4. 暴露評価研究関連

1) *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

環境中に存在する約100種以上の有害化学物質の肥満細胞を用いる免疫異常亢進効果およびPokweed mytogenで活性化されたマウス脾臓細胞が産生するIgM産生能を指標とした評価を実施すると共に未知の環境水および2種類の化学物質を任意濃度で混合した複合試料のアレルギー誘発性およびIgM産生能への影響を評価する試みを行った。その結果環境試料および複合試料のいくつかから有意なアレルギー誘発効果およびIgM産生能を抑制する物質の存在が認められた。このようなことから本研究で用いた*In vitro* 評価系は複雑な試料の評価にも有用であることが明らかとなった（環境庁未来環境創造型基礎研究推進制度）。

2) 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

インド西ベンガル州では、近年地下水のヒ素汚染を招き、ヒ素汚染地下水を引用に供する数百万の住民の皮膚ガンを始めとする深刻なヒ素被害が発生している。インド国側の協力機関として、インド西ベンガル州のJadavpur大学Dr.Chakrabortiとの共同研究を実施し、ヒ素中毒患者からの尿、毛髪、爪中のヒ素含量測定およびヒ素形態分析を実施した（科技厅国際共同研究総合推進制度：二国間型）

3) カドミウムの閾値設定に関する研究

JECFAでは、長年にわたって懸案となっているカドミウムの閾値設定について2000年6月に結論を出すの方針を打ち出したが、我が国でもこれに対応した閾値設定の根拠となる研究を1997年より病理部、国立環境研究所、東京都立衛生研究所等と実施し、その中間報告をJECFAに提出し

た。

4) WHOヒ素モノグラフ作成について

この10～20年来、発展途上国等で未開発地域での地下水汲み上げによるヒ素汚染問題が大きな問題となっている。これを受けてUNEP及びWHOでは、地下水ヒ素汚染とそれの飲用による人のヒ素慢性中毒の広がりを防止する観点から、ヒ素モノグラフ作成会議が行われ、地下水ヒ素汚染の指針となるプロトコルの作成作業が進展している。

食 品 部

部 長 豊 田 正 武

概 要

平成11年度の食品衛生分野において特記すべき事は、組換え食品の安全性に対する消費者の不安感が高まり、また農林水産省の組換え食品の表示への動きと相まって、輸入食品中における組換え食品の検知技術の開発が必要となったことである。当部も厚生省のバイオ食品に関する研究班に分担研究班として参加し、検知法の開発を行うとともに消費者団体より指摘されたスナック菓子への安全性未確認遺伝子組換えトウモロコシ混入の有無について分析を実施した。食品化学課は西暦2000年までに200農薬に残留基準値を設定する目標を立てていたが、当部は分析法作成及び曝露評価の精密化の部分に全面的に協力し、199農薬の残留基準値の設定が可能となった。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汚染実態調査及びトータルダイエツスタディーによる1日摂取量を調査し、平成10年度の食事由来のダイオキシンの1日摂取量は22年前の約1/3であることを初めて明らかにした。また食品中ダイオキシンの測定法暫定ガイドラインを新規に作成した。

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、照射食品の検知法に関する研究、また組換え食品のアレルゲン性の実験動物による評価に関する研究、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。

人事面では、平成12年3月31日付けで鈴木隆室長が割愛となり京都府立大学へ教授として赴任することとなった。これに伴い4月1日付けで松田りえ子主任研究官が室長に昇格した。また平成10年12月1日よりHS財団流動研究員として派遣されていた佐久嶋順一郎博士を、平成11年12月1日より科学技術特別研究員として受け入れた。さらに六鹿元雄博士をHS財団流動研究員として平成12年4月1日より受け入れた。

海外出張では豊田正武部長は、GEMSのトータルダイエ

ットに関するワークショップに発表のため米国・カンサス市に出張(平成11年7月25日~8月1日)した。また組換え食品に関するEU委員会の現状視察のためベルギー・ブリュッセルのEU本部及びイタリア・イスプラのEUジョイントリサーチセンターに出張(平成12年4月9日~15日)した。鈴木隆室長は、第6回ハイフネーテッドクロマトグラフィー国際シンポジウムに発表のため出張(平成12年3月8日~13日)した。宮原誠主任研究官は、食品の安全性と品質を保証する照射に関する国際会議に出席のためトルコ・アンタリアに出張(平成11年10月17日~24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茶葉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

アシベンゾラルSメチル及びシプロジニ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

酸化フェンブタズ、シヘキサチン、イナベンフィド、キノメチオネート及びクロフェンテジンについて、コラボラティブ・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

キザロホップのLC/MS測定について検討した。

ホ) 農作物における複数農薬の残留実態調査研究

輸入農産物について複数農薬残留実態調査を実施した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

2) 内分泌攪乱化学物質に関する研究

食品中ビスフェノールAの微量分析法を開発し、各種食品について汚染実態を調査した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

3) 有機スズ化合物の衛生化学的研究

マダイの塩化トリブチルスズ代謝に及ぼすPCBの影響を検討した(科学技術庁)。

4) 畜水産食品中の残留動物用医薬品の試験法に関する研究

オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリン、ジクラズリル、ナイカルバジンの検査法を確立すると共に残留実態調査を実施した(厚生省生活衛生局乳肉衛生課)。

5) 食品中のダイオキシン類に関する研究

イ) ダイオキシン類の分析法に関する研究

食品中のダイオキシン類及びコプラナーPCBの測定法ガイドラインを作成した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

ロ) ダイオキシン類の外部精度管理に関する研究

14機関について標準試料を用いて外部精度管理を実施した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

ハ) ダイオキシン類の汚染実態調査に関する研究

36種食品中のダイオキシン類及びコプラナーPCBの汚染実態調査を行った(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

ニ) ダイオキシン類の1日摂取量の経年変化に関する研究

昭和52年から平成10年の間の6トータルダイエツト試料により1日摂取量を推定し、1/3に減少していることを明らかにした(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

6) かび毒の分析法及び汚染実態調査に関する研究

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253万件に達した。これらデータの保存用のサーバを食品部に設置した(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農薬・重金属等汚染物について摂取量調査を行った(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

3. 新開発食品等の評価に関する研究

1) バイオテクノロジー応用食品の安全性評価に関する研究

イ) 組換えトウモロコシからの品種特異的な組換え遺伝子の検知法を開発した(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

ロ) スナック菓子からの組換え遺伝子の検知を行った(厚生省生活衛生局生活安全総合研究)。

ハ) 遺伝子組換え食品の腸内分解性及びアレルギー性を試験管内で調べ、動物実験でアレルギー性の有無を検討した(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解析と評価に関する研究

人参、赤大根、リンゴ未熟果及びリンゴ酒における抗アレルギー活性を検索した(HS財団受託研究)。

3) 抗酸化性物質の生理機能解明に関する研究

カテキンとプロアントシアニジンについて細胞内活性酸素の関与とCaチャンネルへの影響を検討した(特別研究)。

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、コメットアッセイ法の基礎的検討を行なった(国立機関原子力試験研究費)。

食品添加物部

食品添加物部長事務取扱(副所長) 三 瀬 勝 利
前部長 山 田 隆

概 要

当部の主要業務は化学的合成添加物、既存添加物、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英文版の作成や、既存添加物名簿収載品目リストに対して、平成11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、山田隆前部長が平成12年3月31日付で定年退職し、三瀬勝利副所長が平成12年4月1日付けで食品添加物部長事務取扱となった。STAフェローとして受け入れたKavita Shah氏が平成11年6月30日退職した。ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員の劉宏民(Liu Hong-Min)教授が平成12年1月31日で退職した。

海外出張としては、河村葉子室長が第53回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のため、イタリアに出張した(平成11年5月30日～6月12日)。山田隆部長、石綿肇室長、佐藤恭子主任研究官は、AOAC国際学会に出席のため米国に出張した(平成11年9月26日～9月30日)。杉本直樹技官は、第8回国際天然物化学シンポジウムで発表のため、パキスタンに出張した(平成12年1月18日～1月24日)。米谷民雄室長と秋山卓美技官は、HPCE2000(第13回キャピラリー電気泳動及び関連技術に関する国際シンポジウム)で発表のため、ドイツに出張した(平成12年2月19日～2月26日)。

業務成績

(1) 地方衛生研究所、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(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(2) 地方衛生研究所、指定検査機関等との共同により、マーケットバスケット方式で食品添加物の摂取量調査を行うため、食品中の食品添加物の分析を行った(食品等試験検査費、生活衛生局食品化学課)。

(3) 輸入アップルシロップ中の着色料の試験を行い、表示と異なり、カルミン酸ではないことを確認した(食品等試験検査費、生活衛生局食品保健課検査所業務管理室)。

(4) 天然甘味料テンリョウチャ抽出物及びラカンカ抽出物の主甘味成分を同定し、定量した(食品添加物規格基準設定費、生活衛生局食品化学課)。

(5) 灰干しワカメに使用される木灰中の重金属含量について検討した(生活衛生局食品化学課)。

(6) 特別用途食品評価検討会第2部会および第5部会(生活衛生局食品保健課新開発食品保健対策室)、食品衛生調査会食品規格部会精度管理分科会(生活衛生局食品保健課)、医薬品添加剤規格の国際調和作業(医薬安全局審査管理課)に協力した。

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) アセスルファミカリウムの新規試験法による試供品の品質、純度、含量等について検討した(食品等試験検査費、生活衛生局食品化学課)。

(2) 「食品中の食品添加物分析法」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) クチナシ赤色素製品のメタノール含量、分子量につき検討した(厚生科学研究費、生活衛生局食品化学課)。

2. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 食品中の指定外添加物であるポリソルベートについてHPLCによる粉末スープ中の分析法を開発した(厚生科学研究費)。

(2) 1996年度の行政検査結果に基づいた食品添加物の摂取量調査に関して、16種の添加物の調査がすべて完了した。ADIの設定されている食品添加物の摂取量は、全てADI以下であった(厚生科学研究費)。

(3) 不許可保存料であるヘキサミン及びホルムアルデヒドのHPLCによる分別定量法について検討し、ポストカラム測定法を開発した(厚生科学研究費)。

(4) 中毒試料中の原因物質(重金属)の同時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)。

(5) たばこ中の化学成分につき、GC/MSによる分析を実施した(厚生科学研究費、健康政策局)。

(6) 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を実施した(厚生科学研究費、生活衛生局食品保健課)。

(7) 重金属と血清成分の結合状態を、HPLC/高分解能ICP-MSを用いて解析した(科学技術振興費)。

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

(1) 天然物に糖を結合させた天然添加物である酵素処理ナリンジンについて主成分及び副成分の構造解析を行い、製造中に副反応が起きていることを明らかにした(創業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) ポリ塩化ビニル製品中に残存する可能性のある化学物質の一斉分析法を開発し、内分泌かく乱作用が疑われるフタル酸エステル類、ノニルフェノールなどの残存実態を明らかにした(科学技術振興調整費、科学技術庁)。

(2) 飲料中のビスフェノールA含有量が高かった銘柄の缶及びその改良缶を用いて、ビスフェノールAの溶出メカニズム及び溶出原因の解明を行った(厚生科学研究費、生活衛生局食品化学課)。

(3) ポリエチレンシートに練り込んだ酸化防止剤及び紫外線吸収剤28種類について、各種溶出溶媒、溶出温度、溶出時間を設定して溶出量を調べ、各化合物の溶出傾向を明らかにした(食品添加物安全性再評価等試験検査費、生活衛生局食品化学課)。

(4) 天然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、滑剤のほか、加硫促進剤のジチオカルバミン酸亜鉛類、及び植物ステロール類などが検出された。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) 玩具からのフタル酸エステル類の溶出に関し、ヒトによる試験片からのチューイングによる溶出と化学実験のシミュレーションによる溶出との比較検討を行った(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11年度の研究業務として、1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究、3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究、などを行った。主な研究プロジェクトとしては、今年度から新たに、科学技術庁科学技術振興調整費総合研究「機能性材料ライブラリー創製を目的とした固相精密合成法の開発」、及び、厚生科学研究補助金による「化学物質の活性酸素毒性の定量的評価手法に関する研究」を開始した。また前年度から引き続き、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」、及び、国立医薬品食品衛生研究所特別研究「生物システムに作用する化学物質の機能と三次元構造相関の解明」を実施した。

学会出席のための短期外国出張としては、宮田と山越葉子技官が、平成11年5月1日より9日まで米国に出張し、シアトルで開かれた195th Meeting of the Electrochemical Society (第195回電気化学会)に出席し、光励起C60が引き起こすDNA損傷の生物作用活性種に関する最近の研究発表を公表した。また、宮田と山越が、平成11年8月27日より9月4日までフランスに出張し、カステラーベルドザンで開かれたFullerenes '99 (フラーレン'99)に出席し、光励起フラーレンの生物作用、並びに、フラーレンの酵素活性阻害作用について研究成果を発表した。また、宮田が、平成11年11月17日より24日まで米国に出張し、ニューオリンズで開かれたOxygen '99: 6th Annual Meeting of the Oxygen Society (第6回酸素学会年会)に出席し、フラーレンの光励起特性について研究成果を発表した。

長期外国出張としては、山越が、科学技術振興事業団長期在外若手研究員として、昨年度から平成13年3月30日

までの予定で、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」を研究を行っている。

国際会議のための外国出張としては、宮田が、平成11年4月12日より21日までスイスに出張し、ジュネーブのWHOで開かれた29th Consultation on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (第29回医薬品国際一般名(INN)策定委員会)に出席するとともに、チューリッヒにあるスイス連邦工科大学(ETH)のProfessor Diederichの招きで、ETHを訪ね、講演並びに研究打ち合わせを行った。

研究員の受け入れについては、Abu Shara Shamsaru Roufが、医薬品機構の派遣研究員として、平成11年10月31日まで研究を行った。また、中西郁夫博士が、平成11年11月1日より流動研究員(平成11年12月31日まで日本食品協会リサーチレジデント、平成12年1月1日より科学技術振興事業団科学技術特別研究員)として加わった。また、寒水壽朗博士が、医薬品機構の派遣研究員として平成12年1月1日より研究を開始した。また、日本大学生物資源科学部助教授西尾俊幸博士が、引き続き協力研究員として核磁気共鳴装置を利用した生理活性糖誘導体の構造並びに機能解析に関する研究を行っている。

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(500, 400, 及び300 MHz核磁気共鳴装置)の管理は、栗原正明第1室長、福原潔主任研究官が行った。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。

有機化学部主催の特別講演会として、平成12年1月20日に「フリーラジカルによる塩基配列特異的DNA損傷一発ガンと老化との関連—(三重大学医学部衛生学教室川西正祐教授)」を開催した。

宮田と末吉祥子第2室長は、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) 抗酸化剤の抗酸化メカニズムの解明に関する研究: 分子軌道計算及びLC/MSなどを用いてカテキン類の抗酸化作用機構を明らかにした。(一般研究費)
- 2) 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: SIN-1類似化合物としてN-ニトロソアリアルグリシン誘導体を合成した。合成した化合物から一酸化窒素とヒドロキシラジカルが生成することを確認し、パーオキシ

ナイトライト遊離化合物としての可能性を明らかにした。(一般研究費)

3) 代謝活性型NOドナーの開発：合成アミジン類について酸化剤存在下におけるNO発生能を測定し、トリアゼノアミドオキシム誘導体が新規のNOドナーとして有用であることを見出した。(文部省科学研究費補助金)

4) 光線力学療法を目的とした光活性型NOドナーの開発：芳香族ニトロ化合物が光照射によってNOを発生してDNAを切断することから、がん光線力学療法のパルマコフォアとして有効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)

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：サイトカラシン類とHIVプロテアーゼとのコンピュータによるドッキングスタディーを行い、阻害機構仮説を提示した。(国立衛研特別研究費)

6) 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天然アルカロイド類から発想した非ペプチド型阻害の分子設計を行い、中間体の合成を行った。(一般研究費)

7) 薬効成分を有する天然物の安全性に関する研究：Aristolochic acid I, IIを出発原料とし、高収率でAristolactams I, IIの合成を行った。(厚生科学研究費補助金)

8) 酵素反応がトリガーとなり活性化されるエンジン類の分子設計と合成：コンピュータを用いた分子化学計算により、酵素反応がトリガーとなり活性化されるエンジン類の分子設計を行った。(文部省科学研究費補助金)

9) 生理活性を有するポリアゼン類の無溶媒条件下合成法に関する研究：各種の対称性ビスニトロソ尿素誘導体及び関連するアザポリエン類を合成した。(一般研究費)

10) 光活性型NOドナーの開発：分子軌道計算法により芳香族ニトロ化合物からのNOの発生機構について検討を行った。更にDNAに親和性を有する光活性型NOドナーの分子設計を行った。(一般研究費)

11) 機能性材料ライブラリー創製を目的とした固相精密合成法の開発：固相合成法によりフラレン誘導体のライブラリーを構築する目的で、フラレンの誘導体化反応を行い、誘導体合成に有用な官能基変換を達成した。(科学技術庁振興調整費)

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) 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：レスベラトロールはCu(II)とDNAに対して強い親和性を示し、酸素分子を還元活性化することによって生成した酸素ラジカルが効率良くDNA鎖を切断することを明らかにした。(一般研究費)

2) 化学物質の活性酸素毒性の定量的評価手法に関する研究：スピントラッピング-ESR法を用いて、化学物質から

発生するラジカル性の活性酸素種の種類並びに生成量の比較検討を行い、二種類のスピントラッピング剤を用いることにより、水酸ラジカルとスーパーオキシドの分離定量が可能であることを明らかにした。(厚生科学研究費補助金)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) DPV法を利用した簡便なリガンドレセプター相互作用解析手法の開発：化学物質と生体分子との相互作用を電気化学的手法により解析することを試み、 $10\mu\text{M}$ レベルでの分析を達成した。(文部省科学研究費補助金)

2) 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：遺伝子機能発現の制御が可能なペプチドモチーフの検討を行い、転写調節因子及びヒストンのDNA結合ドメインがDNAに対して塩基選択的に結合することを明らかにした。(一般研究費)

3) 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：レチノイド活性候補化合物としてウレア化合物8種の合成を達成した。(医薬品機構基礎研究推進費)

4) 光励起されたC60, C70の生体分子との反応に関する研究：電気化学的手法によりC60のアニオンラジカルを発生させ、C60アニオンラジカルから酸素分子への電子移動反応を証明した。(一般研究費)

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)、芝順一実習生(日本大学生物資源科学部農芸化学科生物有機化学研究室：奥忠武教授)、湯川由紀子及び梶谷亜沙子実習生(共立薬科大学有機薬化学教室：望月正隆教授)、杉山悦子実習生(昭和女子大学生生活科学部：谷村顕雄教授)、及び、所内関連各部の協力を得て行った。

また、研究の成果は、The 195th Electrochemical Society Meeting (アメリカ)、第21回磁気共鳴医学会-第3回SFRR Japan合同学会(札幌)、1999年計算化学討論会(東京)、第17回フラレン総合シンポジウム(岐阜)、Fullerene '99(フランス)、日本薬学会第43回関東支部大会(東京)、第36回ペプチド討論会(京都)、第72回日本生化学会大会(横浜)、第25回反応と合成の進歩シンポジウム(富山)、6th Annual Meeting of The Oxygen Society: Oxygen '99(アメリカ)、第16回日本薬学会九州支部大会(長崎)、日本環境変異原学会第28回大会(岐阜)、第14回生体フリーラジカル研究会(東京)、第2回日本-台湾科学技術交流セミナー(岡崎)、日本薬学会第120年会(岐阜)、などで学会発表するとともに、Tetrahedron Letteres, Peptide Science, Cancer Letters, Magnetic Resonance in Medicine, JCPE Journal, Free Radical Biology and Medicine, Fullerene Science and Technology, Polycyclic Aromatic Compounds, 季刊化学総説, 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、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11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であった。また, 池淵第二室長を中心にRI管理に関する業務を行った。人事面では, 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。カナダのトロント大学に留学していた斎藤嘉朗技官は, 平成12年1月30日に帰国した。また, 同技官は平成11年4月1日付で主任研究官に昇格した。

研究実績

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, 有機リン系並びに含窒素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, マスト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, 化学物質, 食品及び遺伝子組換え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, ヒト血清を用いるインビトロ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)。

(iii) 薬物アレルギーのインビトロ試験法を開発する目的で, 抗原提示蛋白質に結合するペプチドを検討し, その標識法について検討した(国立機関原子力試験研究費)。

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) マウス細胞における成長ホルモン受容体の分解機構について解析を行った。

(ii) 一昨年度樹立したOBCAM(オピオイド結合性細胞接着分子)発現細胞株を用いて, OBCAMの神経突起伸長作用について検討した。

(iii) OBCAM結合活性を有する蛋白質をラット脳P2画分からファーウェスタン法によって検出した。

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。

(ii) 血液脳関門透過性抗体を調製する目的で, 脳に発現する蛋白質に対する抗体(scFv)の発現用プラスミドの作成を試みた(国立機関原子力試験研究費)。

4. イムノアッセイ等を用いる微量検出法の開発

(i) 食品や意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, ウシとヒトのプリオン蛋白質のイムノアッセイに利用可能な抗体を作製した。また, 微量のプリオン蛋白質を抗体を用いて選択的に濃縮する方法を検討した(厚生科学研究費)。

代 謝 生 化 学 部

副 所 長 三 瀬 勝 利

概 要

平成11年度の研究として, 1. 生体における情報の受容・代謝変化に関する研究, 2. 脂質代謝を介する生体機能制御に関する研究, 3. 心筋の機能制御と病態・創薬に関する研究, 国際行政協力としては, WHO/FAO残留農薬合同会議毒性評価ドラフト作成及びICHガイドライン作成があった。人事に関しては, 平成12年3月31日付けで藤森親之助部長が定年退職した。

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11年9月20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10月4日~9日, ワシントン)で討議・作業を行った。研究関連の海外出張として, 最上知子室長がヒューマンサイエンス振興財団国際共同研究費によりオタワ大学心臓研究所訪問のためカナダへ出張した(平成11年9月19日~10月2日)。また, 佐藤陽治技官が米シンシナティ大学心臓血管研究センターからの招聘費により遺伝子改変モデル解析技術指導のため米国へ出張した(平成11年6月3日~7月3日, 11月25日~12月23日)。

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

(1) 白血球の機能発現に関わるアクチン結合蛋白の活性制御に関与する蛋白を検索するファージディスプレイ系を確立した。(ヒューマンサイエンス振興財団補助金)

(2) コフィリンの発現量を低下させるアンチセンスオリゴヌクレオチドをデザインした。(文部省科学研究費補助金)

(3) 環境中内分泌攪乱物質が生体防御系に与える影響の指標として, 未分化培養白血球細胞株を用い分化過程におけ

る影響を検討するアッセイ系を確立した。(環境庁公害予算)

2. 脂質代謝を介する生体機能制御に関する研究

(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、VLDL形成過程とホスファチジルコリン合成の役割の解明を行った。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

(2) アポリポ蛋白分泌制御におけるアポB糖鎖の機能に関する研究を行い、N末端 α 1ドメインの糖鎖機能を解析した。(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) トランスジェニック動物を用いて心筋小胞体カルシウム制御タンパク質リン酸化におけるA-キナーゼアンカリングタンパク質(AKAP)の生理的役割を検討した。(文部省科学研究費補助金)

(2) トランスジェニック動物を用いて心筋小胞体カルシウム制御タンパク質ホスホランバンの新規心疾患治療ターゲットとしての可能性を検討した。(試験一般)

(3) アクチン重合・脱重合に関与するアクチン結合タンパク質の心筋病態における変化を遺伝的心肥大モデルおよび圧負荷心不全モデルを用いて明らかにした。(ヒューマンサイエンス振興財団補助金)

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) 医薬品等国際ハーモナイゼーション会議(ICH) S7安全性薬理試験ガイドラインについて0.5案からStep 2に到達した。(厚生科学研究補助金)

衛 生 微 生 物 部

部 長 棚 元 憲 一

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。

人事に関しては平成12年4月より棚元憲一部長が国立感染症研究所の食品衛生微生物部長の併任となった。平成11年7月より1年間の予定で、菊池裕主任研究官が厚生省厚生科学課併任となっている。平成11年11月29日より同12月10日まで室井正志室長が行政研修(研究職室長級)に所の代表として参加した。平成11年12月～平成12年2月の間、STAフェローとしてTimothy J. Dvorak氏を米国USDA/ARS, NCAUR研究所より迎えた。平成12年4月より台湾から洪志駿博士をヒューマンサイエンスのリサーチレジデントとして迎えた。また平成12年5月よりバングラデッシュからSTAフェローとしてMD. Mostafitur Rahman教授を迎え、いずれも内分泌かく乱物質と細菌毒素作用との相

関に関する共同研究等を行っている。

海外出張に関しては、棚元憲一部長、高鳥浩介室長、及び室井正志室長が、平成12年2月11日より19日まで、米国に出張し、CDC, FDA等において二国間共同研究の一環として情報・意見交換を行った。

業務成績

1. 特別審査

合計2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)、日米有毒微生物専門部会(UJNR)などに協力した。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

シナモン由来の内毒素活性抑制物質について、化学的性状と、抗LPS活性の検討を行い、活性中心は脂質部分にあること、抑制物質はLPSのメディエータ産生誘導、リムルス活性、致死毒性、発熱作用を強く抑制すること、また、LPSと別投与でも致死毒性、発熱作用を有意に抑制することを見出し、応用への観点から本物質が有力な細菌内毒素の抑制物質であることを示した。

代表的な内毒素であるサルモネラ型リピドAは強いリムルス活性、マウス腹腔マクロファージ、及びJ774細胞からのTNF- α 産生誘導活性を示すが、ヒト細胞に対してまったく不活性であることを見出した。さらに活性型LPSによるヒト細胞不活化にアンタゴニストとして作用した。サルモネラ型リピドAの種特異性の発見は、内毒素疾患の治療法や試験法への考え方、さらには構造活性相関、細胞活性化機構等の内毒素研究に大きな影響を与えるものである。さ

らに分子レベルでの解析の結果、大腸菌由来のLPSはCD14+TLR2およびMD2+TLR4の伝子を導入した細胞を活性化するのに対し、サルモネラ由来のLPSはMD2+TLR4の遺伝子を導入した細胞のみを活性化することを明らかにした。また、CD14+TLR2又はMD2+TLR4の遺伝子を導入した細胞においてLPSによるNF- κ Bの活性化が起きること、MD2+TLR4の遺伝子を導入した細胞の方がCD14+TLR2の遺伝子を導入した細胞に比べLPSに対する感受性ははるかに高いことを発見した。

2. O157に関する研究

日本でおきた集団感染の腸管出血性大腸菌(EHEC) O157:H712株について、志賀毒素2産生遺伝子とその下流部分についてのDNA塩基配列の解析を行った。その結果、1982年アメリカのハンバーガーを原因食材とした大食中毒事件の原因菌であったEHECO157EDL933から引き出されたバクテリオファージBP933Wと同じ配列が12株から検出された。検出されたバクテリオファージ類似塩基配列には長さの違いのあるものもあった。

食品からの腸管出血性大腸菌O26の検出に適した増菌方法を腸管出血性大腸菌O157に用いられている方法の中から見だし、また免疫磁気ビーズ法の有用性を示した。牛挽肉においてはTryptic soy brothで37℃6時間培養、カイワレ大根においてはnovobiocin添加改良*E. coli* brothでの42℃18時間培養によって全検体から分離することができた。

3. 発癌プロモーションに関する研究

形質転換実験によって発癌プロモーションに対するサイトカインの関与について調べた。TNF- α は、BALB/3T3細胞において3-メチルコラントレンでイニシエートされる形質転換を促進したが、IL-1 α は促進しなかった。しかし、活性型ras遺伝子を導入したBhas42細胞では、IL-1 α とIL-1 β はTNF- α と同様、クローン増殖を促進することから、ras遺伝子の変異によってイニシエートされた細胞では、IL-1も発癌プロモーション活性を持つことが示唆された。発癌プロモーターを含めた発癌物質の検出法としての2段階形質転換試験法の改良法のvalidation研究に参加し、改良法が試験期間の短縮、感度、再現性等の点で有用であることを示した。

4. 真菌に関する研究

主に以下の3テーマで研究を行ってきた。1) 真菌による健康障害：アレルギー、中毒、感染症と真菌について生物学的観点から研究を進めており、特にアレルギーと真菌に関する研究は他の研究機関との相互協力研究により多くの成果が得られ、報告してきた。2) 真菌試験の規格基準：工業製品や食品・医薬品での真菌試験の規定に関してJIS、ISOの抵抗性試験、医薬品試験法の規範および生物毒素の規格基準に関わった。3) 真菌の生態と生物多様性：生態研究として極限環境下からの真菌分離および真菌株の保存

(登録TSY)・分譲を行い、より多くの真菌株を収集してきた。さらに多くの研究生に対し真菌学の教育指導をおこなった。

化学物質情報部

部長 神 沼 二 真

概 要

インターネットを基盤とする全所的なネットワークシステムを更新し、ウェブで提供している情報をさらに充実した。化学物質の安全性に関わるアジアの研究機関のネットワークづくりを試みるとともに、ケミカルハザードを想定した健康危機管理対応事業を継続した。

支援業務(業務成績)

1. 研究情報基盤の整備

科技庁の省際ネットワーク(IMnet)を利用して、大阪支所、筑波試験場を含む薬用植物栽培試験場のインターネット利用環境の整備をした。また各部がウェブで情報発信する環境づくりを支援し、ICHなど厚生省依頼を含めて、提供内容を充実した。

2. 化学物質の安全性に関する国際協力

(1) 国際化学物質安全性計画(IPCS)への協力

1) 国際簡潔評価文書(CICAD)の作成

第5回及び第6回CICAD原案最終検討会議(ストックホルム, 5月; シドニー, 11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9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13物質のICSC原案を作成した。1999年10月(英国)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及び出版(1999年12月)を支援した。

3) 化学物質のリスク評価手法のハーモニゼーション

1999年4月と2000年2月(カーシャルトン)及び1999年10月(ジュネーヴ)の検討会議に関沢室長が出席し、化学物質のリスク評価における不確実性係数の適用をより科学的にする手法の開発のため、データの詳細な検討に基づく研究事例を持ち寄り検討を行った。

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

GINCのホームページの作成を続けた。また、2000年2月22日-25日、東京で第5および6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22名、国内16名)を開催した。

5) その他の事業

9月にジュネーブで開催されたIPCSのアドバイザー会議に神沼が出席した。また、GINCアジア計画の一環として神沼と山本が北京、広州、上海を訪問し、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。

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

本年度は、内分泌攪乱関連物質のリストから構造データを含むデータベース開発を継続した。

2. 新しい分子計算法の開発

化合物や生体分子の大きな分子系を計算できるフラグメントMO法（略ab initioベア近似計算法）のプログラムを開発し、リゾチームなどの計算を始めた。

3. 生体分子の構造と機能に関する研究

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、これらの生体分子データベースと薬などの低分子化合物データベースを統合することを試みている。

4. 化学物質の安全性に関する研究

海岸に漂着するレジンベレットの分類、分析の研究を続け、海外を含めた漂着マップを作成した。

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」に必要な胎児ばくろ文献データベースを開発するとともに、ダイオキシン、植物ホルモン物質ほか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「化学物質による緊急健康危害対応のための情報に関する研究」として、化学剤等に関する調査と分析を行った。

厚生科学研究費により「インターネットの通信販売、輸入代行等のサイトで取引されている医薬品、薬毒物等に関する調査および問題点の検討」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20タイトルを中止、17タイトルを新規に購入し、単行本361冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は314タイトル、管理している単行本は11,428冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から893件の依頼を受け、外部へ1,923件を依頼した。

(2) 図書情報検索サービス

インターネットによるMEDLINEなどの文献検索案内機能の見直しを行った。

(3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

当所の国立衛件報告書編集委員会に協力し、第117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

業務報告

平成11年5月以降の安全センターにおける主な人事異動は下記の如くである。平成11年7月に毒性部流動研究員であった高橋雄氏が、毒性部主任研究官として採用された。平成12年3月に、降矢強毒性部動物管理室長、鈴木幸子毒性部機器試験室長が定年退官し、豊田和弘病理部研究員が退職した。4月に、金子豊蔵毒性部第二室長が同部動物管理室長に異動、関田清司毒性部主任研究官が同部第二室長に、児玉毒性部主任研究官が同部機器試験室長にそれぞれ昇格した。佐井君江毒性部主任研究官が、代謝生化学部へ異動した。

従って平成12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21、研究員9、動物飼育長1で総計53名（前年度より3名減）であり、さらに技術・事務補助員14名、客員研究員4名、協力研究員4名、流動研究員9名、研究・実習生15名等が在籍している。

海外出張として安全センタースタッフが例年通り厚生省・科学技術庁予算などにより頻繁に行政関連会議（OECD, JECFA, IPCS, ICH等）及び各種専門学会等に派遣されたが、本年度は特に内分泌攪乱化学物質関連の会議・集会への参加が目立った（詳細は、各部の報告を参照）。黒川の海外出張は、①IPCSのリスクアセスメントに関する顧問会合、平成11年9月2-3日、カナダ、オッタワ市、②国家新薬安全性評価検測センタープロジェクト事前調査、平成11年11月28日-12月4日、中国、北京市、③国家新薬安全性評価検測センタープロジェクト実施協議調査、平成12年5月28日-6月3日、中国、北京市であった。

国立衛研として国際協力事業団JICAによる天津プロジェクトにこれまで協力してきたが、新たに北京市における中国医薬品安全性評価管理センタープロジェクト（日本側正式名称）が平成11年から開始されている。具体的には、国家薬品监督管理局SDAの下での中国薬品生物製品検定所に中国初のGLP対応施設として国家新薬安全性評価検測センター（中国医薬品安全性評価管理センター）を建設し運営しようとするものである。その為、今年度は毒性部、病理部、変異遺伝部のスタッフが、それぞれの専門分野についての教育のために派遣された。今後、寺尾允男前国立医薬品食品衛生研究所所長を委員長とする国内委員会が発足し、5年間の事業が開始され、安全センタースタッフの協力が重要な要素となる。

新医薬品申請資料の審査は、平成11年10月のいわゆる

調査会廃止により大きな変化が生じた。その内部審査体制のあり方について、審査センター及び安全センターの担当者間で頻繁な討議が行われた。その結果、平成12年3月には新しい新薬承認審査のプロセスが作成され、現在それに則った審査が順調に行われているが、今後とも常に連絡を密にしてよりよい体制作りを目指したい。

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、4名の研究協力者及びのべ38名の協力研究者の参画を得て、発がん性（S1B）、遺伝毒性（S2B）、安全性薬理（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4分野について国内外のガイドライン作成等専門家会合に参加、討論を行ない、それらの成果を平成12年1月のICH報告会で発表した。

毒性関連のOECDテストガイドラインについてのコメント対応は、ナショナルコーオディネーター（三森国敏病理部室長、小野宏食品薬品安全センター所長）を通じて行ってきたが、本年度関連の担当者を一新した。即ち、13のガイドラインに対して36名のナショナルエキスパートを置き、その纏め役として国立衛研から9名、外部から7名の専門家を選出し依頼した。今後はこの体制で、積極的にコメントを出していきたい。

平成11年6月に、厚生省生活環境審議会食品衛生調査会及び環境庁中央環境審議会における討議の結果、日本におけるダイオキシンの耐容一日摂取量が、4pg TEQ/kg/dayと公表されたが、その設定に当たっては、安全センターの多くのスタッフが特に合同会合ワーキンググループの委員として、6ヶ月以上に渡りその専門分野において多大の協力・貢献をした。

韓国医薬品食品局KFDAから、国立衛研との間で安全性に関する試験研究等について、相互訪問による年一回程度の交流の機会を持ちたいとの要請があり、センター運営会議で積極的に進める意向となった。現在、毒性部を事務局として、日本学術振興会日韓科学協力事業セミナーに予算申請中である。

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る。

毒 性 部

部 長 井 上 達

概 要

平成11年度は、動物管理室の降矢強室長と、機器試験

室の鈴木幸子室長が、平成12年3月31日付をもってそれぞれ37年5ヶ月および35年11ヶ月の長きにわたる勤続を経て定年退官の運びとなった。これに伴って、金子豊蔵第2室長が動物管理室長に、また、児玉幸夫動物管理室主任研究官が機器試験室長、関田清司第2室主任研究官が同室室長に昇任した。また、小川幸男主任研究官は、児玉幸夫主任研究官の後任として動物管理室に配置替えとなった。なお、児玉室長と小川主任研究官は、それぞれ動物管理室および毒性2室の兼務職員として、相互の試験・研究の円滑な推進の為に協力して従事することとなった。なお、機器試験室に昭和62年より13年間にわたって研究に従事した佐井君江、主任研究官は、同じく4月1日付で代謝生化学部へと転出した。また、これに先だって平成11年7月1日に、それまで医薬品機構派遣研究員として発生学的研究に従事していた高橋雄が新規採用となった。非常勤研究員の転出としては、流動研究員原口清輝博士が滋賀医科大学へ、山梨医大から派遣されていた客員協力研究員・宮城恵理博士が米国へと転出した。他方退官した鈴木幸子博士は、客員研究員として引き続き科学技術庁の知的基盤研究の班研究に従事することになった。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、平成11年4月から、医薬品機構派遣研究員としてヒト型試験系開発の研究に従事してきたByoung-II Yoon博士に加えて、昨年より東京大学農学部より研究生として研究に参加してきた五十嵐勝秀博士が医薬品機構派遣研究員として、4月1日よりフルタイムで研究に加わることになった。また、大阪府母子保健センターからは津田雅之博士が研究生として分子発生研究に参加することとなった。

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、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（4月17日～21日、パリ市、フランス）、WHO/IPCSの内分泌攪乱物質に関するモノグラフの編集会議とカロリンスカ研究所での講演、引き続きパリにおけるOECD/EDTA電話会議の司会（平成11年6月19日～26日、ストックホルム、スウェーデン王国およびパリ、フランス共和国）、ギャップジャンクション国際会議での発表と討議及び国際癌センター訪問（8月27日～9月4日、スイスおよびフランス）、次世紀の毒性学”（Toxicology for the Next Millenium）への出席（9月19日～23日、ウオーレントン、バージニア州、米国）および引き続きバイオ医薬品の安全性に関するサテライトワークショップ（9月23～26日、ロックビル、メリーランド州、米国）、内分泌かく乱化学物質に関するIPCS運営委員会の会議への出席（11月20～24日、ワシントンDC、米国）、ならびにこれに引き続き内分泌障害性化学物質に関する意見交換のための国立ブルックヘブン研究所訪問及び米国血液学会第14回年会での発表（12月1日～8日、ニューヨーク州、およびリジアナ州、米国）、内分泌かく乱化学物質の人の健康への影響に

かかる研究成果の分析及び共通試験法作成のための専門家会議（1月18日～22日，パリ市，フランス），国連大学の内分泌攪乱化学物質に関する移動シンポジウムでの特別講演（4月16日～19日，クアラルンプール市，マレーシア王国）等のためにそれぞれ出張した。菅野純第一室長は，内分泌障害性化学物質におけるOECD/EDTA運営グループの第3回会議及び第11回ナショナルコーディネーター会合への出席および厚生科学研究推進に関する担当者打ち合わせ会における発表と討議（4月17日，パリ市，フランス），引き続き，カロリンスカ研究所のJan Ake Gustafsson教授との研究交流及び研究集会での講演（12月19日～21日，ストックホルム市，スウェーデン王国），内分泌かく乱化学物質の人の健康への影響にかかる研究成果の分析及び共通試験法作成のための討議（H12年1月18日～22日，パリ市，フランス），および，“キーストン分子細胞生物学会シンポジウム「核内受容体2000」”での発表と討論ならびに内分泌かく乱化学物質に関する米国における研究進展状況の調査及び情報の収集（3月24日～4月2日，米国）などの目的で，それぞれ出張した。金子豊蔵第二室長は，ダイオキシシン99国際学会での発表（9月11日～19日，ベニス市，イタリア）の為に出張。また，相賀裕美子第四室長は，国際発生生物学会への演題発表の為に出席（6月18日～26日，オスロ市，ノルウェー），ハノーバー医科大学訪問及びEMBOワークショップでの招待講演“Function of bHLH factors, MesP1 and MesP2 during gastrulation and somite segmentation”を行うため（9月23日～10月1日，クロスターイルジー，ドイツ）それぞれ国外出張した。また，降矢強動物管理室長は，日・EUでのGLPの共同査察（6月6日～13日，イタリア），中国国家新薬安全性評価検測センターでの短期派遣専門家として動物管理及びGLP指導を行うため（6月17日～7月1日，中国），また，中国国家新薬安全性評価検測センタープロジェクト短期調査員として（H12年2月14日～3月3日，中国）それぞれ国外出張した。平林容子主任研究官は，発がんに関するゴードン研究会議への招聘による出席（7月31日～8月8日，ロードアイランド州，米国）および，米国血液学会第41回年会での発表のため（12月2日～8日，ニューオーリンズ市，米国）それぞれ出張した。佐井君江主任研究官は，韓国食品化学会の第5回国際緑茶シンポジウムへの出席及び韓国食品医薬品研究所の訪問（5月6日～9日，ソウル市，韓国），ミシガン州立大学における国際共同研究課題「発がんプロモーター作用の研究：特に細胞間連絡及びアポトーシス阻害の意義と相互関連」の研究の実施（7月14～8月16日，イースト・ランシング，ミシガン州，米国），「化学物質によるシグナル伝達及び細胞間連絡に対する影響」に関する研究成果の発表を目的とした国際学会への出席（10月16日～22日，アナーバー，ミシガン州，米国），および，国際共同研究に関する研究成果の討議のためのミシガン州立大学

の訪問（3月20～27日，イースト・ランシング，ミシガン州，米国）などの目的でそれぞれ国外出張した。北嶋聡厚生技官は，第2回欧州分子毒科学会における精巢生殖細胞系列に関する研究演題の発表のため（平成11年9月6日～8日，パリ市，フランス）また，“次世紀の毒性学”（Toxicology for the Next Millenium）への出席，皮膚感作性に関する研究演題の発表（9月19日～23日，ウオーレントン，ヴァージニア州，米国），引き続き，相賀室長とともに，ハノーバー医科大学訪問及びEMBOワークショップ—Molecular Genetics of Muscle Development and Neuromuscular Disease—における胎生期の心臓形成における分子生物学的な研究に関する演題の発表（9月26日～30日，クロスターイルジー，ドイツ）などのため国外出張した。小野敦技官は，第2回国際分子毒性欧州会議への出席（9月4日～10日，パリ市，フランス），内分泌かく乱化学物質のHTPS共同研究推進のための共同研究（9月19日～10月2日，ストックホルム，スウェーデン）およびキーストンシンポジウム「核内受容体2000」への出席と演題の発表（3月24日～4月2日，米国）などによりそれぞれ出張した。

試験業務

1. 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，ガルシニアエキスについて，ラットによる12ヶ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，サバクヨモギシードガムについて，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）。

2. 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（医薬安全局安全対策課）。

調査業務

1. 化学物質による健康リスク評価

1) 食品の容器包装材料（樹脂）から食品中に溶出してくる可能性のある化学物質の年間平均使用量を調査し，樹脂製造あるいは樹脂加工の各分野における樹脂の種類毎に使用量の多い化学物質を抽出しリスク情報の調査を行っている（食品化学課）。

研究業務

1. 生殖・発生障害に関する基礎的研究

1) 体節形成における分節化と開始機構の解析

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

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

Mesp1, *Mesp2* 遺伝子の上流をレポーター遺伝子につないだ種々のベクターを作成後，マウスに導入，エンハンサー

一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した。

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った。

4) 生殖細胞の発生と分化に関する基礎的研究

生殖細胞形成に及ぼすミトコンドリアのリボゾーマRNAの関与を調べるため、リボゾーマRNAを特異的に切断するリボザイムの *over expression* トランスジェニックマウスを作製し、解析した。また、マウス始原生殖細胞の発生分化に関与すると思われる *nanos* 遺伝子をクローニングし、そのノックアウトマウスを作製した。

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

マウス胚幹細胞は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方法を開発している。

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の確立および精子形成過程の細胞に特異的なモノクローナル抗体の作製を検討した。

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、遺伝学的解析を行っている。

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変化を分子指標とした細胞障害評価系の構築のため、実験動物および各種遺伝子改変マウスを用いて放射線や化学物質による細胞障害過程におけるテロメアの長さやテロメアーゼ活性の変化の解析および障害発現機序の解明をすすめている (科技庁国研原子力)。

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

前年度までにはほぼ技術的に完成したBUUV法を用い、骨髄再建系でのMNU暴露後の培養性前駆細胞の細胞動態解析や、定常状態の脾コロニー形成造血幹細胞の細胞動態解析を行い、BUUV法の完成に向けたデータの集積を行った。

3) 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)

本研究課題は発がん試験法の改良に当たり、特に遺伝子改変動物を導入することによる改善の可能性を探るものであり、1) 遺伝子改変動物の病態生理面での特徴を明らかにし、2) それら遺伝子改変動物を用いた発がん性試験を行い、3) その結果のヒトへの外挿の可能性を原点に立ち返って検討し、もって、4) このものの短期発がん性アッセイ系としての可能性について再整理することを目的としている。

(1) *c-Ha-ras* 遺伝子導入 (*rasH2*) マウスに種々の濃度のウレタンを単回腹腔内投与し、その後ブチルヒドロキソトルエン (BHT) を投与すると、ウレタンのみを投与した *rasH2* マウスに比べて早期にかつ低濃度から腫瘍の発現が観察された。以上より、*rasH2* マウスにBHT投与を組み合わせた肺発がん物質早期検出系樹立の可能性が示された。

(2) *genotoxic initiator* や *tumor promoter* に対する反応性：① *p53* 欠失マウスを用いた、パラクレシディン混餌投与の実験は最終段階を迎え、若干の対照群生涯観察生存動物を残すのみとなった。②ベンゼン吸入暴露については、検索途中の動物が残っており継続課題となった。③非遺伝子毒性 *tumor promoter* の発がん特性に関する研究ではPCPはその *deoxy-guanine* 過酸化物の生成の点で有意な結果を示さず、実験は中止とした。

(3) 発がん特性研究：①ベンゼンの細胞周期抑制機構は *p53* 遺伝子の発現とそれにリンクしたCDK抑制性 *p21* の発現の亢進に基づく背景が初めて明らかにされた。②ゲノム不安定性を引き起こしていることが期待される *klotho* マウスの性質を明らかにすることを計画し、細胞周期などについて検討しつつあるが、まだ報告の段階に達していない。

(4) 発がん試験法の開発：*klotho* は前項における分子背景の研究と平行して同時進行の形で骨髄移植アッセイによる発がん試験研究を行った。この中で *klotho* 由来骨髄が白血病の高発性を示したので、実質的な試験系としての展望が明らかとなった。

4) 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モデル系として、ヒト *IL-3* 受容体遺伝子導入造血幹細胞のヒト *IL-3* とマウス *IL-7* による自己複製性増殖と分化とを制御する系を確立した (医薬品機構、中畑班)。

5) 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

ダイオキシシン類に感受性の低いDBA/2マウスがBenzeneにも不応性であることに着目し、AhR遺伝子欠失マウスにBenzeneを暴露したところ、wildで観察される血球ならびに前駆細胞の減少がAhRホモ欠失では見られなかった。Wildでのこうした血球の減少の少なくとも一部は細胞動態の抑制によることを示唆する結果を得、更に検索を進めて

いる。(文部省科学研究費補助金)。

6) ギャップ結合細胞間連絡 (Gap junction intercellular communication: GJIC) の機能に関する研究

発がんなどに際して生じる GJIC 阻害と apoptosis 抑制が何らかの関連を持つものかの如何を念頭に置いて研究を進めており、これまでの *in vitro* での相互のリンクの可能性に引き続いて、コネクシン 32 遺伝子欠失マウスと p53 遺伝子欠失マウスを用いて個体レベルでの相互関係を検討する (文部省科学研究費補助金)。

7) 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た。

8) 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)。

9) 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、大腸発がん剤であるアゾキシメタンをプロポリスと同時に投与し、大腸上皮粘膜への細胞増殖活性等を検討している (食品化学課)。

3. 非分裂細胞系の組織障害性毒性に関する研究

1) 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

神経伝達物質 GABA を分解する酵素と特異的に結合する Gamma-vinyl GABA のアカゲザルの覚せい剤 (メタンフェタミン) 自己投与に及ぼす影響について検討している。(医薬安全局麻薬課)。

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) を行った (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)。

OECD/EDTA の押し進める子宮肥大試験およびハーシュバガー試験における影響要因に関する検討として、前者に対しては加齢による子宮肥大反応の感度の推移等、後者に対しては雄性副生殖器重量測定に対する諸条件の検討 (固定の影響) 等を行った。

ホルモン様活性化学物質のエストロゲン様活性の検出系として、レポーター遺伝子導入酵母による測定を進め、一部の物質についてはその複合作用の検討を行った。

内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を、昨

年に引き続き検討し、モデル系としてのマウス初代神経幹細胞培養系における神経細胞分化、神経膠細胞分化、エストロジェンレセプター $\alpha \cdot \beta$ の野生型およびそのスプライシングバリエーションを認識する PT-PCR 法の確立を行った。

5. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 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 11 年度はチオレドキシシン遺伝子欠失マウスにパラコート投与し、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 12 年度)

2) ヒト型免疫系再構築マウスの開発

ヒト HLA 遺伝子座導入マウス ES 細胞を用い、HLA 遺伝子座導入トランスジェニックマウスの作製を行った。その結果、Class I 及び Class II の HLA 遺伝子を発現するマウスが得られた。

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ダンス及び薬物相互作用検討ガイダンス作成に関する調査研究を行った。また、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、新規及び既存化学物質の安全性評価、GLP 評価などの行政協力を行った。なお、平成 11 年度より審査センターにおける新薬の承認審査について薬理学及び薬物動態学の面から協力する体制が整えられ、大野部長及び井上室長に加え前者については中澤室長が、後者については小澤室長及び紅林室長が中央薬事審議会臨時委員として新たに協力することとなった。

人事面では、科学技術特別研究員の津田誠博士は昨年度より継続して採用され、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。村山典恵博士が 10 月 1 日より医薬品機構派遣研究員として採用され、薬物代謝酵素の遺伝多型についての研究に従事している。また、客員研究員として生体内における一酸化窒素や一酸化炭素生成の研究に従事していた津田充寿元室長が退任した。

平成 11 年度の長期海外出張としては、田端敦子技官は科学技術庁長期在外研究員として平成 12 年 3 月 20 日より

平成13年3月19日までの予定でスコットランドのダンディー大学医学部の生物医学研究センターのC Roland Wolf教授とともにhPXRの多型の解析研究のために留学した。また、中沢憲一第二室長はHS財団の支援によりイギリスのシェフィールド大学分子生理学研究所にヒト神経組織の利用に関する研究のため出張した(7月1日~9月30日)。国際会議のための短期海外出張としては、大野泰雄部長がポーランドのウツで開催されたOECDの*in vivo*及び*in vitro*皮膚吸収性試験ガイドライン作成のための会議に出席し、修正作業に参画した(6月15日~16日)。国際学会としては、大野泰雄部長がイタリアのポロニアで開催された第三回国際動物実験代替法会議に参加し(8月29日~9月2日)、日本における動物実験代替法の行政的受け入れ状況についての招待講演を行った。また、同ベニスで開催された国際環境汚染有機ハロゲン物質およびPOPs (persistent organic pollutants) についての第18回国際シンポジウムに参加し(9月12日~17日)、ダイオキシンの毒性及び体内動態についての情報を収集した。この学会では、我が国で導入したダイオキシンの新たなTDI値の根拠について紹介された。また、井上和秀第一室長はベルリンで開催された第16回国際神経化学会に参加し、培養海馬神経におけるATPによるグルタメート遊離抑制とGABA遊離促進機構について発表した(8月6日~13日)。また、マイアミ大学Joseph T. Neary教授の下で、TNF α の遺伝子制御に関する予備的実験を行うために、米国・マイアミに出張した(10月18日~27日)。小泉修一技官及び佐藤薫技官は米国マイアミで開催された第29回北米神経科学会の年次総会に出席し、それぞれNGFにより分化したPC-12細胞と培養海馬神経におけるカルシウム遊離信号の特性について及びHSP70のCA1選択的障害における役割とその抑制機構について発表した(10月23日~28日)。また、篠内桃子主任研究官は米国フィラデルフィアで開催された第9回米国毒科学会に出席し、Diphenylを投与したBDF1マウスにおけるCYP4A誘導とその性差について発表した(平成12年3月18~23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

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、ヒト皮膚組織の保存方法について文献調査しまとめた。また、イギリスにおける地域倫理委員会について調査した。実験的には凍結ヒト肝遊離細胞を用いた薬物代謝評価法の検討のため、製薬協と協力し、施設内・施設間簡易バリデーションを行った。その結果、エトキシマリンの代謝活性が高く維持されており、施設間のバラツキも少ないことから、医薬品の代謝研究に有効である可能性が示された(委HS)。

化粧品の安全性評価における代替法に関する研究においては、動物実験代替法を用いた化粧品の安全性評価につい

での国際的動向について調査した(厚科研)。

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、ヒ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、セロトニン、アポモルフィンの抑制作用およびそのサブユニット依存性等の性質を検討した。

内分泌攪乱物質関連の試験法の開発研究においては、1) 受容体とアゴニスト・アンタゴニストとの結合を指標とし、内分泌攪乱物質をスクリーニングする方法、2) 生殖への影響とその作用機構ニワトリ胚肝臓におけるピテロゲニンII mRNAの発現を指標とし、*in vivo*生殖への影響を検討する方法、及び3) 脳機能維持型スライス標本を用い、電気的応答の光学的記録と微細形態の観察により中枢神経系に対する影響を評価する方法を検討した。即ち、1) においては、ビオチン化エストラジオールおよびイミノビオチン化エストラジオールを合成し、ヒト組み替えエストロゲン受容体 α 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(厚科研)。また、ビ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用いて、ヒト組み替えエストロゲン受容体 β と化学物質の結合を解析するための実験条件を検討し、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オリゴヌクレオチドとの結合に対する促進作用が認められることを示した。2) においては、エストラジオール投与ではピテロゲニンII mRNAの発現が認められるが、ノニルフェノール投与胚ではピテロゲニンII mRNA発現は認められないことを示した(環公害)。3) においては脳機能維持型スライス標本における性ホルモンの影響を検討し、この標本が生理的な機能を有しており、薬理学的および毒性学的評価に利用可能であることを確認した(厚科研)。

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においては、齧歯類を用いた2週間の反復投与毒性試験により、医薬品や化学物質による雄性生殖臓器への影響を検出できるか否かについてのバリデーションを28社の医薬品会社の協力を得て、24物質29プロトコールについて実施した。その結果、ガイドラインに従って投与可能最高用量まで投与量を上げ、更に精子のステージング分析を含む詳細な組織病理学的検査を行うことにより、検出可能との結果を得た(厚科研)。

化学物質の総合的安全性評価手法に関する研究においては、MBIとLPSの複合投与による血中NO₂/NO₃濃度上昇や毒性増強機構について検討し、腎重量の増加、BUN及びCRNの上昇、CRNクリアランスの低下が認められたことから、腎機能障害によるものであることが確認された。またMBIの脱硫化反応が阻害され、肝重量の増加、GOT及びGPTの上昇、肝組織の壊死が認められ、肝毒性の増強が確認された(厚移替)。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理的研

究

中枢神経系におけるATP受容体の機能の解析と医療への応用研究においてはATPによる培養海馬細胞標本におけるグルタミン酸放出抑制作用のメカニズムを検討し、ATPはG-蛋白共益型受容体を介してN型あるいはP/Q型電位依存性カルシウムチャネルの機能を抑制することによりカルシウムの細胞内流入を阻害し、グルタミン酸の放出を抑制することを明らかにした(委HS)。

また、グリア・ニューロン・ネットワークでのATPの機能について検討し、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TNFアルファを外液カルシウム依存性に放出することを明らかにした(委HS)。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

痛みの情報伝達におけるATP受容体の役割に関する神経・行動薬理学的研究においては、カプサイシン試験、ホルマリンテスト等の疼痛動物モデルを用いた行動薬理学的手法により、痛み伝達に対するATP受容体機能を検討し、ATPがブラジキニンに匹敵する痛みを誘発することを明らかにした。また、ATPが後根神経節ニューロンと脊髄後根とのシナプス伝達を亢進させ痛みを増強していることを示唆した(文科研)。

ATP受容体チャネルの分子生物学的改変により、ATP受容体チャネル上のATP感受性に関わる部位を同定した。また、チャネル孔とセロトニン、イミプラミンとのアロステリックな相互作用を明らかにした(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ついての研究においては、食品添加物であるDiphenylの代謝を検討し、毒性代謝物2,5-dihydroxybiphenylの生成に関してヒトはマウスよりラットの代謝活性に類似することを示した。また、2,5-dihydroxybiphenylの生成に、ヒトCYP1A2が関与することを示した。in vitro発現系を用い、DiphenylがCYP4Aを誘導することを示した(厚移替)。

内分泌攪乱物質ビスフェノールAのラット胆汁主代謝物およびサル血中主代謝物はそのグルクロニドであることを示した。

残留農薬等の相乗毒性に関する薬物動態学的研究においては、ゴムの酸化防止剤であるMBIのin vivoラットにおける肝薬物代謝酵素への影響を検討し、各種P450分子種を減少させる一方CYP2B2を増加させることを示した。また、in vitroにおいてCYP3Aによる代謝を抑制することを示した(厚科研)。

5. 薬物反応性の遺伝多型に関する薬理学的研究

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分子種ST1A3の²¹³Arg/²¹³His多型と結腸癌、膀胱癌の症例対照研究を行い、ヒトフェノール硫酸転移酵素のアミノ酸置換を伴う異型対立遺伝子と大腸癌の関連が少ないこと

を示した。また、膀胱癌について、ST1A3の²¹³Arg型とNAT2遅延型を併せて有するヒトが最も感受性が高いことが示された。これら異型酵素分子種による4-アミノピフェニルのN-水酸化体の代謝活性化能も膀胱癌感受性の結果と一致していた(委HS)。また、フェノール性水酸基を有する内分泌攪乱物質の硫酸抱合体生成に関与するヒト薬物代謝酵素分子種を明らかにした(厚科研)。

発癌感受性に影響を及ぼす遺伝子多型性に関する研究においては、多型性ヒト癌原物質代謝酵素遺伝子型と臓器癌との関連を評価するために、ヒト硫酸転移酵素の異種細胞発現系を用い、³²Pポストラベル法により癌原物質の代謝活性化能の測定系を構築した(厚癌研)。

なお、平成11年度より医薬品機構予算(主任研究者:北大鎌滝教授)による「安全かつ有効な新薬の開発と最適な薬物療法の確立に分子的基盤を与える薬物代謝の遺伝的多型に関する研究」班において「薬物代謝酵素の未知の遺伝子多型の発見および遺伝子多型と薬物毒性発現リスク評価に関する研究」を開始し、ヒトフェノール硫酸転移酵素ST1A3遺伝子のアミノ酸読み取り枠内のコドン213のArg/His多型は日本人においてもArg型83%、His型17%の出現頻度で存在していることを明らかにした。また薬物の代謝活性化に関与するCYP2E1をヒト肝癌由来細胞株に導入し、創薬に活用できる薬物毒性検定の試験系としての安定的発現系を構築したが、ミレニアムプロジェクトの開始に伴い、鎌滝班を辞退した。

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素案を作成し、それらを英訳したものととも厚生省に提出し、それについて我が国内外の意見を聴取するよう依頼した。また、ダイオキシン類の耐容一日摂取量(TDI)設定のためにダイオキシンの各種毒性試験報告を調査し、全身暴露量と毒性との関係を計算した。また、毎日どれだけのダイオキシンを摂取したら動物で毒性を発現した暴露量に達するか計算した。また、臭素化ダイオキシンの体内動態について文献調査を行った。

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、豊田和弘研究官が平成12年3月31日付けで退職し、日本たばこ産業株式会社に同年4月1日付けで就職した。また、賃金職員として仁保直子、原 綾乃が平成11年4月1日付けで、食品衛生協会リサーチ・レジデントとして高橋則行博士が同年11月1日付けで採用され、中川道子技術補助員が平成12年3月31日付けで退職した。また、韓国化学研究所の孫 和永博士がSTAフェローとして平成11年5月10日から病理部に配属され、国際協力事業団を通じて中国天津市薬品検査所から中国天津医薬品検査技術プロジェクトのカウンターパートとして、平成11年2月1日より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きた劉 雲氏が、同年7月31日に研修を終了し、帰国した。

短期海外出張は、広瀬雅雄部長がスイス・ジュネーブで開催された「IPCSのフモニシンB1の安全性に関する専門家会議」に出席し、討議を行った(平成11年5月9～16日)。また、イタリア・ローマで開催された「JMPRの専門家会議」に出席し、討議を行った(平成11年9月20～26日)。また、フランス・リヨンのIARCにて「げっ歯類の前胃発癌物質に関するScientific publication」に関する会議に出席し、討議を行った(平成11年11月27～12月3日)。さらに、ドイツ・ウッパーテルで開催された「Enhanced OECD Test Guideline 407 試験法の確立に関する会議」に出席し、発表・討議を行った(平成11年12月13～12月17日)。西川秋佳第一室長は、スウェーデン・ストックホルムで開催された「IPCS国際簡潔評価文書(CICAD)の第5回最終検討会議」と、それに引き続きイタリア・ローマで開催された「第53回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会」に出席し、討議を行った(平成11年5月24～6月12日)。さらに、オーストラリア・ブリスベンで開催された「砒素及び砒素化合物に関するIPCSタスクグループ会議」に出席し、討議を行った(平成11年11月13～20日)。三森国敏第三室長はフランス・パリで開催された「OECD第11回ナショナルコーディネーター会合」に出席し、討議を行った(平成11年4月20日～24日)。さらに、ベルギー・ブリュッセルでの「動物用医薬品についての国際獣疫事務局の安全性検討会議」に出席し、討議を行った(平成11年11月11～17日)。また、スイス・ジュネーブで開催された「第54回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会」に出席し、討議を行った(平成12年2月14～25日)。渋谷淳第二室長は、国際協力事業団の要請で「中国国家新薬安全評価検測センタープロジェクト」の発足に伴う短期調査のため中国・北京に出張した(平成12年2月14～3月3日)。

国外の学会出張としては、西川秋佳室長が韓国ソウルで開催された「第3回国際胃癌学会」に出席し、発表および討議を行った後、シユンセンで開催された「第14回韓国農作物ポストハーベスト科学技術学会」に出席し、講演を行った(平成11年4月26日～5月2日)。次いで、三森国

敏室長は韓国デジユンで開催された「第15回韓国実験動物科学学会総会」に出席し、発表および討議を行った(平成11年5月6～8日)。また、広瀬雅雄部長、渋谷淳室長、三森国敏室長が、イタリア・ベニスで開催された「ダイオキシン99国際学会」に出席し、発表および討議を行った(平成11年9月11～19日)。更に、西川秋佳室長、三森国敏室長、安原加壽雄主任研究官、古川文夫主任研究官が米国フィラデルフィアで開催された第39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12年3月18日～3月25日)。

研究業績

1. ラットの自然発生肝病変に関する研究

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の結果、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付加体およびメタロチオネインが細胞質内あるいは核内に観察された。また同肝炎発症ラットにおける抗酸化物質の影響を検討した結果、N-アセチルシステインに抑制効果を認めた。

2. 神経毒性の改善に関する研究

1) 神経毒性を有する抗癌剤であるビ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法による解析を終了し、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行い、最終評価を行った結果、時間の経過に伴いカドミウムの臓器内蓄積は進行するものの明らかな臓器障害性を認めないことを明らかにした。

2) 塩化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した結果、顕著な影響は認められなかった。

5. 生薬成分の副作用に関する研究(厚生科学研究費補助金)

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の検索を行い、病理組織学的評価の結果、弱いながらも明らかな増強作用を認めた。

6. ダイオキシン類の健康影響に関する総合的評価研究(厚生科学研究費補助金)

1) 臭化ダイオキシン類の発癌性に関する文献調査を行い、その発癌影響の可能性について調査・検討した。

7. 食品添加物の毒性並びに発癌性に関する研究(食品等試験検査費)

1) 乳酸鉄、バラオキシ安息香酸イソプロピルのラットを

用いた慢性毒性・がん原性試験を終了し、それぞれ最高用量2%、1%の混餌投与でも発癌性は認められなかった。ペクチン分解物慢性毒性・がん原性試験の病理組織標本作製を終了すると共に病理組織学的検索を継続した。硫酸アンモニウム、キシロース、アカネ色素、塩化マグネシウムの慢性毒性・がん原性試験の用量設定試験結果に基づき、動物実験を継続ないし開始した。

2) 納豆菌ガムの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。没食子酸の90日間反復投与毒性試験を行った結果、高用量投与により溶血性貧血の出現を認めた。トコリエノールの90日間反復投与毒性試験を終了し、無毒性量を推定した。また、補骨脂抽出物の90日間反復投与毒性試験を行った結果、高用量投与により精巢毒性と卵巣黄体形成不全の出現することが明らかとなった。ルチン、シアナット色素の90日間反復投与毒性試験を開始した。

3) 抗甲状腺物質による甲状腺発癌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った結果、発癌にTSHが必須であることがわかった。

4) 甲状腺二段階発癌モデルを用いて、コウジ酸に弱いイニシエーション作用の可能性を認めたことから、そのイニシエーション期間を更に延長した実験を開始した。

8. 動物用医薬品の毒性並びに発癌性評価に関する研究 (食品等試験検査費)

1) フルメキンの肝腫瘍修飾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行った結果、フルメキンはプロモーション作用のみならずイニシエーション作用を有することが示唆された。

9. 動物用医薬品の残留防止対策に関する研究 (厚生科学研究費補助金)

1) DHPNラット二段階発癌モデルを用い、キシラジンとその代謝物2,6-キシリジンの発癌メカニズムを検索した結果、2,6-キシリジンの鼻腔発癌はボーマン腺への傷害に続く二次的なプロモーション作用に起因し、キシラジンの甲状腺に対するプロモーション作用にはヨード取り込み阻害の関連することが示唆された。

2) RasH2マウスを用いてt-ブチルヒドロキノンについての発癌性の有無を検討した結果、6カ月投与では発癌性を認めないことが確認された。

10. 食品中化学物質の相互作用等に関する研究 (厚生科学研究費補助金)

1) 亜硝酸とエリソルビン酸ナトリウムあるいはヒドロキノンを複合投与したラットの前胃上皮を採取し、凍結保存した。

2) MNNGによるイニシエーション後、亜硝酸とトコフェロール、あるいはプロピルガレート投与した群ではラット前胃発癌が促進された。

3) 芳香族アミンと亜硝酸の同時投与におけるラットの長

期動物実験を終了し、標本作製を開始した。

4) 亜硝酸とフェニルアラニンあるいはN-アセチルシステインの同時投与で軽度の腎毒性の増強が認められた。

5) 多臓器発癌物質であるエチルニトロソ尿素をrasH2マウスに投与後、食品に含有する抗酸化物質であるブチルヒドロキノンと亜硝酸と同時に20週間投与し、その前胃発癌に対する修飾作用を検討する実験を行った。

6) MNNGでイニシエーションを行ったラットに亜硝酸と種々の用量のアスコルビン酸を投与し、胃発癌プロモーションの用量相関性を検討する実験を開始した。

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

1) エストラジオール・ベンゾエート (EB) をラットに皮下埋植することにより、EBの甲状腺腫瘍誘発が増強されることが明らかとなった。

2) メトキシクロルとノニルフェノールのラット・経口・28日間反復投与毒性試験を実施し、内分泌関連パラメータの解析と肝における α 2u-グロブリン蛋白質の発現状況の解析を行った。

12. 内分泌かく乱化学物質の発達期脳に及ぼす影響に関する研究 (厚生科学研究費補助金)

内分泌かく乱作用の陽性対照として、エストラジオールを胎生期ないし授乳期ラットに混餌投与する実験を行い、エストラジオールの母体に対する最大耐量投与により、脳の性分化の臨界時期における視床下部性的二型核でのエストロゲンに反応する遺伝子の発現低下を認めた。

13. 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 (厚生科学研究費補助金)

1) ヒトプロト型c-Ha-ras導入トランスジェニックマウス、p53ノックアウトマウスやXPAノックアウトマウスについての短期発癌性試験系に関する実験および文献を収集し、これらの試験系の有用性や問題点について検討した。

14. 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、前立腺等に発癌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、経時的に検索した結果、投与4時間後から標的細胞にDNA付加体形成および核小体分離が認められ、これらの指標によって化学物質の毒性あるいは発癌性を予測できる可能性が示された。

15. 発癌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) 肝および甲状腺発癌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に関する動物実験を終了し、肝モデルにおいてcDNA subtractionにより発現遺伝子群を得た。

2) 四塩化炭素投与ラット肝における脂質過酸化の発現および8-OHdG付加体形成に対するN-アセチルシステインの影響を検討した結果、顕著な影響はみられなかった。

16. トランスジェニックマウスの特性に関する研究

- 1) 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癌感受性の有無を検討するため、6カ月混餌投与実験を行った結果、発癌性は認められなかった。
17. 環境因子の発癌リスク評価に関する研究(文部省科学研究費)
 - 1) LacI導入p53欠損マウスを用いてMeIQxの発癌性を検索した結果、肝発癌性を確認した。
 - 2) Gpt deltaマウスにおいて、MeIQxによる肝臓および大腸への発癌性は認められなかった。
18. 動物による発癌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) 非遺伝子傷害性発癌物質の*in vivo*短期スクリーニングを可能とする分子指標を探索する目的で肝臓を標的とした発現解析を行ったところ、ペルオキシゾーム増生剤投与に反応するポリペプチド性シグナルを得た。
19. 未規制化学物質の基準化に関する研究(食品等試験検査費)
 - 1) 塩素処理水副生成物MXの発癌促進メカニズムを検討した結果、ギャップ結合細胞間連絡阻害活性を認めた。
20. トランスジェニックマウスの化学発癌増強メカニズムに関する研究(文部省科学研究費)
 - 1) エチルニトロソ尿素でc-Ha-ras遺伝子導入マウスに誘発された前胃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低率であった。
 - 2) 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癌感受性の有無を検討するため、6カ月飲水投与実験を実施した結果、胃に腫瘍は誘発されず、発癌感受性の低いことがわかった。
21. 食品の発癌抑制に関する研究
 - 1) 多臓器発癌モデルを用いてIP6とミオイノシトールの影響を検討した結果、肉眼観察においてともに乳腺腫瘍の抑制傾向を示した。
22. 喫煙関連発癌の制御機構と予防に関する研究(喫煙財団委託研究費)
 - 1) 喫煙の負荷はラットおよび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。
 - 2) DEN投与ハムスターにおいてDNA付加体の発現を経時的に検索する実験を終了した。
 - 3) タバコ煙はMeIQxによるラットの肝および大腸発癌を促進することを明らかにした。
23. 遺伝子改変動物を用いたタバコ煙成分の肺腫瘍修飾作用に関する研究(喫煙財団委託研究費)
 - 1) ウレタンでイニシエーション処置したrasH2マウスにタバコ成分のオイゲノールを26週間混餌投与した結果、オイゲノールに肺腫瘍修飾作用はないことがわかった。
 - 2) NNKでイニシエーション処置したrasH2マウスにタバコ成分のシンナムアルデヒドを26週間混餌投与する実験を継続した。
24. 内分泌かく乱化学物質による生殖への影響とその作用機構に関する研究(科学技術振興調整費)
 - 1) P53欠損CBAマウスの子宮発癌モデルにEEを投与することにより誘発される子宮腫瘍の増強メカニズムを明確にするための分子病理学的解析を行う目的で動物実験を開始し、エストロジェンに反応する遺伝子のクローニングと非RIプローブの作製を行った。
25. 食品中内分泌かく乱物質等の発癌修飾作用に関する実験的研究(厚生科学研究費補助金)
 - 1) P53欠損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、内分泌攪乱作用のあるビスフェノールAときなこの子宮腫瘍に対する修飾作用を検討した結果、いずれにもそのような作用はないことがわかった。
 - 2) 野生型CBAマウスにENUを1回投与後1年間無処置飼育し、p53欠損CBAマウスでみられるような子宮腫瘍が誘発されるか否かについて検討する実験を終了した。
 - 3) ラットDHPN甲状腺発癌モデルを用いてゲニステインとノニルフェノールの修飾作用を検討した結果、顕著な影響は認められなかった。
 - 4) ラットDHPN甲状腺発癌モデルにおいて大豆タンパクの修飾作用を検討した結果、顕著な影響はみられなかった。
 - 5) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用いてノニルフェノールの乳癌発生に対する修飾作用を検討する実験を開始した。
 - 6) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用い、乳腺腫瘍発生後に卵摘を行うと同時にゲニステインを投与し、乳腺腫瘍増殖に対する影響を検討する実験を開始した。
 - 7) RasH2マウスにエチルニトロソ尿素を投与し、子宮腫瘍を誘発させ、ゲニステインとノニルフェノールの子宮腫瘍に対する修飾作用を検討する実験を開始した。
 - 8) エチニールエストラジオールを雌rasH2マウスに短期間投与後、エチルニトロソ尿素を単回投与し、子宮発癌に対するホルモン前投与の影響を検討する実験を行った。
26. 食品による膀胱発癌に関する研究(食品等試験検査費)
 - 1) イソチオシアネート類の膀胱発癌機序の解明を目的としてベンジルイソチオシアネート(BITC)の混餌投与を行い、その初期過程に一酸化窒素やプロスタグランジンの生成が関与する可能性を見出した。
 - 2) BITCとアリルイソチオシアネート(AITC)の膀胱発癌イニシエーション作用の有無を検索するための動物実験を開始した。
 - 3) 低用量の遺伝毒性発癌物質と種々の用量のBITCを同時に与え、膀胱発癌に対する効果を検討する実験を開始した。
27. 非遺伝子傷害性発癌物質による胃発癌に関する研究

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結果、COX-2の発現は経時的に増加したが、iNOSの上皮内での発現はみられず、毒性発現にCOX-2の関与が示唆された。

28. 発ガン抑制・転移抑制薬の開発のための研究（ヒューマンサイエンス財団受託研究費）

1) ラット二段階胃発癌モデルのポストイニシエーション期投与において auraptene と 1'-acetoxychavicol acetate は抑制効果を示した。

2) 腫瘍予防物質探索のためのBOPハムスターモデルの作成に関する短期動物実験を終了した。

3) ハムスター二段階腫瘍発癌モデルを用いて、柑橘類含有成分 auraptene の影響を検討した結果、イニシエーション期投与では顕著な影響がみられなかった。

4) ハムスター二段階腫瘍発癌モデルのイニシエーション段階にアロエを同時投与した結果、抑制効果がみられた。

29. 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継続した。

変 異 遺 伝 部

部 長 林 真

概 要

前年度に引き続き、生活関連化合物の安全性に関する研究、変異原性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発に関する基礎的研究、変異原性試験のデータベースに関する研究、および細胞株の収集、保存、開発に関する研究を行った。特に、大腸菌の自然突然変異を促進する DinB の研究から、大腸菌からヒトに至る新しい DNA ポリメラーゼファミリーの存在が明らかになり、これらの酵素が DNA 修復と突然変異において重要な役割を果たしていることが示唆された。

人事面では、祖父尼俊雄部長が平成11年3月31日付で定年退官し、その後任として変異遺伝部第一室長の林真が平成11年4月1日付で就任した。また、変異遺伝部第一室長には本間正充主任研究官が平成11年4月1日付で就任した。祖父尼俊雄前部長は19年におよぶ在籍期間中、変異原性部の発展に大きく寄与し、特に医薬品規制ハーモナイゼーション(ICH)において我が国における変異原性研究の国際化に多大な貢献をした。これらの点が評価され、特に功績が大であった者として職員表彰内規に基づいて表彰された。平成9年4月から臨時職員として第三室において細胞バンク事業に協力した峯岸大輔氏が平成12年3月31

日付で退職し、その後任として飯塚了太氏を臨時職員として迎えた。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日より第一室において培養細胞を用いた研究に従事していた百瀬真希氏は平成11年3月31日付で退所した。第一室の松岡厚子主任研究官が平成11年6月1日から11月30日までの半年間、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業に係わる「外国への日本人研究者派遣事業」により、ストックホルム大学で染色体の数的異常誘発機構の解析に関する研究を行うため出張した。また、第三室の田辺秀之研究員は科学技術庁長期在外研究員として、染色体クロマチン構造の3次元解析に基づいた比較進化学的研究を行うため平成11年8月1日に1年間の予定でドイツミュンヘンのルードヴィッヒマキシミリアン大学で研究を開始した。平成9年3月31日をもって定年退官した第二室松井道子主任研究官は平成11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引き続き研究に従事している。HS振興財団の流動研究員として平成11年4月より金秀良氏が第二室において大腸菌 *dinB* の遺伝学的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10月1日より田所聡氏が研究支援者として第一室において培養細胞を用いた研究に従事している。

短期海外出張としては、鈴木孝昌第一室主任研究官は、世界保健機構、国際がん研究機構からの要請により平成11年4月19日より25日までの期間、フランスリヨンの国際がん研究機構の多段階発がん部において欧州共同体の研究費による「遺伝子型に基づく突然変異の解析に関する共同研究」のための研究打ち合わせを行った。

増井徹主任研究官は平成11年6月6日～6月10日まで米国ニューオーリンズで開催された米国インビトロバイオロジー学会において「正常ヒト上皮細胞由来増殖停止関連遺伝子によるアポトーシス誘導」に関する研究発表をおよび、情報交換を行った。

鈴木孝昌第一室主任研究官は平成11年7月4日～7月9日までデンマークコペンハーゲン大学で行われた第29回欧州環境変異原学会に出席し、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共同研究の成果について発表を行った。

林真部長は平成11年10月7日～10月9日まで韓国ソウルに出張し、国際生物統計学会韓国支部講演会において「日本における毒性学者と統計学者の交流の現状」について講演を行うと共に、KFDA/NITRで変異原性試験の新しい動きについて講演を行い、情報交換を行った。

本間正充第一室長は平成11年10月1日～10月6日に米国ボストンに出張し、ハーバード大学衛生学部主催の「放射線とがん」のシンポジウムに参加し、研究発表を行うと共に討議、意見交換を行った。

本間正充第一室長、山田雅巳第二室主任研究官およびピーターグループ研究員は平成11年10月30日～11月9日まで米国ヒルトンヘッドアイランドで開催された米国微生物学会学会主催の「DNA修復と突然変異」に関する研究集会に出席し、研究発表、討議、意見交換を行った。

第二室の能美健彦室長と金秀良流動研究員は、平成11年10月27日～11月10日まで、米国ダーラムのデューク大学へ出張しタンパクの結晶解析法に関する共同研究の打ち合わせを行い、ヒルトンヘッドアイランドの「DNA修復と突然変異」に関する研究集会に出席し、研究発表、討議、意見交換を行った。当研究集会において、能美室長はデューク大学ピーズ教授ならびにフランスCNRN フックス教授とHFSPの共同研究に関する打ち合わせを行った。

山田雅巳第二室主任研究官は平成12年1月8日～1月30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)へ出張し、大腸菌DinB(DNA pol IV)のDNAポリメラーゼ活性に関する共同研究を行った。

鈴木孝昌第一室主任研究官は平成12年1月11日～1月15日に米国サンタフェにて開催されたキーストンシンポジウム「分子毒性学、トキシコジェノミクスおよびそれらと関連するバイオインフォマティクスの創薬への応用」に関する会議に出席し、情報収集を行った。

本間正充第一室長は平成12年2月14日～3月3日まで国際協力事業団による中華人民共和国医薬品安全性評価管理プロジェクトにおける短期調査のため中国北京に出張した。

能美健彦第二室長は平成12年2月27日～3月4日まで米国ベンチュラで開催された「突然変異と発がん」に関するゴードン会議に出席し「*in vivo*突然変異」のセッションの座長をつとめた。

鈴木孝昌第一室主任研究官は平成12年2月29日～3月1日に米国ボルチモアで開催された健康科学研究所の「メカニズムに基づいたリスク評価へのジェノミクスの応用に関するプロジェクト」会議に出席し、国際共同研究に関する打ち合わせを行った。

本間正充第一室長は、平成12年1月13日～1月20日まで米国サンジエゴで開催された国際DNA修復欠損会議に出席し、ミスマッチ修復欠損細胞に関する研究発表を行うと共に、DNA修復異常によって引き起こされる遺伝性疾患に関する情報交換、情報収集を行った。

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(焙煎ダイズ抽出物、ガストリックムチン)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. 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、メチルアルシン酸、トリメチルアルシンオキシド)についてチャイニーズ

ハムスター肺由来細胞株CHL/Uを用いる小核試験を実施した(環境庁企画調整局環境保健部)。

3. 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、紫外線処理により得られた変異体の分子解析を行った(HS財団受託研究費)。

4. 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ガイドライン(案)に従って、*p*-クロロアニリンおよび2-クロロ-4-ニトロアニリンの小核試験を行い、同時に実施した染色体異常試験結果と比較し、両者の結果が一致することを確かめた(労働省化学物質情報課)。

5. 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

*In vitro*小核試験における多核細胞の出現、分裂細胞頻度の増加が化学物質の数的異常誘発を検出するための良い指標となることが示唆された。また、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紡錘体の形成を完全に阻害し、結果として倍数性が誘発されることが判明した。

6. トランスジェニックマウスを用いた変異原性試験に関する研究

ヘテロサイクリックアミンMeIQ_xの長期投与により*gpt delta*マウスに誘発された突然変異を分子レベルで解析した(厚生省がん研究助成金)。また、制がん剤投与によって得られた*cII*変異体のDNA塩基配列の解析を行った結果、プロカルバジンおよびシスプラチンに特徴的な変異スペクトルが明らかになった(厚生省がん研究助成金)。

7. トランスジェニックマウスを用いる変異原性試験のパリデーションに関する研究

日本環境変異原学会MMS研究会の共同研究として*gpt delta*マウスを用いる試験系のパリデーションを行い、研究施設間におけるデータベースのばらつきについて検討を行った。

8. 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グループにおいてメンテナンスの重要課題として問題となっている*in vitro*培養細胞を用いる小核試験法の評価を行うため、EUを中心とした国際共同研究に参加し、小核誘発の作用機序の異なる7種類のモデル化合物と2種類の陰性化合物について、サイトカラシン処理の必要性、被験物質での処理時間等、試験法を中心に検討した(医薬安全局審査管理課)。

9. 突然変異の誘発を促進するタンパク質の構造と機能に関する研究

MucBタンパク質の構造と機能に関する研究を行った。表面プラズモン共鳴装置を用いた研究からMucBは大腸菌

のプロセシビティー因子である β サブユニットと相互作用することが示唆された(国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

10. 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

自然突然変異の誘発を促進する大腸菌のDinBの分子機構について検討し, DinBが新規なDNAポリメラーゼであることを明らかにした(文部省科学研究費)。

11. 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

化学物質(PhIP)の肝臓, 大腸, 脾臓, 精巣, 脳, 骨髄に対する変異原性をトランスジェニックマウスを用いて検討した(科学技術振興調整費, 重点基礎研究, 科学技術庁)。

12. 損傷DNAの複製に関する研究

DinBの各種変異体についてDNAポリメラーゼ活性を測定し, N末端領域に位置するAsp8, Arg49, Asp103, Glu104を置換した変異体では, *in vivo*の変異原促進能と*in vitro*におけるDNAポリメラーゼ活性が失われていることを明らかにした(ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP))。

13. ヒト細胞ゲノム中のダイナミックな遺伝子突然変異の誘発機構に関する研究

ミスマッチ修復系に異常を持つ細胞の各種変異原に対する感受性や突然変異スペクトラムを検討した。

14. 酸化的DNA損傷に対する防御機構の研究

ヒト*oggl*遺伝子と相互作用するヒト遺伝子の検索を行った。また, *oggl*遺伝子をノックアウトしたマウスと*gpt delta*マウスとの交配を行い, *oggl*遺伝子の欠損により自然突然変異体頻度が上昇することを明らかにした。

15. DNA修復異常遺伝病の分子機構の解明に関する研究

ウェルナー症患者由来の細胞を用いた*in vitro*小核試験を行い, エトポシド等モデル化学物質について染色体異常誘発性に対する感受性の比較を行った結果, 顕著な差は認められなかった。また, RecQ遺伝子を欠損させたトリDT40細胞についても小核試験を実施した(厚生科学研究費・ヒトゲノム遺伝子治療研究事業)。

16. 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

細菌を用いる復帰突然変異試験, *in vitro*染色体異常試験, マウスを用いる小核試験のデータ入力のためのフォーマットに修正を加え, 改良を行った。

17. 培養細胞研究資源の整備に関する研究

長期保存のための「種」細胞について再構築を実施した(約30株)。マイコプラズマ汚染, ウイルス汚染の検出を実施し, 必要に応じて除去を実施する等細胞バンク基盤の整備を継続して実施した。

18. 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。また, 病院からの細胞の入手について検討を加えた(HS財団受託研究費)。

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

BVDV検査と, 細胞識別法の実施について継続して検討を進めた。BVDVによる高頻度汚染を確認し, 原因が血清に由来することを明らかにした。資源管理コンピュータシステムをWindowsに移行した。細胞識別システムは, WWWに公開し外部の研究者が直接参照できるように整備した。(厚生科学研究費補助金事業)。

20. ヒト初代培養細胞系の研究資源化に関する総合的研究

ヒト正常2倍体細胞をHSRRBから分譲することが困難であることが明らかとなったため, マスターバンクから供給する体制を確立した。10株の正常2倍体細胞を作製した(厚生科学研究費補助金事業)。

21. 上皮細胞の増殖停止機能の解析に関する研究

Eti-1遺伝子の細胞増殖抑制はP53遺伝子の発現状況に依存することが明らかとなり, その性状について検討を行った。

22. 生物系研究資料データベース構築に関する研究

昨年に引き続き約600レコードの画像データを蓄積し, その全てをWWWサイトを通じて公開した。昨年構築した, Linuxサーバの安全対策を実施した。外部からの攻撃に際しての対処法を確立した(科学技術振興調整費, 科学技術庁)。

23. 培養細胞個別識別システムの導入に関する研究

培養細胞の相互混入防止を目的に, 遺伝子配列に基づいた細胞識別報(STR-RCR)を新たに導入し, ヒト細胞の標準品質管理法として確立した。この有効利用を図るため新たに細胞識別データベースを構築し, 結果をデータベース化した。さらに, WWWインターフェースプログラムを作成して細胞識別情報を公開した(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。小泉睦子技術補助員は平成10年6月1日より継続して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、また研究面では内分泌かく乱化学物質、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「第29回OECD化学品合同会合」(平成11年6月、フランス)、「第9回高生産量化学物質初期評価会議」(平成11年6-7月、フランス)、「第8回OECD既存化学物質に関するタスクフォース会合」(平成11年10月、フランス)に、広瀬主任研究官が「第1回OECDのIUCLID改良のためのエキスパート会議」(平成12年2月、フランス)に出席した。また、長谷川室長および広瀬主任研究官は「第19回ダイオキシン国際シンポジウム」(平成11年9月、イタリア)および「ダイオキシンのヒトへの影響についての会合」(平成11年11月、ドイツ)に出張した。

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7物質の初期評価文書を作成し、1999年6-7月に開催された第8回初期評価会議で討議後、合意された2,2'-アゾビス(2-メチルプロパンニトリル)、4-ヒドロキシ安息香酸、イソシアヌル酸、ジメチル2,6-ナフタレンジカルボン酸の初期評価文書を修正・完成させ、OECD事務局に送付した。続いて、5物質の評価文書案を作成・送付し、2000年3月に開催された第10回初期評価会議において討議した。提出した5物質の初期評価文書(p-t-ブチルフェノール、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ブタンジオール、グリシジルメタクリル酸およびジアセトンアルコール)すべてが合意された。なお、現在初期評価文書の形式を大巾に改訂する作業が進められており、OECD事務局からの依頼で、ジアセトンアルコールについて新しい形式でモデル初期評価文書を作成中である。

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11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、生活環境審議会PRTR法対象化学物質専門委員会、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行っている。

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い、陽性対照物質投与試験の組織標本を用いて検討した。

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、アルキルフェノール類について、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11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の最新研究報告内容や内分泌かく乱作用の検出法に関して日本油化学会雑誌で解説すると共に、アルキルフェノールのエストロゲン様作用と生殖器系への影響について、食品化学学会誌に投稿した。

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成11年度は、昨年に引き続きアンチモンとニッケルの最新情報のフォローをすると共に、最近問題となっている未規制物質のうちMTBE(メチルトブチルエーテル)、アトラジン、ヒ素、MX(3-クロロ-4-(ジクロロメチル)-5-ヒドロキシ-2(5H)-フランソンの毒性情報の収集、整理を行った。(平成11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すると共にMXの毒性評価や飲料水中の安全性についても、Rev. Environ. Health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11年6月に行われたダイオキシン類のTDI見直しのために、平成10年度より引き続き、実験動物に対する毒性影響を最新の知見を再調査し、その毒性評価を行った。また、ダイオキシン類の毒性影響に関する国際動向調査のために、イタリアの

ベニスで行われた「第19回ダイオキシン国際シンポジウム」(平成11年9月)およびドイツのベルリンで行われた「ダイオキシンのヒトへの影響についての会合」(平成11年11月)に参加した。

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11年度は6品目について安全性評価を行った(平成11年度食品添加物安全性評価等試験検査費 食品添加物安全性評価費 調査研究報告書「既存天然食品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 豊島 聡
前センター長 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ー発足以来、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、平成11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四部が設置され中村晃忠療部部長が併任した。また、8月の人事異動により企画調整部に浜田淳部長が、審査第二部に古澤康秀部長がそれぞれ就任した。増員も11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。

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12年度には1名の増員が認められたところであり、新年度からは、更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11月には中央薬事審議会の審査関係の調査会は廃止されたところであり、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されたことから、一層気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、審査第四部

企画調整部長 浜田 淳
審査第一部長 池谷 壮一
審査第二部長 古澤 康秀
審査第三部長 橋 爪 章
(前審査第三部長 苗村 光廣)
審査第四部長 (併) 豊島 聡

(前審査第四部長(併)中村晃忠)

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特別部会で審議が行われるが、特別部会への対応等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、審査第三部及び審査第四部において行い、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、などを、審査第二部は医療用新医薬品のうち、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、医療用新医薬品のうち生物学的製剤、血液製剤等、医療用後発医薬品、一般用医薬品、医薬部外品並びに化粧品を担当した。審査第四部は、医療用具の承認、再審査、再評価に必要な審査並びに体外診断用医薬品及び歯科用医薬品を担当した。

審査センターの設置に伴い、審査の仕方はかつての調査会中心の外部審査から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、審査結果は審査報告書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分野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、あくまでも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はかっているところである。

以上のほか、後発品の審査、海外を含めた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11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。

製造また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1,000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。

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4,230件の届出があった。また、治験中の副作用報告として12,209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10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39品目、医薬品再評価については663品目の処理を行った。

大 阪 支 所

支所長 岡田敏史

平成11年度は、大阪支所が戦後間もない昭和24年4月に東京衛生試験所大阪分室として発足以来、丁度50年の節目にあたるということで50周年記念事業を計画し、記念碑(大阪衛生試験所発祥の地)の建立と50周年記念誌の発刊を行った。ただし、記念碑の建立についてはOB職員による世話人会を中心とし、現職員は事務局として協力した。

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)の創設は、平成7年4月に試験研究機関の重点整備・再構築(案)の一環として提起されたものである。その後、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が、省庁再編及び試験研究機関の独立行政法人化についての方向性が固まってきたことを受けて、平成11年度には新しい動きがみられた。

平成12年度予算要求に向けて、厚生省試験研究機関の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、当初のグランドデザインに対する見直し(微調整)が行われた後、平成14年3月には重点整備・再構築を一段落させるとの方向が示された。

基盤研については、その具体化を図るため平成11年度厚生科学研究班(主任研究者:岸本忠三大阪大学学長)が組織され、ポストゲノム(未来医療)整備構想が示された。

この研究班は、引き続き平成12年度も継続研究を行うものとみられ、平成12年6月には中間報告が予定されている。

平成11年5月、総務庁近畿管区行政監察局による行政監察が行われた。試験研究業務が適切に遂行されているか、施設設備、分析用大型機器の活用状況、研究職員の任用状況にいたるまで行政監察の対象となった。この結果は、国立衛研全体に対する行政監察報告として平成12年度中にまとめられる予定とされている。

施設・設備等の関係では、女性用ロッカー室の模様替え、休養室の整備（畳、壁等）、風呂場の改修によるシャワー室の新設、ガスコンロ及び流し等の取り替え工事等を行い、長年の懸案が解決された。

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、1社についてのみ継続されていたものであり、平成12年3月を以て2年間の検査期間を終了した。今後は、新たに製造しようとするもの、製造施設の移転等があった場合などに検査命令が出されることになる。

平成11年度の家国家検査、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160件、食用タール色素の製品検査260件、一斉取締試験96件、輸入食品試験2件について実施した。このうち、色素の製品検査で1件、一斉取締試験で2件の不合格品があったが、他はすべて合格であった。また、標準品については、医薬品試験用標準品32品目につき、計6,684個を製造した。

平成11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13課題、食品等試験検査費4件、家庭用品等試験検査費1件、HS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。

なお、平成11年11月30日付けで川島邦夫生物試験部長が退職し、引き続いて12月1日付けで岡田敏史支所長が生物試験部長事務取扱をすることとなった。

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、エマルション及びリポソームなど

微小分散系製剤の安定性及び製剤機能評価に関する研究、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財団の創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業に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4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たが、件数は前年度に比べ減少した。これは1社の製品については平成11年3月を以て国家検査を終了していたことによるものであり、他の1社の製品のみが検査の対象となっていたことによる。平成12年3月を以て、これらの製品に対する国家検査も終了することとなった。今後は、新たに製造承認がされた場合、承認内容の一部変更が行われた場合、製造施設の移転等があった場合などに検査命令が出されることになる。

新規標準品として、スウェルチアマリン、ニコチン酸トコフェロール及びトロンボモジュリンの3品目を新たに設定した。ただし、トロンボモジュリンについては、厚生科学課の判断により、まだ告示に至っていない。

谷本室長は、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11年7月17日～8月28日、天津）。同室長は、ICH/Q7A専門家会議に出席し、ICH/GMPガイドライン作成のための協議を行った（平成11年10月3日～10日、ワシントン）。また同室長は、WHOによる東南アジア地区における不正医薬品鑑別法に関する研修会に講師として出席した（平成11年12月5日～11日、マニラ）。また、前川技官は、US-JAPANアルドース還元酵素ワークショップ（平成12年1月22日～28日、ハワイ）に、斎藤技官は、生体高分子とモデル膜の相互作用に関する国際学会（IBMM2000）（平成12年3月24日～31日、ハレ）に、四方田室長及び宮崎技官は、第219回アメリカ化学会（平成12年3月25日～4月1日、サンフランシスコ）に出席し、それぞれの研究成果を報告し、関連分野の研究者との意見交換及び情報収集を行った。

業務成績

1. 国家検査

ヒトインスリン製剤の国家検査は160件あり、すべて合格であった。なお、本年度対象としてきたヒトインスリン製剤の国家検査は、平成12年3月を以て終了した。今後は、新たに製造承認を受けたヒトインスリン製剤等が国家検査の対象となる。

2. 一斉取締試験

平成11年度の一斉取締試験は、前年度に引き続き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。

後発品の多い注射剤71件、輸液製剤等(腹膜透析用剤)13件及び後発品の多い経口剤12件の計96件が対象品目となった。このうちエルカトニン注射液10件については定量試験を、後発品の多い注射剤(メキタジン製剤)12件については、製剤機能試験(崩壊試験又は溶出試験)及び定量試験を実施し、その他については異物試験を行った。この結果、エルカトニン注射液で1件(含量不足)及びグリチルリチン・アミノ酸複合注射液で1件(白色薄片状異物)が不適と判定され、その他はすべて合格であった。

3. 標準品製造

28品目、計4,168個の標準品の製造を行った。なお、平成11年度新規製造予定品目については、平成12年3月31日付でスウェルチアマリン及びニコチン酸トコフェロールが新たに告示された。トロンボモジュリンの告示時期については、厚生科学課と交渉中である。

4. 指定検査機関を対象とする技能試験

前年度に引き続き、厚生大臣が指定する指定検査機関の医薬品試験検査技術の向上と検査結果の信頼性確保を図るための技能試験を実施した。各都道府県薬剤師会附属の試験検査センターを対象としているが、今年度は希望があれば地方衛生研究所も対象とすることとし、参加希望のあった6府県の地衛研も同じ内容での技能試験を実施した。

5. 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。

6. その他

中央薬事審議会の各種調査会における審議及び日本薬局方、日本抗生物質医薬品基準、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。

なお、平成11年11月に中央薬事審議会の大幅な組織改正があり、承認審査に関わる新薬調査会等が廃止され、審査センターを中心とする内部審査方式に改められることとなり、必要に応じて専門協議の場に参加し、協力することとなった。

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

日周一般試験法「粘度測定法」、「赤外吸収スペクトル測定法」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。既に、審議終了し、JPフォーラムに内示案が公開された。また、「電気滴定法」の改正案を「滴定終点検出法(電気滴定法)」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JPフォーラムに公開された。

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。

(2) 標準品の品質規格の設定に関する研究

(2)-1 スウェルチアマリン標準品及びニコチン酸トコフェロール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。

(2)-2 平成12年度新規製造予定のセンノシドA、センノシドB及びプエラリン標準品製造のための予備調査及び試験研究を行った。

(3) 情報理論に基づいた分析値信頼性評価手法の開発

HPLCの検量線に由来する不確かさを、FUMI理論により求められる測定値の分散から推定できることを実際の検量線の日間変動データに基づいて検討した。

(4) 医薬品の光学分割に関する検討

ロートエキス製剤中のヒヨスチアミンの光学分割に円偏光二色性検出器を適用したところ、HPLCで光学分割が不十分な場合でも、理化学的に分離定量が可能となることが明らかとなり、医薬品中の光学異性体の純度試験に有効な方法であることが示された。

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) 酸性多糖類と医薬品との複合体生成

ヒアルロン酸水溶液及びヒアルロン酸ゲルと医薬品との相互作用につきさらに検討を続け、構造の大きく異なる一連の医薬品においても、ヒアルロン酸との相互作用の強さは各医薬品の臨界ミセル濃度と相関が認められることを示した。また、酸性多糖類とテトラサイクリン類のドキシサイクリンとの熱可逆性ゲルでは、酸性多糖と医薬品の結合比は等量であり、塩溶液中で一次の放出を示すことが明らかとなった(HS受託研究)。

(2) 水溶性高分子の特性解析における粘度検出器の適用につき検討し、多糖類の特性評価に応用可能であることを明らかにした(HS受託研究)。

3. 血漿アポリポ蛋白質の結合選択性を利用した脂質エマルションの代謝制御

脂質エマルションとアポリポ蛋白質やリポ蛋白質リパーゼとの相互作用について *in vitro* 及び *in vivo* で評価を行った結果、スフィンゴミエリンはアポEの結合性やリポ蛋白質リパーゼの反応性を阻害することでエマルションの血中滞留性を著しく増加させること、コレステロールはアポCのエマルションへの結合を阻害することで逆に血中消失を促進することを明らかにした(文部省科学研究費)。

4. リポソームの薬物キャリアーとしての応用に関する基礎的研究

カチオニックリポソームとプラスミドとの複合体の構造

をX線小角散乱によって測定し、プラスミド発現効率と膜構造との関連性を検討した。その結果、中性脂質であるコレステロールが膜構造を堅固にすることで血中での複合体の構造を安定化していることが示唆された。

5. 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

培養ラットシュワン細胞におけるSDH mRNAの発現は高グルコース負荷及び高浸透圧負荷で変動しなかったことから、高浸透圧負荷における細胞内のソルビトール蓄積にはAR mRNA発現の誘導が重要であることを明らかにした。

(2) ヒト型試験系に関する研究

マウスAR遺伝子を欠損させてヒト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の設計を行い、その作製を開始した。

(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

末梢神経シュワン細胞でポリオール経路が強く発現しており、この経路を構成するAR及びSDHのmRNA量を培養シュワン細胞で比較したところ、AR mRNAはSDH mRNAの約10倍量存在することが明らかになった。この結果から、末梢神経シュワン細胞はソルビトールを蓄積しやすい性質を有することが示唆され、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。

(4) 熱帯病に対する新たな治療薬に関する研究

南米産薬用植物より抗リーシュマニア活性をもつゲルマクラン化合物数種類の分離、合成、同定を行い、その作用機序について検討を行ったところ、リーシュマニア酵素系の阻害であることが推測された。

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、輸入食品検査を行うと共に、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、内分泌かく乱物質の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究を行った。

人事面では平成12年3月で岡田 舞技術補助員が退職し、同年4月1日付けで海野有紀子技術補助員が採用された。

海外出張では辻 澄子室長が平成11年9月26日より30日まで米国・ヒューストンで開催された第113回AOAC国

際会議に、吉井公彦、天倉吉章研究員が平成12年2月9日から11日までベルギー・ブルージュで開催された第6回クロマトグラフィー分析に関する国際会議に、また外海泰秀部長、石光 進室長が平成12年3月25日から31日に米国・ヨセミテで開催された第12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。

業務成績

1. 製品検査

タール色素及びタール色素レーキ260検体(平成11年4月1日～平成12年3月31日)について検査を行った。食用青色1号アルミニウムレーキの1件が他の色素の項で不合格となった。

2. 輸入食品検査

オランダ産リキュール2件の副成色素の検査を行った。

研究業績

1. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 食品添加物の製品検査等の規格に関する試験法の作製

食添Ⅶに、5種類のアゾ系タール色素中の有機性不純物のHPLCによる限度規格が設定された。しかし、それらのHPLC条件は各色素毎に異なるため、多数の検体を処理する製品検査では多大の時間を要し、検査遂行に不都合を来す。また、Y-5中の4,4'-(ジアミノ)ジベンゼンスルホン酸=二ナトリウム塩(DAADBS)及びスルファニル酸アゾG塩色素(SA-G)が同一ピークを示し、分離・定量が難しい。そこで、Y-5中のDAADBS及びSA-Gが分離・定量できるHPLC条件を検討し、さらにその方法を他の4種類のアゾ系食用色素に適用して統一的なスクリーニング法を開発した。本法による平成11年度製品検査アゾ系タール色素163検体中の有機性不純物の実態調査結果では、全ての検体中の規制対象物質は規格内であった。

(2) 食品中の添加物の分析法に関する研究

既存添加物名簿収載品リストに酸化防止剤として収載されているエラグ酸について、カートリッジカラム法による精製、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。また本法を用いて、食品中の含有量調査を行った結果、加工品に添加物としての添加は認められず、天然物(主に果実)由来の検出が認められた。

(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

規格整備されていない既存添加物エラグ酸の規格基準作成に寄与するための試験として、純度試験の重金属の項についてICP発光分析法の適応を試み、それらを含めてエラグ酸の規格案を作成した。

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

農作物中クレトジム、クレトジムスルホキサイド及びクレトジムスルホンを全てスルホン化し、ミニカラムで精製

後HPLCで測定し、含量を算出する分析法を作成した。本法を各種農産物に適用し、良好な結果を得た。

(2) 残留農薬告示分析法見直しに関する研究

昨年に引き続きフルスルファミド、ベンタゾン、イナベンフィドの告示分析法の改定案を検討した。上記3農薬を誘導体化することなくHPLCで同時分析し、LC/MSで確認する方法を作成した。また、バミドチオン、メチオカルブ、ニテンピラムの現告示法における有害溶媒ジクロロメタンを他の抽出溶媒に置き替える検討を行った。ジクロロメタンを酢酸エチル等に代替して分析を行った場合、回収率が70%以下と低くなった。

(3) 残留農薬の超迅速分析法開発に関する研究

青果物中に残留する27農薬を、超臨界流体抽出装置、固相抽出 (Sep-Pak FlorisilとBond Elut PSA) によるクリーンアップ及びフォトダイオードアレイ検出器付きHPLCで測定を行う迅速分析法を開発した。農作物によっては妨害ピークが多く測定が困難なものもあったため、クリーンアップの際の溶出を3画分に分けることによって、妨害ピークを分散させて目的ピークとの分離を図った。本法を各種農作物に適用し概ね良好な結果を得た。

3. 輸入食品検査に関する研究

小麦等のポストハーベスト農薬として用いられるマラチオンは、厚生省告示分析法で測定する際、実際に含有している量よりも低い測定値しか得られないことを見出し、この原因究明を行った。その結果、粉碎した小麦に水を加えて膨潤する操作によって、小麦中のマラチオンが酵素的に分解することが判明した。

4. 新開発食品等の安全性の確保に関する研究

茶ポリフェノール及びタンニン酸を0.01-1.0 g/kgの用量でラットに3週間強制経口投与し、血清抗酸化物質、血清脂質、ステロイド及びミネラル排泄に及ぼす影響を調べ、以下の結果を得た。①タンニン酸は0.1 g/kg以上の投与量でラットの成長抑制作用を示したが、茶ポリフェノールは0.5 g/kgの投与量で生長抑制の傾向がみられた。②茶ポリフェノール、タンニン酸ともに肝臓トリグリセライド濃度を有意に上昇させる傾向があった。③血清TBARS値は茶ポリフェノール1.0 g/kg投与ラット及びタンニン酸0.1-1.0 g/kg投与ラットで有意に低下した。④茶ポリフェノール及びタンニン酸は、用量非依存的に糞中中性ステロイド・胆汁酸排泄量及びその組成に影響を及ぼした。⑤茶ポリフェノール及びタンニン酸は、同時投与でない限りにおいては、肝臓ミネラル含量や糞中ミネラル排泄量に顕著な影響を及ぼさなかった。

5. 内分泌かく乱物質の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究

フタル酸エステル類について、日本国内で喫食されている食品の汚染実態及び摂取量を把握するための研究を行った。フタル酸エステル類11種及びアジピン酸ジ(2-エチル

ヘキシル) (DEHA)を調査対象とした。試料をアセトニトリルで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配及びフロリジルとPSAを組み合わせたカラムで精製し、GC/MSで測定する分析法を開発した。この方法を用いて3機関で同一の試料を分析した結果、標準偏差の幅は平均値の10%未満または検出下限値 (LOD) 以下で、分析値はよく一致した。実態調査として市販弁当・定食及び病院給食を分析した結果、いずれにおいてもDEHPの検出量が最も高かった。DEHP摂取量の平均値は、定食10検体で一食当たり40 μ g、弁当10検体で一食当たり1768 μ g、3地域の3病院において提供された給食各1週間分 (計63検体) で一日当たり519 μ gであった。その他のフタル酸エステル類についてはいずれも一食または一日当たり平均300 μ g未満の摂取量であった。

生 物 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、ダイオキシン類の健康影響に関する総合評価研究、細胞周期の制御機構に関する研究などを行った。また、ヒューマンサイエンス振興財団からの受託研究2課題「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」及び「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」、さらに厚生省特別研究「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」に参加し、それぞれ着実に成果を上げることができた。

海外出張は、原園 景技官が米国での毒性学会第20回年会 (平成11年11月6日~12日、マククリーン) に参加し、討議を行った。江馬 眞第二室長が米国での毒科学会第39回年会 (平成12年3月19日~23日、フィラデルフィア) でジブチ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。また、同室長は、中華人民共和国医薬品安全性評価管理センタープロジェクト短期調査 (平成12年2月14日~3月3日、北京) のために出張した。

なお、平成11年11月30日付けで川島邦夫部長が退職し、引き続き12月1日付けで岡田敏史支所長が生物試験部長事務取扱をすることとなった。

業務成績

1. 国家検査

ヒトインスリン製剤の国家検査（無菌試験）は160件あり、すべて合格であった。なお、本年度対象としてきたヒトインスリン製剤の国家検査は、平成12年3月を以て終了した。

2. 一斉取締試験

平成11年度の一斉取締試験は、前年度に引き続き後発医薬品の再評価事業の一環として行われた。後発品の多い注射剤61件について無菌試験を、このうち33件については発熱性物質試験も合わせて実施した結果、いずれも適合と判定された。なお、薬品試験部による異物試験で不適と判定された1件についても、無菌試験には適合していた。

また、輸液製剤等（腹膜透析用剤）13件につき、無菌試験（10件）又はエンドトキシン試験（3件）を実施した結果、いずれも適合と判定された。

3. 標準品製造

エンドトキシンほか4品目、計2,516個の製造を行った。なお、新規に製造した低含量タイプのエンドトキシン標準品の名称が「エンドトキシン100標準品」とされたことから、従来のエンドトキシン標準品の名称が「エンドトキシン10000標準品」に名称変更された（平成12年3月31日告示）。

4. 国際協力

平成12年度より開始が予定されている国際協力事業団の中国医薬品安全性評価管理センタープロジェクトの立ち上げにあたっての予備調査に協力した。

5. その他

中央薬事審議会の新薬調査会における審議及び日本薬局方の改正作業（医薬安全局審査管理課）への協力を行った。

なお、平成11年11月に中央薬事審議会の大幅な組織改正があり、承認審査に関わる新薬調査会等が廃止され、審査センターを中心とする内部審査方式に改められることとなり、必要に応じて専門協議の場に参加し、協力することとなった。

また、残留農薬安全性評価委員会の活動に協力した（生活衛生局食品化学課）。

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の最終段階として、Stage 5B案の作成に協力した。平成11年9月、本案をもって3薬局方間での合意が成立し、国際調和が完了した。

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

創傷被覆剤、止血剤など10種類のコラーゲン製品につき、発熱性物質汚染のサーベイを行い、2製品に発熱惹起量のエンドトキシン汚染を認めた（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) triphenyltin chlorideとその代謝物diphenyltin chlorideをラットの妊娠初期に投与したとき、ともに早期の胚致死作用を示すことを明らかにした。

ii) 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

新規発熱性物質試験法の指標細胞として開発したヒト単球様細胞株は、ヒト生体内における発熱性（炎症性）サイトカインの産生をシミュレートできる有意性の高い指標細胞であることを明らかにした（HS振興財団受託研究費）。

iii) ラットの脱落膜反応を用いた発生毒性検出システムの検討

butyl benzyl phthalate (BBP) 及び 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、BBP及びTBTCIによる胚致死との関連が明らかになり、胚致死作用は母体の子宮機能低下を介して作用することが示唆された（厚生省特別研究「安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究」での分担研究）。

iv) 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dibutyl phthalate (DBP) による胚致死作用は、妊娠母体の子宮機能低下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）。

v) 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、内臓奇形を有する胎児の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）。

vi) 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きのラットのオス胎児の肛門生殖突起間距離短縮、精巣下降不全等の内分泌かく乱作用発現の臨界期は、妊娠15-17日であることを明らかにした（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）。

vii) 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

試験を実施し、ビスフェノールAは繁殖に影響を及ぼさ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: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)。

viii) ダイオキシン類の健康影響に関する総合評価研究

文献調査等により情報収集を行った(厚生科学研究費補助金分担研究:ダイオキシン類の生殖・発生に関する評価に関する研究)。

ix) モノベンジルフタレート of 生殖発生毒性

モノベンジルフタレートを妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、胚致死作用及び催奇形作用を示すことを明らかにした(既存化学物質等の試験調査)。

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

培養ラット神経上皮細胞の分化に及ぼす培養条件の影響を検討した。低カルシウム培地中、32℃の条件で神経細胞への分化の割合が上昇することが明らかになった。

ii) 細胞周期の制御機構に関する研究

メラノーマ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メカニズムの一つとして、Cdc2Tyr15のリン酸化によるcyclin B-Cdc2複合体の活性低下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マウス由来培養ケラチノサイトにおいてインターフェロン- γ 刺激により、誘導性NO合成酵素(iNOS)が誘導されることが明らかになった(HS受託研究費)。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎

概 要

施設整備として、堆肥舎の屋根の吹き替え及び鉄骨支柱の錆止め塗装工事、資料保存庫並びに作業舎の窓枠のアルミサッシへの交換工事を実施した。

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」、厚生科学特別研究事業による「緊急に資源確保を要する生薬-マオウに関する研究」並びに平成11年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「薬用植物の種に特異的な機能の分子生物学的解析」を実施し、各報告書及び薬用植物栽培指針案を提出した。

薬用植物の一般市民への啓蒙活動として、第一回薬用植物に関するワークショップ「アイヌ民族の有用植物とその

利用法について」を、平成11年8月20日・21日の2日間にわたり名寄市北国博物館との共同にて開催し、5名の講師による講演会並びに北海道大学雨龍演習林における野外観察会を行い合計93名の参加のもと盛況の内に終了した。終了後記録集を作成し、参加者に配布した。

海外出張は、厚生科学特別研究事業による「緊急に資源確保を要する生薬-マオウに関する研究」の一環として、柴田敏郎がモンゴルにおけるマオウ類の分布と品質並びに潜在供給量に関する調査のため、平成12年3月26日から31日までモンゴルに出張した。

業務成績

1. 種子交換

採種 216種 (筑波試験場へ送付)

受け入れ 35件 89種

分譲 45件 79種

2. 指導業務

511名の来場者に薬用植物の情報提供、栽培指導を行った。

研究業績

1. けしの直接抽出法に関する研究

最適栽植密度および朔果の最適収穫時期を明らかにするべく、10a当たりモルヒネ収量を比較の結果、疎植栽培では切傷期から登熟期にかけて急激な増加が認められ、収穫時期としては登熟期が有利であることが確認できたが、一方、密植栽培では、切傷期に最も高い収量が得られたものの登熟期にかけて増加が少なく、これは切傷期以降倒伏する個体が多く認められ、収穫株数が減少することに起因することが判明した。以上の結果より、条間60cm不間引の密植栽培で、倒伏株が出現する前の切傷期から登熟期にかけて収穫するのが適当と考えられた。

2. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験

1) カンゾウの栽培研究

生育・グリチルリチン含量に及ぼす無機成分の影響を検討した結果、根の生育には磷酸やカルシウムが強く影響し、欠乏した場合、莖数・分枝数・葉数を顕著に抑制し、地上部乾物重も著しく低下させ、また、根の生育にも顕著な影響を及ぼしたが、グリチルリチン含量への影響は少ないと考えられた。

2) ウイキョウの栽培研究

1年目の栽植密度及び無機成分吸収量を検討した結果、10a当たり2,500~1,666株の密度が適当であり、また、莖葉中の無機成分吸収量は、加里が最も高く、10a当たり施肥量は25~30kgと推定された。種子中のアネトール含量は、密植栽培ほど有意に高まる結果が得られた。

3) カワラヨモギの栽培研究

沖縄産リュウキュウヨモギ、中国および韓国産カワラヨモギ *Artemisia capillaris* について、日本本土産カワラヨモギ並びにヨーロッパ産 *A. campestris* との形態的遺伝形質及び

成分比較を行った。その結果、沖縄産1系統はヨーロッパ産 *A. campestris* と類似していたが、他2系統は別種と考えられ、また、供試した沖縄産3系統及びヨーロッパ産 *A. campestris* はいずれもカワラヨモギに特徴的に認められるジメチルエスクレチン (DME) やカピラリシン (CAP) を全く含まないか極わずかに検出される程度で、生薬としては使用できないものであることが確認できた。一方、今回供試した韓国産及び中国吉林省産カワラヨモギは、頭花の形態の特徴から日本産カワラヨモギと同一であるが、DME、CAP両成分の含量が低い成分変種である可能性が推測され、生薬としてはいずれも劣品であることが明らかとなった。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 島 山 好 雄

概 要

人事面では、平成11年7月1日付で菱田 敦之技官が採用され、栽培研究室に配属された。他に、科学技術特別研究員 Mia Md Wahiduzzamann氏が平成8年10月1日～11年9月30日まで研究を続け、ヒューマンサイエンス財団から東野 薫氏が12年4月1日～13年3月31日まで派遣されることになった。協力研究員として、Jung Da-Woon・南基泰両氏、研究生として Gatellier Laureline (筑波大学)・田中章江 (佐賀大学) 両氏、実習生として別井史枝氏を受け入れた。

本年度の施設関係では、焼却炉煙突交換・温室外構工事・揚水ポンプ交換・危険物倉庫および屋外便所の塗装などが各所修繕として行われた。

研究業務については、ヒューマンサイエンス財団法人の受託研究・官民共同プロジェクト研究の一環として、「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、「薬用植物栽培・品質評価法に関する研究」、「薬用植物資源の保存および保護に関する研究」、「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」などを実施した。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」も継続実施している。

平成11年7月13日、恒例の薬用植物栽培技術フォーラムを開き、ウチダ和漢薬 佐橋佳郎、第一薬科大学 木村孟淳、金沢大学 御影雅幸、ツムラ漢方研究所 寺林 進、国立衛生薬部 関田節子の各先生を招き、集中的にマオウの講演および検討を行った。

平成12年3月6、7日には、筑波試験場において、寺尾所長・三瀬副所長・首藤審査センター長・長田総務部長・

佐竹生薬部長出席のもと、今年度研究業務および来年度計画について報告した他、共同研究・種子交換業務・フォーラム・研究体制などについて討論した。

業務成績

交換用種子保管数	1065点
11年度導入種子数	227点
分譲種子数	4155点
種子リスト配布先	75カ国 434機関
遺伝子資源保存数	
低温保存試験用種子	152種 1634点
低温保存交換導入種子 (昭和63年～平成11年、継続)	約5000点
超低温保存培養体	40点

研究業績

1. 薬用植物の優良系統の選抜・育成に関する研究

(1) マオウの国内栽培に関する研究

筑波試験場で保存する *Ephedra distachya* の5年生株から苗を調整し、共同研究者の5栽培試験場・3大学・1県立試験場において栽培研究を始めた。1999年4月27日に定植、同8月16日から12月まで1月毎に地際から地上部を刈り取って、乾物測定および成分分析の試料に供した。活着率は70%前後、乾物重は小さく、8～10月に収穫した場合は翌年以降も再生産が可能であるが、11月以降では再生が見られなかった。収穫した茎葉を4種の乾燥法—ビニールハウス内天日乾燥・送風乾燥40℃・同60℃・凍結乾燥—で乾燥したところ、送風60℃が乾燥早く、アルカロイド含量も低下せず、好適乾燥法と思われた。総アルカロイド含量については、日局13の規定の倍量以上あり、その季節変化は11月に向かって漸増し、12月には9月の水準にまで減少した。

2. 薬用植物の栽培に関する研究

(1) けしの直接抽出に関する研究

1998年10月21日播種し、1999年5月31日 (果熟期)・6月9日 (果熟～登熟期)・6月15日 (登熟期) の3期にわけて、果梗30cm付きさく果を収穫、果殻収量およびアルカロイド収量を調べたが、今年度の試験では果熟期の両収量が最も多く、登熟期にむけて減少することから、収穫期は果熟期が適当と判断した。また、春播栽培 (播種: 1999年3月24日) では栽植密度を検討し、条間70cmを共通、株間5cm・10cm・15cmの3水準を設け、果殻収量およびアルカロイド収量を調べたところ、株間5cm区の果殻収量が最高を示し、モルヒネ収量は5cm区が15cm区の2倍に達したが、コデイン収量には3区間に差が見られなかった。

あへん採取栽培ではあへんの多収性とあへん中アルカロイド高含量が望ましいが、抽出栽培では、果実の多収性と果殻中アルカロイド高含量が必要である。そのために、従来と異なる抽出用品種を育成する必要がある、保存18系

統の特性調査を行った。その結果、果殻収量の多い系統4・総アルカロイド含量の高い系統3・モルヒネ含量の高い系統3を見出し、その中から、直接抽出に適した系統として3系統を選抜した。

3. 薬用植物の組織培養に関する研究

(1) 器官培養による有用物質生産に関する研究

光照明下で培養したムラサキシユートを暗黒下で培養すると茎表面にシコニン誘導体を形成するが、その蓄積部位を鏡検したところ、色素は表皮細胞上に形成され、油状に表皮細胞間隙に蓄積されていた。培養シュートの根および土耕栽培株の根に形成された色素も、上述と同様、表皮細胞に蓄積されていた。全RNAを抽出し、LEDI-2をプローブとしてノーザンブロットによる発現解析を行った結果、シコニン誘導体を生産しているシュートの茎にのみLEDI-2の発現が確認された。また、種々の培地で培養したムラサキ培養シュートおよび栽培株について、抗酸化物質であるコーヒー酸誘導体の生産性を調べた。液体培地で培養したシュートはシコニンおよびコーヒー酸誘導体を高生産するが、培養シュートと栽培株では3種のコーヒー酸誘導体含量の比率が異なっていた。また、固形培地にシュートを植え付け、照明下および暗黒下で5週間培養したところ、照明下ではシコニン誘導体生産が抑制されPHBOG含量が高いのに対し、暗黒下では誘導体が生産され同含量が低かった。照明下で生育したシュートを液体培地に植え替え、暗所にて培養したシュートの色素含量は2週目から急激に上昇し、PHBOG含量は1週目に著減した。以上の結果から、シコニン誘導体を生産していない培養細胞中にPHBOGが大量に蓄積され、誘導体が生産され始めると蓄積されたPHBOGが消費されることが確認できた。

(2) 薬用植物の超低温保存に関する研究

ヒヨスの不定根を極長期にわたって保存するために、簡便なガラス化法による超低温保存法を開発するべく試験を行った。不定根の先端を1日間前培養し、それをローディング液で処理、その後ガラス化液に置換、処理した。処理後、チューブごと液体窒素中で保存した。液体窒素から取り出したチューブは水浴中で解凍し、ガラス化液を除去後、固形培地で再培養を行ない、さらに液体培地に移し、そのアルカロイド含量を調べた。超低温保存後の再生率は条件のいいもので90%以上に及んだが、再生率には継体維持培地・前培養培地・超低温試薬の調製に用いた基本培地・ガラス化液処理時間などが影響を与えた。再生後のトロパンアルカロイドについては、ヒオスチアミン・スコポラミンなど測定した5種の含量は未保存の根と同程度であった。

伊豆薬用植物栽培試験場

場 長 飯 田 修

概 要

研究業務としては、厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業「薬用植物資源の分布調査とその利用に関する研究」による北海道における野生トウキの自生地調査及び厚生科学特別研究費補助金「麻黄の栽培に関する研究」を行った。他に、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」に関し、センナ、アミガサユリ及びカラスビシャクの栽培試験を行い、さら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」を11月から開始した。

施設整備関係では、既設のISDN回線にルータを設置し、簡便な場内LANを構築した。また、施設整備費により場長官舎の外壁の張り替え工事を行った。

研究員の受け入れでは、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が、引き続き研究活動を継続している。

海外出張は、飯田が平成12年3月26日から31日まで、上記麻黄の研究事業によりモンゴルに赴き、モンゴル医科大学を中心にモンゴルにおけるマオウの状況についての情報収集を行った。

その他、要覧を改訂した。

業務成績

1. 種子交換

採 種	203種 (筑波試験場へ送付)
内 訳	野生植物 115種 標本植物 83種 温室植物 5種
受 入	45件 143種
分 譲	12件 15種

2. 薬用植物の自生地調査

伊豆半島各地の野生植物の植生調査、とくに今年度は南伊豆町走雲峡のシダ植物について、重点的に調査した。

研究業績

1. マオウの栽培に関する研究

筑波試験場より導入したマオウ苗の小株132本、大株44本を用い、増殖法を検討した。

4月28日(小株の一部は22日)に小株を1株2本、大株を1株1本、覆土10cmとして植え付けたところ、生存率は小株が18.2%、大株が15.9%と極めて悪かった。低生存率の原因として、覆土が厚かったこと及び植え付け時期が遅かったことなどが考えられた。

2. チンネベリーセンナの1年生植物の生長と成分

1年生植物の小葉の生産量及びセンノシド含量に及ぼす定植期並びに施肥量の影響を検討した。

定植日は5月1, 15, 29日及び6月12日に行い、施肥量は3水準で試験を行った。植物の生長及び小葉生産量は5月15日及び29日の定植日で良好であった。小葉生産量及びセンノシド含量に対する施肥量の明確な効果は確認できなかった。また、小葉の生産量における一次分枝の影響が大きいこと及び小葉のセンノシド含量は若い葉で高いことを明らかにした。

3. 沖縄産シナニッケイの品質について

沖縄県で栽培されたシナニッケイ *Cinnamomum cassia* Bl. の品質評価を行った。

主幹樹皮、枝樹皮、葉及び葉柄の灰分、酸不溶性灰分、乾燥減量、希エタノールエキス量、エーテルエキス量及び精油含量を測定した。精油成分として、クマリン、ケイヒアルコール、ケイヒ酸、ケイアルデヒド、オイゲノール、ケイヒアセテート及び総精油量を求めた。主幹樹皮の各成分量は中国市場品とおおむね同等であったが、市場品に比べ沖縄産は希エタノールエキス量及びケイヒアルコールが高く、ケイアルデヒド及び総精油量が低かった。

枝樹皮及び葉柄の成分組成は主幹樹皮に似ていた。

4. ケシのあへん採取法の検討

あへん採取におけるさく果の隔日切傷法（慣行法）と連日切傷法を比較した。

隔日切傷区と連日切傷区におけるあへん収量間には大きな差はみられなかった。連日切傷区では切傷2回目まで各株が均等にあへんを分泌したが、隔日切傷区で3～4回目まで分泌する株がある一方で、1～2回で分泌を停止する株もみられ、個体間差異が大きくあらわれた。あへんアルカロイド含量には両区の差はみられなかった。

5. クコの新系統の育成

ナガバクコ *Lycium barbarum* L. を父親に、クコ *L. chinense* Miller 伊豆在来種及び韓国4栽培種をそれぞれ母親にして人工交配を行い、総数449粒の種子（水沈した種子）を得た。今後育成及び選抜を進めて行く予定である。

和歌山薬用植物栽培試験場

場長事務取扱 三 瀬 勝 利

概 要

人事関係については、変更はなかった。

施設関係では、台風対策として庁舎南側の雨戸および雨樋の修繕を行った。また、老朽した網戸や庁舎内のドア等の取り替えを行った。当地では野焼きが禁止されたことにより、除草した草や剪定した樹木の枝などが山積み状態になっていたため、業者に廃棄処理を依頼した。12月には気象観測装置のデータ集積部分が故障し、約1ヶ月間の気象データの収集が出来なかった。本装置は設置4年を経過し

ているので修理とあわせて保守点検も行った。12年度予算で敷地南側にフェンス設置が認められた。

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、『サンショウ』の報告書案を作成した。平成11年12月の生薬分析シンポジウム、平成12年3月の薬学会ではともに『トウガラシ』をテーマとして研究報告を行った。

備品については、平成12年2月に乗用耕耘機を購入した。これにより圃場管理の能率が上がり、緑肥栽培による土作りが可能となった。

気象関係では、台風の被害はなく、幾分暖冬傾向が見られた。

業務成績

1. 種子（種苗）交換業務

採種	79種	（筑波試験場に送付）
導入	13件	23種
分譲	6件	30種

2. 指導業務

見学者は、年間で177名余り（28件）を数えた。県の生物同好会や小学校の社会科見学があり、スライドや実物を利用して2時間程度の講義を行った。また、和歌山県（県緑化センター、43名）や美里町（役場、45名）の依頼で3時間程度の講演および質問会を行った。

電話等（E-mailを含む）による、植物の利用（26件）、栽培（21件）に関する問合せに対応し、地区のイベントに際しては薬用植物（12種）の鉢植えを貸し出した。

和歌山県薬用植物調査研究委員の委嘱を受けて、研究会に参加した。わかやま地域産業総合支援機構支援会議幹事会幹事の委嘱を受けて、幹事会に参加した。生薬分析シンポジウムのプログラム事務局委員の委嘱を受け、委員会に参加した。

研究業績

1. 薬用植物栽培・品質評価指針に関する研究

県北部の有田川流域は有田みかんの産地であると共に、サンショウの生産地でもある。当地では、刺無種のブドウザンショウ（アサクラザンショウに似ているが豊産性）が栽培されており、栽培条件、管理等について現地での聞き取り調査を行った。また、種苗を入手し観察を行った。刺無種のサンショウは、接木によって繁殖させるが、この地方ではフユザンショウを台木に利用している場合が多かった。フユザンショウの台木は、サンショウの台木に比べ、根が深く地中に入ることから寿命が長く、連作が可能といわれている。従来、台木にはイヌザンショウを使用することが記載されているが、栽培地では経験的にフユザンショウ台木の優位性（特に耐寒に優れている）を認めている。（栽培指針 Part 9 原稿案を提出）

2. センナ葉軸について

先に『いわゆるダイエット茶』に含まれているものが、

センナ茎ではなく葉軸であることを明らかにしたが、実際の植物体での含有率を明らかにする目的で調査を行った。その結果、生育状況によって差があらわれるが、国内栽培品では平均して複葉の17%が葉軸であることを明らかにした。また、インド栽培品では平均14%であり、国内栽培品と差があることを明らかにした。

3. 市場品トウガラシについて

辛味トウガラシは、薬用および香辛料として古くから利用され、明治以降、地方品種が整理され主産地の形成が進み、1950年には輸出産地として高い地位を占めていた。しかし、その後の生産は減少し、現在では多くを中国からの輸入に頼っている。市場品のトウガラシ果実の表面は、つやのあるものと無いものがあり、色は暗赤色～暗黄赤色のものまで様々であった。また、辛味成分である総カプサイシン含量にも大きなバラツキが確認された。トウガラシの評価として、日本薬局方にはエーテルエキス含量の規定があるが、今回の結果、エーテルエキス含量と総カプサイシン含量の間には明確な相関は認められず、エーテルエキス含量よりも総カプサイシン含量を規定すべきであることが示唆された。(生薬分析シンポジウム、薬学会)

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

人事関係では、平成11年3月定年退職した行政職(二)職員関寅一郎技官に代わり、6月より非常勤職員の採用で対応している。平成12年2月22日筑波試験場において作業長会議が開催され、鍋木紘一作業長が出席し、栽培試験場の抱える問題点などについて討議された。

施設整備関係では、ガラス温室B棟(165.4m²)とそれに付随する準備室(45m²)の新築があり、平成11年7月30日に工事完了した。また、老朽化に伴い資料庫・車庫の外壁塗装工事、官舎の屋根瓦の葺き替え並びに外壁塗装工事、農具庫の壁面亀裂の補修工事を平成12年2月実施した。

備品として昭和62年購入のトラクターの性能劣化・安全対策のため平成12年5月更新した。

研究関係では薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験を実施し、「ヒキオコシ」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」などを実施した。

研究生の受け入れを行い、大阪大学薬学部の竹田経子氏が平成11年5月17日から21日まで、熱帯～暖温帯の薬用植物の管理・繁殖などに関する研修を実施した。

気象面では、梅雨の期間は6月2日から7月23日の52日

間で、総降雨量は802.0mmであった。台風の接近・通過は5個あり、内容は下記のとおりである。被害は樹木・栽培植物に見られただけで軽微であり、特に施設への被害はなかった。

7月26日	5号
最大瞬間風速 32.6m/s ・ 総降雨量 105.0mm	
8月2日	7号
最大瞬間風速 21.3m/s ・ 総降雨量 10.0mm	
9月14日	16号
最大瞬間風速 19.5m/s ・ 総降雨量 241.0mm	
9月16日	17号
最大瞬間風速 17.4m/s ・ 総降雨量 20.5mm	
9月23日～24日	18号
最大瞬間風速 33.3m/s ・ 総降雨量 65.5mm	

業務成績

1. 種子交換

採種	339種	(筑波試験場へ送付)
内訳	野生種	224種
	栽培種	115種
	露地	111種
	温室	4種
受入	26件	125種
分譲	32件	122種

2. 指導業務

見学者 45件 175名以上

問い合わせ件数は26件以上あり、内訳(重複あり)は種苗の入手法9、栽培法9、植物鑑定6、薬効・用法4、その他(地域振興、薬用植物の自生地、販売先など)7件であった。

研究業績

1. ケシの直接抽出法に関する研究

植物生長調整剤であるジベレリンと4-パラクロルフェノキシ酢酸(4-CPA剤)の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年産種子を、1月7日に播種した。肥料条件は総施肥量として窒素、燐酸、加里を成分量でそれぞれ4.68kg/10aを施用した。

開花期にジベレリンを10・50・100ppmと、4-CPA剤0.15%液剤の10・50・100倍希釈液を蕾・花・果実が濡れる程度に噴霧した。

2種の植物生長調整剤の植物体への形態・あへん収量・成分への明確な効果は認められなかった。

2. 薬用植物の品質評価法に関する研究

ヒキオコ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～9月で新梢が固まった部分の挿し穂を使用した場合、8月までの発根率は100%、9月では65%であった。なお、発根

率・発根状況は上部でよく、下部が悪かった。5月29日挿し、6月23日定植で肥料条件を基肥として堆肥2000kg・化学肥料(10-10-10)35kg/10a、条間80×株間50cmの場合、9月23日に収穫できた。収量は1株当たり生体重で479.2±124.0g、乾物重で115.7±31.2gで乾燥歩留まりは24.13%であった。10a当たりでは生体重で1198.0±310.0kg、乾物重で289.1±78.0kgの収量が予想された。収穫時の草高は144.9±4.0cm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、実際の栽培では不適當と思われた。風による、倒伏・折損などによる生育や収量への影響が大ききように思われた。気象条件によっては生育期間中の寡雨対策を考慮する必要があった。

3. 野生・未栽培種の栽培化に関する研究

アカネスイセンの栽培では、鱗茎は夏から徐々に生育し、晩秋にほぼ最大となった。生育期間中に剥離した外側の鱗茎に結晶が析出しているのが確認された。

4. マオウの栽培に関する研究

筑波試験場での保存株を砂壤土で終日日当たりのよい場所に、基肥として堆肥100kg・油粕10kg・苦土石灰10kg/a、条間70cm×株間40cmで、5月11日定植した。欠株が多数

生じ、全体で生存率は56%であった。生体重は8月～11月の期間ほぼ順調に増加し、11月～1月の期間は停止した。乾燥歩留まりは11月～1月の間、ほぼ30%であった。成分的には一部の季節を除けば、エフェドリンの局方値である0.7%を越え、継時的に増加傾向を示した。

4. 薬用植物資源の保存及び保護に関する研究

奄美群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、107科295種(内栽培種165種)を明らかにした。気象条件は群島北部に位置する名瀬市の場合、月別平均気温(1961年～1990年)は1月の最寒月で14.2℃、7月の最暖月で28.4℃、年平均気温22.4℃で、1896年からの過去最低気温は1901年の3.1℃で近年は暖冬傾向である。年間降水量は2870.7mmである。トカラ列島に生物分布の区分線である渡瀬線があり、この南に位置し、亜熱帯の環境に属しながら温帯的(本土的)植物や熱帯的植物で生育可能なものもかなり見られた。温帯的植物としては、イチョウ、クロマツ、モモ、ザクロ、スモモ、ミシマサイコなどがあり、熱帯的植物ではセイロンニッケイ、ベニノキ、パイア、クミスクチン、ムラサキオモト、ピンロウジュなどがあつた。